

Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives

Y. NIVOIX, Pharmacien Praticien Hospitalier

DES Pharmacie Hospitalière

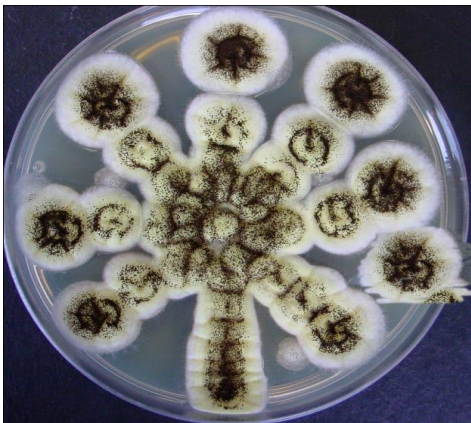
Mars 2023

Introduction

Infections fongiques
invasives

Incidence croissante ces
30 dernières années

Accroissement de la
population à risque



Aspergilloses invasives

- 1^{ère} cause de mortalité d'origine infectieuse Hématologie et de transplantation de CSH

Candidoses invasives

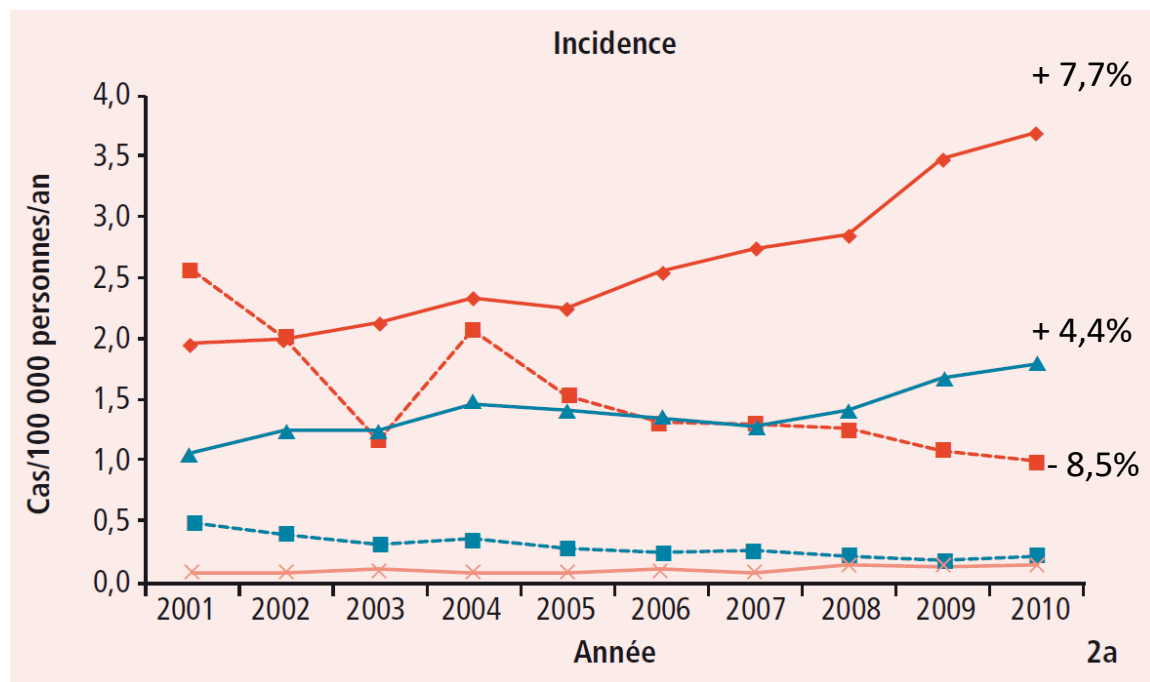
- Les plus fréquemment diagnostiquées

Autres infections opportunistes

- Mucormycoses
- Cryptococcoses
- Fusarioses
- ...

Numéro thématique – Mycoses invasives en France : épidémiologie, enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Special issue – Invasive fungal infections in France: epidemiology, diagnosis and therapeutic issues



—◆— Candidémies

- -■- - Pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*

—▲— Aspergilloses invasives

- -■- - Cryptococcoses

—×— Mucormycoses

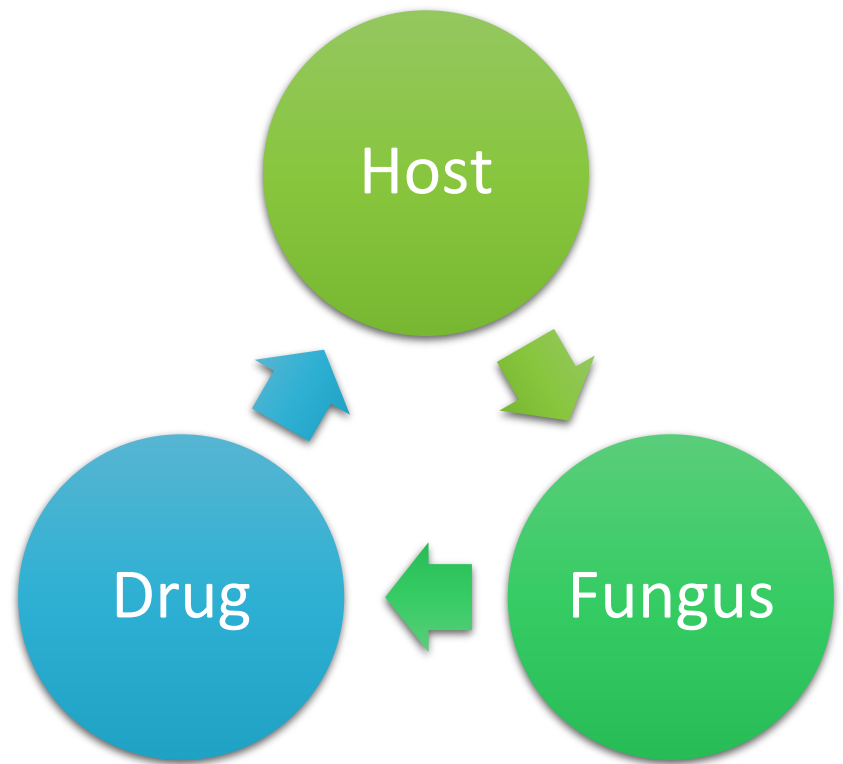
Facteurs de risques aux infections fongiques invasives

Conditions sous-jacentes	Facteurs immunitaires	Facteurs iatrogènes
Hémopathies malignes Greffe de cellules souches Infections à VIH Greffe d'organe solide Tumeur solide Diabète Pancréatite sévère Brûlures sévères GVHD Nouveau-nés prématurés	Granulocytopénie/Neutropénie Lymphopénie (cellules T)	Chimiothérapie Immunosuppresseurs Cathéters vasculaires centraux Séjour prolongé aux soins intensifs Ventilation mécanique Antibiothérapie à large spectre Corticoïdes à forte dose Chirurgie abdominale Alimentation parentérale Dialyse

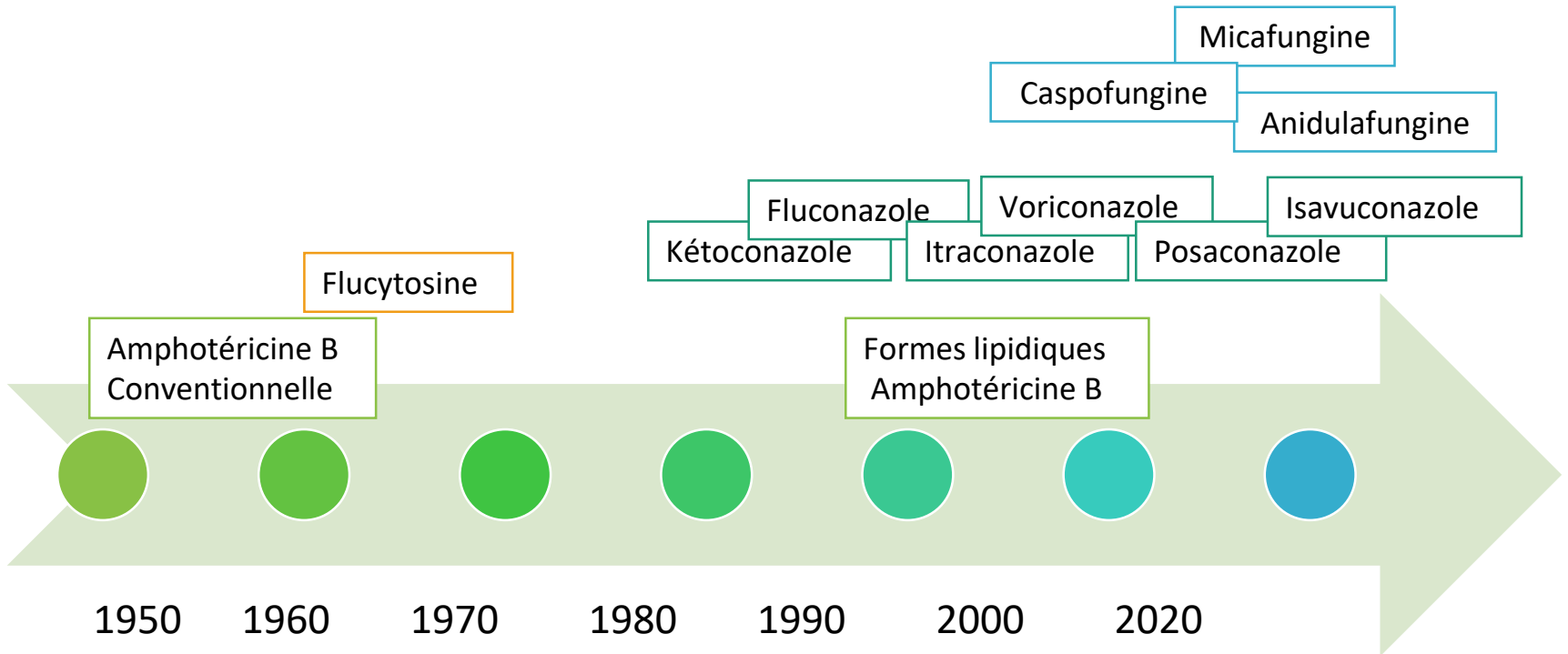
L'antifongique idéal

5

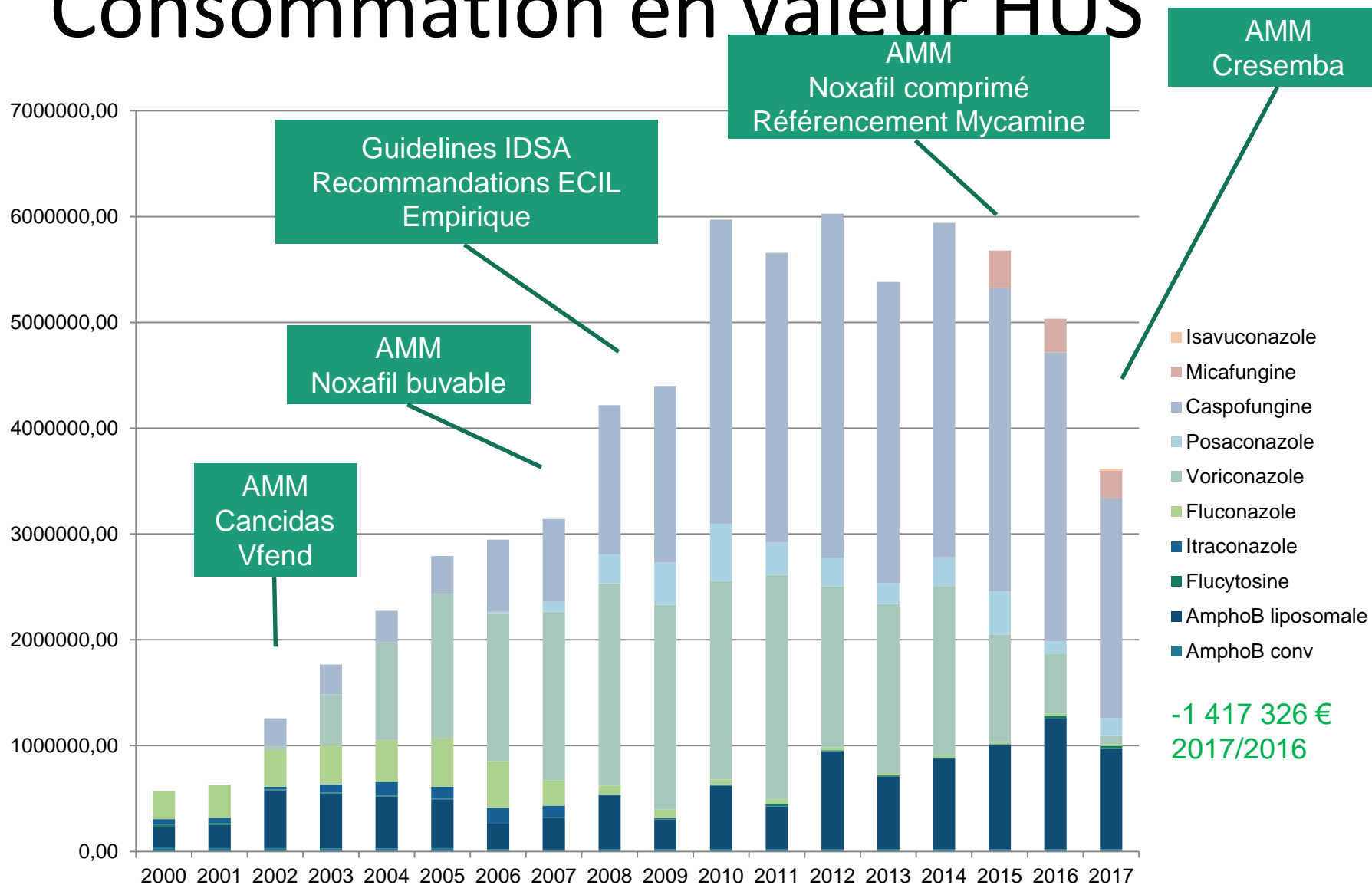
- Large spectre d'activité
- Pharmacocinétique favorable
- Efficacité in vivo
- Faible toxicité
- Moindre coût



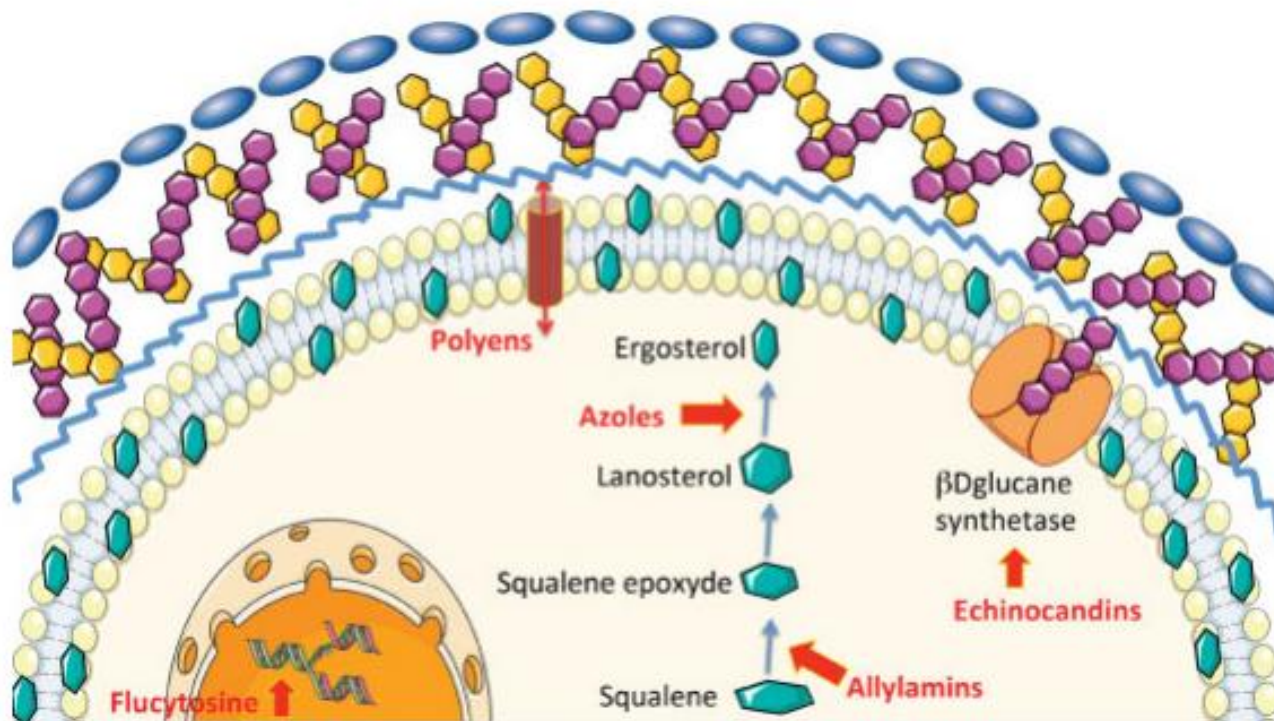
Traitements antifongiques



Consommation en valeur HUS



Mécanismes d'action



Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. Semin Respir Crit Care Med 2020;41:158–174

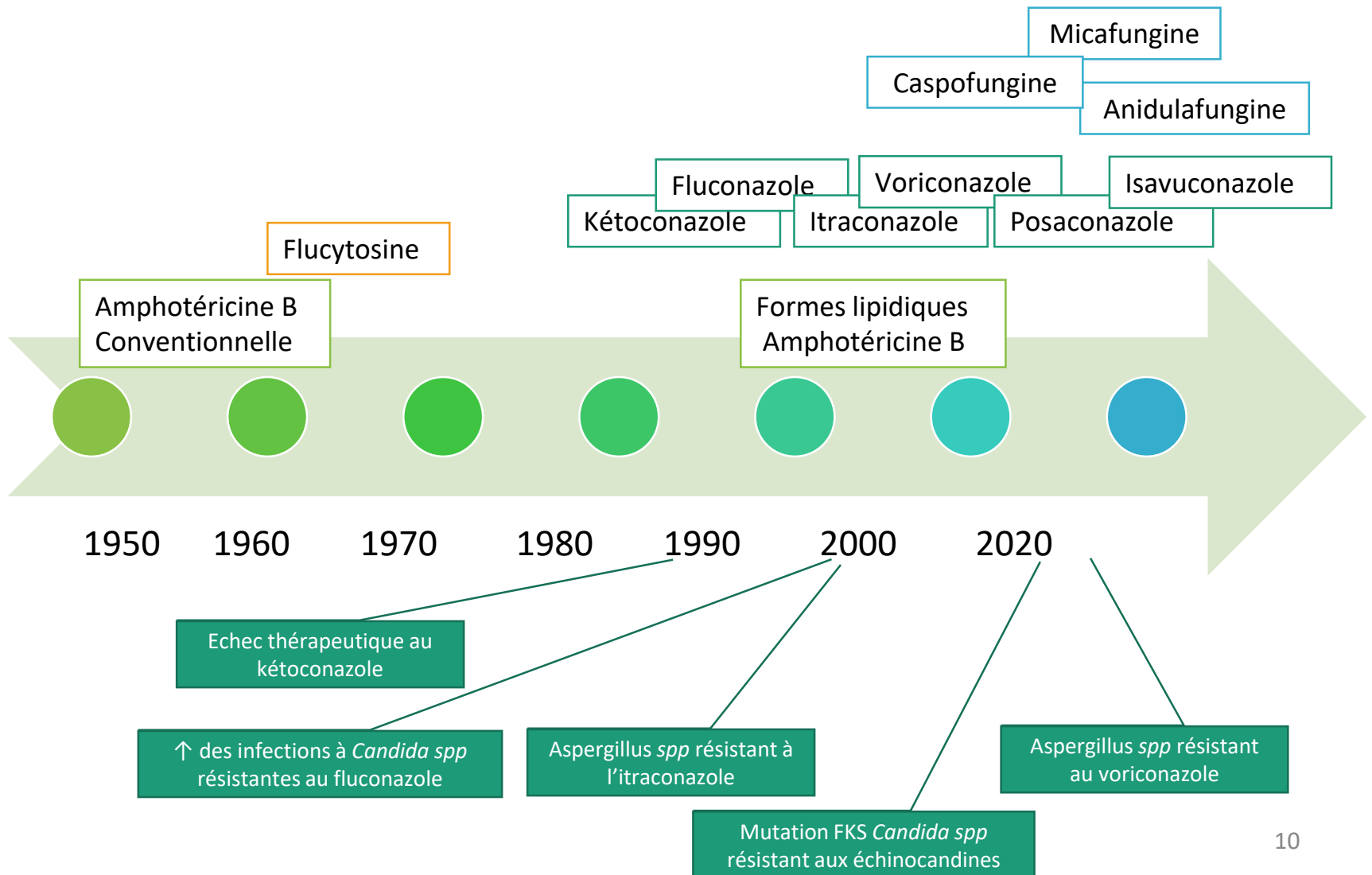
Spectre d'activité

	AMB	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	CAS	MIC	ANI	5FC
Candida spp.										
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	-	+	++	++	++	+	+	+	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	++	-	+	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
Cryptococcus spp.										
<i>C. neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++
<i>C. gattii</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	++
Aspergillus spp.										
<i>A. fumigatus</i>	++	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. flavus</i>	+	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. terreus</i>	-	-	++	++	++	++	+	+	+	-
<i>A. niger</i>	++	-	+	+	++	++	+	+	+	-
Mucorales										
<i>Rhizopus species</i>	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Mucor species</i>	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Lichtheimia species</i>	++	-	-	-	++	++	-	-	-	-
<i>Fusarium spp.</i>	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>Scedosporium spp.</i>	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	++	++	++	-	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	++	++	++	-	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	++	++	++	++	++	-	-	-	-

AMB: amphotericin B; FLU: fluconazole; ITR: itraconazole; VOR: voriconazole; POS: posaconazole; ISA: isavuconazole; CAS: caspofungin; MIC: micafungin; ANI: anidulafungin; 5FC: flucytosine.

- : absence or insufficient activity; + moderate activity ; ++ good activity

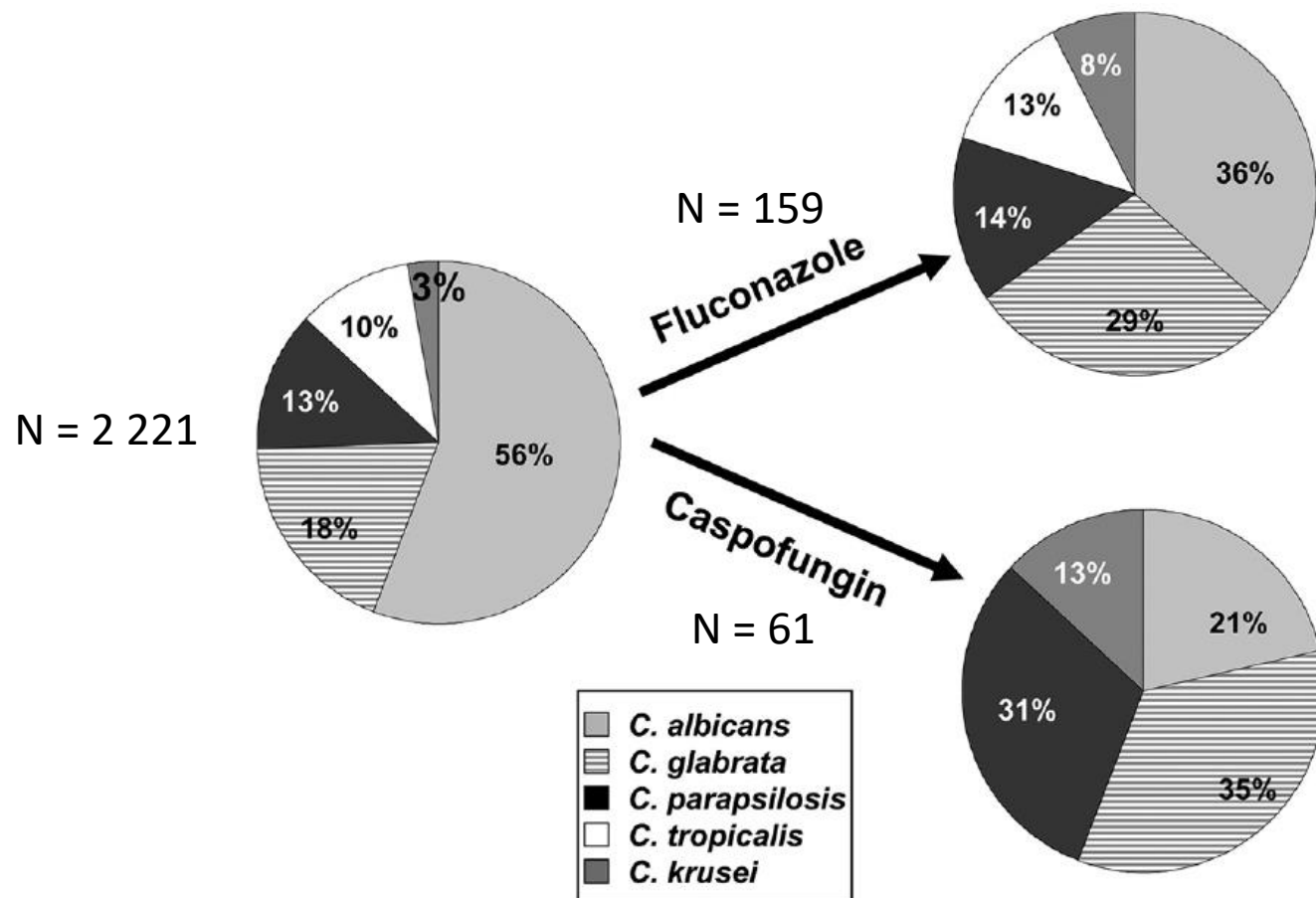
Traitements antifongiques et résistances



Recent Exposure to Caspofungin or Fluconazole Influences the Epidemiology of Candidemia: a Prospective Multicenter Study Involving 2,441 Patients[▽]

Olivier Lortholary,^{1,2,3} Marie Desnos-Ollivier,^{1,2} Karine Sitbon,^{1,2} Arnaud Fontanet,⁴ Stéphane Bretagne,^{1,2,5} Françoise Dromer,^{1,2*} and the French Mycosis Study Group[†]

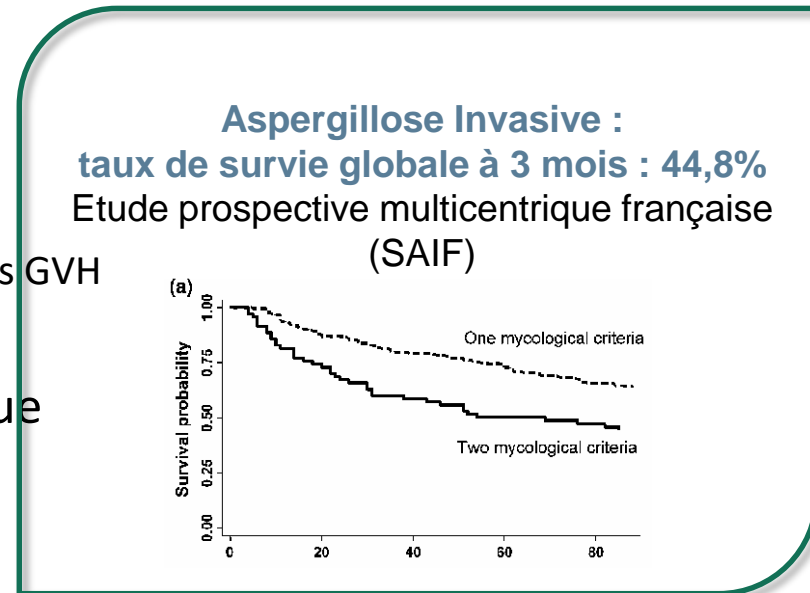
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Feb. 2011, p. 532–538



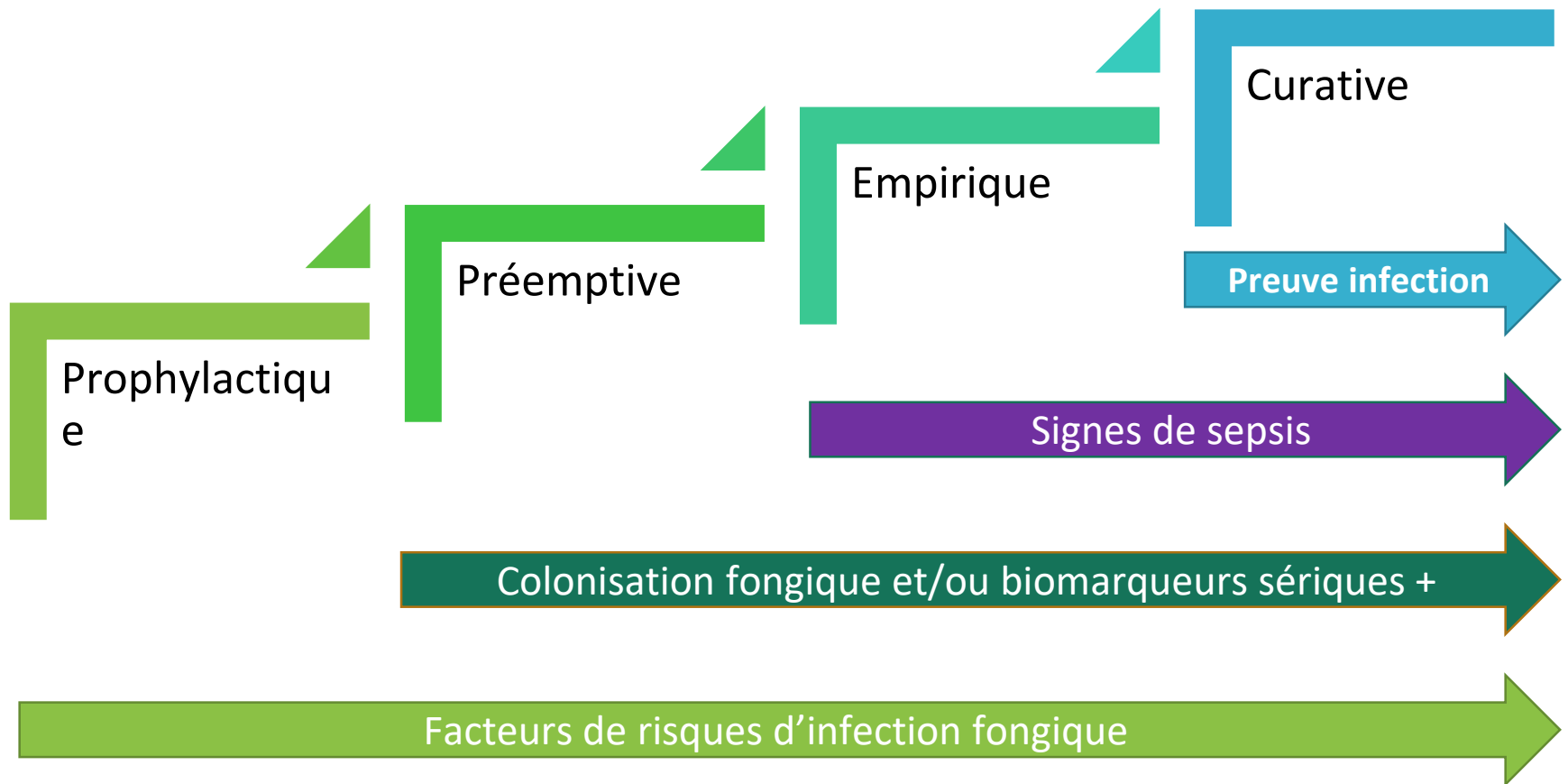
Des risques fongiques majorés et un pronostic toujours péjoratif

- Une majoration des risques fongiques aujourd'hui
 - Liée à l'augmentation des greffes de moelle à risque :
 - Patients âgés,
 - Comorbidités
 - Nature de l'hémopathie
 - Types de greffons
 - Conditionnements et traitements des GVH
 - LA, myelodysplasies
 - « Nouvelles » hémopathies à risque

- Une mortalité qui reste élevée



Stratégie thérapeutique



Prophylaxie

Prophylaxie primaire

- Diminution des infections fongiques invasives (IFI)

- Amélioration de la survie sans IFI

- Amélioration de la survie globale

Prophylaxie secondaire

- Prévention des rechutes IFI

- Poursuite des traitements (Chimio/greffe)

Table 3. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult patients with AML and MDS undergoing intensive remission-induction chemotherapy^a

Antifungal agent	Grading	Comments
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that the need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis).
Fluconazole 400 mg q24h	B-I	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug-drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Voriconazole 200 mg q12h	B-II	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
All echinocandins	C-II	Insufficient data on efficacy and tolerability.
Liposomal amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Lipid-associated amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly)	B-I	Only when combined with fluconazole 400 mg q24h.
Amphotericin B deoxycholate	A-II against	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	A-I against	

^aPrimary antifungal prophylaxis might be considered during intensified consolidation therapy (see text).

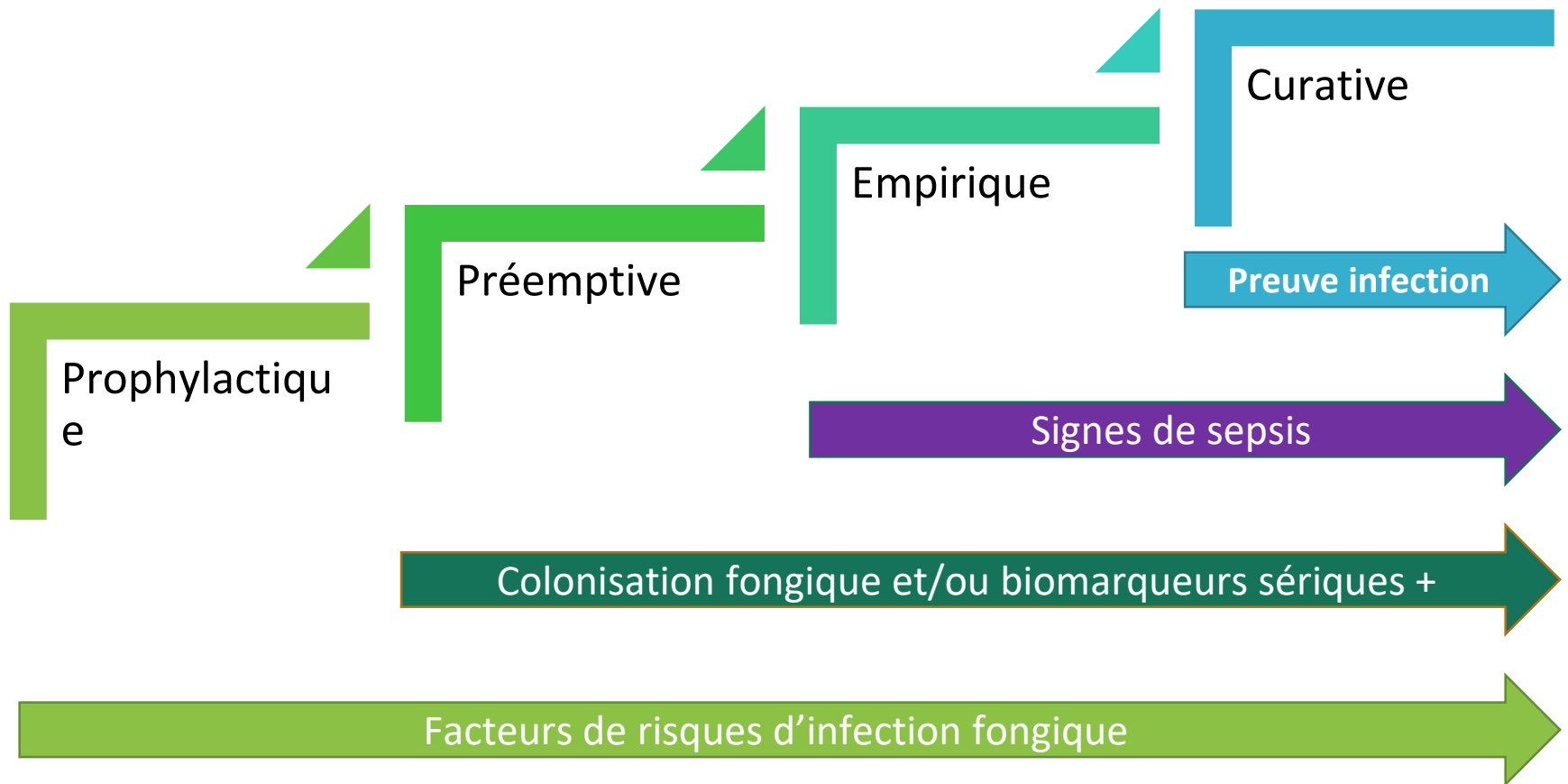
Prophylaxie greffe d'organe

- Poumon
 - Azolé (si colonisation pulmonaire, infection sinus ou monopoumon)
 - Voriconazole
 - Itraconazole
 - Amphotéricine b inhalée possible dans les autres cas
 - 3-4 mois post transplantation
 - Et si IS par alemtuzumab, CTCD haute dose ou SAL
- Autres organes
 - A évaluer au cas pas cas

Une alternative, le traitement préemptif

- Empirique :
 - Basé sur la fièvre
- Préemptif :
 - Basé sur les critères diagnostiques
 - Biomarqueurs
 - Imagerie
 - Pas de définition standardisée, risque de confusion dans la littérature

Stratégie thérapeutique



Critères diagnostiques des infections fongiques invasives

- **Facteurs d'hôte**
- **Critères cliniques /imagerie**
- **Critères mycologiques**
 - Tests directs : examen direct et culture, histologie
 - Tests indirects
 - Détection d'antigènes
 - Galactomannane (aspergillose), mannane (candidose)
 - Bêta-D-glucane (candidose, aspergillose,...)
 - Détection de l'ADN fongique (PCR)
 - Technique en développement (aspergillose, mucormycose...)

Critères de classification des IFI (EORTC-MSG) 2019

- **IFI prouvée** = clinique/imagerie + critère mycologique fort
 - Concerne les immunodéprimés et les immunocompétents
- **IFI probable**
 - 1 critère d'hôte = immunodépressions graves
 - 1 critère « clinique »
 - 1 critère mycologique de qualité « moyenne »
- **IFI possible**
 - 1 critère d'hôte
 - 1 critère « clinique »
 - 0 critère mycologique

ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients

Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikos,⁴ Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,¹ Claudio Viscoli⁸ and Raoul Herbrecht⁹

¹Infectious Diseases Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Switzerland; ²Division of Haemato-Oncology, St Bartholomew's Hospital and Blizard Institute, Queen Mary University, London, UK; ³Hematology, Catholic University of Sacred Heart, Roma, Italy; ⁴School of Medicine, European University Cyprus, Engomi, Cyprus; ⁵Infectious Disease Research Program, Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Münster, Germany; ⁶1st Department of Medicine, University of Athens, Greece; ⁷Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Austria; ⁸University of Genova (DISSAL), Infectious Disease Division, IRCCS San Martino-IST, Genova, Italy and ⁹Oncology and Hematology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg and Université de Strasbourg, France



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Ferrata Storti
Foundation

Haematologica 2017
Volume 102(3):433-444

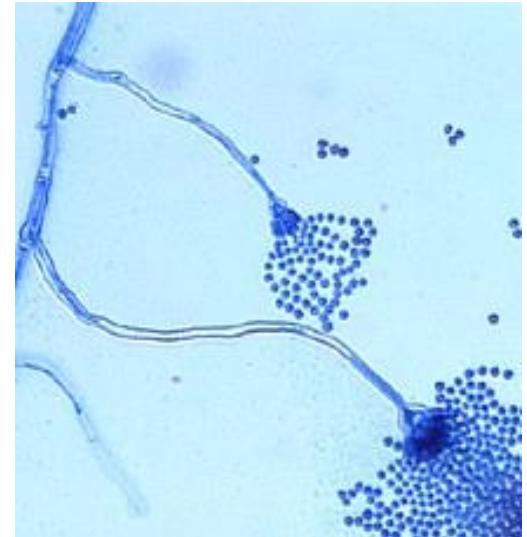
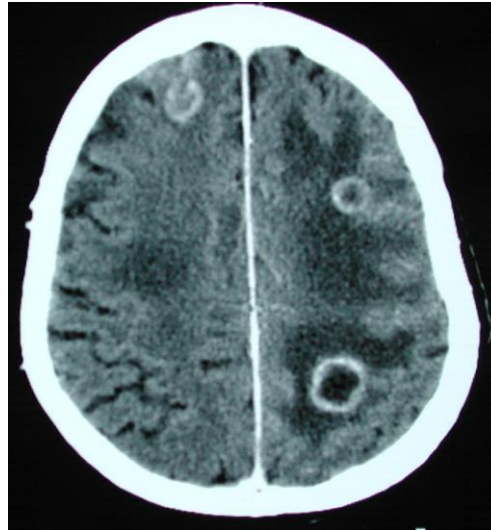
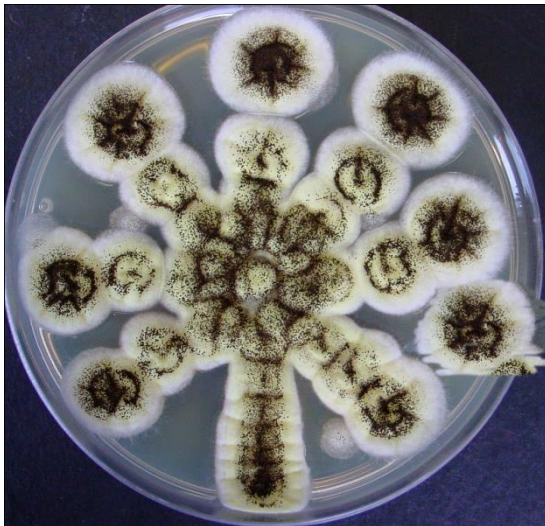
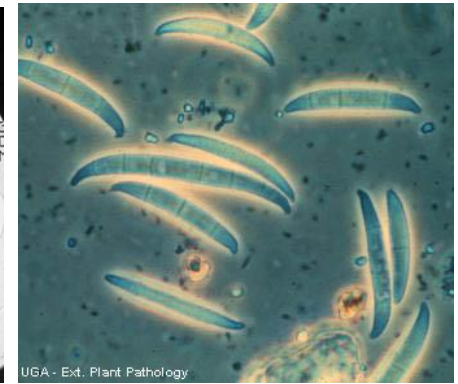
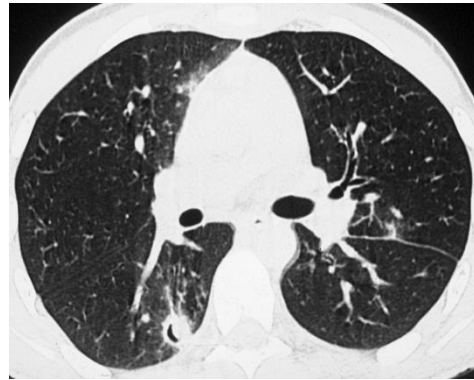
Grading system

Table 1. Evolution over time of the grading system used for treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections.

Grade	Strength of recommendations	
	ECIL-1 to 4	ECIL-5 and 6
A	Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit: strongly recommended	Good evidence to support a recommendation for use
B	Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit: generally recommended	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g. drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches: optional	Poor evidence to support a recommendation for use
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome: generally not recommended	Omitted
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome: never recommended	Omitted
Quality of evidence		
Grade	ECIL-1 to 6 (no change)	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial	
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytical studies (preferably from > 1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments	
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia.

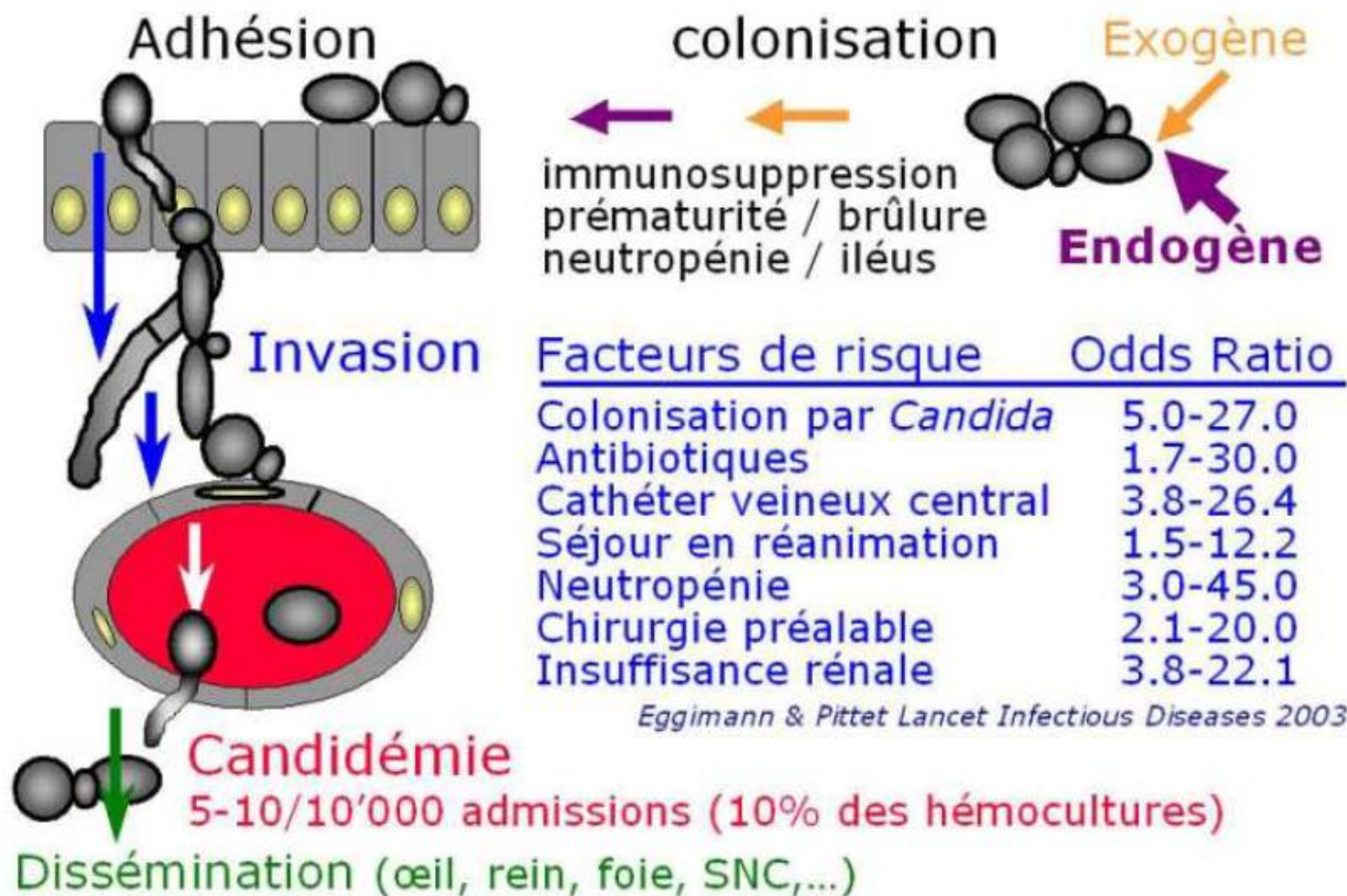
Les infections fongiques invasives



Candidoses

- 50 à 70% des infections fongiques invasives
- Augmentation des espèces non-albicans : *Candida glabrata*, *C. parapsilosis* (biofilm) et *C. krusei*
- Contamination
 - Endogène : à point de départ digestif, cutané ou génito-urinaire
 - Exogène : hygiène rigoureuse
- Formes cliniques
 - infections cutanéomuqueuses légères →
 - infections invasives touchant un organe
- Taux de mortalité reste élevé chez les patients à risque

Candidoses : facteurs de risque



Candidoses invasives

- La stratégie de prise en charge d'une candidose invasive ou d'une candidémie doit prendre en compte :
 - l'existence ou non d'une neutropénie ;
 - l'existence ou non d'un traitement antérieur par azolé;
 - l'identification de l'espèce de *Candida*.
- La durée du traitement est variable et fonction de la localisation:
 - Candidémies : 2 semaines après la dernière hémoculture positive, la disparition des symptômes ou au moins 7 jours après la correction de la neutropénie,
 - Localisations viscérales : plusieurs semaines à plusieurs mois.

1^{ière} ligne candidémie

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

Traitement après identification de l'espèce

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.

Cas clinique N°1

Contexte

Femme de 61 ans, 85 kg

Antécédents: asthme

- Diagnostic d'une LAM 2 non hyperleucocytaire avec MDS
- Chimiothérapie d'induction : Daunorubicine + Aracytine
- Chimiothérapie de consolidation : Aracytine + Mitoxantrone
 - Traitements associés : lorazépam, esomeprazole, méthylprednisolone, salbutamol spray
 - **Prophylaxie antifongique ?**

European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia

Table 3. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult patients with AML and MDS undergoing intensive remission-induction chemotherapy^a

Antifungal agent	Grading	Comments
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that the need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis).
Fluconazole 400 mg q24h	B-I	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug–drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Voriconazole 200 mg q12h	B-II	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
All echinocandins	C-II	Insufficient data on efficacy and tolerability.
Liposomal amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Lipid-associated amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly)	B-I	Only when combined with fluconazole 400 mg q24h.
Amphotericin B deoxycholate	A-II against	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	A-I against	

^aPrimary antifungal prophylaxis might be considered during intensified consolidation therapy (see text).

Cas clinique

J1 : Fluconazole 50 mgx3/j en solution buvable

J22 : Echec de la prophylaxie

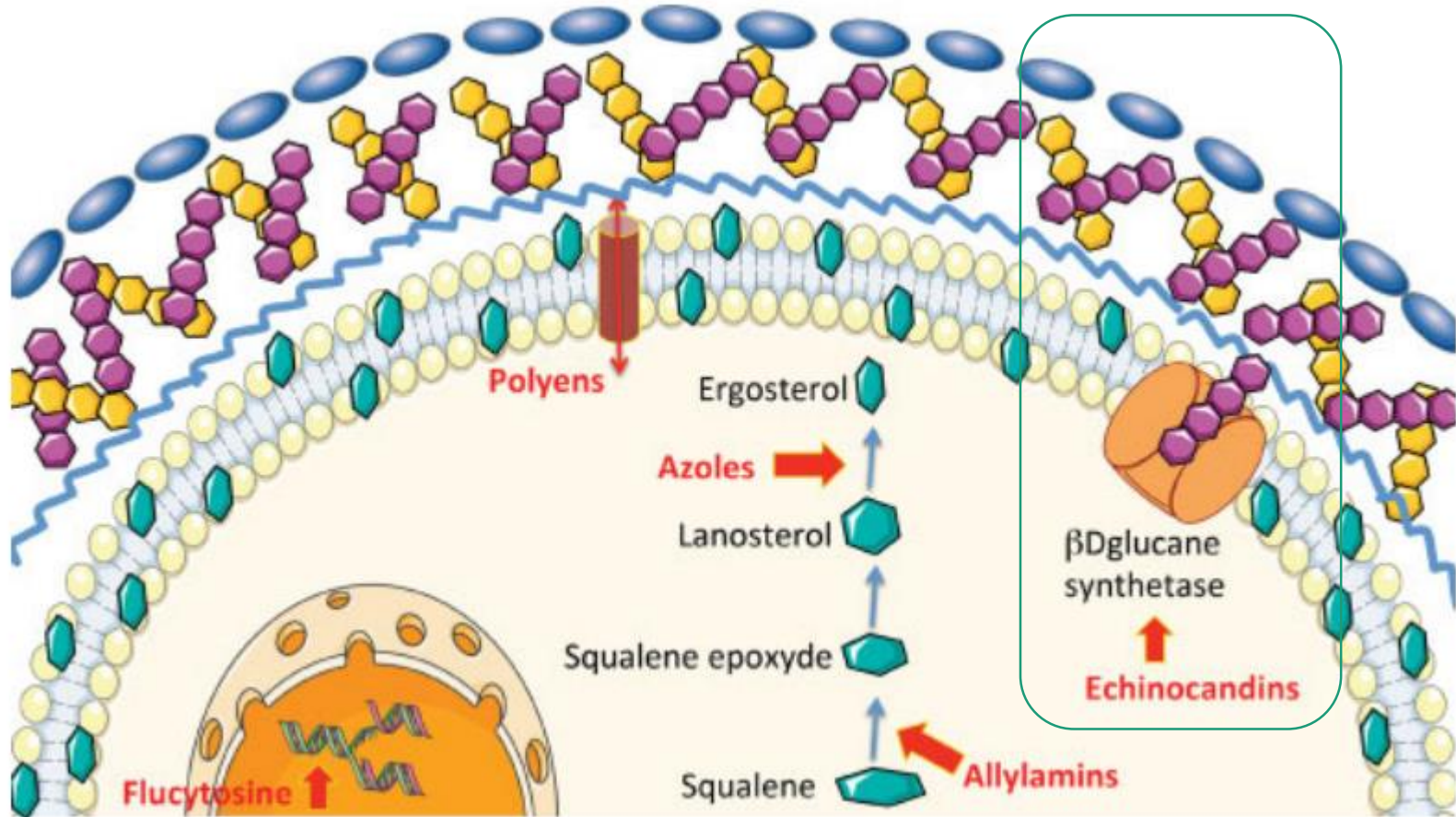
- Suspicion de candidémie
- **Traitement ?**

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal ^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

SITE D'ACTION DES ECHINOCANDINES



Action « fongicide » sur *Candida* et fongistatique sur *Aspergillus*

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Caspofungine
<i>Candida albicans</i>	Sensible
<i>Candida dubliniensis</i>	Sensible
<i>Candida tropicalis</i>	Sensible
<i>Candida parapsilosis</i>	Intermédiaire
<i>Candida glabrata</i>	Sensible
<i>Candida krusei</i>	Sensible
<i>Candida guilliermondii</i>	Intermédiaire
<i>Candida lusitanae</i>	Sensible
<i>Cryptococcus spp</i>	Résistant
<i>Trichosporon spp</i>	Résistant

Agent	Caspofungine
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Sensible
<i>Aspergillus niger</i>	Sensible
<i>Aspergillus flavus</i>	Sensible
<i>Aspergillus terreus</i>	Sensible
<i>Fusarium spp.</i>	Résistant
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Intermédiaire
<i>Zygomycètes (Rhizopus, Mucor, ...)</i>	Résistant

Echinocandines : pharmacocinétique

	Caspofungine 50 mg (70 mg en dose de charge)	Micafungine (100 mg)	Anidulafungine 100 mg (200 mg en dose de charge)
Cmax (µg/mL)	9,9	10,1	7,2
ASC 0-24h (mg x h/l)	93,5	115	110,3
t ½ (h)	9 – 11	10 – 17	25,6
Liaison protéique	> 95%	> 99%	99 %
Volume de distribution (L)	6 - 9	18 -19	30 – 50
Clairance	12 mL/min	0,15 – 0,3 mL/min/kg	16 mL/min
Excrétion rénale	<5%	Faible	<1%

ASC : Aire sous la courbe ; Cmax : concentration maximale ; t½ : demi-vie

- Non absorbée par voie orale, perfusion IV
- Liaison plasmatique élevée (albumine).
- Faible concentration dans le SNC.
- Elimination par métabolisme hépatique, métabolites inactifs.

Echinocandines : effets indésirables

- **Caspofungine**

- **Troubles les plus fréquents.** — Risque de phlébite au niveau de la veine perfusée (12 %).
- **Autres effets indésirables** — Digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), hépatiques (augmentation des transaminases), cutanés (rash, œdème du visage, prurit), hématologiques (anémie) ou généraux (fièvre, douleurs, céphalées).

- **Anidulafungine**

- **Troubles les plus fréquents.** — Bouffées vasomotrices/bouffées de chaleur, prurit, éruption cutanée et urticaire.
- **Autres effets indésirables** — Hypokaliémie, diarrhée, convulsions, céphalées, augmentation des enzymes hépatiques.

- **Micafungine**

- **Troubles hépatiques.** — Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique (augmentation des ALAT, ASAT, ou de la bilirubine totale > à 3 fois la limite supérieure de la normale) chez des volontaires sains et chez les patients. Chez certains patients, des cas plus sévères d'atteinte de la fonction hépatique, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique parfois mortelles ont été rapportés.

La surveillance de la fonction hépatique est conseillée.

Echinocandines : interactions médicamenteuses

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Ciclosporine	ASC ↑~35% de la caspofungine Pas d'adaptation de la posologie à prévoir	Aucun	ASC ↑~ 22% Pas d'adaptation de la posologie à prévoir
Tacrolimus	Baisse de la concentrations minimale du tacrolimus de 26% : monitoring de tacrolimus	Pas de monitoring	Pas de monitoring
Efavirenz Nevirapine Rifampicine Dexamethasone Phénytoïne Carbamazepine	Augmentation de la posologie de la caspofungine à 70 mg/j	Pas de monitoring	Pas de monitoring
Sirolimus Nifedipine Itraconazole Amphotericine B	Pas de monitoring	Monitoring des concentrations plasmatiques de ces médicaments et surveillance de la toxicité (risque d'augmentation)	Pas de monitoring

Cas clinique

J1 : Fluconazole 50 mgx3/j en solution buvable

J22 : Echec de la prophylaxie

- Suspicion de candidémie
- Traitement : **Caspofungine 70 mg/j le 1^{er} jour suivi de 50 mg/j**

J23 : Hémoculture positive à *Candida glabrata*

- Diagnostic de candidémie prouvée
- **Traitement ? Pendant combien de temps ?**

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.

Cas clinique

J1 : Fluconazole 50 mgx3/j en solution buvable

J22 : Echec de la prophylaxie

- Suspicion de candidémie

J23 : Hémoculture positive à *Candida glabrata*

- Diagnostic de candidémie prouvée
- Caspofungine 70 mg le premier jour suivi de 50 mg/J

J26 : Aspergillose pulmonaire probable

- Fièvre, nodule pulmonaire, Ag aspergillaire + sérum
- Poursuite caspofungine

Aspergilloses

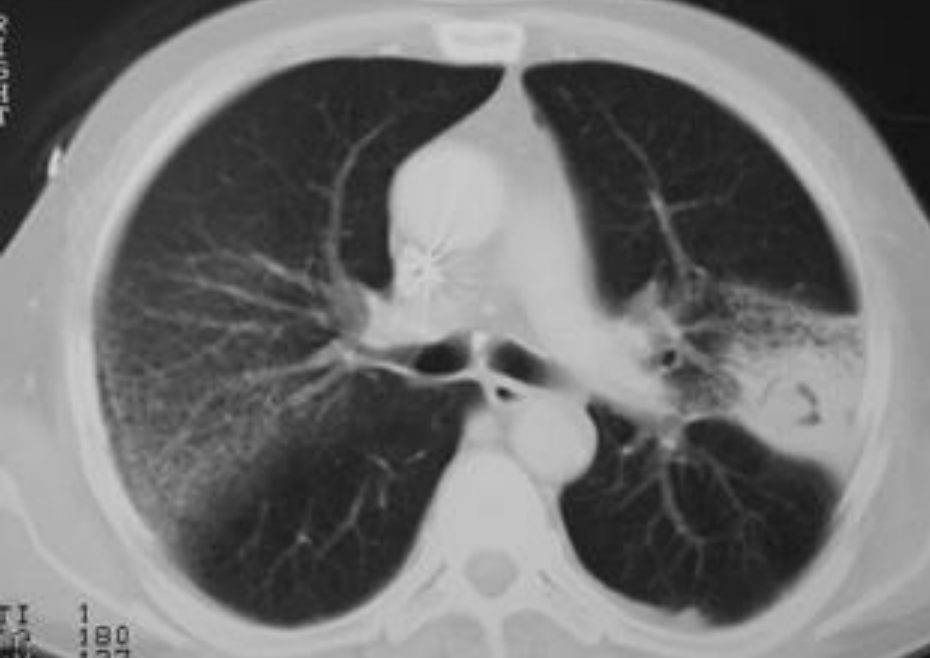
- 2^{ème} pathogène fongique
- Organes cibles
 - poumon
 - sinus
 - système nerveux central
- Formes cliniques

- aspergillose broncho-pulmonaire
allergique asthme, mucoviscidose

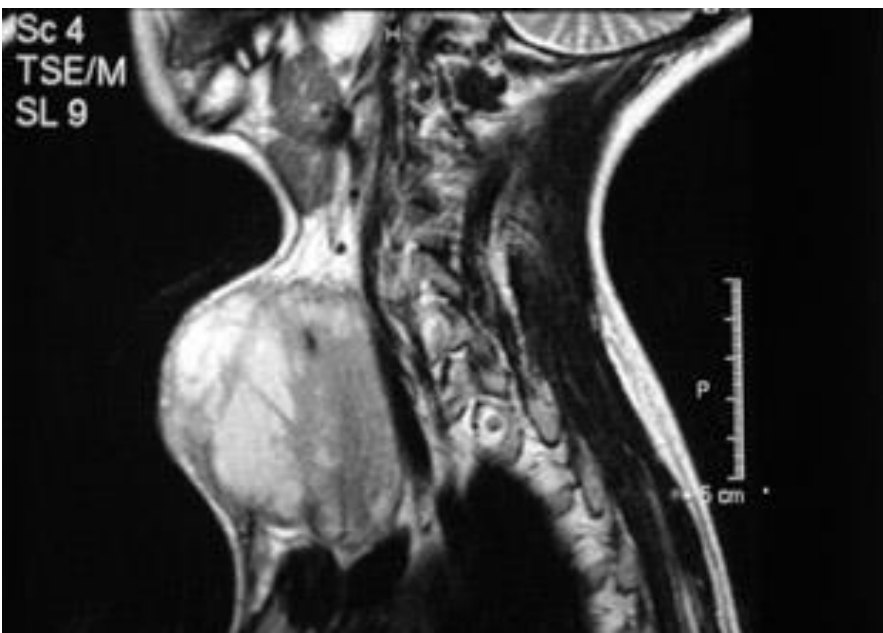
- aspergillome tuberculose, sarcoïdose

- sinusite aspergillaire origine iatrogène suite
à un soin dentaire

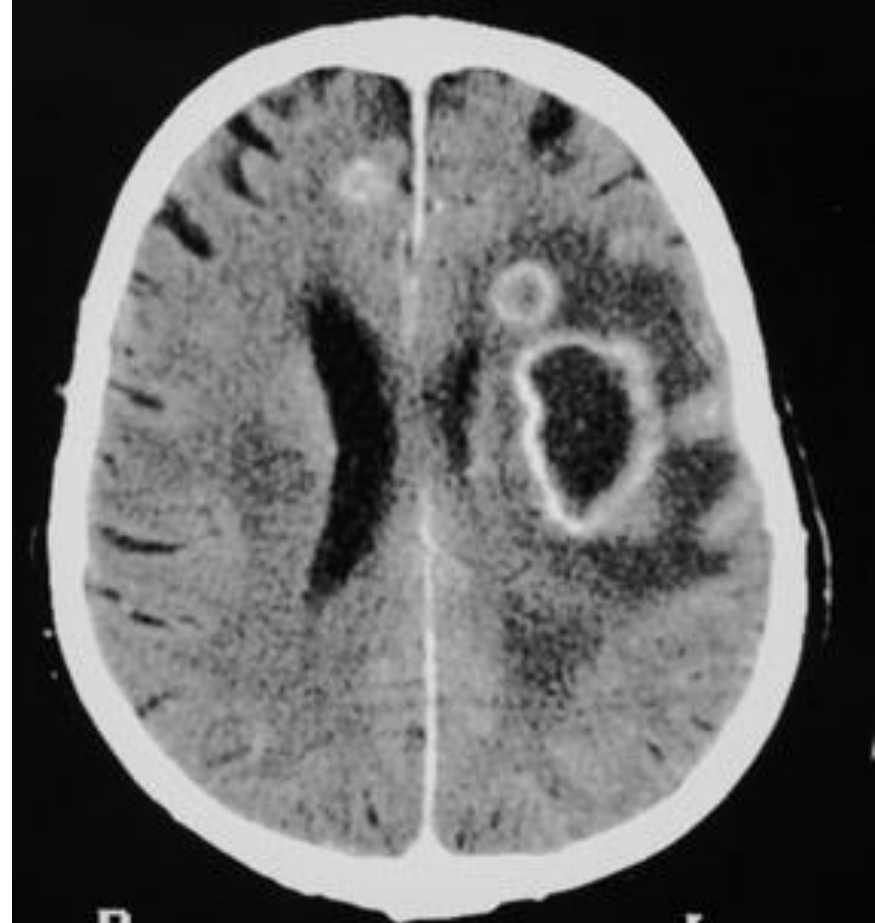
- aspergillose invasive immunodéprimés



Aspergillose pulmonaire avec un croissant gazeux au sein d'une condensation dans le poumon gauche et image en verre dépoli dans le poumon droit.



Aspergillose thyroïdienne primitive consécutive à une inoculation directe suite à une ponction d'un nodule



Aspergillose cérébrale chez une patiente sous stéroïde pour BPCO. Trois lésions visibles sur cette coupe. L'une est particulièrement volumineuse à gauche avec une nécrose centrale, une prise de contraste en couronne et un œdème périlésionnel. Scanner avec injection

Facteurs de risque d'aspergillose

- Neutropénie profonde et prolongée
- Corticothérapie
- CMV
- Environnement
- Monoclonaux ?
- Allogreffe de CSH
 - Types de greffe : conditionnement
 - Allogreffe conventionnelle
 - Allogreffe à conditionnement réduit
 - Sources cellulaires
 - Moelle osseuse
 - Cellules souches périphériques
 - Sang placentaire
 - GVH
- Transplantés d'organes solides
- « Nouvelles » hémopathies à risque

Table 2. Risk of invasive aspergillosis among patients admitted to the intensive care unit (ICU; medical, mixed or surgical).

High-risk category

- Neutropenia (neutrophil count, <500 neutrophils/mm³)
- Hematological malignancy
- Allogeneic bone marrow transplantation

Intermediate-risk category

- Prolonged treatment with corticosteroids before admission to the ICU
- Autologous bone marrow transplantation
- Chronic obstructive pulmonary disease
- Liver cirrhosis with a duration of stay in the ICU >7 days
- Solid-organ cancer
- HIV infection
- Lung transplantation
- Systemic diseases requiring immunosuppressive therapy

Low-risk category

- Severe burns
- Other solid-organ transplant recipients (e.g., heart, kidney, or liver transplant recipients)
- Steroid treatment with a duration of ≤ 7 days
- Prolonged stay in the ICU (>21 days)
- Malnutrition
- Post-cardiac surgery status



Sepsis et immuno paralysie ?
Hydrocortisone (7j)?

Traitement de 1^{ière} de ligne d'une aspergillose invasive

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.

Cas clinique

J1 : Fluconazole 50 mgx3/j en solution buvable

J22 : Echec de la prophylaxie

- Suspicion de candidémie

J23 : Hémoculture positive à *Candida glabrata*

- Diagnostic de candidémie prouvée
- **Caspofungine 70 mg le premier jour suivi de 50 mg/J**

J26 : Aspergillose pulmonaire probable

- Fièvre, nodule pulmonaire, Ag aspergillaire + sérum
- Poursuite caspofungine

J44 : RC Candidémie, RP Aspergillose

- **Voriconazole PO 800mg le premier jour suivi de 400mg/J**

J83 : RC Aspergillose

Cas clinique N°2

Contexte

Femme de 26 ans, 75 kg, 166 cm

Antécédents: toxicomanie à l'héroïne; sevrée, sous méthadone

Leucémie aiguë myéloblastique 1

- Diagnostic à la 28ème semaine de grossesse
- Corticothérapie, césarienne, chimiothérapie, rémission complète
- Très mauvaise compliance aux traitements de consolidation et d'entretien
- Pas de donneur familial
- Aspergillose pulmonaire probable en mars
 - Antigène Aspergillus positif dans le sérum
 - Traitée par voriconazole
 - Réponse complète

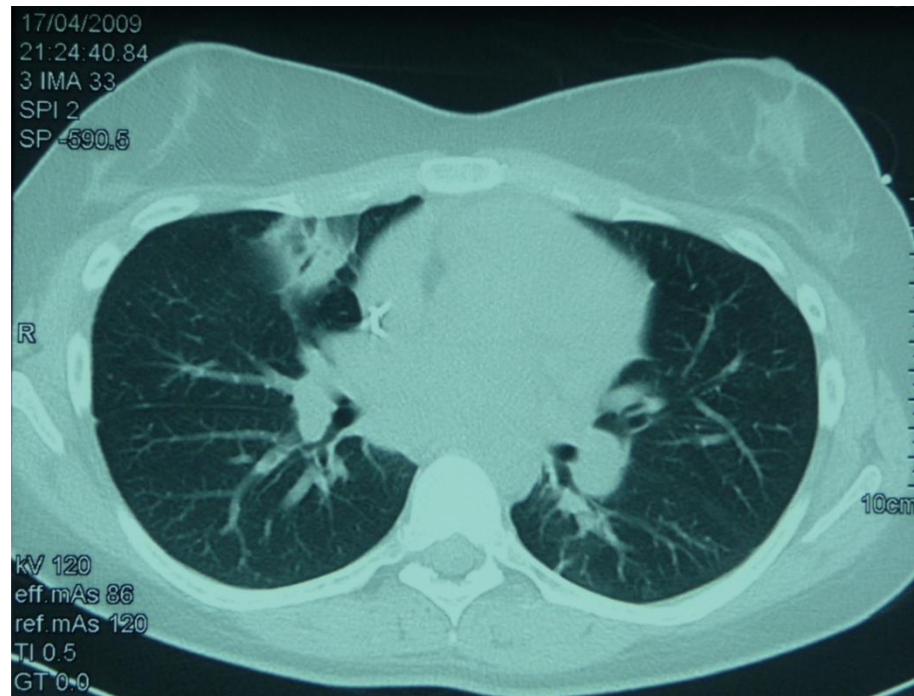
Contexte

Rechute de la LAM avec neutropénie sévère

Refus d'hospitalisation et de traitement

Admise aux urgences 10 jours après pour fièvre, pneumopathie et hypoxie

☐ Scanner: foyers de condensation multiples



Diagnostic mycologique

- Antigène Aspergillus négatif dans le sérum
- LBA
 - Examen direct et culture négatifs
 - Antigène aspergillaire positif : 1,874

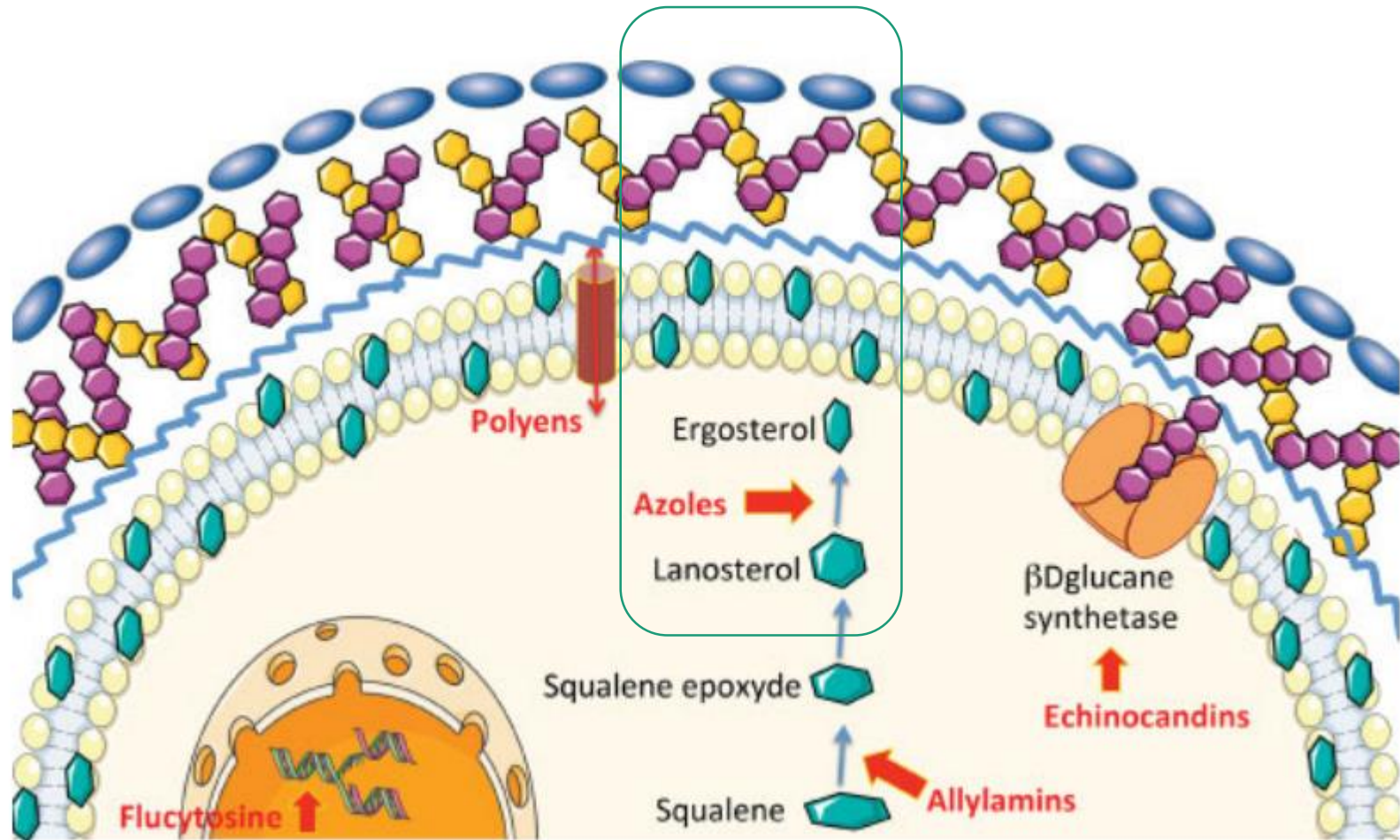


Aspergillose pulmonaire probable



J1 : voriconazole IV 2 x 450 mg
Puis 2 x 300 mg les jours suivants

Action fongistatique sur levures et fongicide sur les filamenteux
(sauf fluconazole qui n'est pas actif sur les filamenteux)



SITE D'ACTION DES AZOLES

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>Candida albicans</i>					
<i>Candida dubliniensis</i>					
<i>Candida tropicalis</i>					
<i>Candida parapsilosis</i>					
<i>Candida glabrata</i>					
<i>Candida krusei</i>					
<i>Candida guilliermondii</i>					
<i>Candida lusitanae</i>					
<i>Cryptococcus spp</i>					
<i>Trichosporon spp</i>					

Agent	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
<i>Aspergillus fumigatus</i>					
<i>Aspergillus niger</i>					
<i>Aspergillus flavus</i>					
<i>Aspergillus terreus</i>					
<i>Fusarium spp.</i>					
<i>Scedosporium apiospermum</i>					
<i>Zygomycètes (Rhizopus, Mucor, ...)</i>					

Triazolés : pharmacocinétique

	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Hydrosolubilité	Faible	Bonne	Modérée	Faible	
Biodisponibilité	55 à > 70 %	> 80 %	96 %	Variable selon la forme	98 %
Profil pharmacocinétique	Non linéaire	Linéaire	Non linéaire	Linéaire	Linéaire jusqu'à 600 mg/j
Saturation	Hépatique	Non	Métabolisme	Absorption	
t ½ (h)	15 à 46	22 à 37	env. 6	20 à 66	110 à 115
Liaison protéique	> 99 %	12 %	58 %	> 98 %	> 99 %
Volume de distribution (L)	700	50	322	394 (comprimés) 1744 (buvable) 261 (injectable)	450
Forme inchangée dans les urines	< 1 %	80 %	< 2 %	< 1 %	< 1 %
Traitement antiacide	absorption	Non	Non	absorption	Non
Effet de l'alimentation	absorption (Gélules) absorption (Suspension)	Non	absorption	absorption	Non
Effet de l'insuffisance rénale	Non	t ½	Non *	Non	Non
Effet de l'insuffisance hépatique	t ½	Faible	t ½	t ½ et ASC	ASC
Dialysable	Non	Oui	Non	Non	Non

Déterminants moléculaires des antifongiques azolés

	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Enzymes de Phase I					
CYP3A4/5	I S	I S	I S	I	I S
CYP2B6	-	-	I	-	I
CYP2C9	-	I S	I S	-	-
CYP2C19	-	I S	I S	-	-
Enzymes de Phase II					
UGT	-	I	-	S	I
Transporteurs membranaires Phase III					
P-gp	I S	S	-	I S	I
BCRP	I	-	-	I	I
OCT2	-	-	-	-	I

BCRP, breast cancer resistance protein ; CYP, cytochrome ; I, inhibiteur ; S, Substrat ; NE, non évalué ; OCT2, transporteur de cation organique2 ; P-gp, Glycoprotéine P, UGT, UDP glucuronyl-transférases ; -, non identifié

Associations contre-indiquées avec les antifongiques azolés : ANSM

Médicament	Antifongique	Effet de l'interaction sur les concentrations plasmatiques	Conséquences cliniques
Amiodarone, cisapride, dompéridone, érythromycine, mizolastine, pimozide, quinidine	Itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole	↑ du médicament associé	Risque de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Ergotamine, dihydroergotamine	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'alcaloïde de l'ergot de seigle	Risque d'ergotisme ou de poussées hypertensives
Atorvastatine, simvastatine	Itraconazole, voriconazole, posaconazole	↑ de l'HMG-CoA reductase	Rhabdomyolyse
Aliskiren, Dabigatran	Itraconazole	↑ De la molécule associée	Majoration du risque d'effets indésirables
Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne*, primidone	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur	Perte d'efficacité de l'azolé
Kétoconazole	Isavuconazole	↓ de l'isavuconazole	Perte d'efficacité de l'azolé
	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Efavirenz*, étravirine, ritonavir > 200 mgx2/j*, Millepertuis, Rifampicine, rifabutine*	Isavuconazole, voriconazole	↓ de l'azolé	Perte d'efficacité de l'azolé
Vardenafil (homme > 75 ans)	Itraconazole	↑ du vardenafil	Risque d'hypotension sévère

↑ : augmentation des concentrations plasmatiques, ↓ : diminution des concentrations plasmatiques

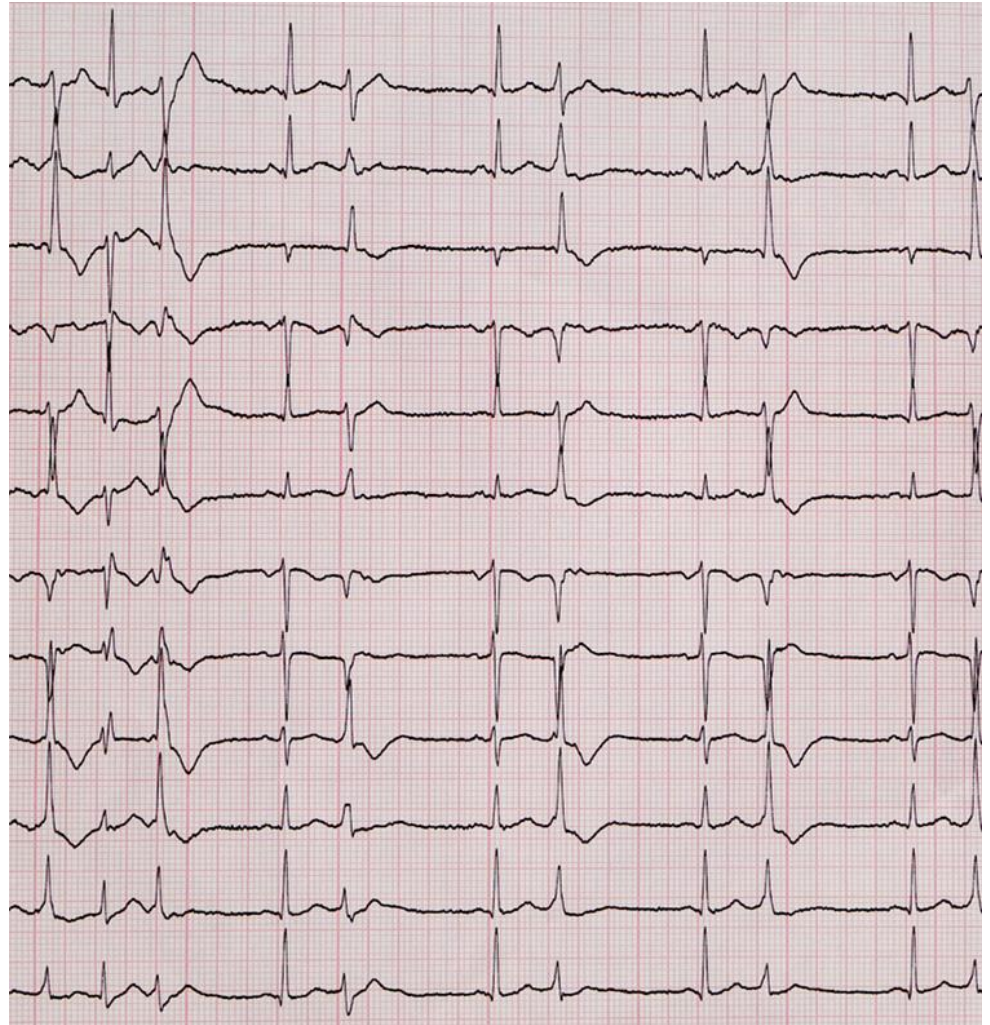
* Lorsque l'interaction a été démontrée pour un antifongique azolé, la contre-indication a été étendue à l'ensemble des antifongiques azolés

Triazolés : Effets indésirables

- Communs :
 - Troubles digestifs
 - Troubles hépatiques : surveillance des enzymes hépatiques
 - Allongement de l'intervalle QT
- Voriconazole :
 - Troubles oculaires : photophobies transitoires et réversibles
 - Troubles neurologiques
 - Photosensibilité +++
- Isavuconazole :
 - Atteintes cutanées

Bigéminisme ventriculaire – Espace QT normal

4 jours après le début
du traitement,
découverte d'un
trouble du rythme
asymptomatique
n'existant pas
auparavant



Hypothèses pour expliquer le bigéminisme

- Causes possibles
 - Dyskaliémie, hyperthyroïdie,
 - Efforts, hypoxie, apnée du sommeil
 - Ischémie, infarctus du myocarde
 - Toxiques : digitaliques, méthadone...
 - ?

- Traitements en cours : méthadone PO (2x15 mg/j), esomeprazole PO (20 mg/j), voriconazole, imipenème, amikacine et vancomycine...

Quels sont les médicaments qui interagissent avec la méthadone ?

Quels sont les médicaments qui interagissent avec la Méthadone ?

- 1) Le voriconazole et la lévofloxacine
- 2) L'imipènème et la lévofloxacine
- 3) Le voriconazole et l'ésoméprazole
- 4) L'amikacine et la lévofloxacine
- 5) Le voriconazole uniquement

Quels sont les médicaments qui interagissent avec la Méthadone ?

- 1) Le voriconazole et la lévofloxacine
- 2) L'imipènème et la lévofloxacine
- 3) Le voriconazole et l'ésoméprazole
- 4) L'amikacine et la lévofloxacine
- 5) Le voriconazole uniquement

Interactions médicamenteuses

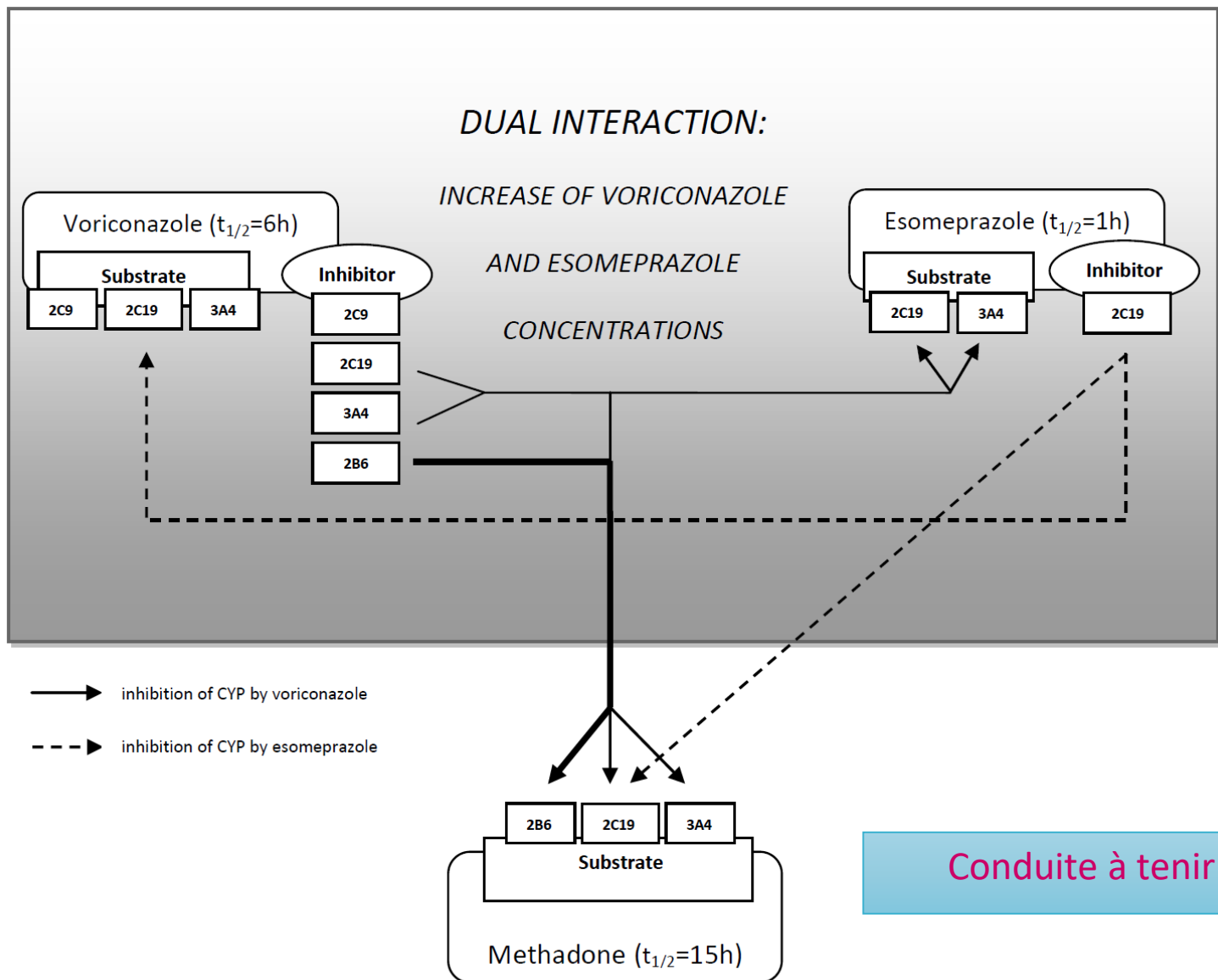
	CYP3A4	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19
Voriconazole	I S	I majeur	I S mineur	I S
Esomeprazole	S			I S
Methadone	S mineur	S majeur	-	S

I : Inhibiteur, S :
Substrat

Kharash ED, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effect of methadone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004;76:250-269.

Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes; major effects of CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A4. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53:541-551.

Äbelö A, Andersson TB, Antonsson M, Knuts Naudot A, Skanberg I, Weidolf L. Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2000;28:966-972.



**ACCUMULATION OF METHADONE PLASMA CONCENTRATION
BY INHIBITORY EFFECT OF VORICONAZOLE AND ESOMEPRAZOLE**

Quelle est la conduite à tenir ?

- 1) Arrêt de la méthadone et de l'ésoméprazole
- 2) Arrêt de l'ésoméprazole uniquement
- 3) Arrêt de l'ésoméprazole et du voriconazole
- 4) Dosage des taux sériques de la méthadone
- 5) Dosage des taux sériques du voriconazole

Quelle est la conduite à tenir ?

- 1) Arrêt de la méthadone et de l'ésoméprazole
- 2) Arrêt de l'ésoméprazole uniquement
- 3) Arrêt de l'ésoméprazole et du voriconazole
- 4) Dosage des taux sériques de la méthadone
- 5) Dosage des taux sériques du voriconazole

Prise en charge dans le service

Arrêt de l'esomeprazole et de l'amikacine

Dosage des taux sériques et plasmatiques du voriconazole et de la méthadone

- Voriconazole : 12.4 mg/L
- Methadone : 1.575 mg/L

Zones thérapeutiques :

- Voriconazole : pic : 2,0 à 6,0 mg/L
résiduel : 1,0 à 4,0 mg/L
- Méthadone : zone d'efficacité : 0.2 à 0.4 mg/L
zone de toxicité : > 0.600 mg/L

Suivi thérapeutique du Voriconazole

PK non linéaire

Polymorphisme
génétique

Métabolisme
important

Demi-vie : 6 h

□ Relation concentration efficacité

- 181 taux sériques de voriconazole chez 52 patients
- Large variabilité individuelle
- $< 1 \mu\text{g/ml}$ dans 25% des cas et $> 5.5 \mu\text{g/ml}$ dans 31% des cas

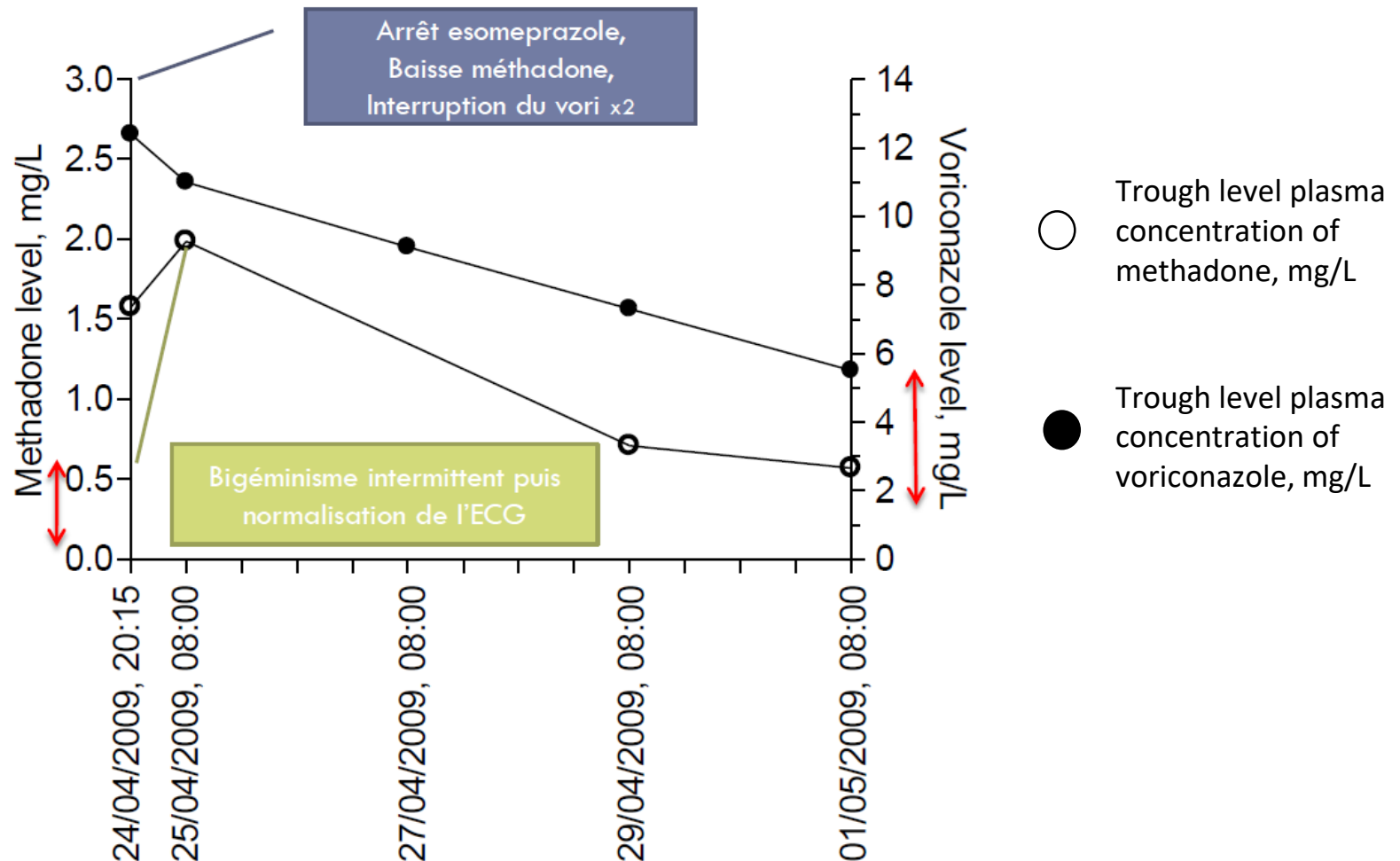
Voriconazole Taux sériques	$\leq 1 \mu\text{g/mL}$ (n=13)	$> 1 \mu\text{g/mL}$ (n=39)	P
IV	31%	61%	0.05
Per os	69%	39%	
Dose médiane (mg/kg/day)	7	8	NS
Echec thérapeutique	6/13 (46%) *	5/39 (12%)	0.02
Jours médian	21 (10 to 120)	17.5 (10 to 180)	NS

Suivi thérapeutique du Voriconazole

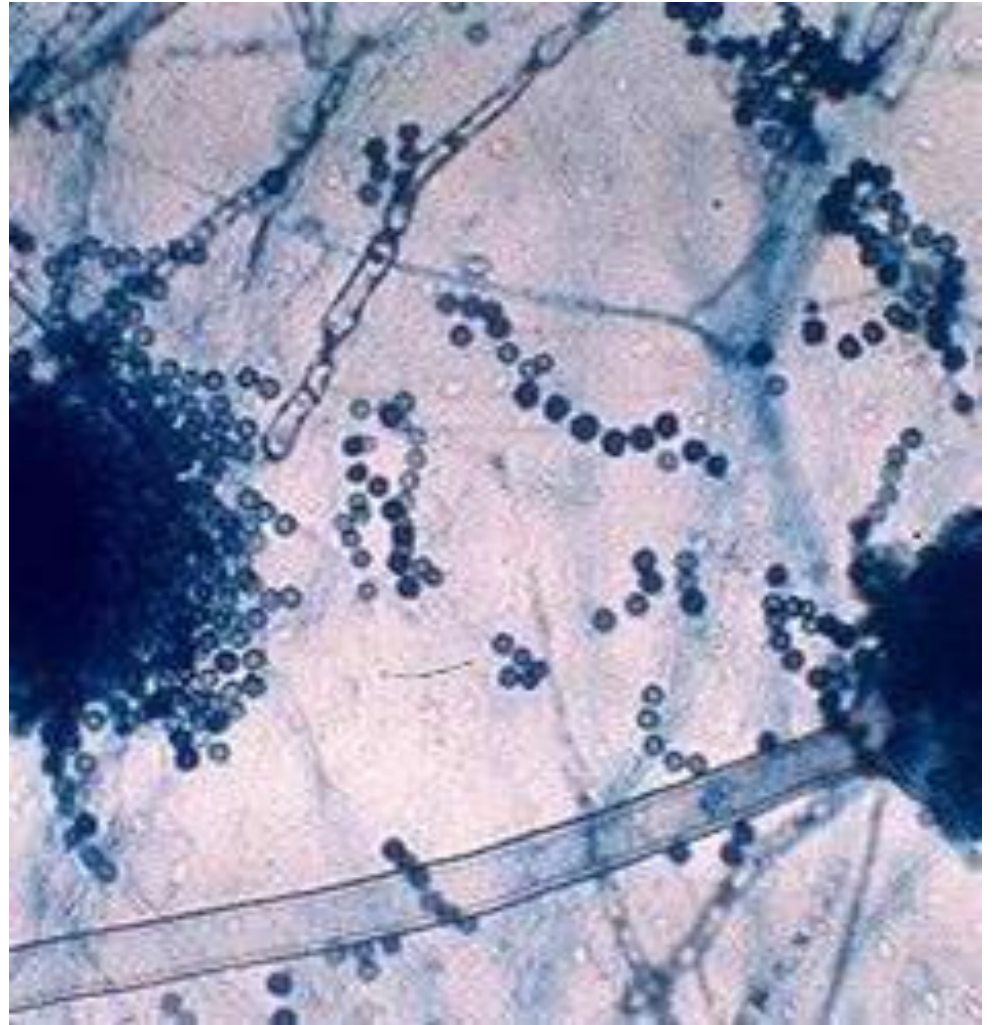
Taux plasmatiques de voriconazole	≤ 5.5 µg/ml (N=36)	> 5.5 µg/ml (N=16)	P
Encéphalopathie			
Incidence	0	5 (31%)	0.002
Délai après J1 traitement	NA	9 jours (5-30)	
Hépatopathie cholestatique			
Incidence	3 (8)	3 (19)	NS
Délai après J1 traitement	50 (5-150)	13 (6-20)	

Pascual et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201.

Suivi des taux plasmatiques



Cas clinique N°3



Contexte

- Mme M, 72 ans, 42 kg
- Antécédents : Cancer du col de l'utérus
- Admission au service d'hématologie pour seconde rechute d'un lymphome du manteau
 - Traité par Temsirolimus (Torisel)
- Examens cliniques et complémentaires :
 - Asthénie, altération progressive de l'état général, pic fébrile associé à une douleur thoracique
 - Embolie pulmonaire avec un infarctus pulmonaire surinfecté d'évolution favorable sous anticoagulant et antibiothérapie
- Temsirolimus étant pro-coagulant : switch par ibrutinib (Imbruvica) à 560 mg/j

Pendant l'hospitalisation

- Fièvre et crachats
- Imagerie pulmonaire et sérologie aspergillaire :
 - Aspergillose pulmonaire invasive probable selon les critères de l'EORTC
- Traitement :
 - Voriconazole 300 mg x2 à J1 puis 200 mg x 2/j

Questions 1

- Quels sont les éléments à vérifier et les modalités de suivi de traitement à préconiser ?

Questions 1

- Quels sont les éléments à vérifier et les modalités de suivi de traitement à préconiser ?
 - Adaptation de la posologie au poids de la patiente
 - Surveillance des tests de la fonction hépatique
 - Réalisation d'un taux résiduel au bout de 3 à 5 jours
 - Suivi des effets indésirables spécifiques au voriconazole : troubles oculaires (réversibles et transitoires), perturbation de la fonction hépatique, photosensibilité et apparition de troubles neurologiques de type hallucination ou confusion mentale

Question 2

- ***Ibrutinib est principalement métabolisé par l'enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).***
 - En terme d'interaction médicamenteuse, quelles peuvent être les conséquences de l'association voriconazole - ibrutinib ?
- A. Diminution de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur de 5 à 9
 - B. Augmentation de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur de 5 à 9
 - C. Augmentation significative des taux plasmatiques du voriconazole et augmentation des concentrations plasmatiques de l'ibrutinib

Question 2

- En terme d'interaction médicamenteuse, quelles peuvent être les conséquences d'une telle association ?
 - A. Diminution de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur de 5 à 9
 - B. Augmentation de l'AUC de l'ibrutinib d'un facteur de 5 à 9
 - C. Augmentation significative des taux plasmatiques du voriconazole et augmentation des concentrations plasmatiques de l'ibrutinib

Question 3

- Quelle est la conduite à tenir face à une telle interaction ?
 - A. Poursuite du traitement par voriconazole à une posologie 2 x moindre
 - B. Arrêt du traitement par voriconazole et relais par isavuconazole
 - C. Réduction de la dose de l'ibrutinib à 140 mg (1 gélule) pendant la durée d'utilisation du voriconazole

Extrait RCP d'Ibrutinib

- Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques d'ibrutinib
- L'utilisation concomitante d'IMBRUVICA et de médicaments inhibant fortement ou modérément le CYP3A4 peut augmenter l'exposition à ibrutinib et les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités.
- *Inhibiteurs puissants du CYP3A4*
- L'administration concomitante du kétoconazole, un inhibiteur très puissant du CYP3A4, chez 18 sujets sains à jeun, a augmenté l'exposition (C_{\max} et l'ASC) à ibrutinib de 29 et 24 fois, respectivement.
- Chez des patients atteints d'hémopathies malignes à cellules B prenant IMBRUVICA avec de la nourriture, la co-administration du voriconazole, autre inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté la C_{\max} de 6,7 fois et l'ASC de 5,7 fois.
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, indinavir, nelfinavir, clarithromycine, télithromycine, itraconazole, voriconazole et posaconazole) doivent être évités. Si le bénéfice est supérieur au risque et qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être utilisé, réduire la dose d'IMBRUVICA à 140 mg (une gélule) pour la durée de l'utilisation de l'inhibiteur ou interrompre IMBRUVICA temporairement (pour 7 jours ou moins). Surveiller étroitement le patient pour tout signe de toxicité et suivre les recommandations relatives aux modifications de dose le cas échéant

Interactions médicamenteuses

Drug interaction profiles of isavuconazole, voriconazole and posaconazole with immunosuppressants metabolized by CYP450 3A4

Abstract No. P0216
ECCMID Congress
April 25-28, 2015

Robert Townsend,¹ Amit Desai,¹ Nkechi Azie,¹ Mark Jones,² Marc Engelhardt,² Anne-Hortense Schmitt Hoffmann²

¹Astellas Pharma Global Development (Northbrook, USA), ²Basilea Pharmaceutica International Ltd (Basel, Switzerland)

Médicament	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole
Ciclosporine	↑ AUC x 1.7	↑ AUC 1.3	↑ AUC x 1.3
Tacrolimus	↑ AUC x 3	↑ AUC x 4.6	↑ AUC x 2.3
Sirolimus	↑ AUC x 11	↑ AUC x 9	↑ AUC x 2
<u>Midazolam</u>	<u>↑ AUC x 10</u>	<u>↑ AUC x 5</u>	<u>↑ AUC x 2</u>

SUBSTRATE IBRUTINIB (WITH FOOD)	Fraction metabolized by each CYP				
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
	0.84	0	0	0	0

INTERACTOR VORICONAZOLE 400-800 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP			
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19
	-0.98	0	-0.66	-0.64

INTERACTOR ISAVUCONAZOLE 200 MG/D	Induction or Inhibition potency with respect to each CYP		
	cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9
	-0.56	0	-0.09

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	5.66	$\frac{2.94}{10.88}$
-----------	----------------------	------	----------------------

AUC RATIO	AUC^{EM*}/AUC^{EM}	1.89	$\frac{1.22}{2.93}$
-----------	----------------------	------	---------------------

<https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>

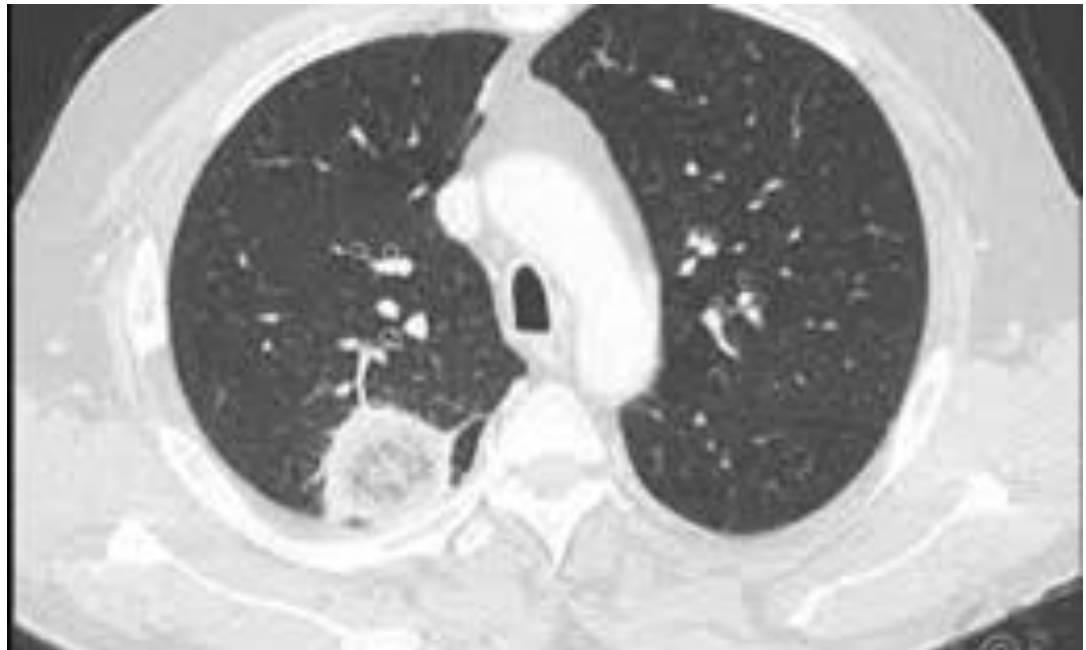
Question 3

- Quelle est la conduite à tenir face à une telle interaction ?
 - A. Poursuite du traitement par voriconazole à une posologie 2 x moindre
 - B. Arrêt du traitement par voriconazole et relais par isavuconazole
 - C. Réduction de la dose de l'ibrutinib à 140 mg (1 gélule) pendant la durée d'utilisation du voriconazole

Interactions médicamenteuses

- Respect des contre-indications formelles tout en évaluant le rapport bénéfices/risques
- Conduite à tenir en cas d'interactions médicamenteuses :
 - Suivi des concentrations plasmatiques du médicament associé, de son effet thérapeutique et de sa tolérance
 - Suivi des taux sériques de l'antifongique avec ajustement de la posologie en fonction des résultats
 - Surveillance clinique et biologique étroite
- Analyse pharmaceutique de la prescription complète et prise en compte des effets indésirables additionnels

Cas clinique N°4



Contexte

- Mr M, 59 ans, 125 kg, hospitalisé 27/08/2020 au service de réanimation chirurgicale pour détresse respiratoire
- Antécédents :
 - Leucémie aiguë myéloblastique (LAM4) 15/05/2020 en rémission complète après 2 consolidations
 - Cytogénétique intermédiaire (i17 mais pas de délétionp53); mutation D835 Flt3, mutations ASXL1, RUNX1 et SRSF2 en NGS
 - HTA
 - Cholestérol
 - Tabagisme actif 40PA
- Mode de vie : Marié, vit à domicile avec son épouse. 1 fille de 34 ans et 2 petits enfants.
- Retraité, ancien jardinier.

Histoire de la maladie

- Le 22/08/20, le patient est hospitalisé au Service d'Hématologie pour une aplasie fébrile.
- Le 27/08/20, une insuffisance respiratoire aiguë nécessite son transfert en réanimation médicale
 - Clinique : état de choc septique sur pneumopathie avec une détresse respiratoire nécessitant une intubation orotrachéale.
 - Tomodensitométrie : un foyer infectieux du lobe moyen pour lequel un traitement probabiliste par Pipéracilline-tazobactam et Linézolide est introduit pour une durée de 7 jours.
 - PCR Rhizomucor positive dans le lavage broncho-alvéolaire du 26/08/20.

Mucormycoses - Zygomycètes

- Contamination par inhalation de spores :
Rhizopus spp, *Mucor spp*.
- 5 % des infections invasives en onco-hématologie associé à une très forte mortalité (près de 80%)
- Lésions pulmonaires ou naso-sinusiennes plus rarement digestif ou traumatique
- Facteurs de risque : neutropénie, corticothérapie, l'acidocétose diabétique, l'insuffisance rénale et déféroxamine



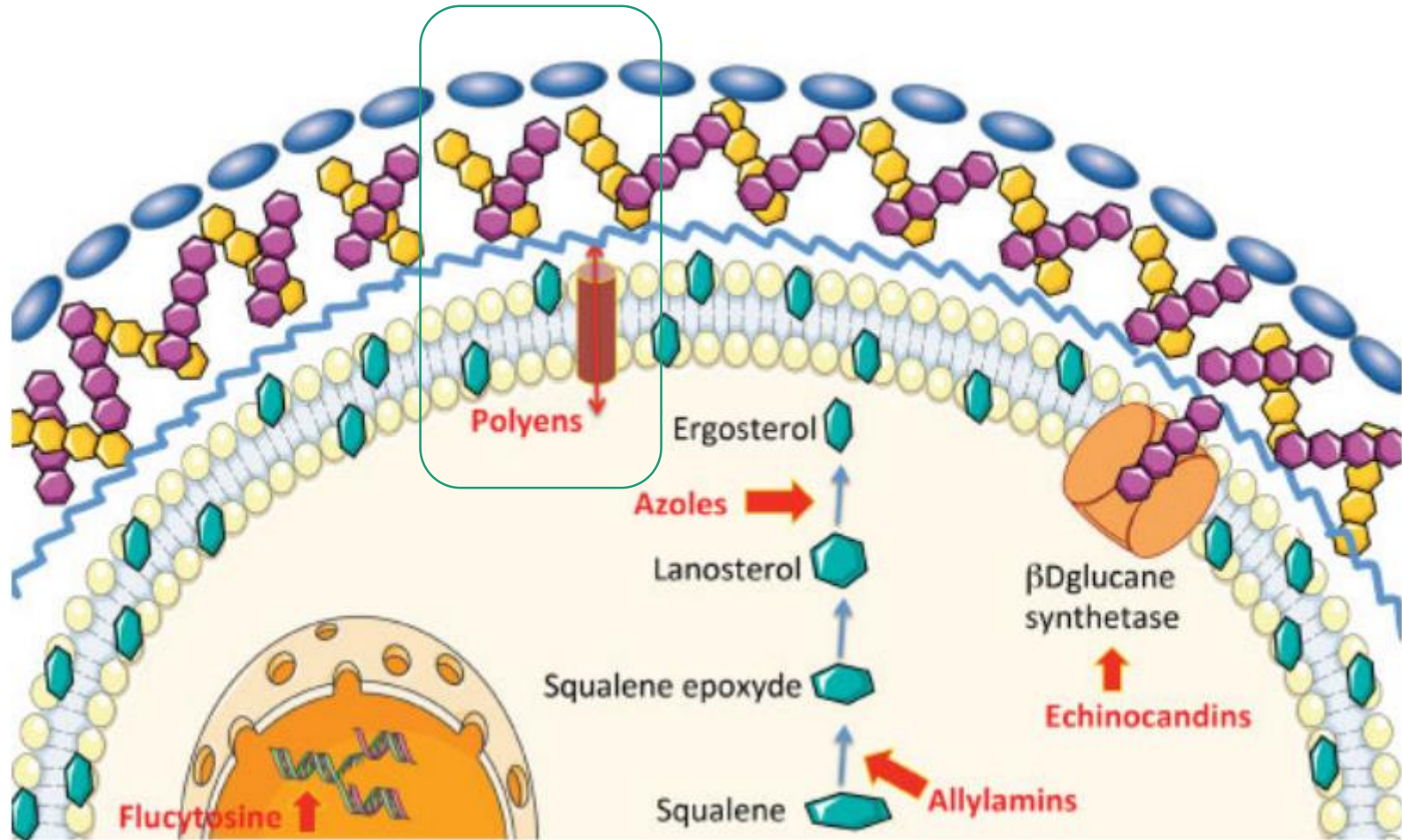
1^{ière} ligne Mucormyose

Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions	A II	Multidisciplinary approach is required
Antifungal therapy		
Amphotericin B deoxycholate	C II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Liposomal amphotericin B	B II	
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
Posaconazole	C III	
Combination therapy	C III	
Control of underlying condition	A II	Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy
Surgery		
Rhino-orbito-cerebral infection	A II	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

CNS: central nervous system.

SITE D'ACTION DES POLYÈNES



Action fongicide et fongistatique

Spectre d'activité

Résistant

Intermédiaire

Sensible

Agent	Ampho B
<i>Candida albicans</i>	
<i>Candida dubliniensis</i>	
<i>Candida tropicalis</i>	
<i>Candida parapsilosis</i>	
<i>Candida glabrata</i>	
<i>Candida krusei</i>	
<i>Candida guilliermondii</i>	
<i>Candida lusitanae</i>	
<i>Cryptococcus spp</i>	
<i>Trichosporon spp</i>	Statique

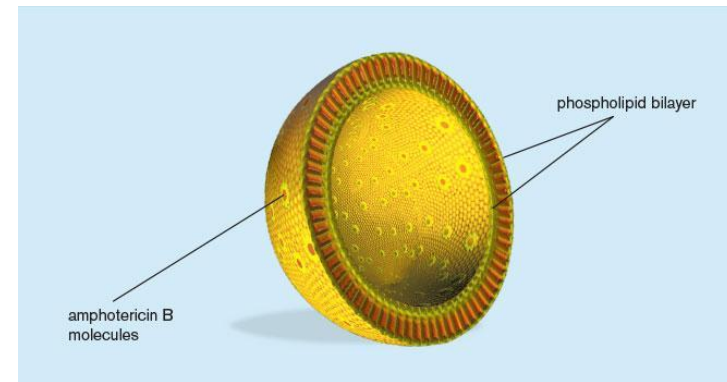
Agent	Ampho B
<i>Aspergillus fumigatus</i>	
<i>Aspergillus niger</i>	
<i>Aspergillus flavus</i>	
<i>Aspergillus terreus</i>	
<i>Fusarium spp.</i>	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	
<i>Zygomycètes (Rhizopus, Mucor, ...)</i>	

Différentes formes d'amphotéricine B

	Amphotéricine D conventionnelle FUNGIZONE	Amphotéricine B complexe lipidique ABELCET	Amphotéricine B liposomale AMBISOME
Particules	Micelle	Rubans, feuilles	Liposomes Petites vésicules unilamellaires
Taille (nm)	<25	500-5000	90
Réaction à la perfusion	Haute	Modérée	Bégnine
Néphrotoxicité	++++	+/-	+/-
Concentration sérique/amphotéricine B conventionnelle	-	↓	↑
Concentration tissulaires/ampho B conventionnelle	-	Foie : ↑ Poumon : ↔ Rein : ↓	Foie : ↑ Poumon : ↔ Rein : ↓
Posologie	0,5-1,5 mg/kg/j	5 mg/kg/j	3-5 mg/kg/j

Les antifongiques polyéniques

- ABELCET[®] et AMBISOME[®]
 - 2 x moins néphrotoxique
 - Moindre élimination rénale
 - Coût du traitement +++
 - ! Modalités de reconstitution et dilution
 - Contre-indications
 - Hypersensibilité connue à l'amphotéricine B
 - Grossesse (sauf indication vitale)



Addition d'effets indésirables

Patients sous amphotéricine B

Effets néphrotoxiques

- Diurétiques, AINS, IEC, anti-infectieux, anti-cancéreux, immunosuppresseurs,

Effets hypokaliémiants

- Diurétiques hypokaliémiants, corticoïdes, laxatifs, immunodépresseurs (sirolimus, everolimus), ...

Effets convulsivants

- Neuroleptiques, anti-dépresseurs, tramadol, quinolones, carbapénèmes, certains anti-cancéreux, ...

Risque de neuropathies périphériques

- Anti-cancéreux (vincristine, bevacizumab), anti-infectieux (fluoroquinolones), goutte (colchicine, allopurinol), ...

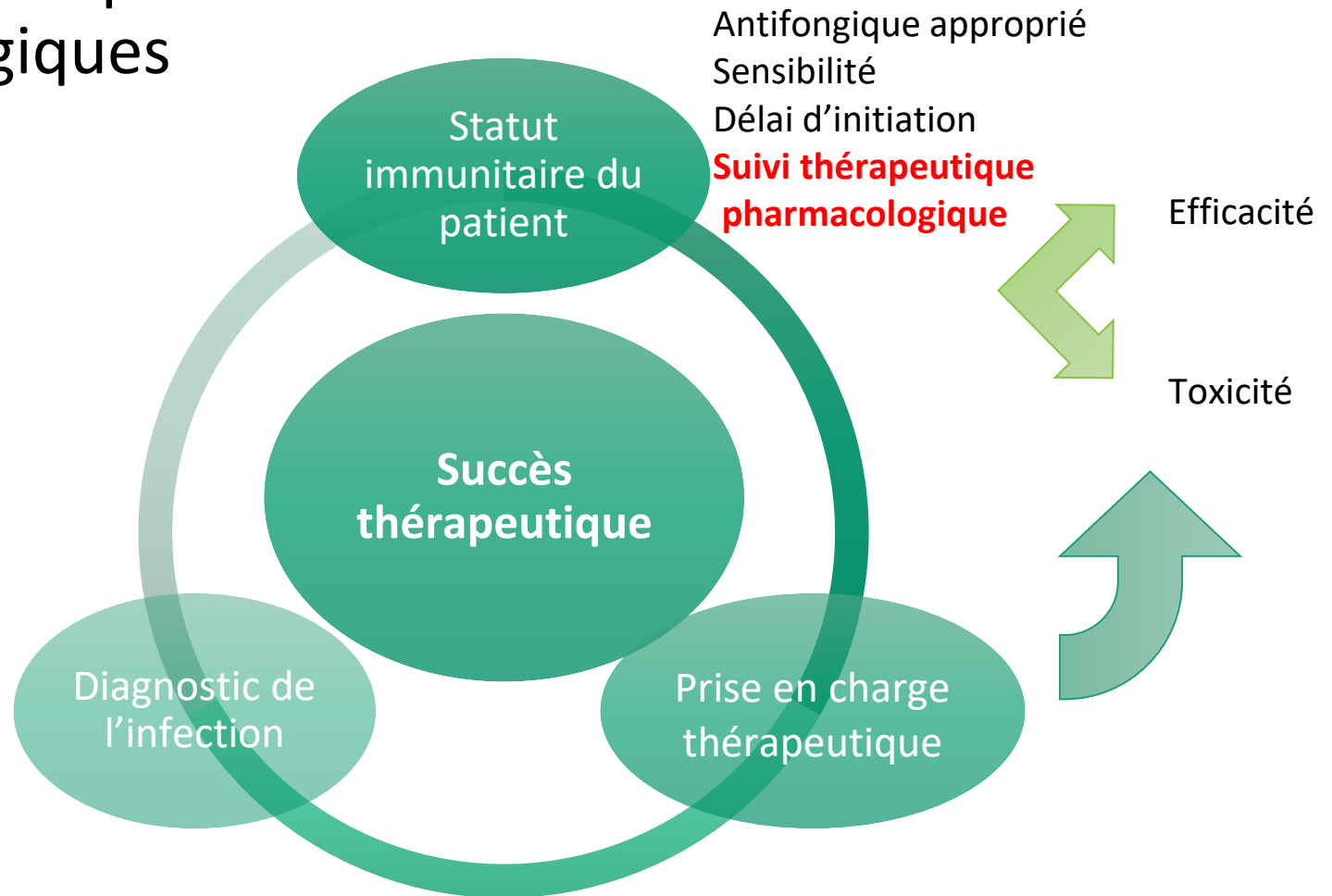
Addition de risques d'anémies

- Médicaments myélotoxiques, médicaments qui diminuent l'absorption du fer (IPP) et ceux qui ont un effet anti-foliques (méthotrexate, anti-épileptiques, ...)

Prise en charge thérapeutique

- Un traitement antifongique par Ambisome 5 mg/kg (HORS AMM) est débuté le 28/08/20.
- Concertation pluri-disciplinaire (réanimateurs, hématologues et chirurgiens thoraciques)
- Lobectomie moyenne droite réalisée le 18 septembre 2020 sans complication post-opératoire immédiate.
- Prélèvements per-opératoires : examen direct biopsie du lobe moyen des filaments micellaires évocateurs de Mucorales mais culture et sérum négatives
- Evolution favorable. Drains thoraciques retirée le 21/09/2020

Suivi thérapeutique des antifongiques



Dans quelles indications ?

Situation clinique	Exemples
Population ou situation à risque de variabilité pharmacocinétique	Troubles gastro-intestinaux Insuffisance hépatique et modification de la fonction hépatique Pédiatrie – Patients obèses Hémodialyse – Hémofiltration Switch IV/oral
Interactions médicamenteuses	Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, antirétroviraux, antiépileptiques...) Antiacides – IPP (avec itraconazole, posaconazole suspension)
Pathogènes à sensibilité diminuée	
Infections sévères	Infections SNC, disséminées, volumineuses ou extensives,...
Observance	Traitement prolongés (prophylaxie secondaire..)
Echappement clinique	Justifier d'une exposition satisfaisante
Toxicité	Toxicité neurologique, hallucinations visuelles avec le voriconazole

Pour quels antifongiques ?

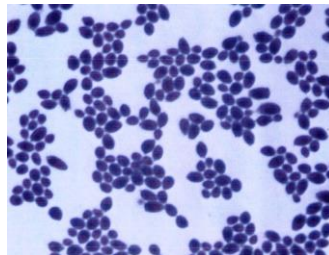
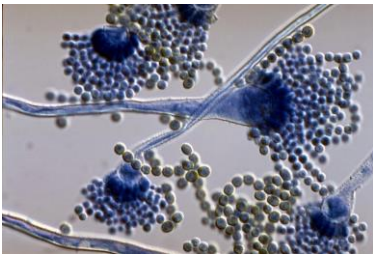
	Amphotéricine B	Triazolés	Echinocandines	Flucytosine
Variabilité inter et/ou intra-individuelle	-	+++	+/-	++
Relation concentration/efficacité Exposition/efficacité	+	+++	+	++
Relation concentration/toxicité	-	Voriconazole +	-	+++
Interactions médicamenteuses	-	+++	Caspofungine + Micafungine +/- Anidulafungine -	-
Suivi thérapeutique	NON	OUI	NON	OUI

Suivi thérapeutique des antifongiques

	Indication	Moment de prélèvement (j)	Efficacité en µg/mL	Toxicité en µg/mL
Flucytosine	Routine 1 ^{re} sem Insuffisance rénale Echec - Toxicité	Pic : 3 - 5	Pic > 20	Pic < 50
Itraconazole	Routine 1 ^{re} sem Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 7 - 15	Prophylaxie > 0,5 à 4 Curatif > 1 à 4	NA
Voriconazole	Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 2 - 5	Prophylaxie > 1 Curatif > 2 à 5	< 5,5
Posaconazole Solution buvable +++	Échec – Troubles digestifs Interactions médicamenteuses	Résiduel : Forme buvable : 5 – 7 Forme comprimés et IV : 3	Prophylaxie > 0,7 Curatif > 1 à 2	NA

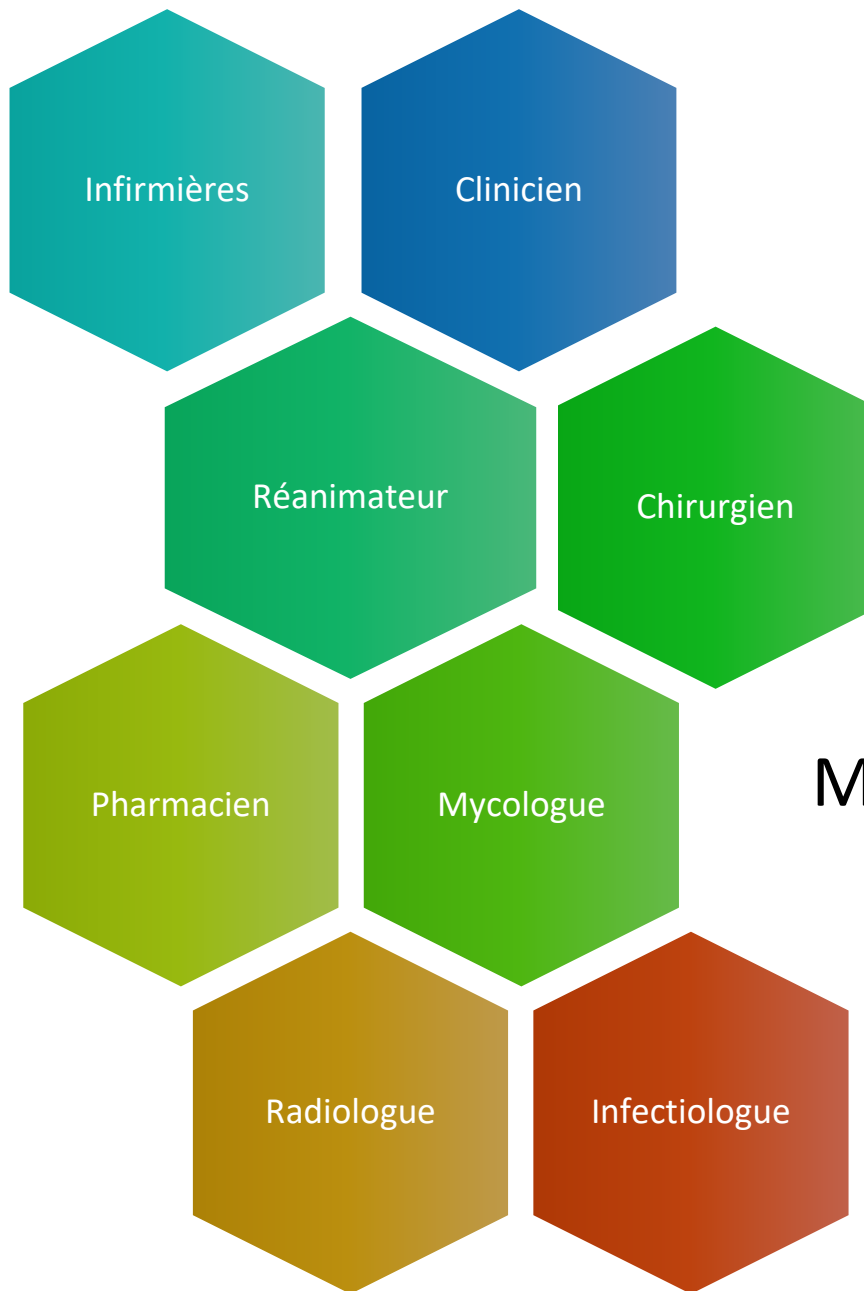
Outils

- Monographie du Vidal
- Recommandations de l'ECIL, de l'ESCMID et guidelines de l'IDSA
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy
- Site web utiles à l'analyse des interactions médicamenteuses :
 - Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM
 - Vidal HOPTIMAL
 - Thériaque : <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>



Recommandations internationales et nationales

- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America,
- Clinical Practice Guidelines for The Management of Candidiasis. Infectious Diseases Society of America. 2016,
- ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012,
- European Conference on Infections in Leukemia (actualisées en 2007, en 2009 et 2011 incluant les recommandations pédiatriques),
- Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Infectious Diseases Society of America 2010,
- ESCMID and ECMM guidelines for the management of rare and emerging fungal infections 2014,
- [Prise en charge des infections intra-abdominales](#). Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR et al. 2015).



Merci de votre attention