

Traitement de l'aspergillose invasive

Hatem BELLAJ

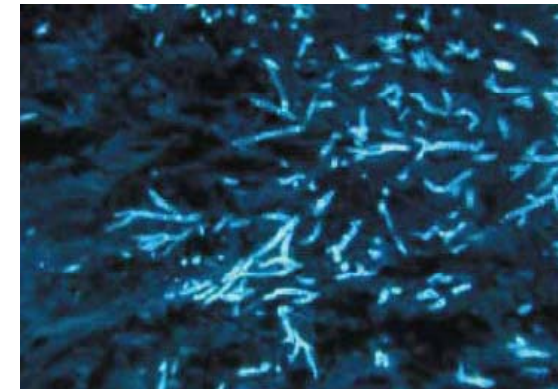
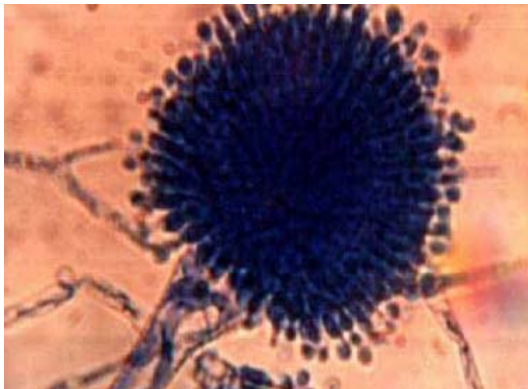
Service d'hématologie de Sfax

Collège des maladies infectieuses, 08/5/2009

Introduction

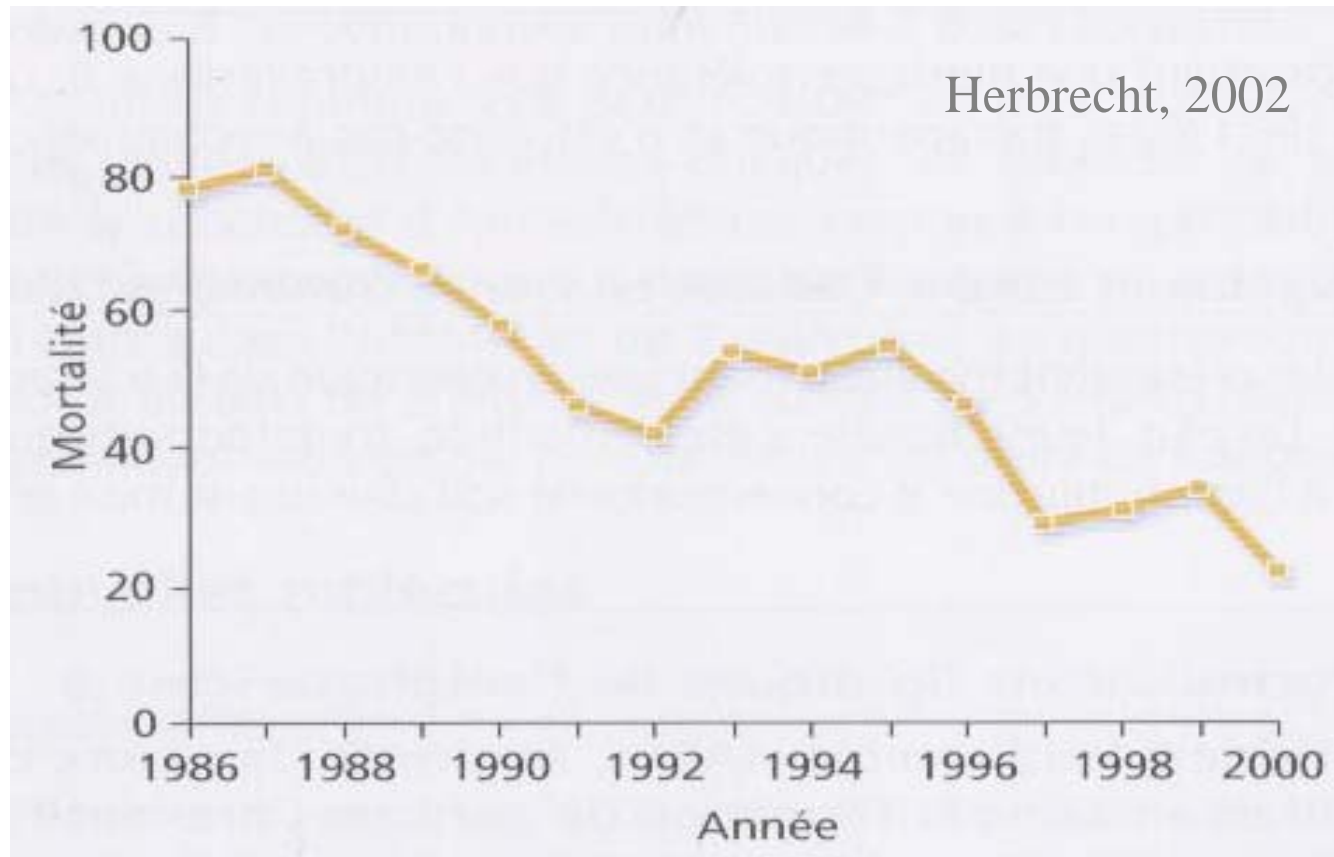
- **Incidence ↗** (intensification thérapeutique, greffe d'organe)
- **Complication grave** ⇒ mortalité élevée
- **Diagnostic difficile et souvent tardif**
- **Localisation pulmonaire plus fréquente** mais possibilité de dissémination

CID 2006



Aspergillose en onco-hématologie

Évolution du taux de la mortalité par aspergillose dans un service d'onco-hématologie



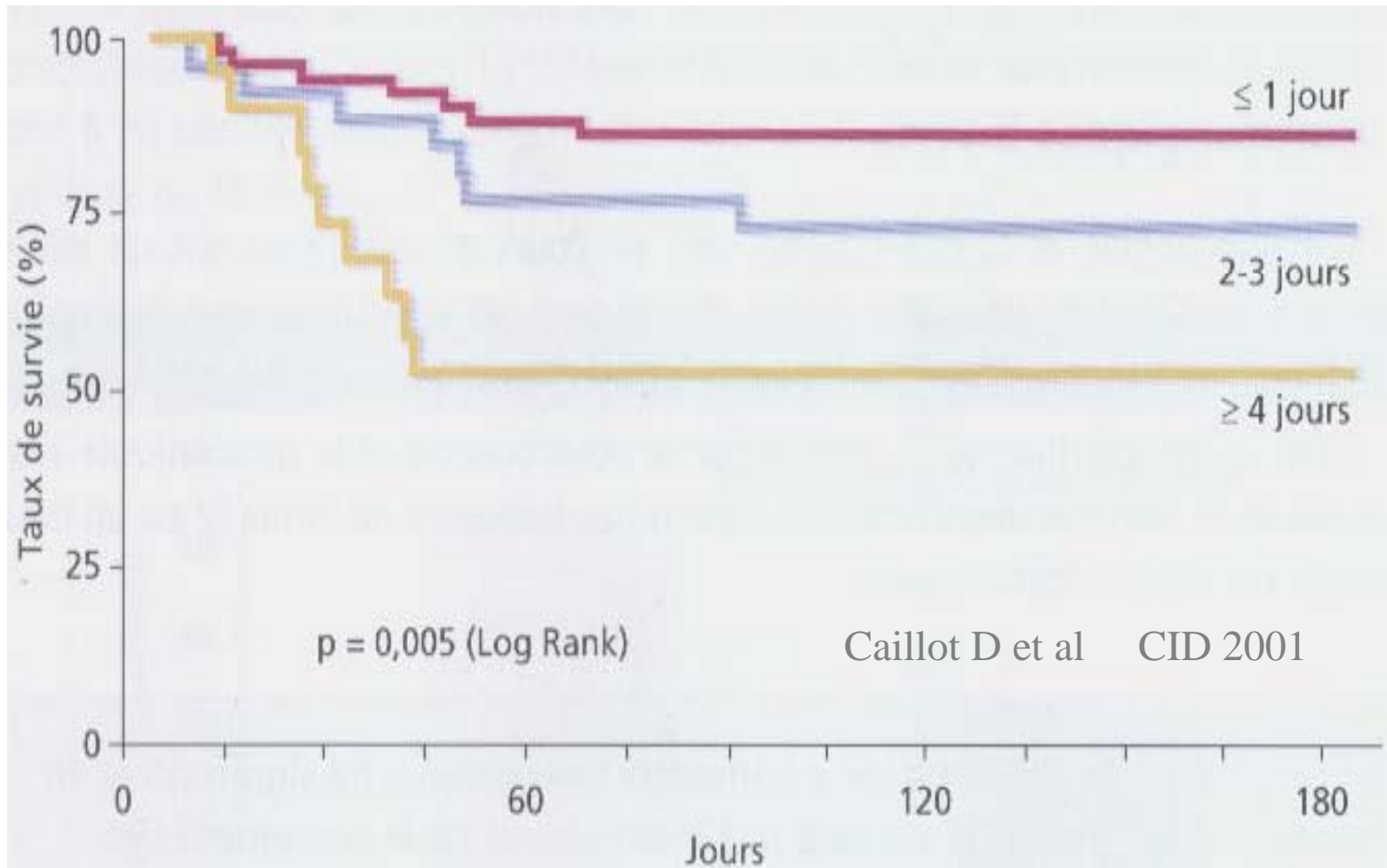
Aspergillose en onco-hématologie

L'amélioration du pronostic des aspergilloses invasives repose sur:

- la **précocité** du diagnostic
- les traitements antifongiques de plus en plus **efficaces**
- l'utilisation éventuelle d'une **approche** médicochirurgicale

Aspergillose en onco-hématologie

Importance de la précocité du diagnostic dans l'amélioration des taux de survie



Difficulté diagnostique

Problème de moyens

Clinique

Radiologie: TDM thoracique

Biologie: Antigénémie aspergillaire

Lavage bronchoalvéolaire

Biopsie

Problème de diagnostic

Applicabilité des **critères de l'EORTC**

Critères de l'EORTC

Critères liés à l'hôte

Critères microbiologiques

Critères cliniques majeurs ou mineurs

↳ **Aspergillose possible**
probable
prouvée

Critère liés à l'hôte

Neutropenia (<500 neutrophils/mm³ for >10 days)

Persistent fever for >96 h refractory to appropriate broad-spectrum antibacterial treatment in high-risk patients

Body temperature either >38°C or <36°C and any of the following predisposing conditions: prolonged neutropenia (>10 days) in previous 60 days, recent or current use of significant immunosuppressive agents in previous 30 days, proven or probable invasive fungal infection during previous episode of neutropenia, or coexistence of symptomatic AIDS

Signs and symptoms indicating graft-versus-host disease, particularly severe (grade ≥2) or chronic extensive disease

Prolonged (>3 weeks) use of corticosteroids in previous 60 days

Critères microbiologiques

Positive result of culture for mold (including *Aspergillus*, *Fusarium*, or *Scedosporium* species or Zygomycetes) or *Cryptococcus neoformans* or an endemic fungal pathogen^a from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples

Positive result of culture or findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold from sinus aspirate specimen

Positive findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold or *Cryptococcus* species from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples

Positive result for *Aspergillus* antigen in specimens of bronchoalveolar lavage fluid, CSF, or ≥2 blood samples

Positive result for cryptococcal antigen in blood sample^b

Positive findings of cytologic or direct microscopic examination for fungal elements in sterile body fluid samples (e.g., *Cryptococcus* species in CSF)

Positive result for *Histoplasma capsulatum* antigen in specimens [17]

Two positive results of culture of urine samples for yeasts in absence of urinary catheter

Candida casts in urine in absence of urinary catheter

Positive result of blood culture for *Candida* species

Sensible si répété et spécifique si confirmé

Critères cliniques

Lower respiratory tract infection

- | | |
|-------|--|
| Major | Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign, or cavity within area of consolidation ⁵ |
| Minor | Symptoms of lower respiratory tract infection (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea); physical finding of pleural rub; any new infiltrate not fulfilling major criterion; pleural effusion |

Sinonasal infection

- | | |
|-------|--|
| Major | Suggestive radiological evidence of invasive infection in sinuses (i.e., erosion of sinus walls or extension of infection to neighboring structures, extensive skull base destruction) |
| Minor | Upper respiratory symptoms (e.g., nasal discharge, stuffiness); nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis; periorbital swelling; maxillary tenderness; black necrotic lesions or perforation of hard palate |

CNS infection

- | | |
|-------|---|
| Major | Radiological evidence suggesting CNS infection (e.g., mastoiditis or other parameningeal foci, extradural empyema, intraparenchymal brain or spinal cord mass lesion) |
| Minor | Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis, and cranial nerve palsies); mental changes; meningeal irritation findings; abnormalities in CSF biochemistry and cell count (provided that CSF is negative for other pathogens by culture or microscopy and negative for malignant cells) |

Disseminated fungal infection

Papular or nodular skin lesions without any other explanation; intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis

Chronic disseminated candidiasis

Small, peripheral, targetlike abscesses (bull's-eye lesions) in liver and/or spleen demonstrated by CT, MRI, or ultrasound, as well as elevated serum alkaline phosphatase level; supporting microbiological criteria are not required for probable category

Candidemia

Clinical criteria are not required for probable candidemia; there is no definition for possible candidemia

Moyens thérapeutiques

moyens préventifs

- * Mesures de lutttes environnementales :
 - isolement
 - alimentation
 - travaux, climatisation, plantes et fleurs
- * Médicamenteuse :
 - fungizone en BDB, en aérosol
- * Eviter une antibiothérapie à large spectre inutile

ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES

Famille	Antifongiques systémiques	
<i>Polyènes</i>	Amphotéricine B Amphotéricine B liposomale Complexe lipidique d'amphotéricine B	Fungizone ^R Ambisome ^R Abelcet ^R
<i>Triazolés</i>	Fluconazole Voriconazole Itraconazole Posaconazole Isavuconazole ou albaconazole*	Triflucan ^R Vfend ^R Sporanox ^R Noxafil ^R
<i>Analogue nucléosidique</i>	5-fluorocytosine	Ancotil ^R
<i>Échinocandines</i>	Caspofungine Micafungine* Aminocandine*	Cancidas ^R
* En cours de développement		

Sensibilité aux antifongiques

	AmphotéricineB Fungizone ^R	Flucytosine Ancotil ^R	Fluconazole Triflucan ^R	Itraconazole sporanox ^R	Voriconazole Vfend ^R	Caspofungine Cancidas ^R
<i>Aspergillus fumigatus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>flavus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>terreus</i>	S	R	R	S	S	S

Amphotéricine B (Fungizone ®)

- **Ampho B : Référence**
- **Posologie: En IV (0,7 – 1,5 mg/kg/j)**
- **Taux de réponse: 14 à 83%**

Amphotéricine B (Fungizone ®)

Effets indésirables

- Réactions générales : fièvre, frissons, vomissements, hypotension
- Insuffisance rénale
- Hypokaliémie, acidose métabolique, hypomagnésémie
- Cytolyse hépatique
- Anémie, leucopénie, thrombopénie

Formulations lipidiques de l'Amphotéricine B

Ambisome® 3-5mg/kg/j

Abelcet® 5mg/kg/j

- **Avantages :**
 - ✓ Moins toxiques
 - ✓ Plus forte concentration au niveau du site infecté

- **Inconvénients :**
 - ✓ Coût ↗↗
 - ✓ Pas d'efficacité supérieure à la Fungizone®

Formulations lipidiques de l'Amphotéricine B

Indications (AMM)

Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Candida* ou à *Aspergillus* de l'adulte et l'enfant:

- **Ayant développé une insuffisance rénale sous AmphoB
(créat > 220 µmol/l; clairance créat < 25ml/mn)**

Ou

- **En cas d'altération préexistante de la fonction rénale
(mêmes critères).**

Itraconazole (Sporanox ®)

- **Gélules + ampoules IV**
- **Posologie :**
 - ✓ **Dose de charge: 600 mg/j X 48 heures**
 - ✓ **Puis 400 mg/j**
- **Taux de réponse: 39- 63%**

Itraconazole (Sporanox ®)

- **Inconvénients:**

- ✓ **Interactions médicamenteuses**

- ✓ **Variabilité d'absorption**

- ✓ **1/2 vie longue**

- **à éviter en 1^{ère} intention chez les neutropéniques et/ou les allogreffés de moelle**

- **Indications:**

- en relais per-os après 10-12 j d'amphoB en IV avec chevauchement (1 semaine)**

Voriconazole (Vfend ®)

- **Présentations :**
 - ✓ Comprimés 50 et 200mg
 - ✓ Ampoules 200mg
- **Posologie:**

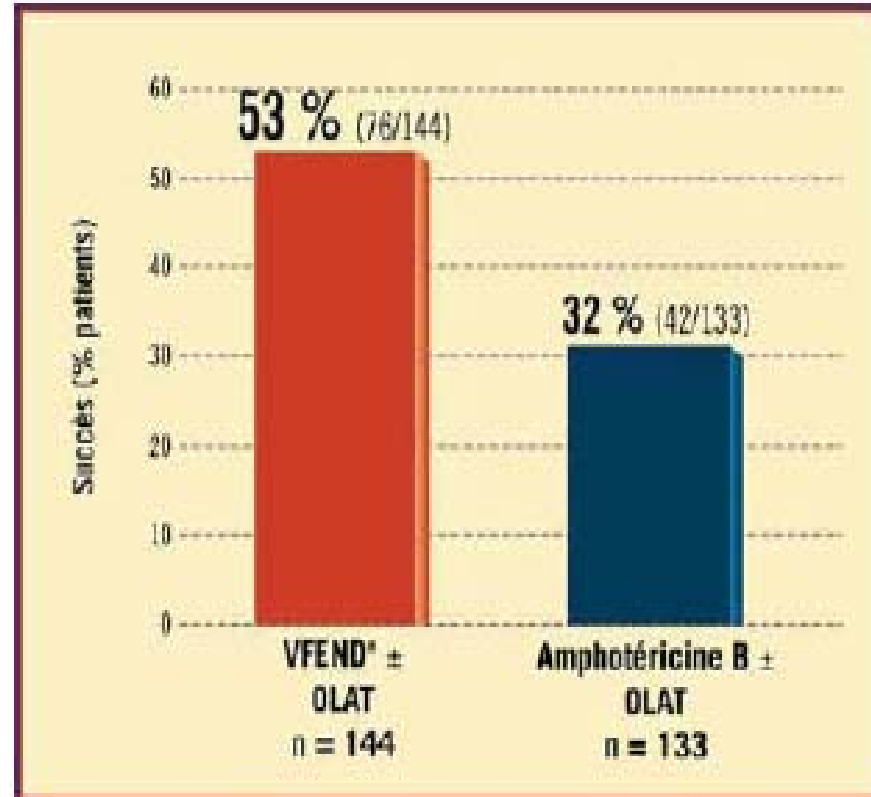
	Voie intraveineuse	Voie orale	
		Patients ≥ 40kg	Patients < 40kg
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6mg/kg /12H	400mg x 2/j	200mg x 2/j
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4mg/kg/12H	200mg x 2/j	100mg x 2/j

Voriconazole (Vfend ®)

- **En 2002 : AMM (France) dans le traitement de l'aspergillose invasive**
- **Biodisponibilité per-os: 96 %**
- **Bonne tolérance**
- **Effets secondaires rares: troubles visuels, hallucination éruption cutanée, troubles digestifs**

Voriconazole: aspergillose invasive

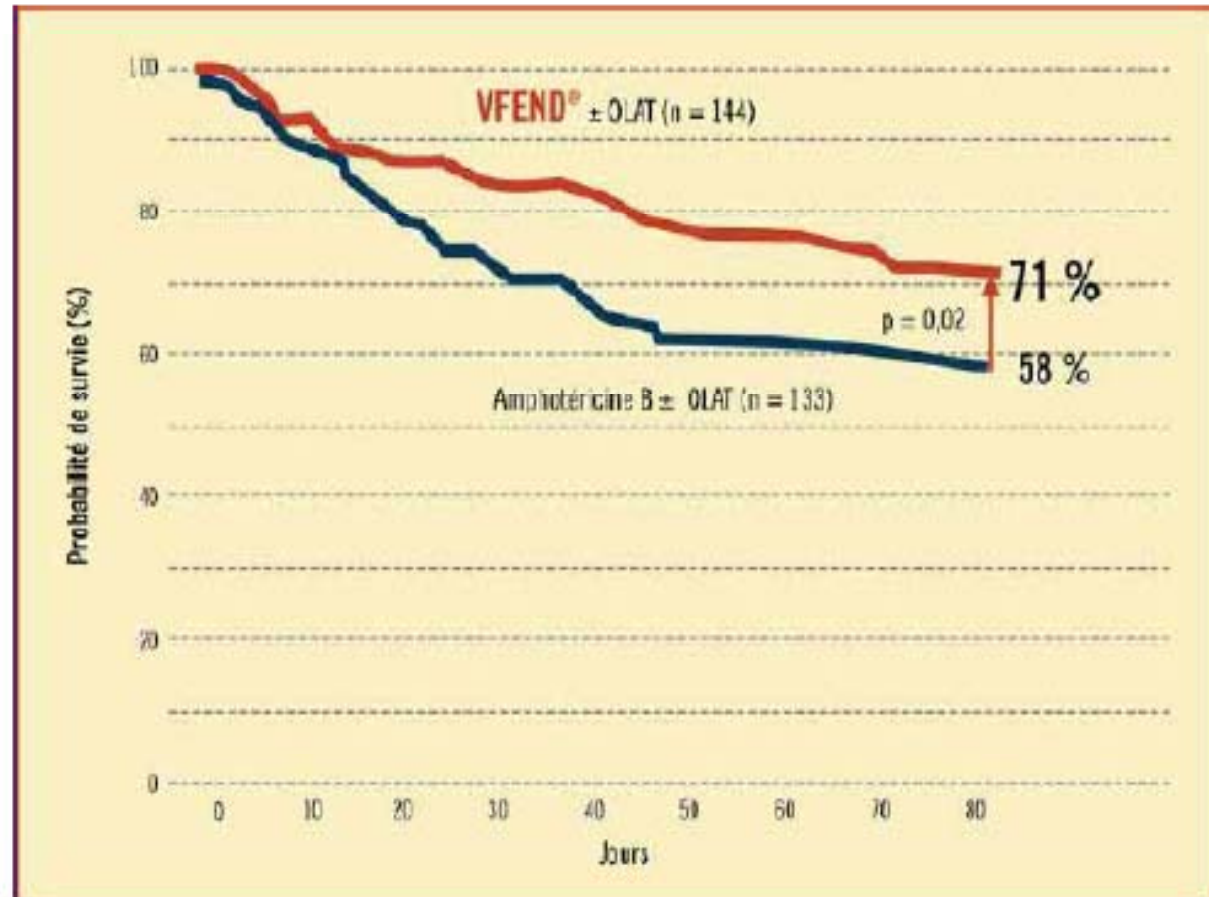
Taux de succès global
à la 12e semaine



Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002

Voriconazole: aspergillose invasive

Différence de survie statistiquement significative entre les 2 traitements (Amb B VS VFEND®)



Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002

Voriconazole (Vfend ®)

- **Supérieur en terme d'efficacité, de survie et de tolérance**
- **Avancée dans le traitement de 1^{ère} intention de l'aspergillose invasive**

Voriconazole (Vfend ®)

- **Inconvénients:**
 - ✓ **Cout élevé**
 - ✓ **Impact sur l'écologie fongique si traitement prolongé: émergence de mucormycoses**
 - ✓ **Le voriconazole n'est pas recommandé si:**
 - **Insuffisance rénale(IV)**
 - **Insuffisance hépatique sévère**

Posaconazole (Noxafil®)

- **Spectre large** : *Aspergillus*, tous les *Candida*, espèces *Fusarium*
- **Suspension buvable à 40mg/ml**
- **Vidal 2008** : infections fongiques suivantes chez l'adulte (en 2^{ème} intention) :
 - ✓ **Aspergillose invasive des adultes réfractaires** ou intolérants à l'amphoB ou à l'itraconazole.
 - ✓ **Prophylaxie des infections fongiques chez patients atteints de LAM et les greffés**
 - ✓ **fusariose, chromoblastomycose, coccidioïdomycose.....**

Posaconazole (Noxafil®)

- **Posologie: 400mg(10ml) X 2 /J**
- **Apport dans le ttt de sauvetage de l'aspergillose invasive:**

Walsh et al (Clin Infect Dis 2007;44(1):2-12) :

**107 patients réfractaires: réponse positive à la fin du ttt
chez 42% (45/107)**

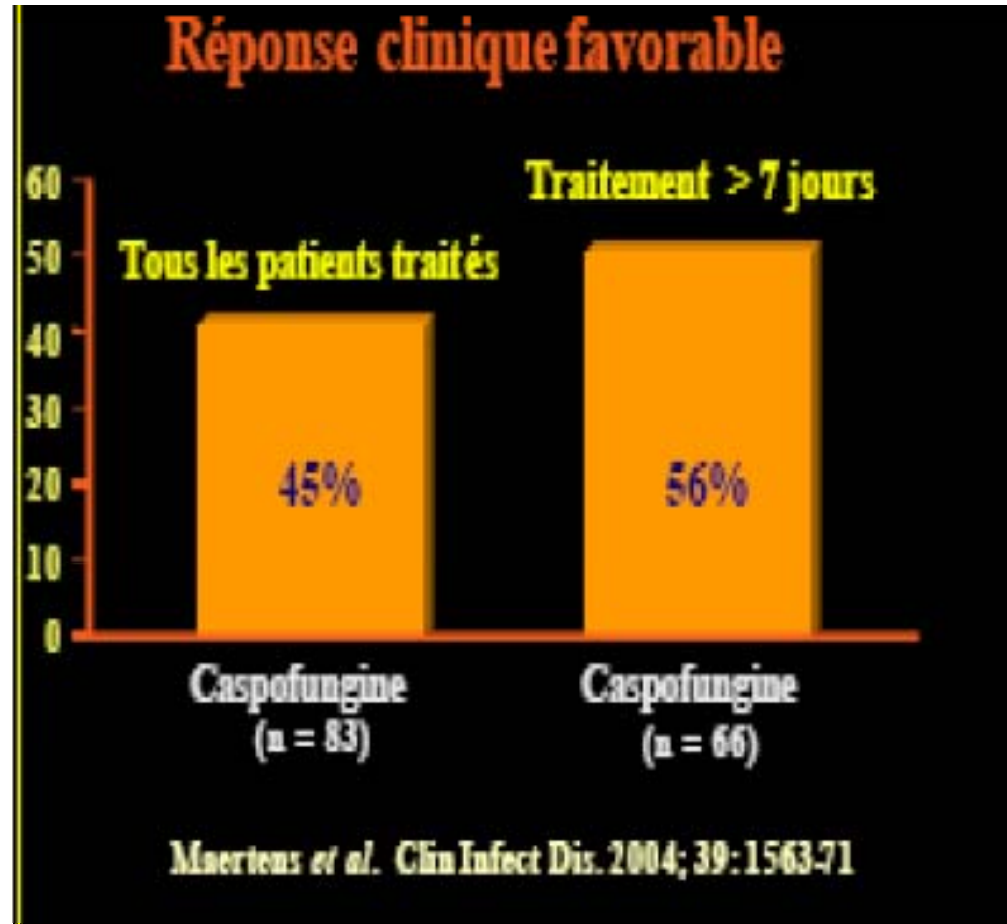
Echinocandines

Caspofungine (Cancidas ®)

- **Spectre large : *Aspergillus*, tous les *Candida*, *Pneumocystis jiroveci***
- **Indications (AMM en 2004) :**
 - ✓ **Candidoses invasives chez les patients adultes non neutropéniques**
 - ✓ **Aspergillose invasive des adultes **réfractaires** ou intolérants à l'amphoB , solutions lipidiques d' amphoB et/ou à l'itraconazole.**
 - ✓ **Traitement empirique des infections fongiques chez neutropéniques**
- **Posologie : 70mg(J1)**
puis 50mg/j

Caspofungine (Cancidas ®)

Réponse clinique favorable dans l'aspergillose réfractaire vs l'ampho B



Stratégies thérapeutiques au cours de l'aspergillose invasive

Traitement empirique

PNN<500 + Fièvre>38.5 sous AB à large spectre

- **Ampho B** :
gold standard
0.7 à 1 mg/kg/j jusqu'à sortie d'aplasie
- **Formulations lipidiques d'amphoB**
- **Caspofungine** :
si créat sg > 220 umol/l ou clear < 25 ml/min

Conférence de consensus française (SFAR, SPILF, SRLF) 2004

- **Traitement de 1^{ère} ligne: Voriconazole**
(Vfend ®)

– En IV

J1: Dose de charge 6mg/kg /12H

puis Dose d'entretien 4mg/kg/12H

– Relais per-os après 7 jours: 200mg x 2/j

Conférence de consensus française (SFAR, SPILF, SRLF) 2004

- **En 2^{ème} ligne:**
 - **Formulations lipidiques d'ampho B**
 - **Caspofungine**

Itraconazole ??

Guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2008*

- **En 1^{ème} ligne:**
Voriconazole en IV (J1 6mg/kg /12H puis 4mg/kg/12H)
ou VO (200mg x 2/j)
- **En 2^{ème} ligne:**
Formulations lipidiques d'ampho B
Caspofungine
Posaconazole

* Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60

Durée du traitement??

- **Conférence de consensus française 2004:**
 - **le ttt doit être poursuivi jusqu'à :**
 - **Guérison clinique, biologique et radiologique**
 - **Correction du ou des facteurs prédisposants**
 - **La réponse clinique au ttt nécessite 2 à 6 semaines**
 - **La réponse est considérée complète au terme de 10 à 12 semaines de ttt**
- **Guidelines IDSA 2008* :**
au minimum 6 à 12 semaines

Autres traitements

- **Chirurgie:**
 - En urgence, excision de lésions pulmonaires situées à proximité d'un gros vaisseau
 - Secondairement, en cas de lésion persistante circonscrite avant un nouveau traitement aplasiant
 - En cas de non réponse au traitement, à visée de diagnostic mycologique formel

- **G-CSF**

Comment améliorer le pronostic ?

- **Nouveaux antifongiques:** albaconazole, isavuconazole, aminocandine..
 - **Associations des antifongiques??**
 - Caspofungine + Voriconazole
 - Caspofungine + AmB liposomale
 - AmB liposomale + Voriconazole
- **Inconvénients:** cumul des toxicités, majoration des interactions médicamenteuses, risque d'antagonisme, coût élevé
- **Pas d'essais cliniques évaluant les associations en 1^{ère} ligne de ttt des aspergilloses invasives**
- ⇒ **Aucune recommandation**

Conclusion

- **Voriconazole: en 1^{ère} ligne**
- **Formulations lipidiques d'ampho B /Ampho B: alternative possible**
- **Caspofungine: patients réfractaires ou intolérants**
- **Itraconazole: uniquement en relais**