

33^{ème} Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie Infectieuse

9-10-11 Mai 2024 Hôtel Le Russelior

Hammanet

Traitement de l'aspergillose invasive

Pr Adnene Toumi

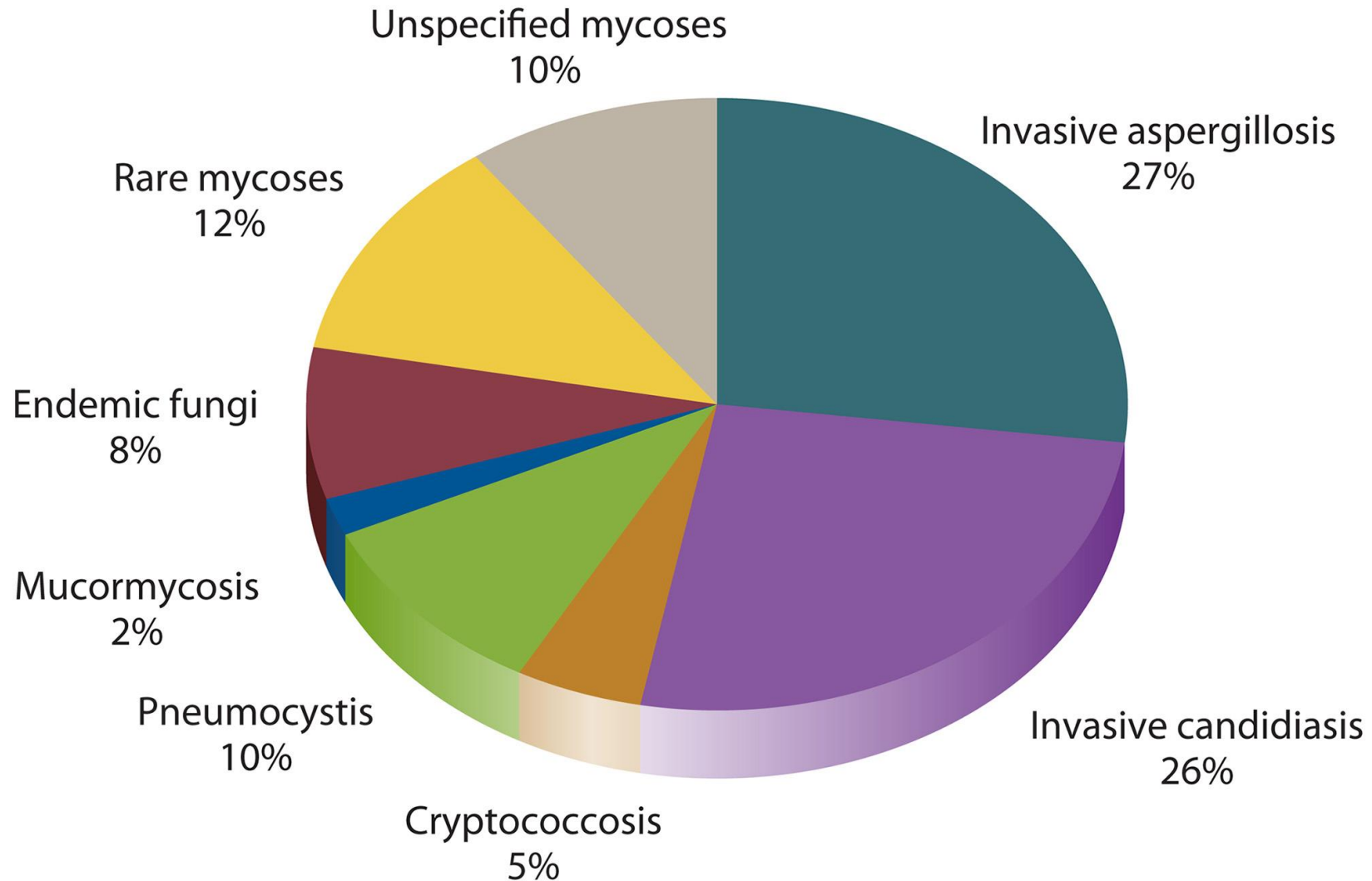
Service des Maladies Infectieuses – CHU Monastir



Introduction

- Aspergillose invasive : une des infections émergentes les plus graves chez le patient immunodéprimé
- Mortalité : 40 – 50% (leucémie)
- Coût économique direct : 4,6 billions USD par an (USA)
- Plusieurs recommandations
- Défis :
 - Disponibilité des molécules
 - Résistance aux azolés

Épidémiologie : coût



Direct health care cost of fungal diseases in the United States

Benedict, CID, 2018

Épidémiologie : facteurs de risque

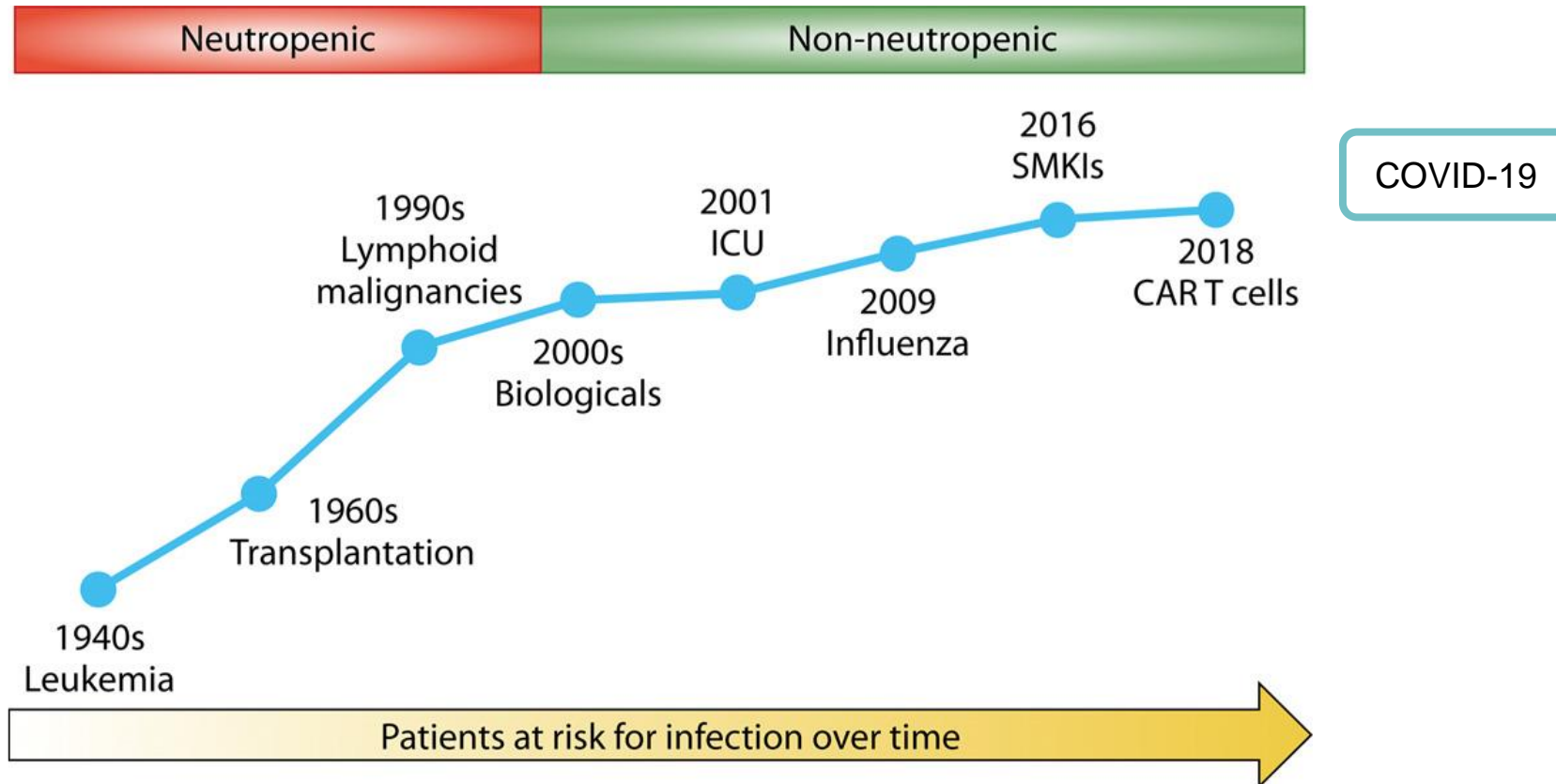
- Neutropénie +++
- Immunodépression :
 - TCSH
 - Greffe organes solides
 - Néoplasies, myélomes
 - SMD, leucémies
 - Immunosuppresseurs
 - Corticothérapie
 - Diabète, BPCO, USI
 - VIH
 - Influenzae, SARS-CoV-2

Lortholary, CMI, 2011

Cadena, Infect Dis Clin N Am, 2021

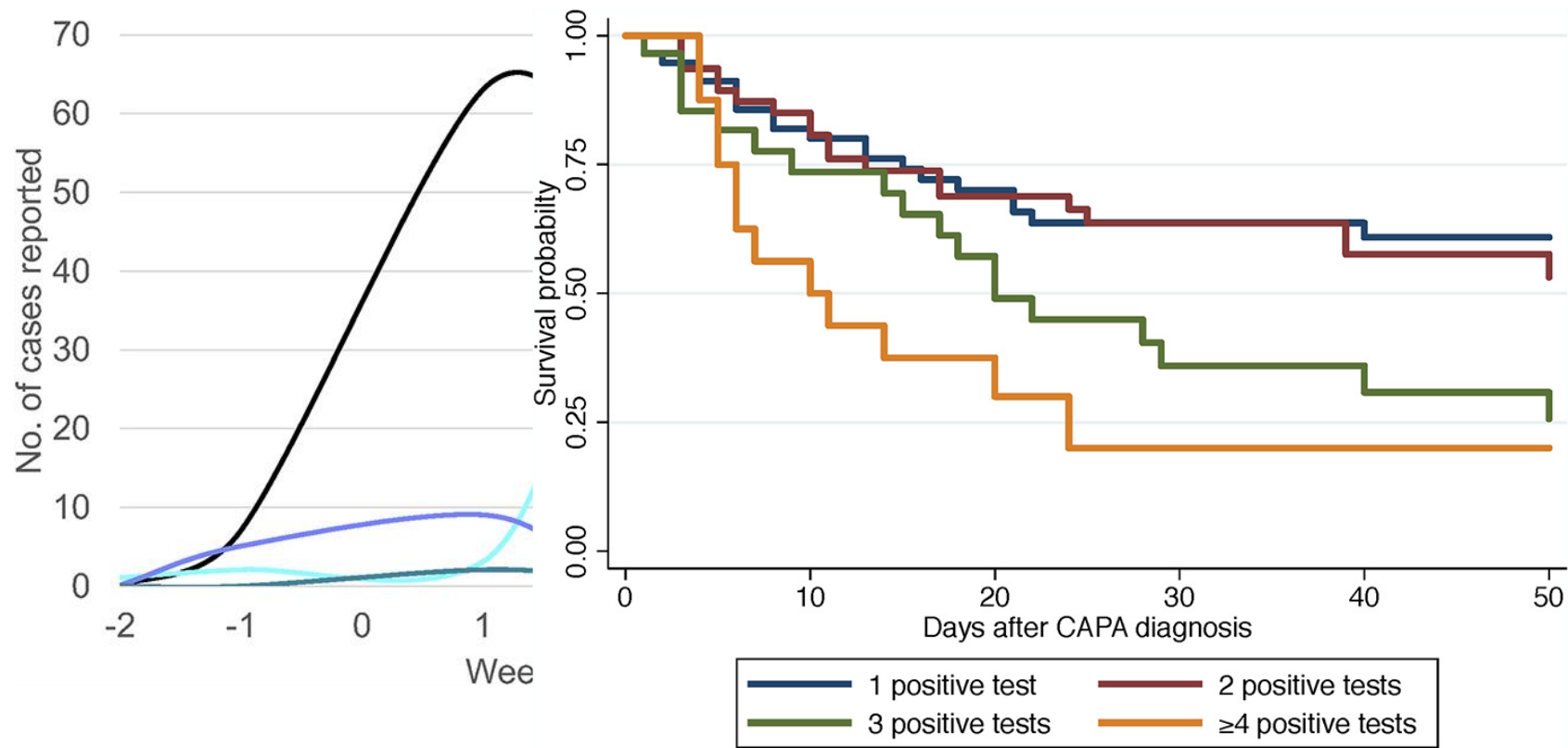
Risks factors/underlying diseases	n (%)
Acute leukaemia	136/393 (34.6)
Acute myeloid leukaemia	90/136 (66.2)
Acute lymphoid leukaemia	21/136 (15.4)
Myelodysplasia	9 (6.6)
Acute transformation	16 (11.8)
Allogeneic HSCT	84/393 (21.4)
Acute myeloid leukaemia	28 (33.3)
Acute lymphoid leukaemia	18 (21.4)
Myelodysplasia	4 (4.8)
Acute transformation	7 (8.3)
Lymphoma	13 (15.5)
Chronic lymphoid leukaemia	3 (3.6)
Multiple myeloma	5 (6.0)
Aplasia	3 (3.6)
Others	3 (3.6)
Chronic lymphoproliferative disorders	85/393 (21.6)
Lymphoma	42 (49.4)
Chronic lymphoid leukaemia	26 (30.6)
Multiple myeloma	13 (15.3)
Others	4 (4.7)
Solid organ transplantation	34/393 (8.7)
Heart	7 (20.1)
Lung	7 (20.1)
Liver	9 (26.5)
Kidney	11 (32.4)
Solid tumours	17/393 (4.3)
Broncho-pulmonary and others	6 (35.3)
Others	11 (64.7)
Systemic inflammatory diseases	18/393 (4.6)
Vasculitis	5 (27.8)
Inflammatory rheumatism	3 (16.7)
Glomerulonephritis	2 (11.1)
Others	8 (44.4)
Chronic respiratory diseases	9/393 (2.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (22.2)
Pulmonary fibrosis	4 (44.4)
Asthma	2 (22.2)
Others	1 (11.1)
None of the above risk factors	10/393 (2.5)

Épidémiologie : facteurs de risque



Covid-19 : CAPA

COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis, Fungemia, and Pneumocystosis in the Intensive Care Unit: a Retrospective Multicenter Observational Cohort during the First French Pandemic Wave

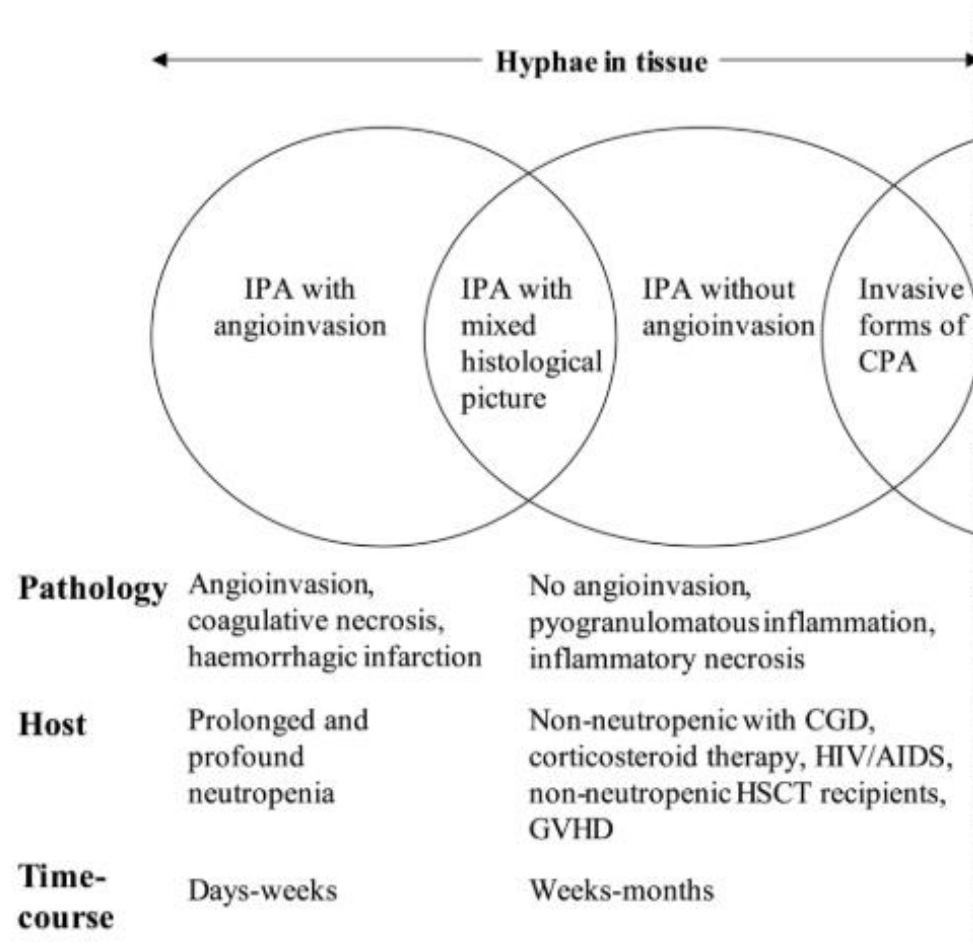


Formes cliniques

- **Formes non invasives**
 - Aspergillome
 - Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA)
 - Aspergillose Chronique
- **Formes invasives**
 - Aspergillose pulmonaire
 - Aspergillose extra-pulmonaire

Formes cliniques

- Neutropéniques vs non neutropéniques



Formes cliniques



Formes cliniques	ABPA	Aspergillome	Aspergillose Chronique	Aspergillose Invasive
Respiratoires Méthodes diagnostiques	Examen direct Cultures	Examen direct Cultures	Examen direct Cultures Ag GM	Examen direct Cultures Ag GM
Sanguins Durée d'évolution	IgE spécifiques IgE totales Sérologie	Sérologie	Sérologie Ag GM	B-D glucanes Ag GM PCR <i>Aspergillus</i>
	Mois - années		Semaines - mois	Jours - semaines

Objectifs du traitement

- Réduire l'immunodépression
 - Réduire la corticothérapie, les immunosuppresseurs, facteurs de croissance, transfusion de granulocytes, interféron G
- Entamer un traitement antifongique précocement
- Traitement efficace

Antifongiques

MOA		<i>C. auris</i>	<i>C. neoformans or gattii</i>	<i>T. asahii</i>	Aspergillus	Mucorales	<i>Scedosporium L. prolificans</i>	<i>Fusarium</i>
Ergosterol (membrane integrity)	Amphotericin	Active	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	Fluconazole	Inactive	Active	Active	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
Lanosterol 14- α -demethylase (ergosterol synthesis)	Voriconazole	Inactive	Active	Active	Active	Inactive	Active	Active
	Posaconazole	Inactive	Active	Active	Active	Active	Active	Active
	Isavuconazole	Inactive	Active	Active	Active	Active	Inactive	Active
B-1,3-D-glucan- synthase (cell wall synthesis)	Echinocandin	Active	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
	Rezafungin	Active	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
	Ibrexafungerp	Active	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
DHODH (pyrimidine synthesis)	Olorofim	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active	Inactive
Gwt1 (GPI-anchor proteins)	Fosmanogepix	Active	Active	Inactive	Active	Inactive	Active	Active

Activer Wind
Accédez aux para

Voriconazole

Voriconazole

- Historiquement : Amphotéricine B était le traitement de référence
- 2002 : étude de Herbrecht qui a démontré la supériorité du voriconazole
- Inhibiteur de la synthèse de l'ergostérol membranaire
- Traitement de 1^{ère} intention (AI)

VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

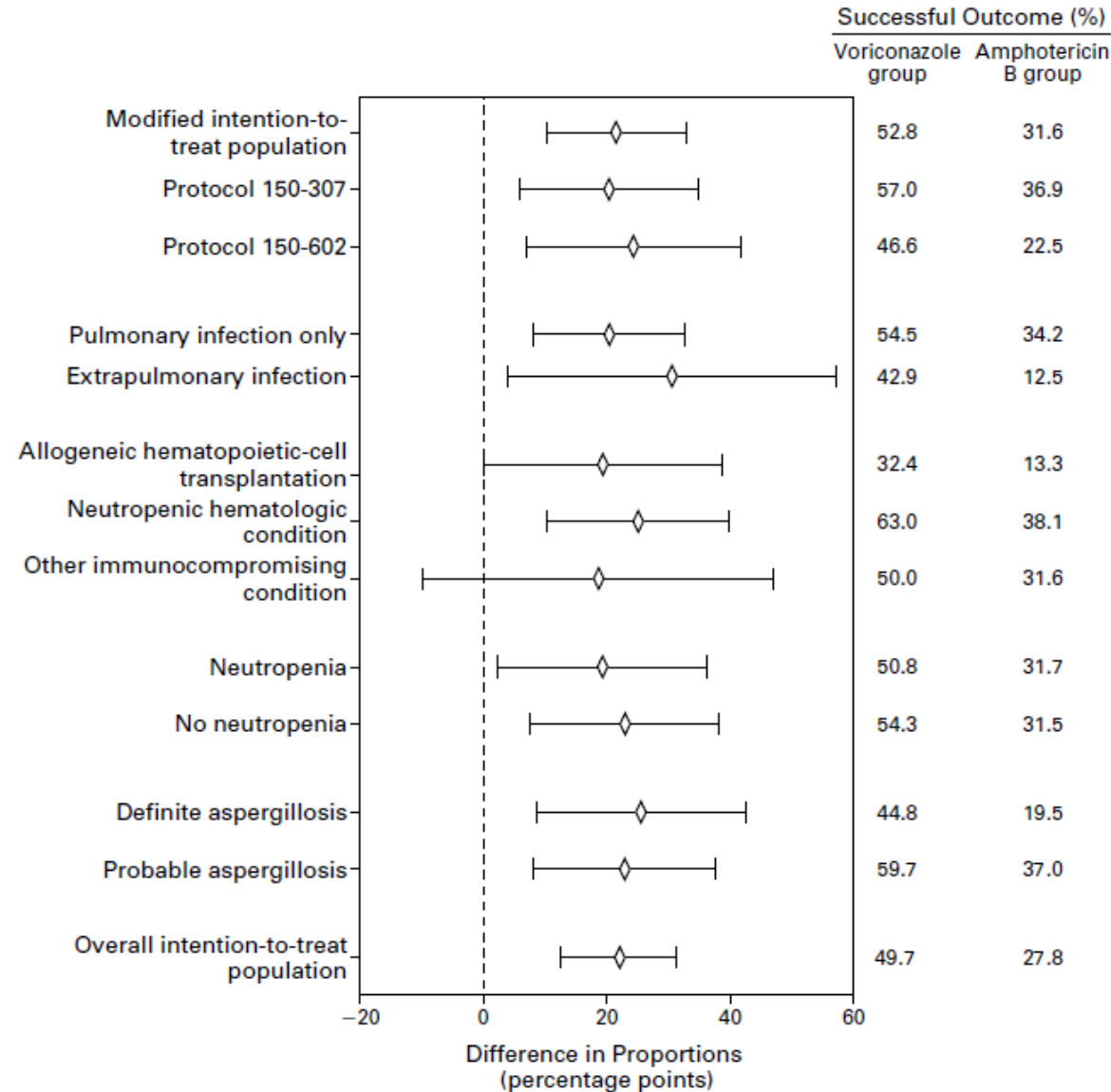
- Étude randomisée
- 144 patients VOR versus 133 patients AmB
- Posologie VOR : 6 mg/kg x2 /j J1 puis 4 mg/kg x2 /j

VARIABLE	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
	no. (%)	
Site of the infection		
Lung only	123 (85.4)	117 (88.0)
Sinus	8 (5.6)	7 (5.3)
Cerebral*	5 (3.5)	5 (3.8)
Disseminated†	4 (2.8)	1 (0.8)
Other	4 (2.8)	3 (2.3)
Level of certainty of the diagnosis of aspergillosis		
Definite‡	67 (46.5)	41 (30.8)
Probable	77 (53.5)	92 (69.2)
Initial evidence of aspergillosis§		
Positive finding on microscopy	56 (38.9)	46 (34.6)
Positive culture	84 (58.3)	65 (48.9)
Positive histologic examination	35 (24.3)	22 (16.5)
Halo or air-crescent sign only	46 (31.9)	49 (36.8)

RESPONSE	VORICONAZOLE GROUP (N=144)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=133)
	no. (%)	
Successful outcome*	76 (52.8)	42 (31.6)
Complete response	30 (20.8)	22 (16.5)
Partial response	46 (31.9)	20 (15.0)
Unsuccessful outcome	68 (47.2)	91 (68.4)
Stable disease	8 (5.6)	8 (6.0)
Failure of therapy	55 (38.2)	78 (58.6)
Indeterminate	5 (3.5)	5 (3.8)

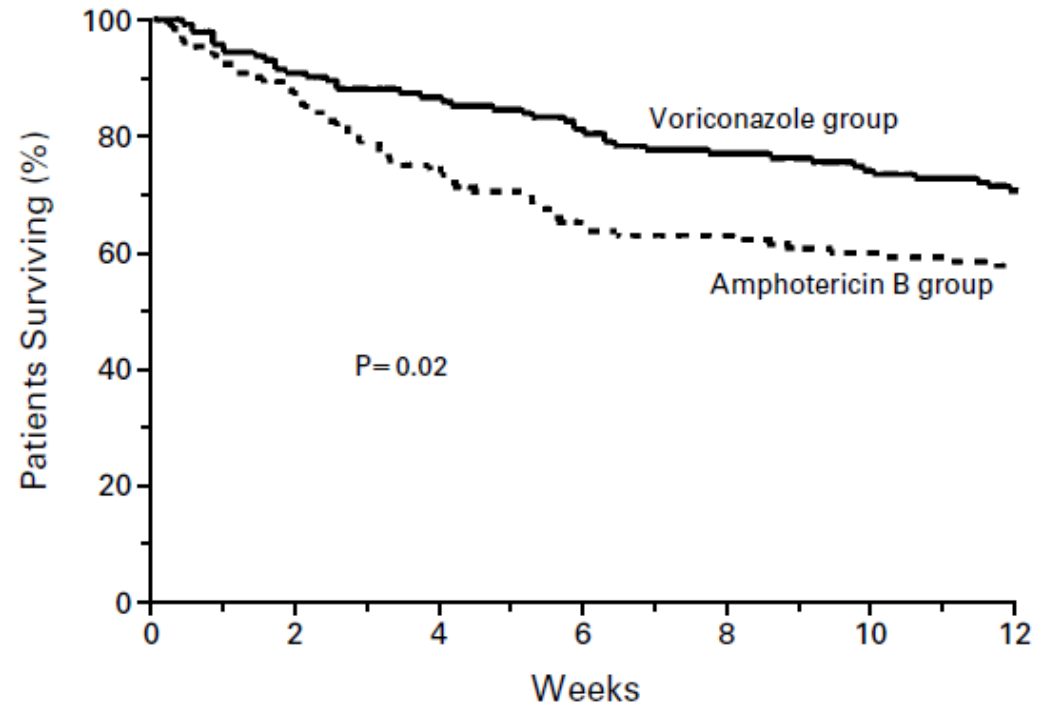
VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

Herbrecht NEJM 2002



VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

Herbrecht NEJM 2002



No. AT RISK

Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

Voriconazole

- Effets indésirables :
 - Hépatotoxicité
 - Troubles du rythme
 - EI neuropsychiatriques
- Interactions médicamenteuses
- Nécessité d'un suivi thérapeutique pharmacologique

Isavuconazole

Isavuconazole

- Triazolé à large spectre
- Prodrogue plus soluble dans l'eau facilitant les perfusions intraveineuses
- Moins néphrotoxique
- Excellente biodisponibilité : voie orale
- Approuvée par FDA depuis 2015

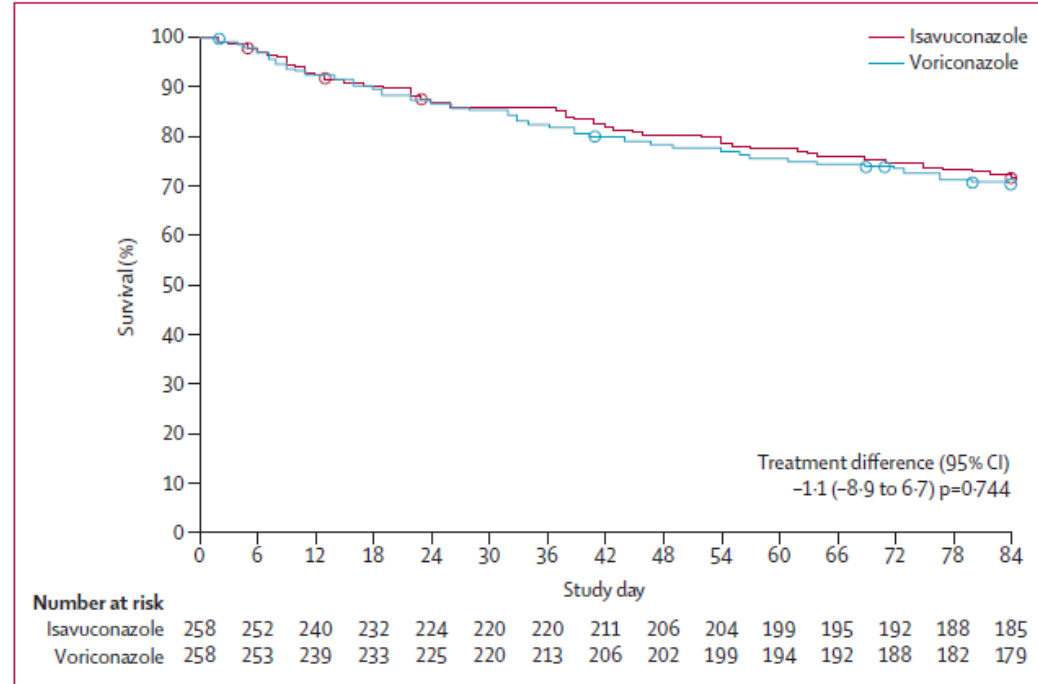
Isavuconazole

- Activité in vitro au moins équivalente au voriconazole
- PK/PD plus favorable

Hyaline molds				
<i>Aspergillus fumigatus</i> (16, 27, 28)	Isavuconazole	≤0.03->16	0.5	1
	Voriconazole	0.125->16	0.5	0.5
	Posaconazole	≤0.03->16	0.125-0.25	0.25-0.5
<i>Aspergillus flavus</i> (16, 27)	Isavuconazole	0.25-16	0.5-2	1-16
	Voriconazole	0.125- 4	0.5-1	0.5-2
	Posaconazole	0.125-2	0.125-0.25	0.5
<i>Aspergillus niger</i> (16, 27)	Isavuconazole	0.25->16	0.5-2	2-4
	Voriconazole	0.125-4	0.25-2	1-2
	Posaconazole	0.125-2	0.25-0.5	0.5-1
<i>Aspergillus terreus</i> (16, 27)	Isavuconazole	0.125->16	0.5-1	0.5-4
	Voriconazole	0.125-4	0.25-1	0.5-2
	Posaconazole	0.06-1	0.125-0.25	0.5
<i>Aspergillus lentulus</i> (28, 37, 38)	Isavuconazole	0.25-8	2	4
	Voriconazole	0.25->16	2	4
	Posaconazole	0.06-1	0.125	1
<i>Aspergillus udagawae</i> (28, 37, 38)	Isavuconazole	1-8		
	Voriconazole	2->16		
	Posaconazole	0.125->16		
<i>Aspergillus calidoustus</i> (39)	Isavuconazole	0.5->16	2	4
	Voriconazole	2-16	4	8
	Posaconazole	4->16	≥16	≥16

Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

- Étude randomisée, double aveugle, phase 3
- VOR : 6 mg/kg x2 /j J1 puis 4 mg/kg x2 /j ou 200 mgx2/j PO / ISA : 200 mg x 3/j J1 J2 puis 200 mg/j IV ou PO
- 258 patients dans chaque bras



Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Maertens, Lancet, 2015

Bon profil de tolérance

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n=259)	p value
Overall	247 (96%)	255 (98%)	0.122
Gastrointestinal disorders	174 (68%)	180 (69%)	0.705
Infections and infestations	152 (59%)	158 (61%)	0.719
General disorders and administrative site conditions	148 (58%)	144 (56%)	0.658
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	143 (56%)	147 (57%)	0.859
Metabolism and nutrition disorders	108 (42%)	121 (47%)	0.289
Nervous system disorders	95 (37%)	89 (34%)	0.582
Skin and subcutaneous tissue disorders*	86 (33%)	110 (42%)	0.037¶
Investigations (abnormal laboratory tests)	85 (33%)	96 (37%)	0.357
Blood and lymphatic system disorders	77 (30%)	82 (32%)	0.703
Psychiatric disorders†	70 (27%)	86 (33%)	0.151
Musculoskeletal and connective tissue disorders	69 (27%)	77 (30%)	0.495
Vascular disorders	67 (26%)	77 (30%)	0.378
Renal and urinary disorders	55 (21%)	58 (22%)	0.832
Cardiac disorders	43 (17%)	57 (22%)	0.148
Eye disorders‡	39 (15%)	69 (27%)	0.002¶
Injury, poisoning, and procedural complications	33 (13%)	39 (15%)	0.526
Hepatobiliary disorders§	23 (9%)	42 (16%)	0.016¶
Immune system disorders	20 (8%)	25 (10%)	0.533
Neoplasms benign, malignant and unspecified	19 (7%)	31 (12%)	0.101
Ear and labyrinth disorders	14 (5%)	13 (5%)	0.846
Reproductive system and breast disorders	8 (3%)	13 (5%)	0.373
Endocrine disorders	5 (2%)	3 (1%)	0.503



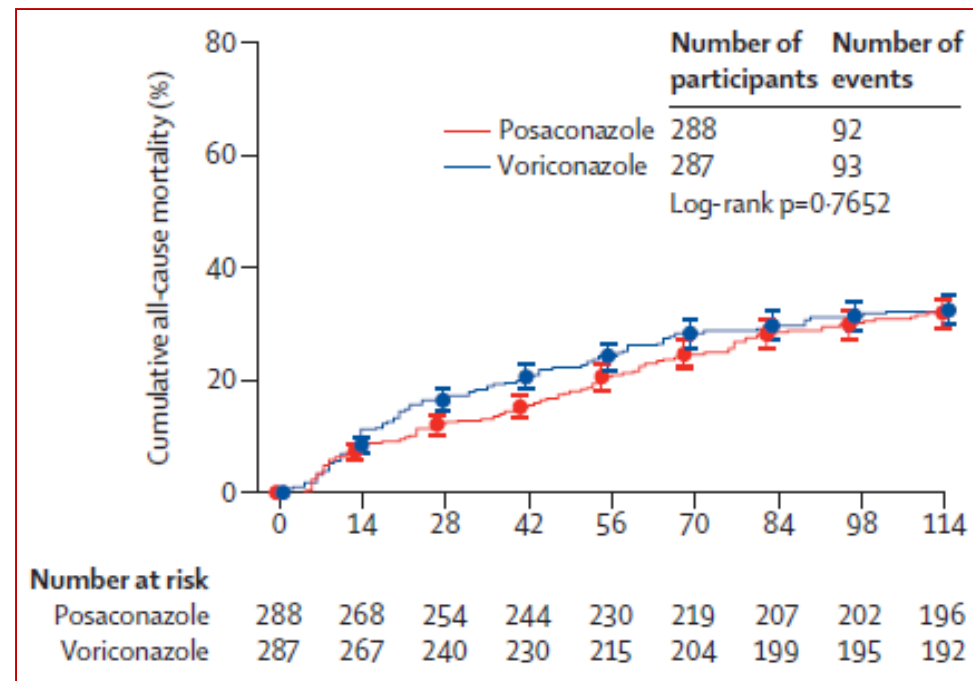
Posaconazole

Posaconazole

- Triazolé à large spectre
- Disponible par voie IV ou PO
- Indiqué en prophylaxie chez les patients transplantés de cellules souches (HSCT)
- Approuvé en dernier recours (sauvetage)
- Place en traitement curatif ?

Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial

- Étude randomisée, double aveugle, phase 3
- POS : 300 mg x 2/j J1 puis 300 mg/j (IV ou PO)
- VOR : 6 mg/kg x2 /j J1 puis 4 mg/kg x2 /j ou 200 mgx2/j
- 2013-2019 : 653 patients (288 P vs 287 V)
- Mortalité J42 :
 - 19 % POS
 - 19 % VOR
- Non infériorité



Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial

- Bonne tolérance

	Posaconazole group (n=288)	Voriconazole group (n=287)	Treatment difference (95% CI)*
Participants with treatment-emergent adverse events	281 (98%)	280 (98%)	0.0% (-2.8 to 2.8)
Serious	178 (62%)	172 (60%)	1.9% (-6.1 to 9.8)
Deaths	86 (30%)	87 (30%)	-0.5% (-7.9 to 7.0)
Leading to discontinuation of study drug	93 (32%)	102 (36%)	-3.2% (-11.0 to 4.5)
Participants with treatment-related adverse events	86 (30%)	115 (40%)	-10.2% (-17.9 to -2.4)
Serious	16 (6%)	20 (7%)	-1.4% (-5.6 to 2.7)
Deaths	0	3 (1%)	-1.0% (-3.0 to 0.3)
Leading to discontinuation of study drug	18 (6%)	28 (10%)	-3.5% (-8.1 to 1.0)

Posaconazole

- Bonne diffusion tissulaire : poumon, foie, rein, cœur
- EI :
 - Allongement QT
 - Hépatotoxicité
- Interactions médicamenteuses (CYP3A4)
- Suivi thérapeutique pharmacologique

Polyènes

Polyènes

- AmB longtemps le seul traitement des AI
- Le VOR et la toxicité ont limité son utilisation
- L'AmBL moins toxiques peuvent être une alternative si les azolés ne sont pas utilisés

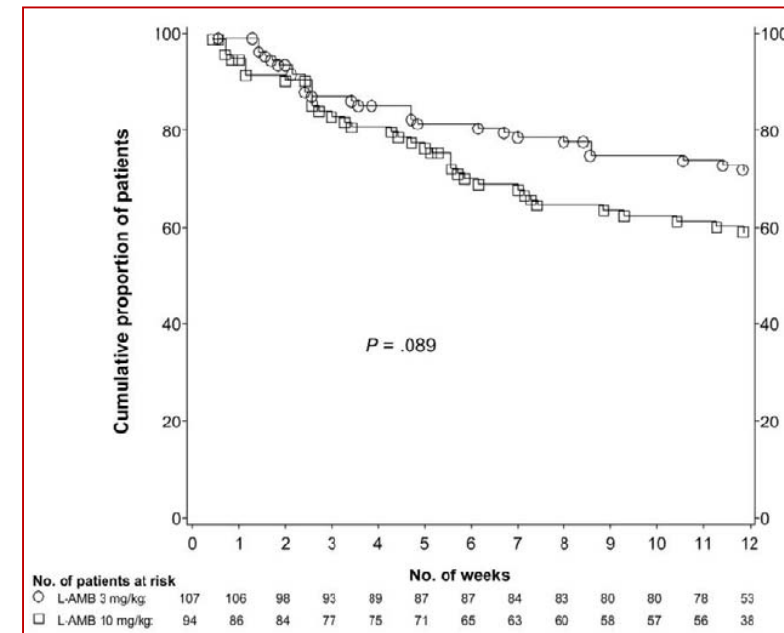
Cadena, Infect Dis Clin N Am, 2021

A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Amphotericin B Colloidal Dispersion versus Amphotericin B for Treatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients

Bowden CID 2002

Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection: A Randomized Trial Comparing a High-Loading Dose Regimen with Standard Dosing (AmBiLoad Trial)

- Étude randomisée, double aveugle
- Amb Lip : 3 mg/kg/j Vs 10 mg/kg/j x 14 j
- Puis poursuite par 3 mg/kg/j
- 201 patients (93% hématologie, 73% neutropéniques)
- Meilleure survie faibles doses
- Plus EI doses élevés



Échinocandines

Échinocandines

- Bonne tolérance (insuffisance rénale)
- Peu d'interactions médicamenteuses
- Peu efficaces (30 – 40%)
- Pas en 1^{ère} intention
- Proposé en sauvetage
- En association à d'autres molécules

An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients

C. Viscoli^{1*}, R. Herbrecht², H. Akan³, L. Baila⁴, A. Sonet⁵, A. Gallamini⁶, A. Giagounidis⁷,
O. Marchetti⁸, R. Martino⁹, L. Meert⁴, M. Paesmans¹⁰, L. Ameye¹⁰, M. Shivaprakash¹¹,
A. J. Ullmann¹² and J. Maertens¹³ on behalf of the Infectious Disease Group of the EORTC†

Table 2. Response to treatment at EOT in the MITT population

Response	MITT population (N=61)	
	<i>n</i>	% (95% CI)
Complete	1	2 (0–9)
Partial	19	31 (20–44)
Stable disease	9	15 (7–26)
Disease progression	31	51 (38–64)
Not evaluable ^a	1	2 (0–9)

^aPatient refused treatment.

Combinaisons

Combinaisons ?

- Il n'a pas été prouvé que les associations sont supérieures à la monothérapie
- Les associations ne sont proposés qu'en traitement de sauvetage en cas d'échec
- Pas de consensus sur les molécules à associer
- Une seule étude comparant VOR vs VOR + anidulafungine

Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial

Kieren A Marr, Haran T Schlamm, Raoul Herbrecht, Scott T Rottinghaus, Eric J Bow, Oliver A Cornely, Werner J Heinz, Shyla Jagannatha, Liang Piu Koh, Dimitrios P Kontoyiannis, Dong-Gun Lee, Marcio Nucci, Peter G Pappas, Monica A Slavin, Flavio Queiroz-Telles, Dominik Selleslag, Thomas J Walsh, John R Wingard, Johan A Maertens

- Étude randomisée, double aveugle, 277 patients
- Mortalité à S6
- VOR + anidulafungine ou placebo
- Mortalité S6 ($p = 0,087$) :
 - 19,3% association
 - 27,5% monothérapie
- Différence significative dans un seul groupe : diagnostic confirmé imagerie et GM positif ($p = 0,037$)
- Insuffisant pour valider la place de l'association

Recommendations

AI (IDSA 2016)

	Traitement	Commentaires
Pulmonaire : 1^{ère} ligne	<p>VORICONAZOLE</p> <p>Adulte 6 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p> <p>Enfant (2 - 14 ans et < 50 kg) 9 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 8 mg/kg x 2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p>	Pas de bithérapies ni d'échinocandines dans le traitement de première intention.
Alternative	<p>ISAVUCONAZOLE 200 mg x 3/j IV à J1, J2 puis 200 mg/j Relais PO : 200 mg/j</p> <p>AMPHOTERICINE B liposomale 3 – 5 mg/kg/j</p>	
Sauvetage	<p>AmB Liposomale</p> <p>Caspofungine</p> <p>Posaconazole</p>	
Endophtalmie	<p>VORICONAZOLE ET AMPHOTERICINE B désoxycholate intra- vitréen</p>	Avis spécialisé

AI pulmonaire (ESCMID 2017)

Population	Intention	Intervention	SoR
1] Neutropenia (non-allo HSCT recipients)	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A
2] Allo-HSCT (during neutropenia)		Voriconazole 2× 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A
3] Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients		L-AmB 3 mg/kg	B
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C
Pas de supériorité de la combinaison			
Nécessité du monitoring			
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C
		Micafungin 100 mg	C
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D
		Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D
		Other combinations	D

AI extrapulmonaire (ESCMID 2017)

Population	Intention	Intervention	SoR
Suspected or proven IA of the central nervous system	To increase response and survival rate	Surgical debridement, if surgically possible	A
		Voriconazole	A
		Posaconazole	D
		Itraconazole	D
		Lipid formulations of AmB	B
		cAmB	D
		Echinocandins	D
Patients with clinical suspicion of or proven invasive sinus aspergillosis Patients with invasive sinus aspergillosis (all levels of certainty: suspected through proven)	To cure	Surgery	A
		Local antifungal therapy	C
		Voriconazole	A
		L-AmB	A
		Posaconazole, itraconazole, echinocandins	C

ECIL-6 (infections fongiques / leucémies et transplantation de cellules souches hématopoïétiques)

Table 7. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole ^a + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

^aMonitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

Transplantation d'organes solides

Molécules	Doses	Commebtaires
Voriconazole	6 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4 mg/kg x 2/j à 1h des repas	Monitoring Ajustement
Isavuconazole	200 mg x 3/j IV à J1, J2 puis 200 mg/j Relais PO : 200 mg/j	Monitoring Ajustement
Amb Lip	3-5 mg/kg/j IV	Monitoring / EI
Amb LC	5 mg/kg/j IV	Monitoring / EI
Anidulafungine	200 mg IV J1 Puis 100 mg/j	En sauvetage
Caspofungine	70 mg IV J1 Puis 50 mg/j	En sauvetage Combinaison ?
Posaconazole	300 mg x 2 / j J1 puis 300 mg/j	Monitoring Ajustement

SPILF 2021

	Traitement	Commentaires
<p>Pulmonaire : 1^{ère} ligne</p> <p>(sauf en cas de prophylaxie par azolés ou de résistance in vitro avérée aux azolés)</p>	<p>VORICONAZOLE</p> <p>Adulte 6 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p> <p>Enfant (2 - 14 ans et < 50 kg) 9 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 8 mg/kg x 2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p>	<p>Pas de bithérapies ni d'échinocandines dans le traitement de première intention.</p>
<p>Alternative chez l'adulte en hématologie</p>	<p>ISAVUCONAZOLE</p> <p>200 mg x 3/j IV à J1, J2 puis 200 mg/j Relais PO : 200 mg/j</p>	
<p>Alternative ou en 1^{ère} ligne si prophylaxie par azolés ou en cas de résistance in vitro avérée aux azolés</p>	<p>AMPHOTERICINE B liposomale</p> <p>3 mg/kg/j</p>	
<p>Système nerveux central : 1^{ère} ligne</p> <p>(sauf en cas de prophylaxie par azolés ou de résistance in vitro avérée aux azolés)</p>	<p>VORICONAZOLE</p>	
<p>Alternative si prophylaxie par azolés ou en cas de résistance in vitro avérée aux azolés</p>	<p>AMPHOTERICINE B liposomale</p> <p>3 mg/kg/j</p>	
<p>Endophtalmie</p>	<p>VORICONAZOLE IV/PO ET AMPHOTERICINE B désoxycholate intra-vitréen</p>	

SPILF 2021

	Traitement	Commentaires
2 ^{ème} ligne = sauvetage	<p>AMPHOTERICINE B liposomale 3 mg/kg/j IV</p> <p>Si non utilisé en 1^{ère} ligne</p> <p>VORICONAZOLE Adulte 6 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p> <p>Enfant (2 - 14 ans et < 50 kg) 9 mg/kg x 2/j IV à J1 puis 8 mg/kg x 2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j à 1h des repas</p> <p>Ou VORICONAZOLE ou ISAVUCONAZOLE + ECHINOCANDINE</p>	<p>Dosage du résiduel entre J2 et J5 et après relais par voie orale Objectifs : 1-5 mg/L</p>

Précautions

Azols : prise par rapport au repas

	Horaire de prise par rapport aux repas
Fluconazole	Indifférent
Itraconazole Gélule	Avec un repas gras ou coca
Itraconazole Solution	A jeun : 2H avant ou après un repas
Voriconazole	A jeun : 2H avant ou après un repas
Posaconazole sirop	Avec un repas gras
Posaconazole cp	Indifférent
Isavuconazole	Indifférent

Active W
à l'adresse suivante

Suivi Thérapeutique pharmacologique

Gestion des interactions médicamenteuses

En développement

Olorofim

- Agent d'une nouvelle classe : Orotomides
- Inhibe l'enzyme dihydroorotate dehydrogenase
- Bonne activité anti-*Aspergillus*
- Par voie orale
- Résultats encourageants avec peu EI

Review

Review of the Novel Investigational Antifungal Olorofim

Nathan P. Wiederhold 

Fungus Testing Laboratory, Department of Pathology and Laboratory Medicine,
University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229, USA; wiederholdn@uthscsa.edu

Received: 5 July 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 30 July 2020



Table 2. Clinical characteristics of olorofim (F901318).

Clinical Characteristic	Description
Pharmacokinetic parameters	Large volume of distribution (~3 L/kg); some CNS distribution High plasma protein binding (>99%) Half-life approximately 20–30 h Bioavailability >45%
	Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameter C _{min} /MIC
Clinical status	Currently in Phase IIb clinical study Case reports describe success against disseminated lomentosporiosis and coccidioidomycosis
Adverse effects/drug–drug interactions	Infusion site pain and phlebitis with intravenous infusion Dizziness Weak inhibitor of CYP3A4 Metabolized by multiple CYP450 isoenzymes


CNS—central nervous system; C_{min}—trough; CYP—cytochrome P450.

Fosmanogepix

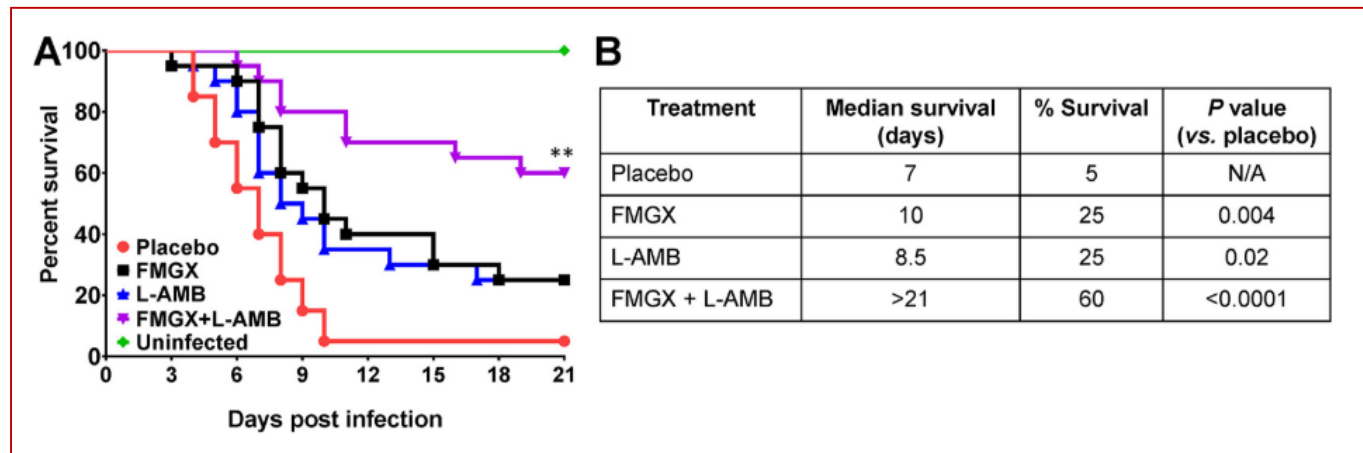
- Actif sur *Aspergillus* même les souches azolés-R
- Empêche l'attachement d'*Aspergillus* à la surface des cellules épithéliales



The Combination Treatment of Fosmanogepix and Liposomal Amphotericin B Is Superior to Monotherapy in Treating Experimental Invasive Mold Infections

Teclegiorgis Gebremariam,^a Yiyou Gu,^a Sondus Alkhazraji,^a Eman Youssef,^{a,b} Karen Joy Shaw,^c  Ashraf S. Ibrahim^{a,d}

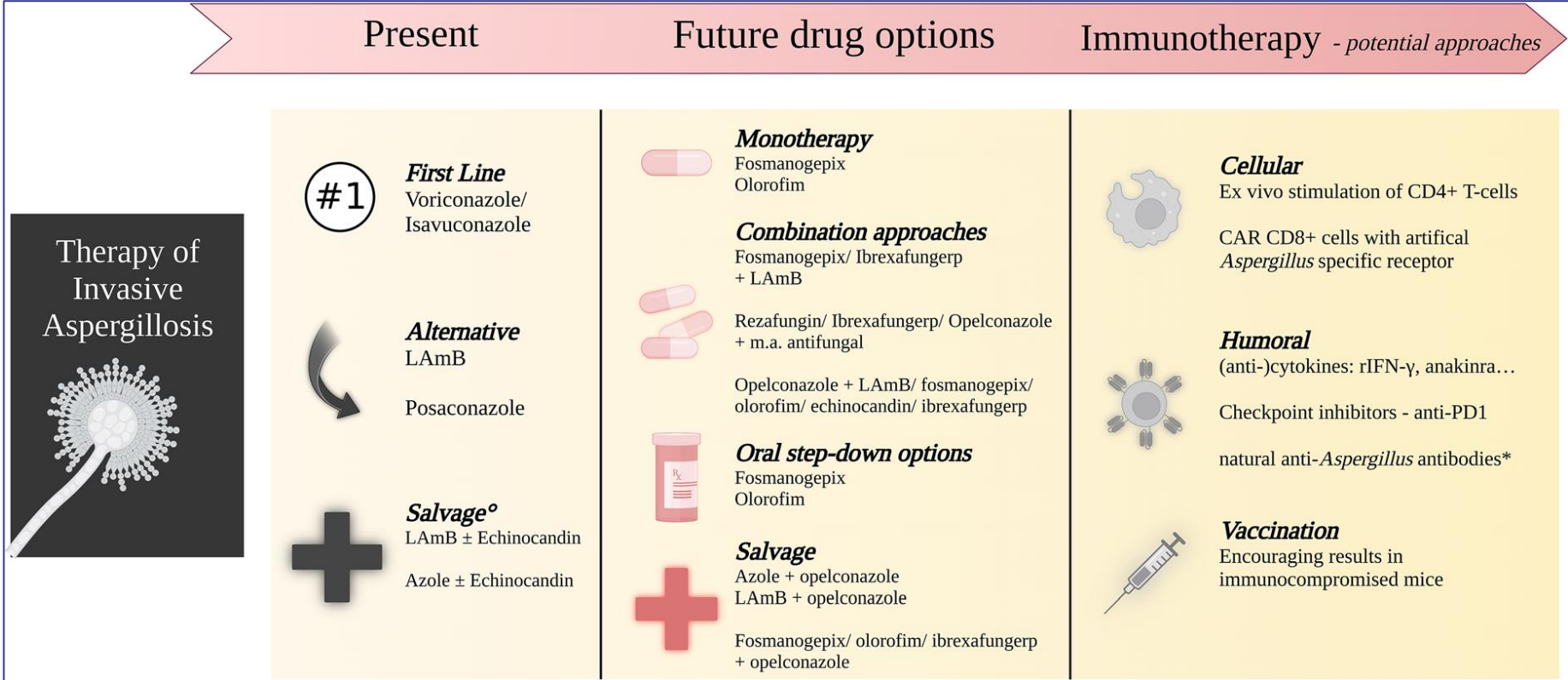
- Souris infectés par *A. fumigatus* et ID
- Meilleure survie et moins de complications dans le groupe association



Autres

- Ibrexafugerp
 - Large spectre, mécanisme proche des échinocandines
- Opelconazole (PC945)
 - Nouveau triazolé, forme inhalée, peu d'interactions, actif sur *Aspergillus* sauf niger
- Rezafungin
 - Échinocandine de 2^{ème} génération

Perspectives



Conclusion

- Aspergillose invasive : urgence thérapeutique
- Pronostic réservé lié à la pathologie de fond et comorbidités
- Traitement bien codifié
- Difficultés :
 - Gestion des molécules (STP)
 - Gestion des facteurs d'ID
 - Gestion des interactions médicamenteuses