

Aspergilloses

Alexandra Serris

Praticienne hospitalière universitaire

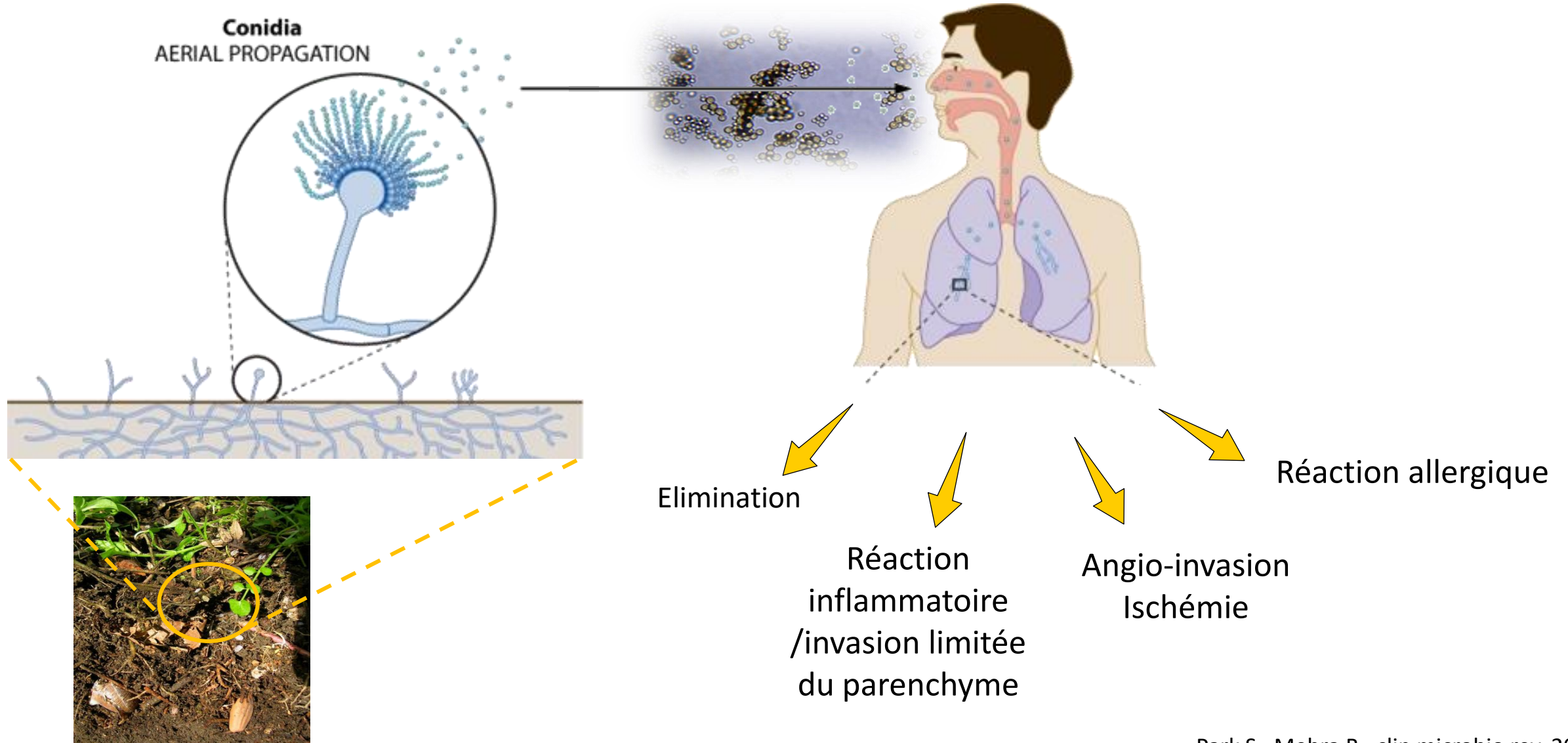
Service de maladies infectieuses

Hôpital Necker

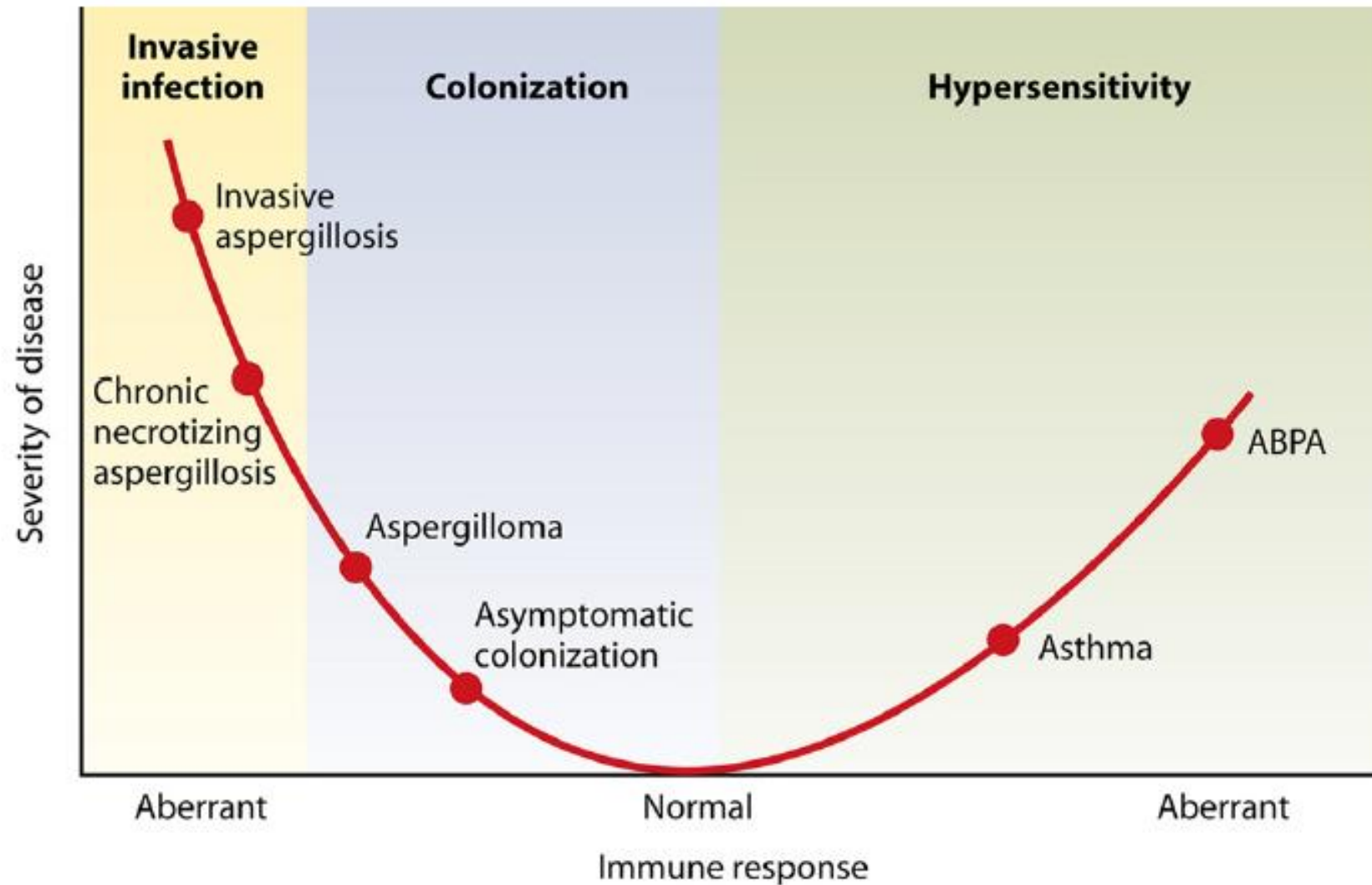
- Aspergillose invasive
 - Physiopathologie et épidémiologie
 - Modalités diagnostiques
 - Prise en charge
- Aspergillome et aspergillose chronique
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Physiopathologie

Physiopathologie

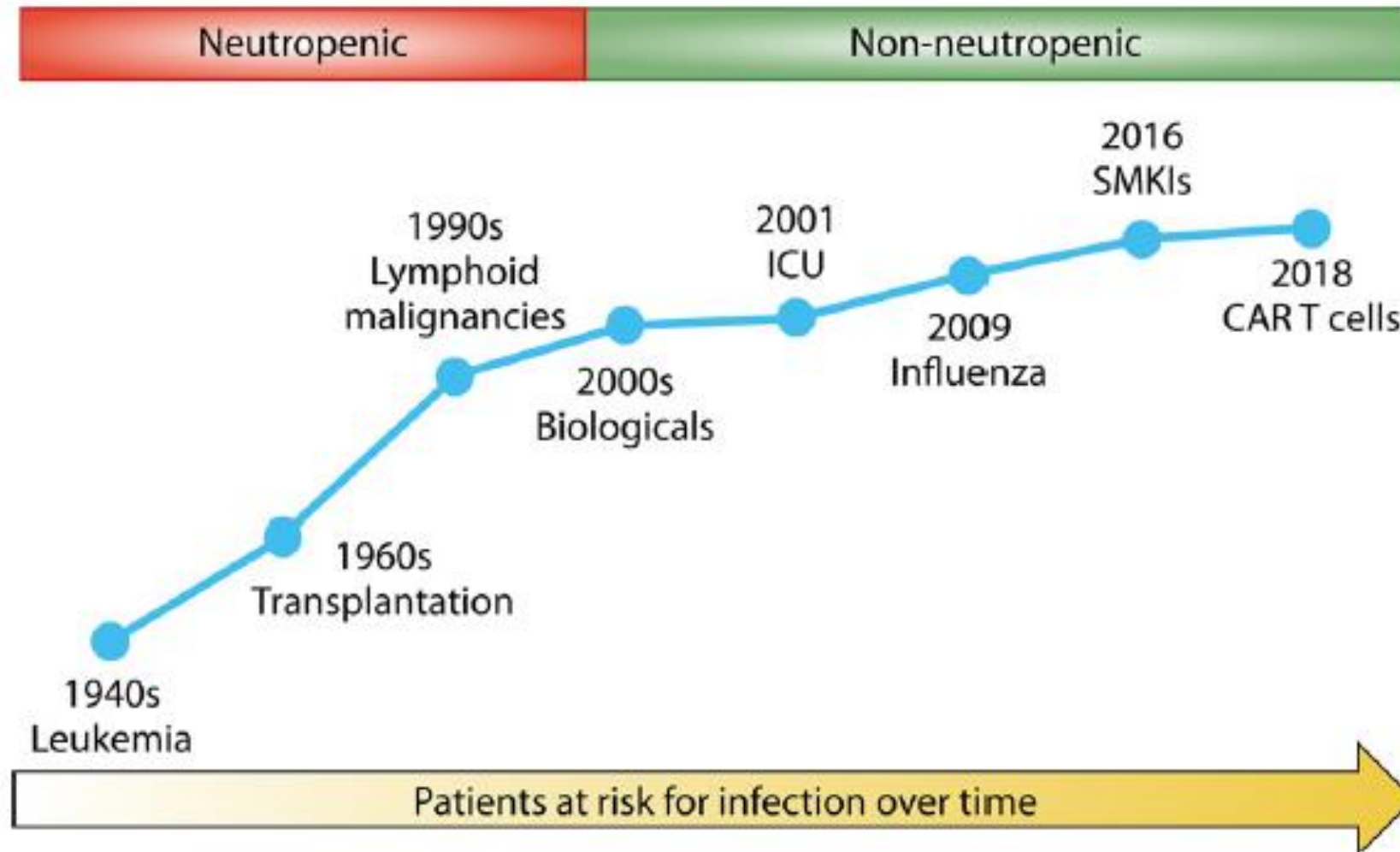


Un spectre de pathologies dépendant de l'hôte

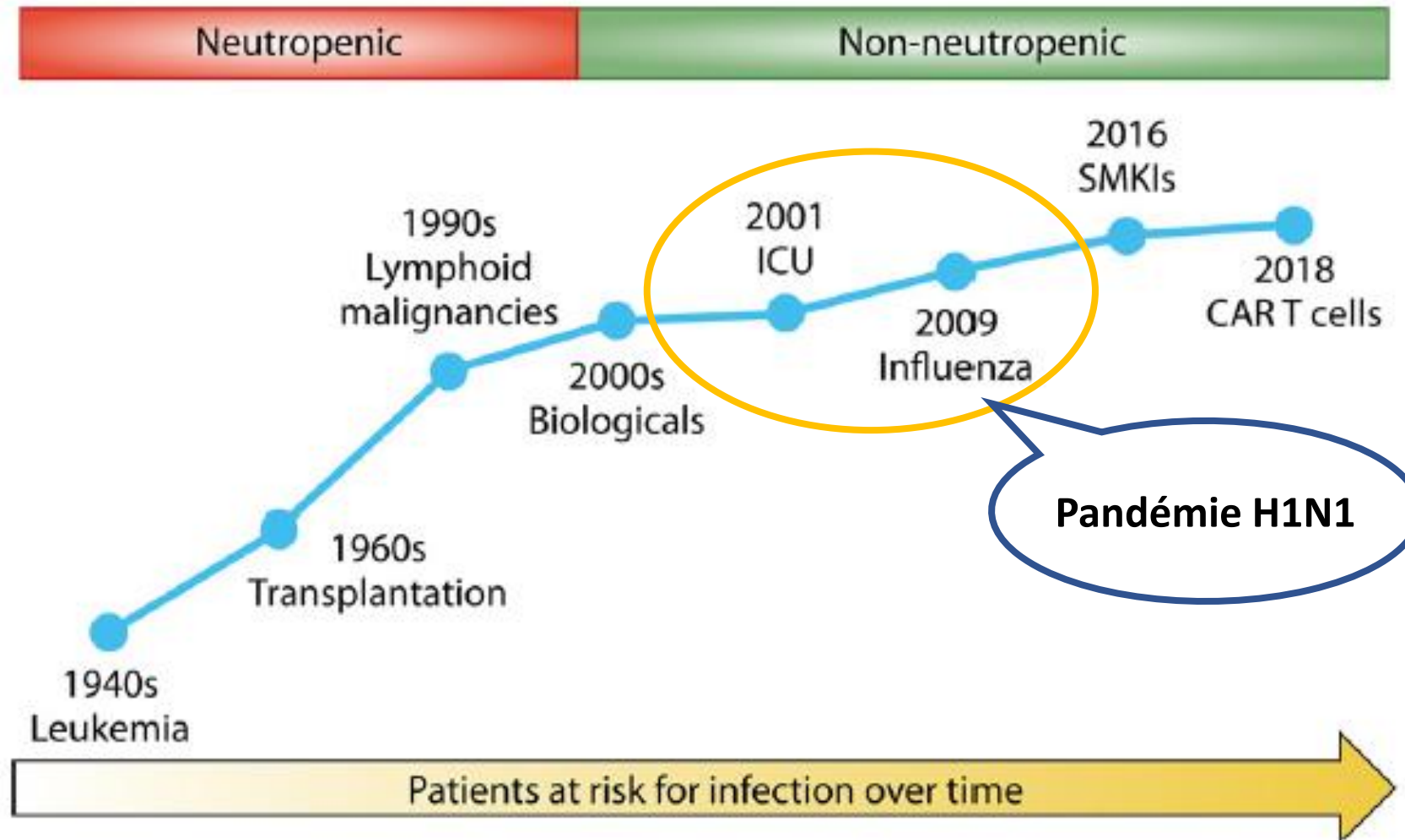


Epidémiologie de l'AI

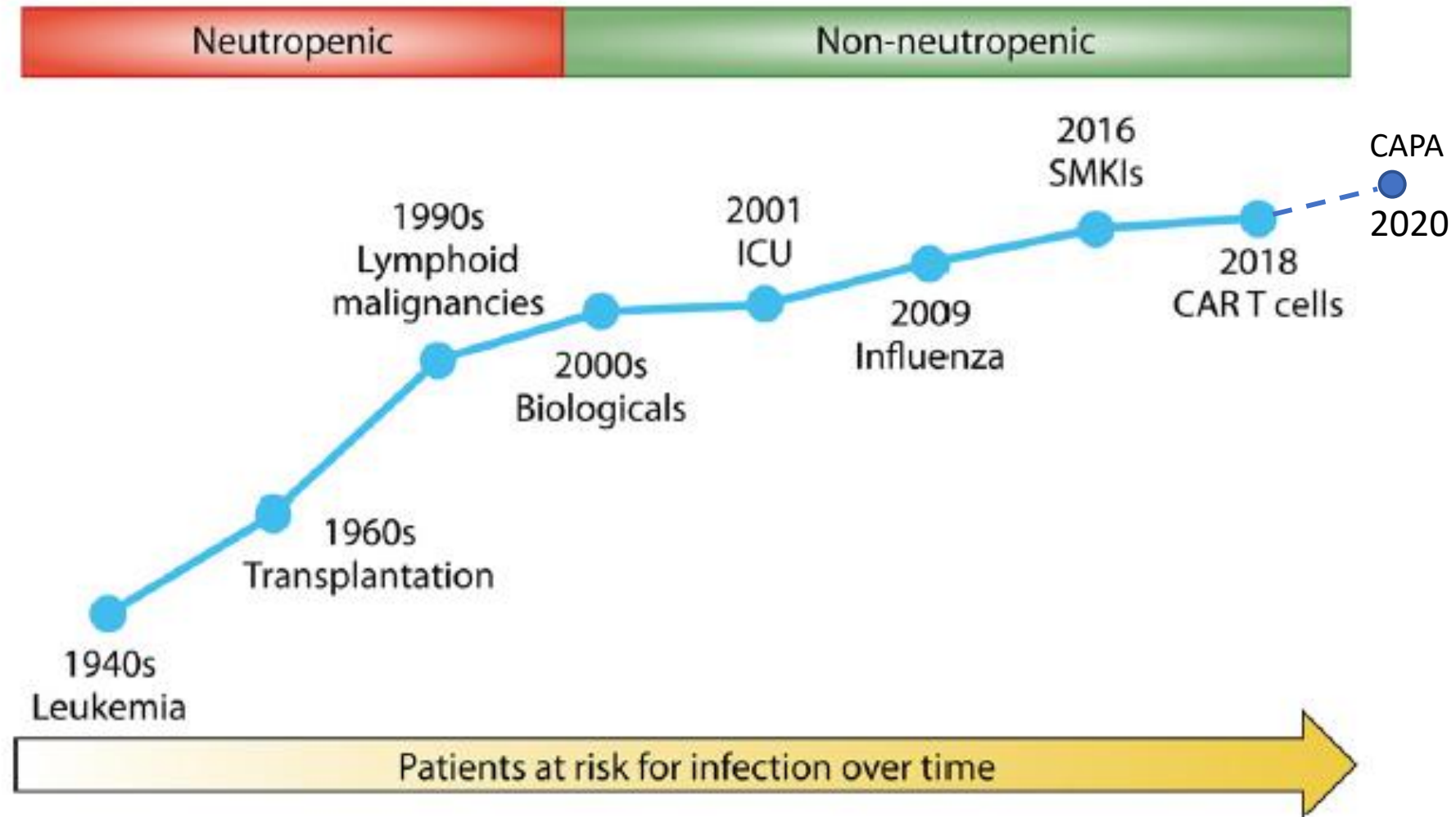
Évolution de l'épidémiologie de l'AI



Évolution de l'épidémiologie de l'AI



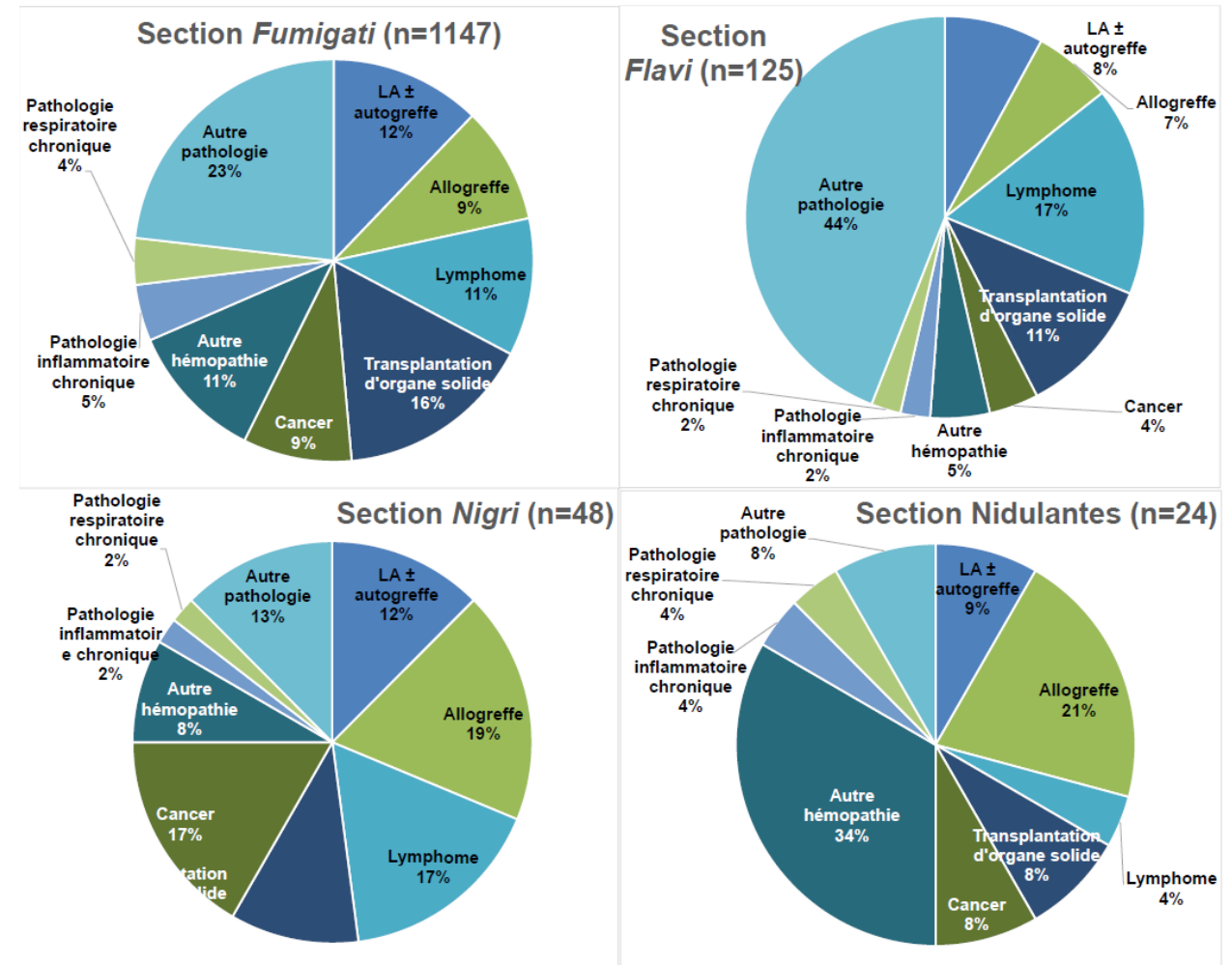
Évolution de l'épidémiologie de l'AI



Les facteurs de risque classiques

Observatoire RESSIF : 2512 épisodes d'AI chez 2484 patients en France en 2021

- AI : première IFI en hématologie
- Diminution de la proportion de patient ayant une LA +/- allogreffe (~15-20%)
- Augmentation des autres facteurs de risque :
 - TOS (~10-15%)
 - Pathologie pulmonaire chronique
 - Insuffisance rénale
 - cirrhose



Nouveaux facteurs de risque

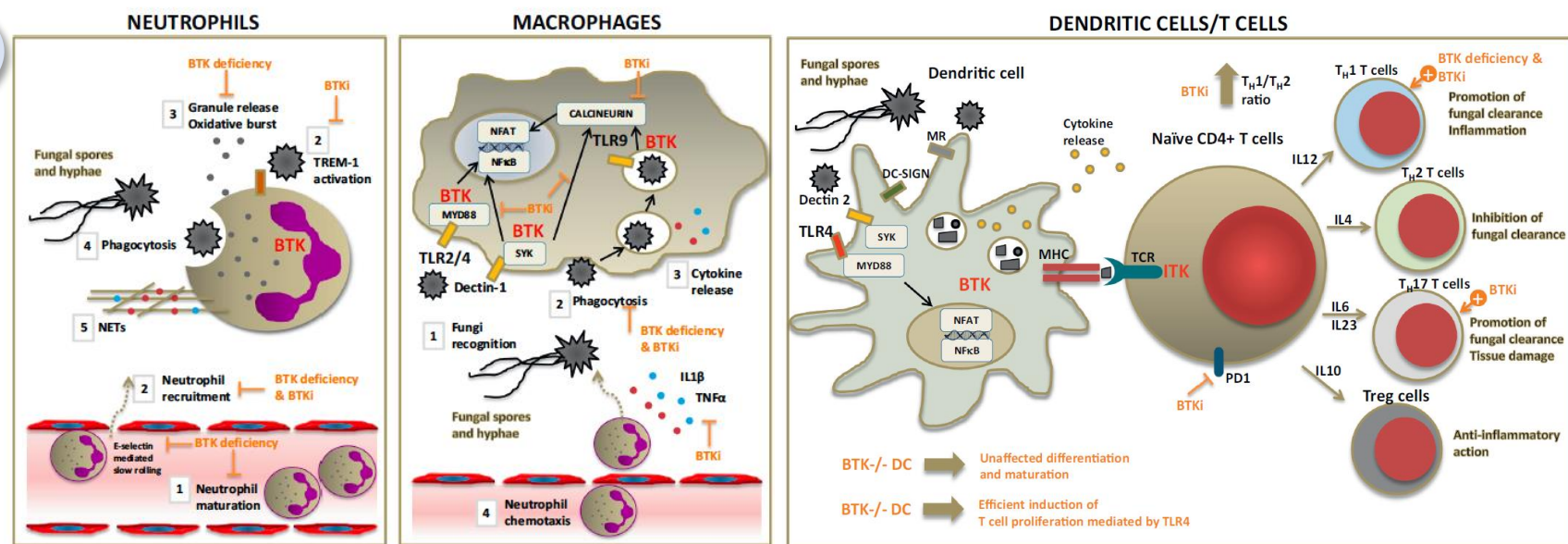
- Ibrutinib : inhibiteur de Bruton tyrosine kinase

Characteristics of invasive fungal infection	
Interval between start of ibrutinib and diagnosis of IFI (months) Median [range]	3 [1-30]
Ibrutinib dose at diagnosis of IFI (mg/d)	
280	3
420	29
560	
Type of infection	
IA	
Category	
Proven	
Probable	1
Possible	
Localization	
Pulmonary	15
Pulmonary + CNS	10
CNS + muscle abscess	1
Sinus	1
Cryptococcosis	4
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	1
Mucormycosis	1

40% d'atteinte cérébrale

Patients sous Ibrutinib :

- Diminution production ROS, phagocytose et killing de *l'Aspergillus par les PNN*
- Diminution de la production de TNF α par les macrophages et diminution de la phagocytose des monocytes



Ghez et al., Blood 2018

Blez et al., haematologica, 2020; Fiorcari et al., frontiers in immunol, 2020

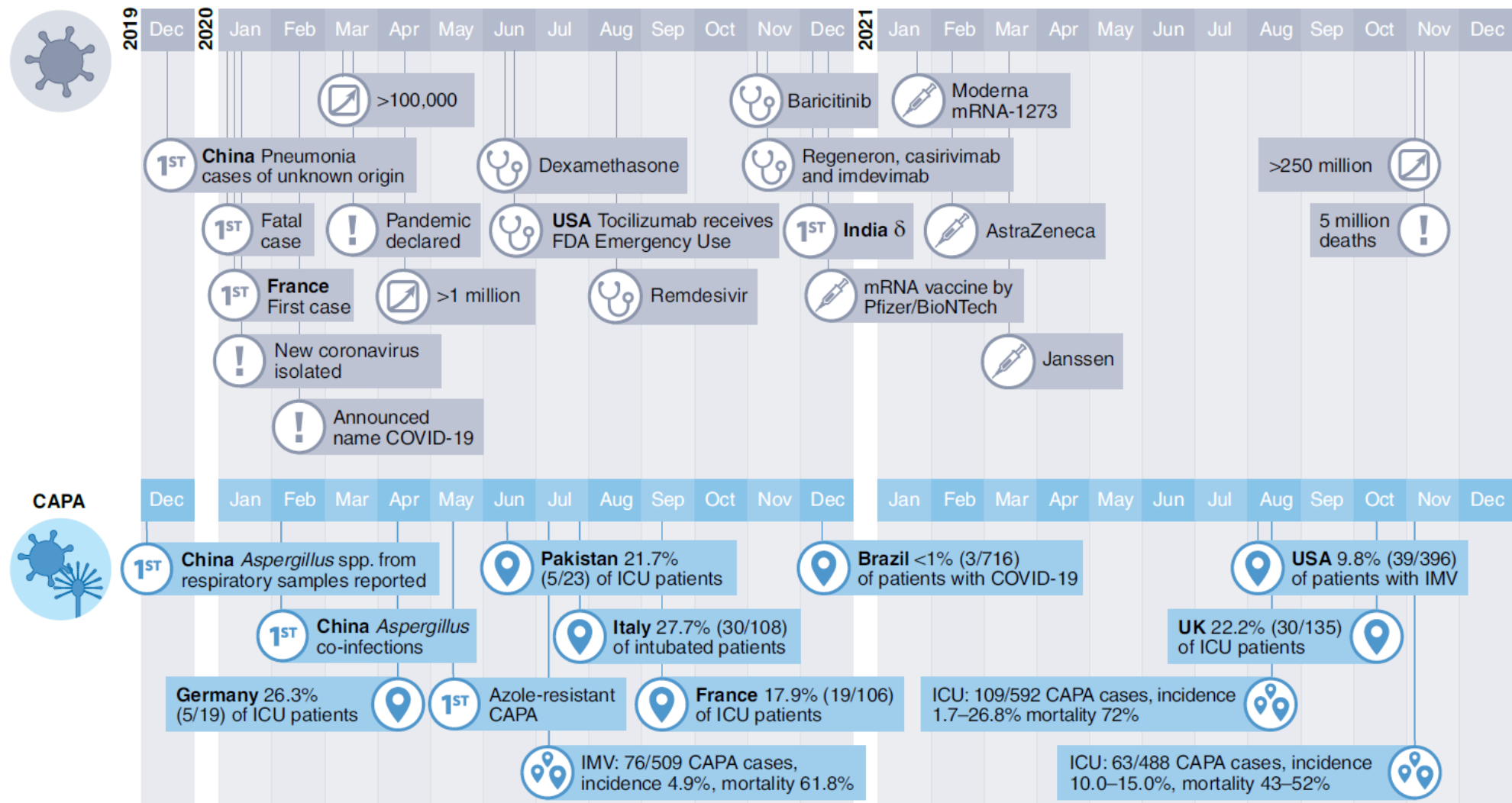
Maffei et al, Blood Reviews 2020

Influenza-associated invasive aspergillosis (IAPA)

Étude rétrospective multicentrique en réa en Belgique et aux Pays Bas entre 2009 et 2016

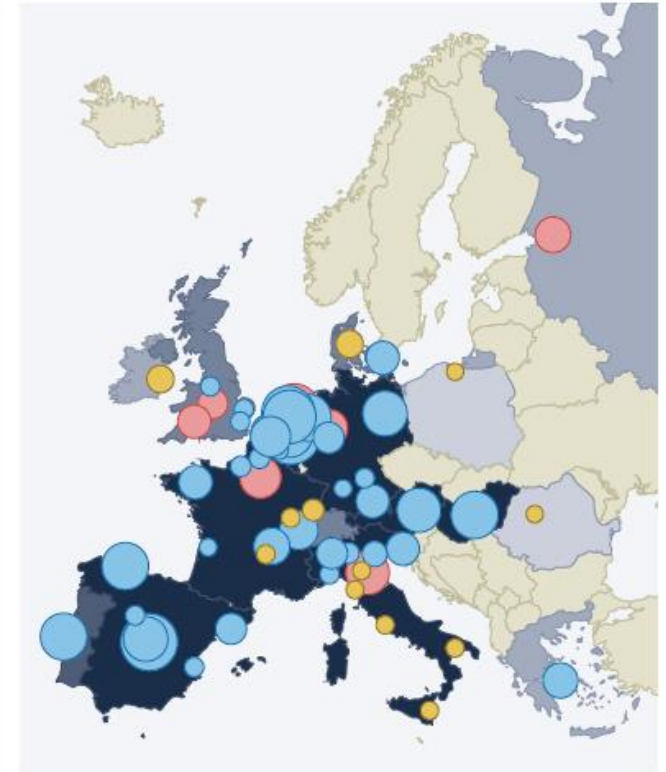
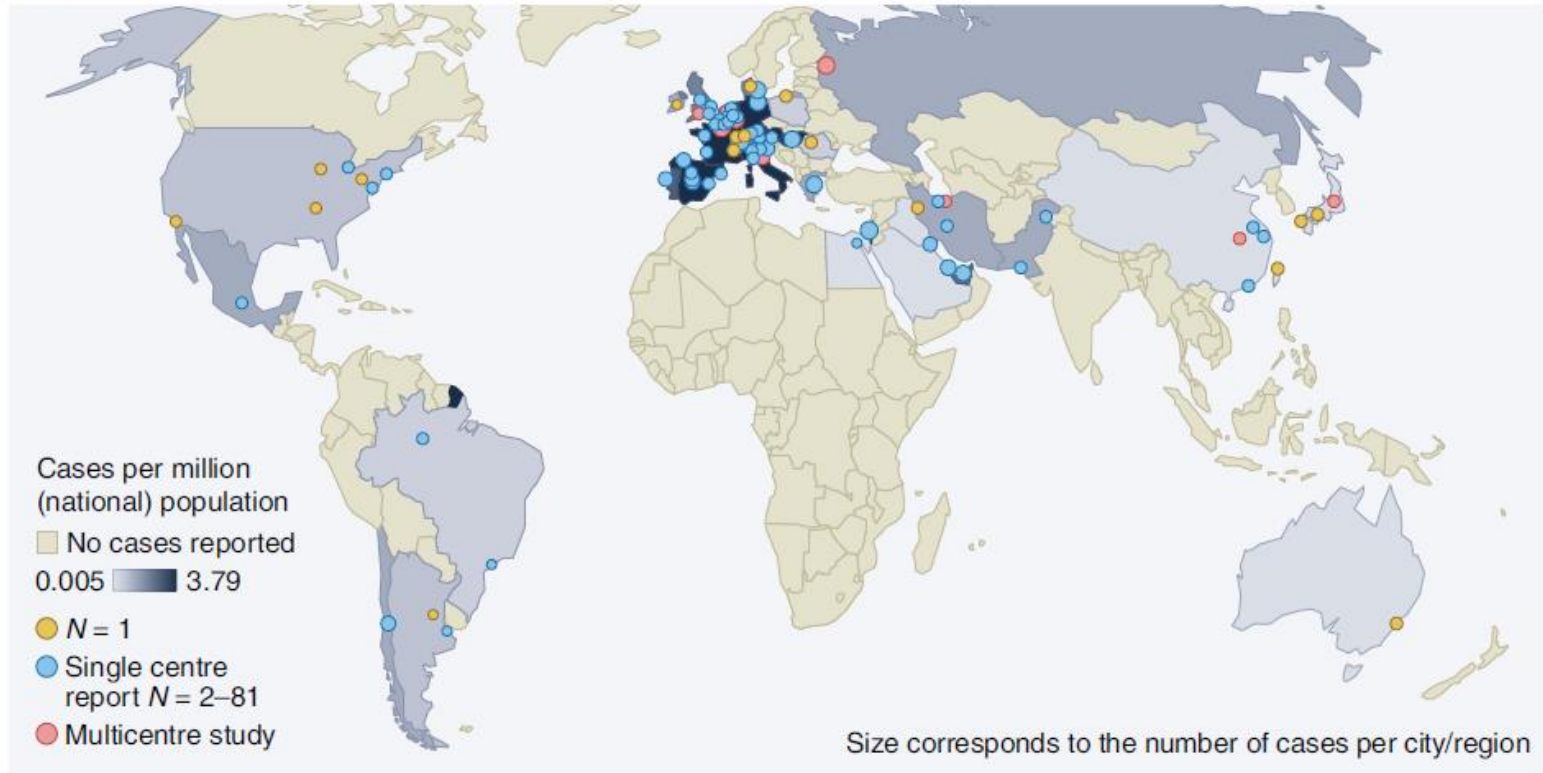
- Comparaisons grippe grave vs autre infection pulmonaire communautaire en USI
- 19% d'aspergillose / grippe grave
 - 32% en cas de présence d'immunosuppression
 - 14 % si pas d'immunosuppression
- vs 5% d'AI dans le groupe pneumopathie communautaire non grippale
- Diagnostic 3 jours après l'admission en réa en médiane
- Mortalité 51% groupe grippe et aspergillose vs 28% grippe seule
- FdR AI : Grippe, corticoïdes, score APACHE II élevé, sexe masculin

SARSCoV-2 et Aspergillus



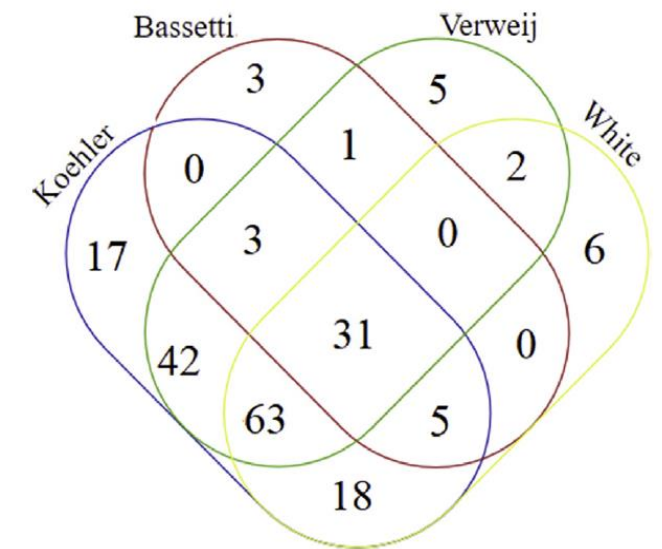
SARSCoV-2 et Aspergillus

CAPA



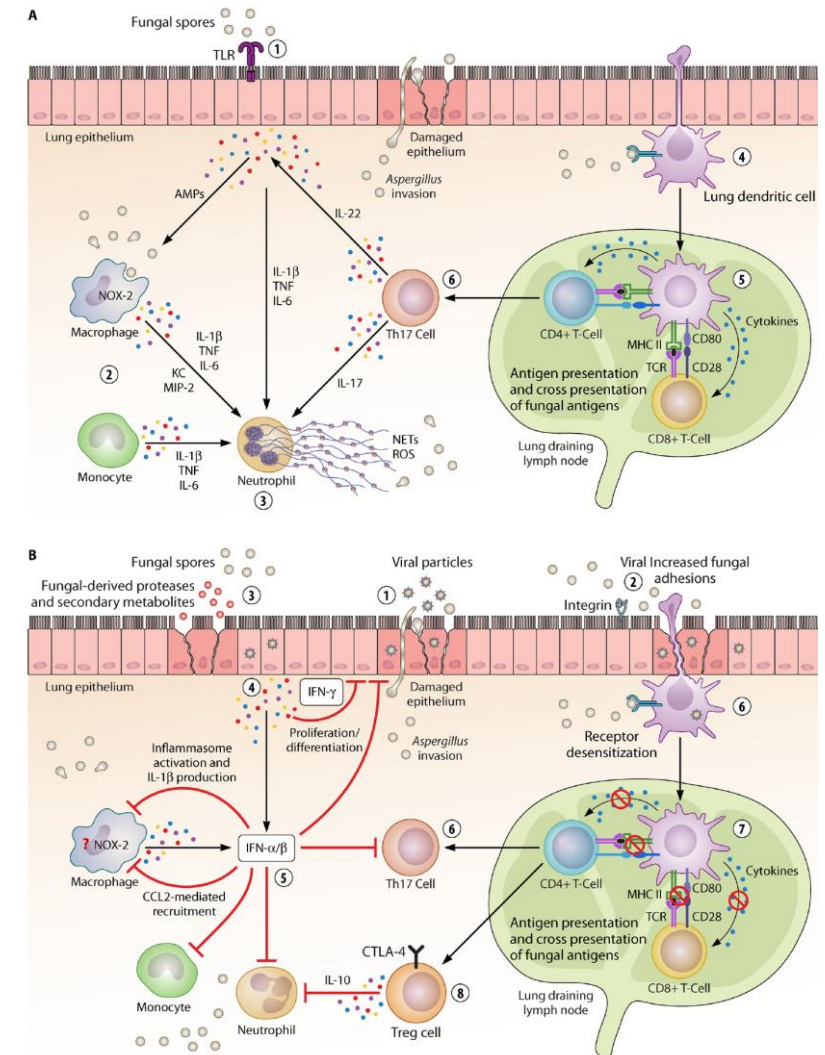
COVID-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) : épidémiologie

- Prévalence de la CAPA en réanimation très variable selon les études : 1% à 35%
 - Méta-analyse de 51 études en réa (3297 patients) : 10% [8-13%]
- Difficultés diagnostiques :
 - Restriction des prélèvements pulmonaires invasifs
 - Différenciation infection/colonisation
 - Définitions différentes, avec peu de corrélation :
 - Verweij et al. / White et al. / ECMM and ISHAM / EORTC-MSGERC Intensive Care Working Group



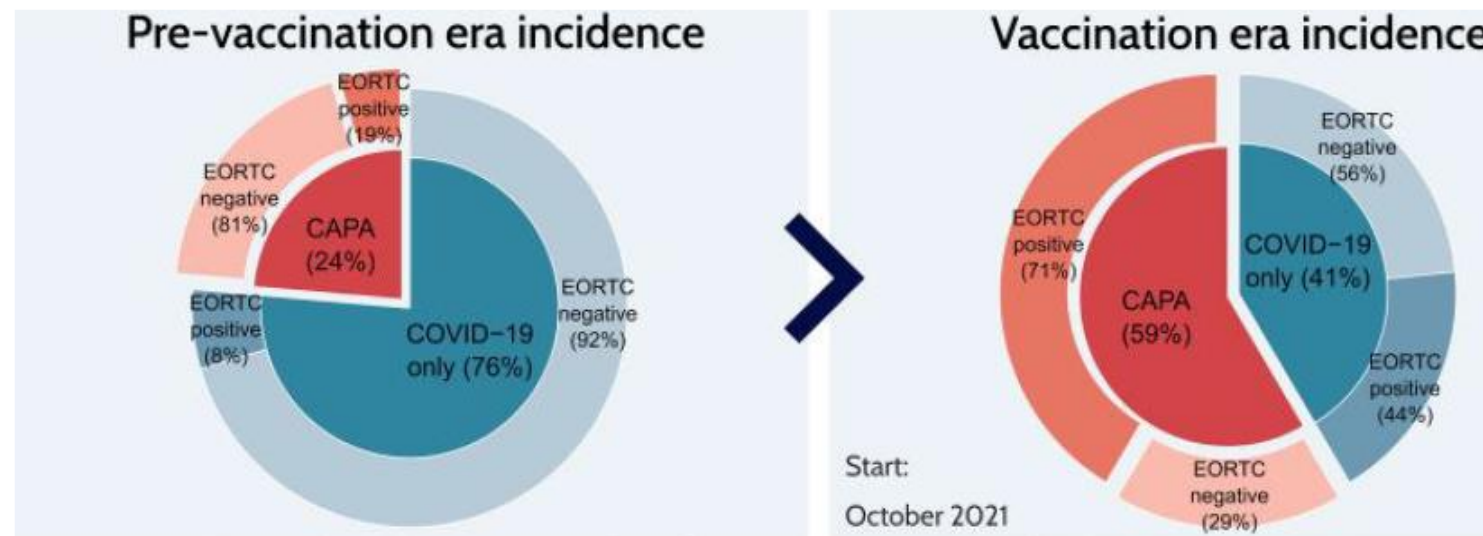
SARSCoV-2 et Aspergillus : physiopathologie

- Rupture de l'intégrité de la barrière : destruction de l'épithélium
- Immunité hétérologue :
 - Hyper inflammation (tempête cytokinique)
 - Lymphopénie, défaut d'activation monocytaire et dysrégulation de la myélopoïèse avec circulation de PNN et de monocytes immatures
 - Rôle des interférons de type I et III
- Effets immunosuppresseurs des traitements

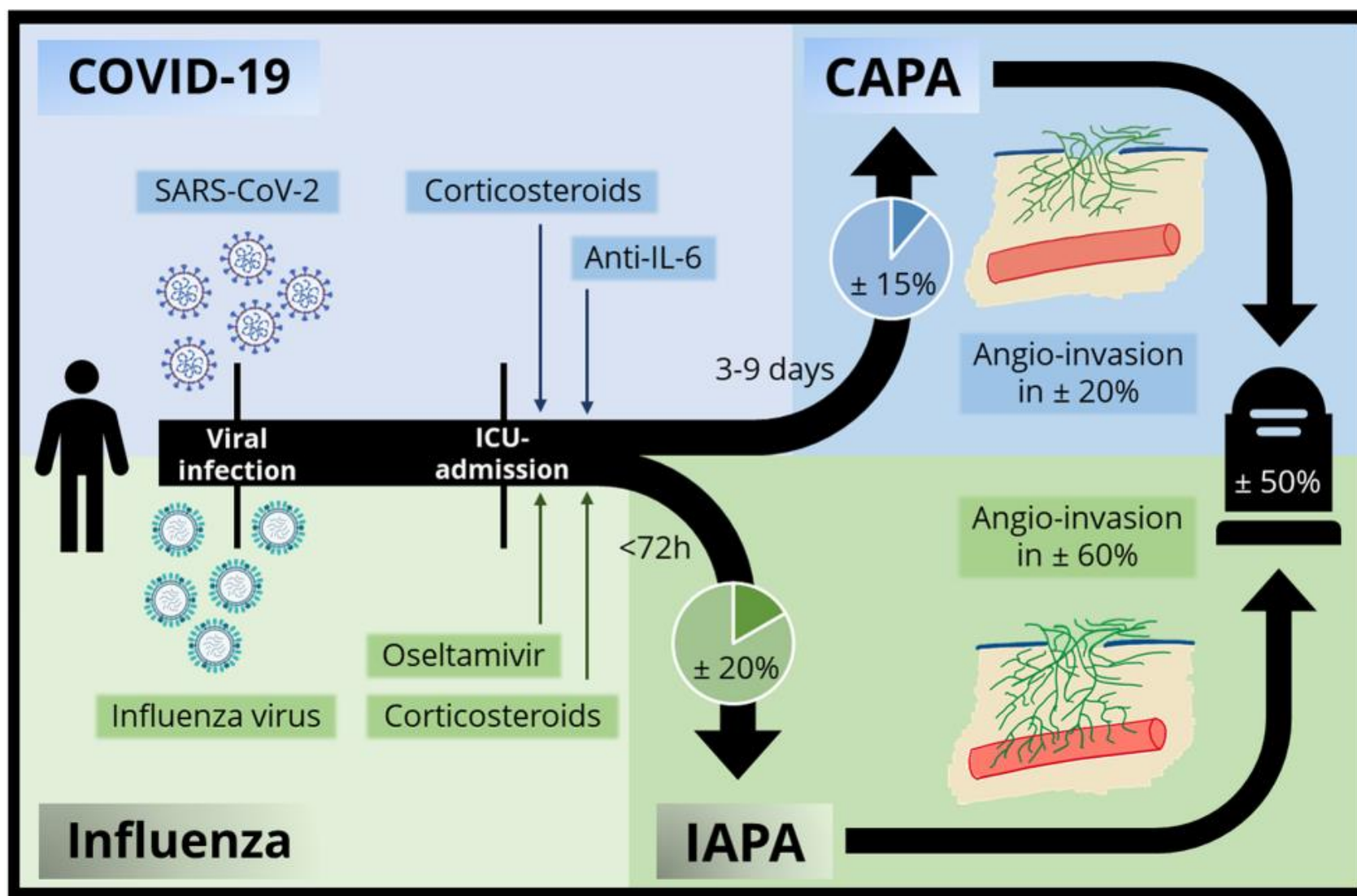


CAPA : modification de l'épidémiologie depuis la vaccination

- Augmentation de l'incidence des CAPA en USI depuis octobre 2021 : 59% vs 24%
- Augmentation de la proportion de patients immunodéprimés (critères d'hôte EORTC/ MSGERC) chez les patients présentant une CAPA : 71% vs 19% avant vaccination
- Risque de développer une CAPA :
 - Immunodépression (critères d'hôtes EORTC/MSGERC)
 - Hospitalisation en USI



Comparaison IAPA et CAPA



Diagnostic

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

J. Peter Donnelly,¹ Sharon C. Chen,² Carol A. Kauffman,³ William J. Steinbach,⁴ John W. Baddley,⁵ Paul E. Verweij,⁶ Cornelius J. Clancy,⁷ John R. Wingard,⁸ Shawn R. Lockhart,⁹ Andreas H. Groll,¹⁰ Tania C. Sorrell,¹¹ Matteo Bassetti,¹² Hamdi Akan,¹³ Barbara D. Alexander,¹⁴ David Andes,¹⁵ Elie Azoulay,¹⁶ Ralf Bialek,¹⁷ Robert W. Bradsher Jr,¹⁸ Stephane Bretagne,¹⁹ Thierry Calandra,²⁰ Angela M. Caliendo,²¹ Elio Castagnola,²² Mario Cruciani,²³ Manuel Cuenca-Estrella,²⁴ Catherine F. Decker,²⁵ Sujal R. Desai,²⁶ Brian Fisher,²⁷ Thomas Harrison,²⁸ Claus Peter Heussel,²⁹ Henrik E. Jensen,³⁰ Christopher C. Kibbler,³¹ Dimitrios P. Kontoyiannis,³² Bart-Jan Kullberg,³³ Katrien Lagrou,³⁴ Frédéric Lamothe,³⁵ Thomas Lehrnbecher,³⁶ Jurgen Loeffler,³⁷ Olivier Lortholary,³⁸ Johan Maertens,³⁹ Oscar Marchetti,⁴⁰ Kieren A. Marr,⁴⁰ Henry Masur,⁴¹ Jacques F. Meis,⁴² C. Orla Morrissey,⁴³ Marcio Nucci,⁴⁴ Luis Ostrosky-Zeichner,⁴⁵ Livio Pagano,⁴⁶ Thomas F. Patterson,⁴⁷ John R. Perfect,¹⁴ Zdenek Racil,⁴⁸ Emmanuel Roilides,⁴⁹ Marcus Ruhnke,⁵⁰ Cornelia Schaefer Prokop,⁵¹ Shmuel Shoham,⁴⁰ Monica A. Slavin,⁵² David A. Stevens,⁵³ George R. Thompson III,⁵⁴ Jose A. Vazquez,⁵⁵ Claudio Viscoli,⁵⁶ Thomas J. Walsh,⁵⁷ Adilia Warris,⁵⁸ L. Joseph Wheat,⁵⁹ P. Lewis White,⁶⁰ Theoklis E. Zaoutis,⁶¹ and Peter G. Pappas⁵

AI prouvée

Histologie : présence de filaments associés à des signes d'invasion tissulaire

OU

Culture d'un site stérile

= biopsie !

AI probable

Critères d'hôte

critères clinico-radiologiques

microbiologiques
(ED, culture, Ag GM, β D glucane)

AI possible

Critères d'hôte

critères clinico-radiologiques

Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères d'hôte

Host factors

Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/ mm^3] for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy^a

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Receipt of a solid organ transplant

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days

Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Diabète ?

Cirrhose ?

Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères clinico-radiologiques

Aspergillose pulmonaire

Clinical features

Pulmonary aspergillosis

The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:

Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign

Air crescent sign

Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

Other pulmonary mold diseases

As for pulmonary aspergillosis but also including a reverse halo sign

Tracheobronchitis

Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis

Aspergillose sinusienne

Sino-nasal diseases

Acute localized pain (including pain radiating to the eye)

Nasal ulcer with black eschar

Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit

Aspergillose cérébrale

Central nervous system infection

1 of the following 2 signs:

Focal lesions on imaging

Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging or CT

Les critères clinico-radiologiques de l'AI pulmonaire

Current Criteria for Pulmonary Aspergillosis

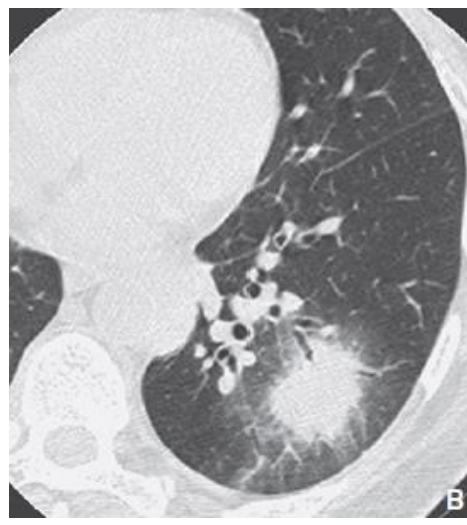
Presence of 1 of the following patterns on computed tomography:

Dense, well-circumscribed lesion(s) with or without a halo sign

Air crescent sign

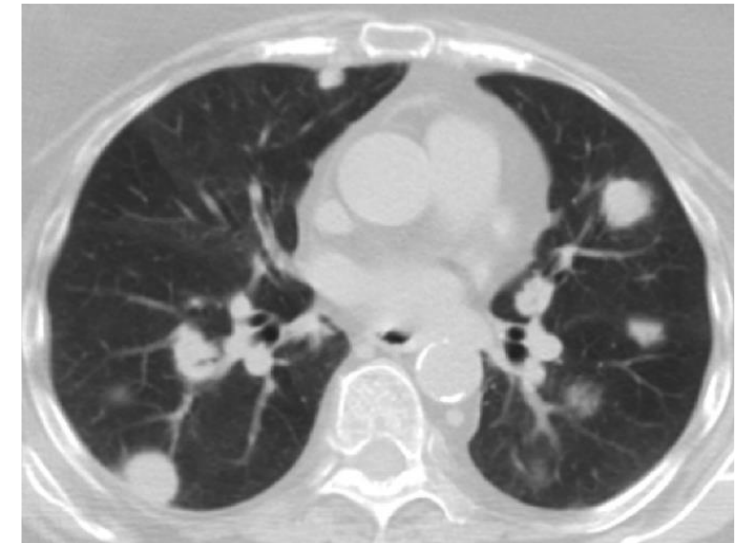
Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation



Étude SAIF (2005-2007) :

- Nodules pulmonaires dans 81% des cas
- Signe du halo : 15%
- Cavitation : 41%
- Autre : 18%

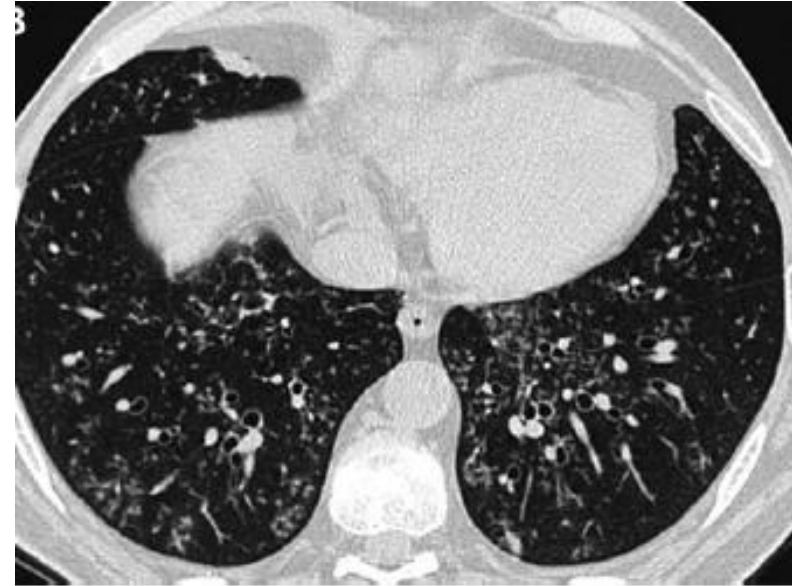


Différentes formes d'AI pulmonaire selon le type d'hémopathie et le nombre de PNN



Angio-invasive

Invasion vasculaire par l'*Aspergillus*
Nodule avec signe du halo



Boncho-invasive

Destruction des parois bronchiolaires par l'*Aspergillus*
Micronodules centro-lobulaires en arbre en bourgeon

Différentes formes d'AI pulmonaire selon le type d'hémopathie et le nombre de PNN

Table 3. Association between lung CT scan pattern and leukocyte count

	Leukocyte count < 100/mm ³ (n = 27)	Leukocyte count > 100/mm ³ (n = 28)	P
Angioinvasive disease* (n = 140)	13	1	.001
At least 1 airway-invasive sign (n = 22)	4	18	.001
Airway-invasive disease† (n = 15)	2	13	.005

Table 2. Lung CT scan features at the diagnosis of IPA according to patient groups

Sign	Allogeneic HSCT (N = 22), no. (%)	AL (N = 22), no. (%)	Others* (N = 10), no. (%)
Angioinvasive†	3 (13)	10 (45)	1 (10)
Airway-invasive‡	10 (44)	3 (14)	2 (20)
Both angioinvasive and airway-invasive	3 (13)	2 (9)	2 (20)
Neither angioinvasive nor airway-invasive§	7 (30)	7 (32)	5 (50)

Les signes radiologiques de l'AI sont évolutifs

Immunosuppression or Host Type	Invasive Fungal Disease	Timing of Computed Tomography Findings		
		At Diagnosis	At 1 Week	At ≥ 2 Weeks
Hematologic cancer (neutropenic)	Invasive pulmonary aspergillosis	Nodules with/without halo sign	Nodules	Air crescent sign, cavitation
Other ^a	Invasive pulmonary aspergillosis	Consolidation Masses, nodules, bronchial wall thickening associated with tree-in-bud nodules	Hypodense sign	Cavitation



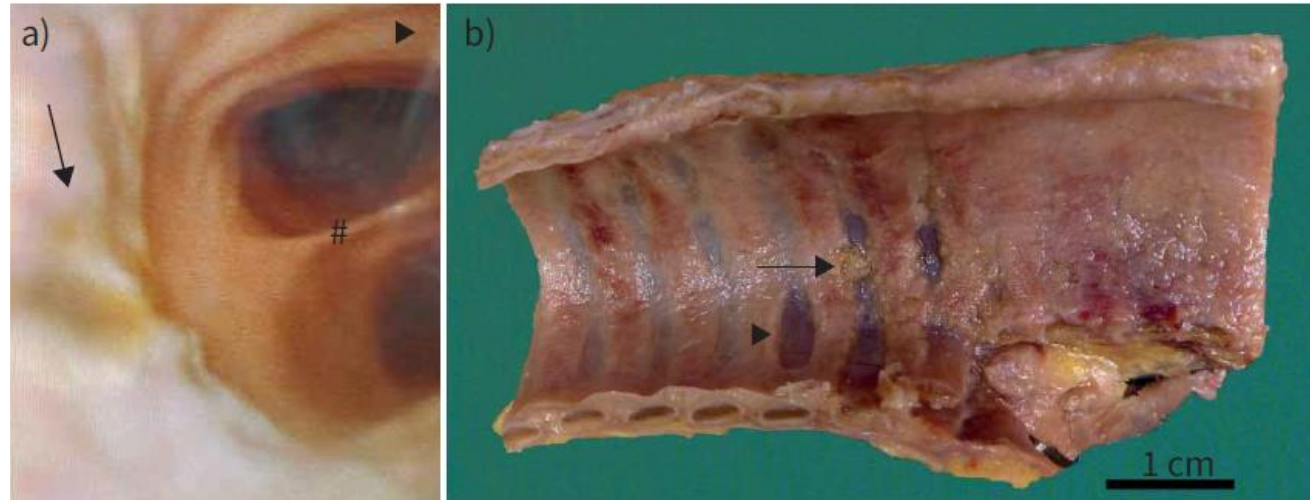
Au diagnostic



Après 9 jours

La trachéo-bronchite aspergillaire nécrosante ou pseudo-membraneuse

- envahissement de la muqueuse bronchique par les filaments aspergillaires
- Transplantés pulmonaires +++
- IAPA/CAPA
- Diagnostic à la fibroscopie : lésions ulcérées, nécrotiques +/- recouvertes de pseudomembranes (notamment au niveau des sutures bronchiques)



Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères microbiologiques

- Examen direct et culture :
 - LBA, LCR, prélèvement sinusien, biopsie de tissu...
 - (quasi) jamais d'hémoculture positive
- Marqueurs indirects :
 - Galactomannane (GM)
 - PCR *Aspergillus*

Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères microbiologiques

Pour toutes les localisations
de l'aspergillose

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

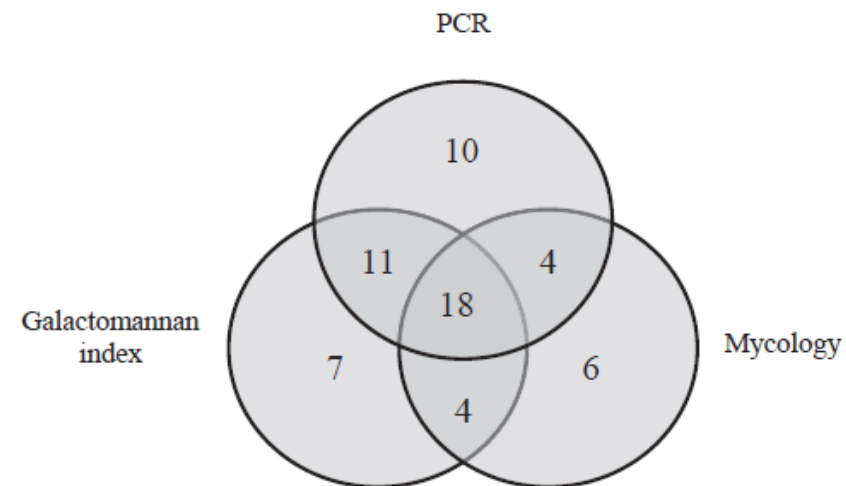
Le galactomannane sérique

- Performance variable selon le terrain
 - Patients neutropéniques : Se 70 à 90% ; Sp >90%
 - Patients non neutropéniques :
 - Cancer solide : Se 30%, Sp 95%
 - Transplantation d'organe solide : Se 30%
- Plus faible spécificité chez les patients sous prophylaxie azolée

La PCR *Aspergillus fumigatus* sérique

- **intérêt diagnostique**

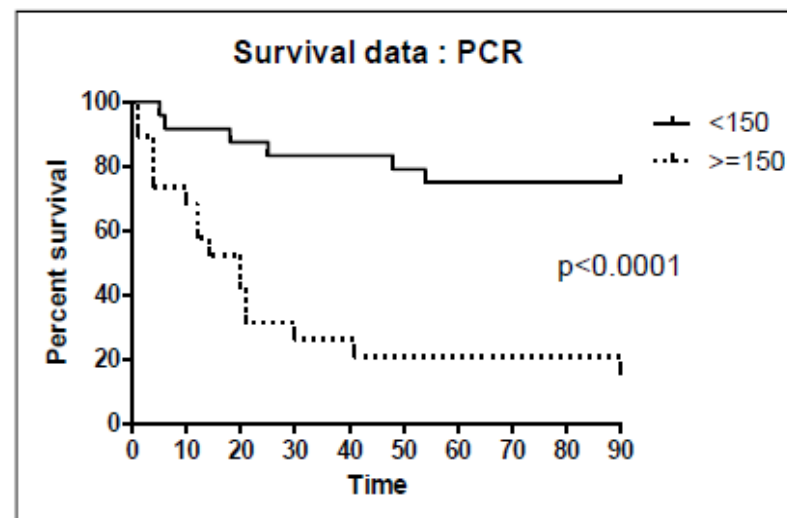
- Se 71%, Sp 99%
- Plus sensible chez les patients neutropéniques :
Se 82% Sp 98%
(vs non neutropéniques Se 62%, Sp 99%)



- **Intérêt pronostic**

<i>Aspergillus</i> PCR result in serum sampled between days 14 and 20	Outcome at day 30			Outcome at day 90		
	Alive	Dead	p	Alive	Dead	p
Positive	1	4	<0.005	0	5	<0.05
Negative ²	9	0		7	2	

All patients had positive PCR result at time of diagnosis and had at least one serum sample taken between 14 and 20 days after initiation of targeted antifungal treatment and tested for PCR; p value was determined by Fisher's exact test.



Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères microbiologiques

Aspergillose
pulmonaire :
forme
parenchymateuse ou
trachéobronchique

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Le galactomannane dans le LBA

étude	population	Se (%)	Sp (%)
Becker, BJH 2003	Hématologie	100%	100%
Musher JCM 2004	Allogreffe	76%	94%
Clancy JCM 2007	SOT	100%	84%
Husain Transplantation 2007	SOT	67%	95%
Meersseman AJRCCM 2008	ICU	88%	87%

Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères microbiologiques

Aspergillose sinusienne

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Définitions EORTC/MGS de l'AI : les critères microbiologiques

Aspergillose cérébrale

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Tracheobronchitis

Aspergillus recovered by culture of BAL or bronchial brush

Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold

Sino-nasal diseases

Mold recovered by culture of sinus aspirate samples

Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold

La PCR *Aspergillus* dans le LCR ne fait pas partie des recommandations !

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

CSF: ≥ 1.0

Aspergillus PCR

Any 1 of the following:

Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive

BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive

At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid

Aspergillus species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

AI putative en soins intensifs

- Problème : interprétation des aspirations bronchique positive à *Aspergillus* difficile en réa
- Proposition d'un algorithme pour différencier IA probable et colonisation

Alternative clinical algorithm

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Idem EORTC/MSG criteria

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)

2. Compatible signs and symptoms (one of the following)

- Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
- Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
- Pleuritic chest pain
- Pleuritic rub
- Dyspnea
- Hemoptysis
- Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support

3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs

4. Either 4a or 4b

4a. Host risk factors (one of the following conditions)

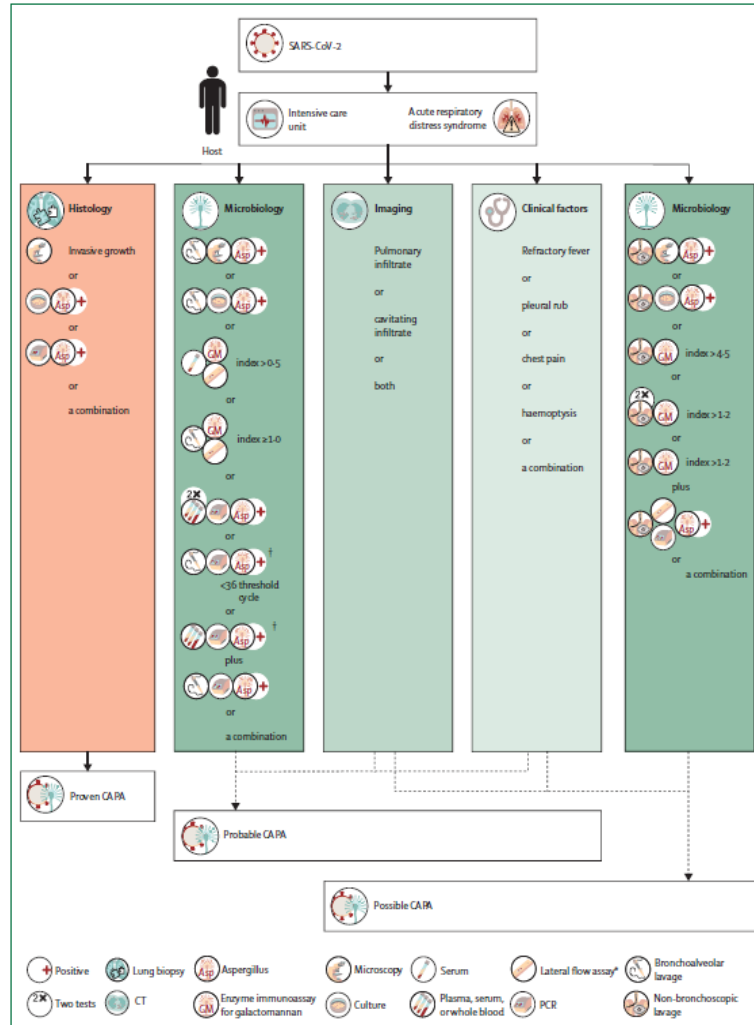
- Neutropenia (absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$) preceding or at the time of ICU admission
- Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
- Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, >20 mg/d)
- Congenital or acquired immunodeficiency

4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.

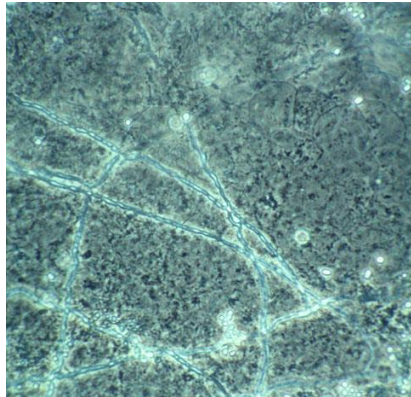
Critères spécifiques pour la IAPA et la CAPA



- Comme les IAPA :
 - forme trachéobronchique (ulcérations, plaques endobronchiques)
 - forme parenchymateuse (infiltrats ou cavités)
- Seuils différents :
 - GM sérique > 0,5
 - GM LBA > 0,5
 - GM prélèvement respiratoire hors LBA > 4,5 une fois ou > 1,2 deux fois
 - PCR LBA < 36 cycles

Aspergillus

- Filaments hyalins cloisonnés et ramifiés avec branchement à angle aigu.

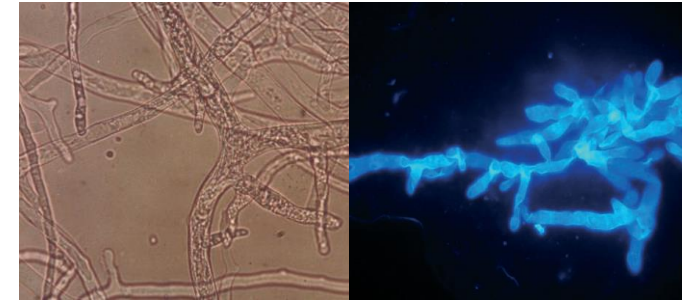


/!\ Difficile à différencier des autres filamenteux (fusarium, scedosporium, etc...)



Mucorales

- Filaments mycéliens larges, peu ou pas septés, à paroi irrégulière avec branchement à angle droit



Importance de la culture :

- Identification (phénotypique, moléculaire (ITS), MALDI-TOF MS)
- antifongogramme

La résistance aux antifongiques

Résistance naturelle



A. terreus /AmB
A. lentulus /azolés

Résistance acquise



Pression de sélection : par
l'environnement (fongicides
agricoles) ou traitement antérieur
par azolés
A. fumigatus /azolés

● Isolat résistant
● Isolat sensible

La résistance aux antifongiques

Espèces	Section	AmB	Azolés	Cas
<i>A. fumigatus</i>	Fumigati	Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. lentulus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. fumigatiaffinis</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. viridinutans</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. fumisynnematus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. fischeri</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. pseudofischeri</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. udagawae</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. fennelliae</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. hiratsukae</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>N. spinosa</i>		Resistant	Resistant	Resistant

Espèces	Section	Amb	Azolés	Cas
<i>A. ustus</i>	Usti	Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. calidoustus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. pseudodeflectus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. insuetus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. granulosis</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. niger</i>	Nigri	Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. tubingensis</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. foetidus</i>		Resistant	Resistant	Resistant

Résistance naturelle des différentes espèces d'*Aspergillus*

Espèces	Section	AmB	Azolés	Cas
<i>A. flavus</i>	Flavi	Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. oryzae</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. tamarii</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>P. alliaceus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. terreus</i>	Terrei	Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. niveus</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>E. nidulans</i>	Nidulantes	Resistant	Resistant	Resistant
<i>E. quadrilineata</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. versicolor</i>		Resistant	Resistant	Resistant
<i>A. sydowii</i>		Resistant	Resistant	Resistant

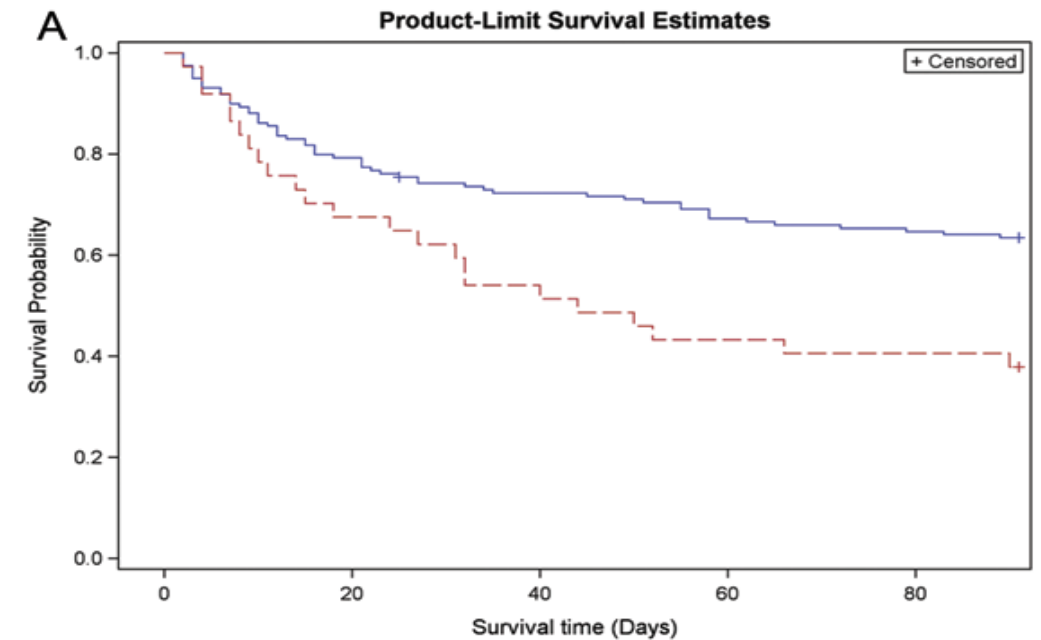
Résistance acquise des différentes espèces d'*Aspergillus*

- **Soit par traitement préalable des patients par des azolés**
 - Pathologie pulmonaire chronique, présence d'une cavité pulmonaire
 - Traitement azolé au long cours
 - Isolats de sensibilité mixte en culture
 - Grande diversité génétique des mutations : M220, G54, G138
- **Soit par exposition environnementales des souches d'*Aspergillus***
 - 2/3 des patients ayant des isolats résistants n'ont pas d'histoire de traitement préalable
 - Phénotype de résistance associé à des mutations clés dans le gène *cyp51A* (**TR₃₄/L98H**, TR₅₃ et TR₄₆/Y121F/T289A)

Résistance aux azolés et mortalité

Étude retrospective sur 5 ans (2011-2015)

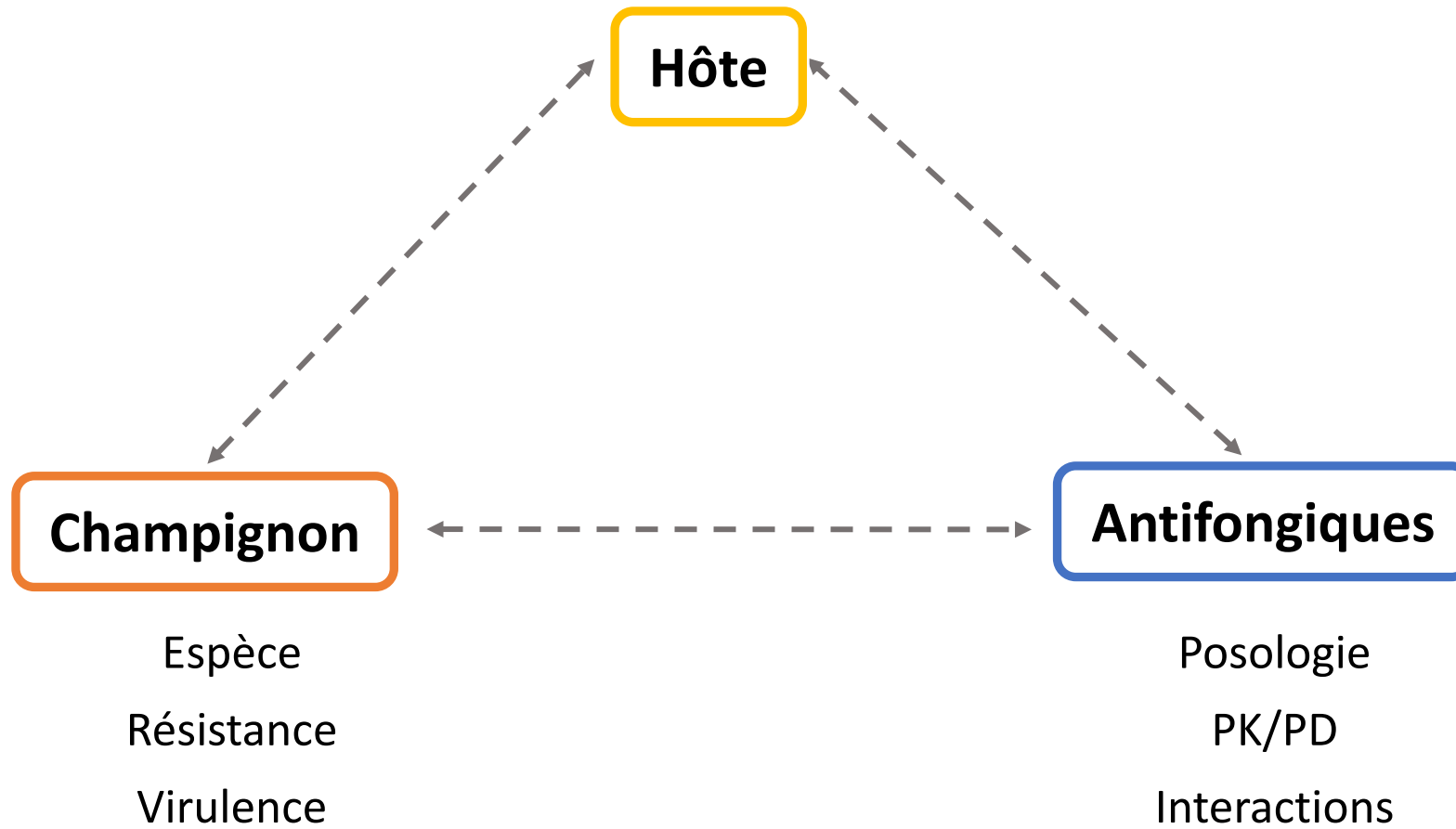
- Comparaison mortalité des patients avec AI sensible ou résistante au voriconazole
- 196 patients, **19% d'isolats résistants**
- 53% hémopathies malignes
- **87% acquisition de résistance environnementale**
- TR34/L98H et TR46/Y121F/T289A
- **81% résistance pan triazolés**
- **7 infections mixtes : souches R et S**
- Mortalité à J90 : **62% vs 37%**



Etude monocentrique 2012-2014

- Séquençage de tous les isolats d'*Aspergillus* issus de prélèvements respiratoires dans le cadre de AI prouvée ou probable : 68 isolats
- Résistance aux azolés identifiée chez **1,5%** des isolats

Prise en charge



- **Bilan d'extension** : TDM sinus/thorax +/- IRM cérébrale
- **Antifongiques**
 - Selon les localisations
 - Selon les co-médications
- **Diminution de l'immunosuppression**
 - garder les anticalcineurines

Les azolés

- Voriconazole
- Isavuconazole
- Posaconazole

Amphotéricine B
liposomale

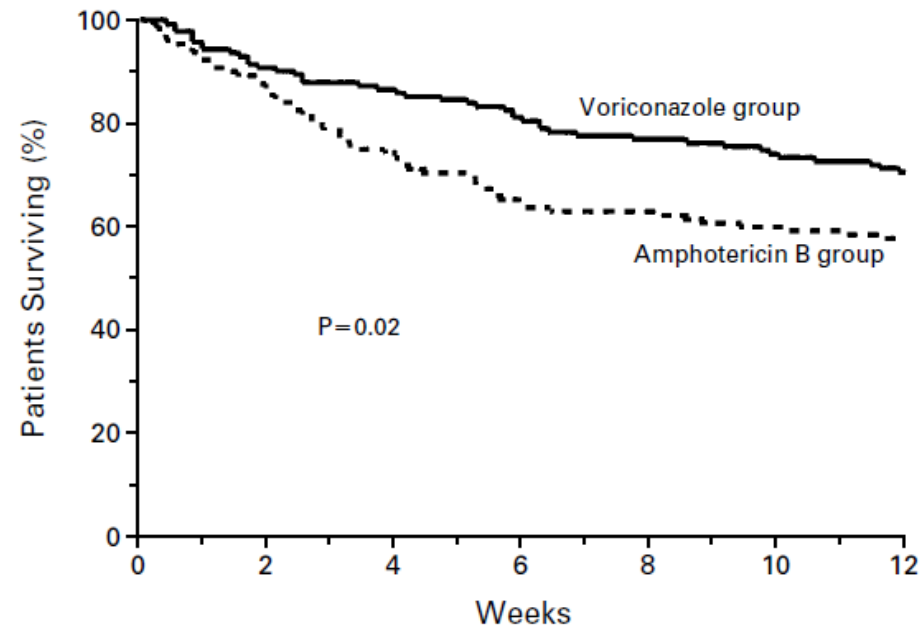
Ecchinocandines

- Caspofongine
- Micafongine

Olorofim (orotomide)

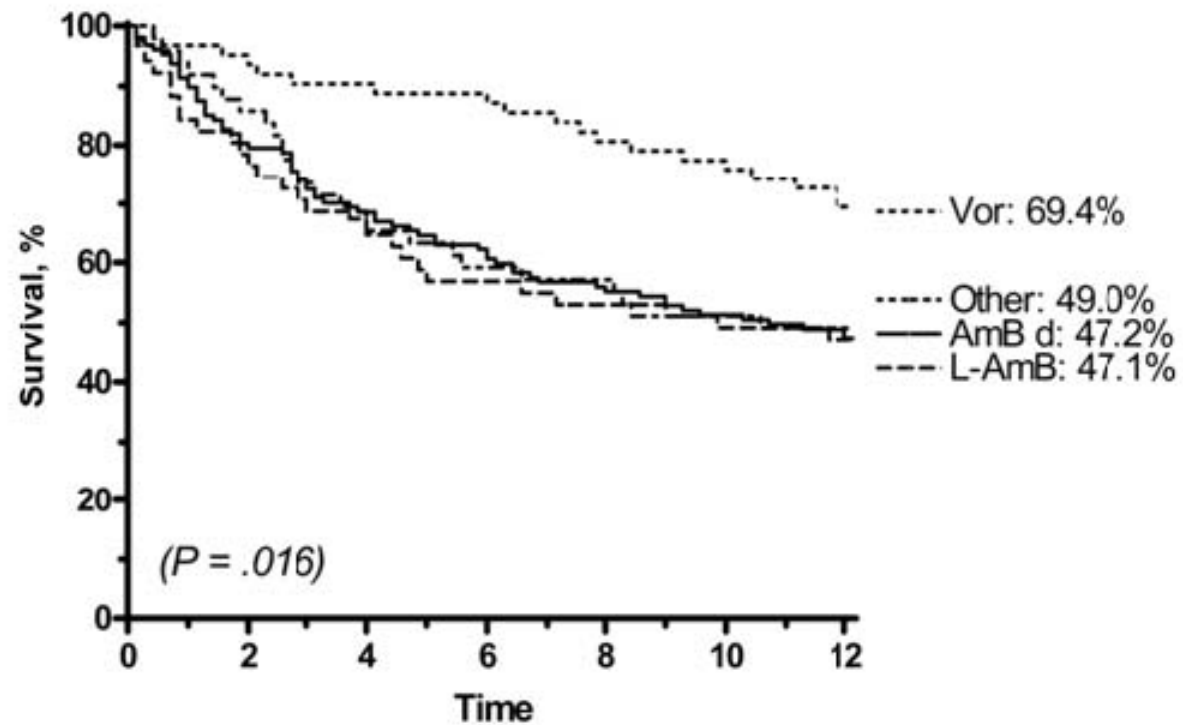
Voriconazole : les études

- AI prouvée ou probable, entre 1997-2000
- Voriconazole IV (n=144) vs Amphotericine B deoxycholate (n=133) 1-1,5 mg/kg/j
- Survie à S12 : **70% sous voriconazole vs 58% sous ampho B deoxycholate**



Voriconazole : les études

Étude rétrospective , 289 patients d'hémato-onco
Survie à S12 : 52%



Voriconazole : intérêt d'une bithérapie ?

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

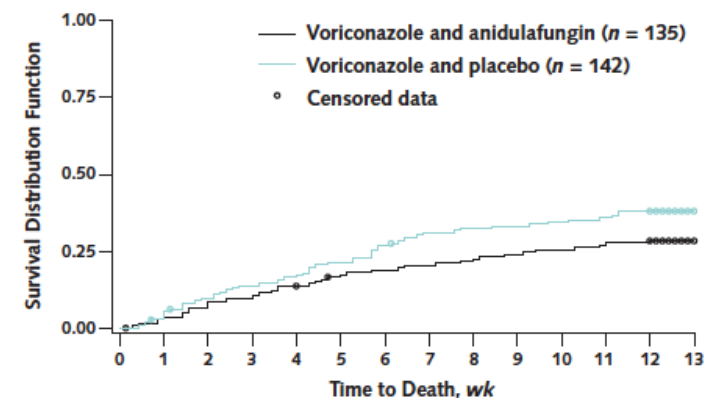
Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis

A Randomized Trial

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

- Etude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo
- voriconazole et anidulafungin vs voriconazole seul
- 277 patients (HM ou HSCT)
- Mortalité à S6 :
 - Bithérapie 19.3% vs monothérapie 27.5% (p=0.087)
 - sous-groupe des patients ayant un TDM compatible et un GM positif : mortalité plus basse si bithérapie (5.7% vs. 27.3% (p = 0.037)).

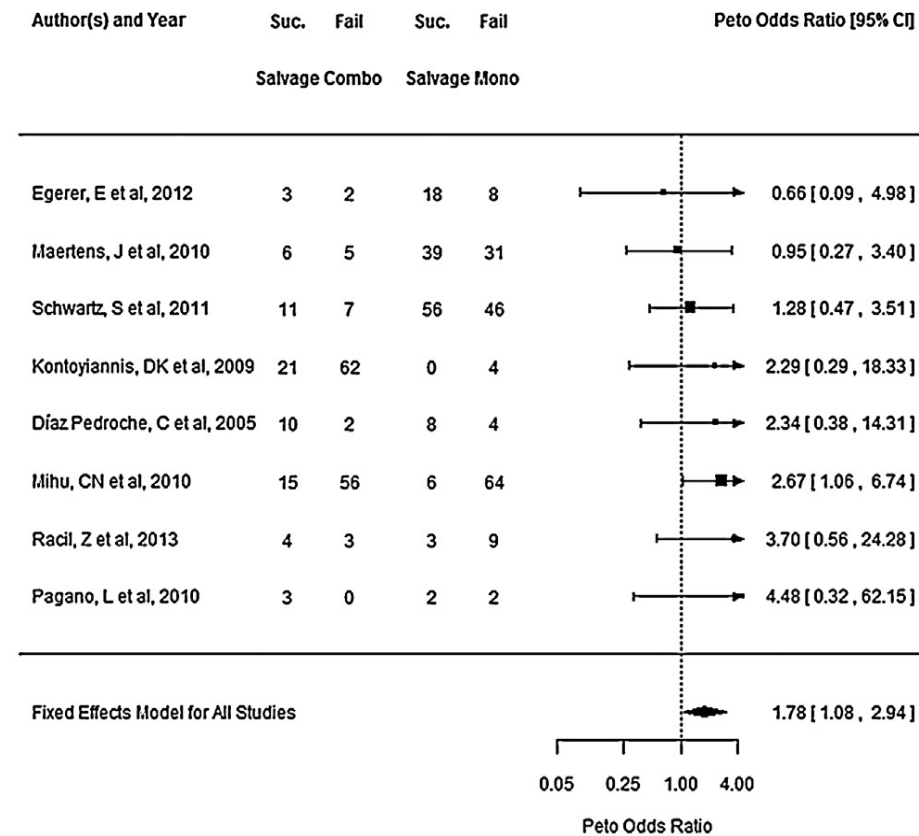
Figure 2. Cumulative incidence of death in the modified intention-to-treat population.



Log-rank, $P = 0.086$.

Voriconazole : intérêt d'une bithérapie ?

- méta-analyse : intérêt en sauvetage mais pas en première ligne (mais grande hétérogénéité des études incluses)



Nécessité d'un monitoring de la résiduelle

- Métabolisme du voriconazole variable selon pathologie hépatique, polymorphismes génétiques du CYP2C19 et co-medications
- 52 patients avec IFI
- Grande variabilité des dosages de résiduelle :
 - ≤ 1 mg/L : 25% des patients; échec thérapeutique dans 46% des cas
 - $> 5,5$ mg/L : 31% des patients; 31% d'encéphalopathie

Donc objectifs de dosage entre 2 et 3 mg/L

Voriconazole : toxicité à court terme

- Hépatique : cytolyse, cholestase
- Visuelle :
 - Dyschromatopsie d'axe rouge-vert, flou visuel : transitoires
- Neurologique :
 - Hallucinations visuelles ou auditives : effet dose-dépendant (> 5 mg/L)
- Allongement du QT

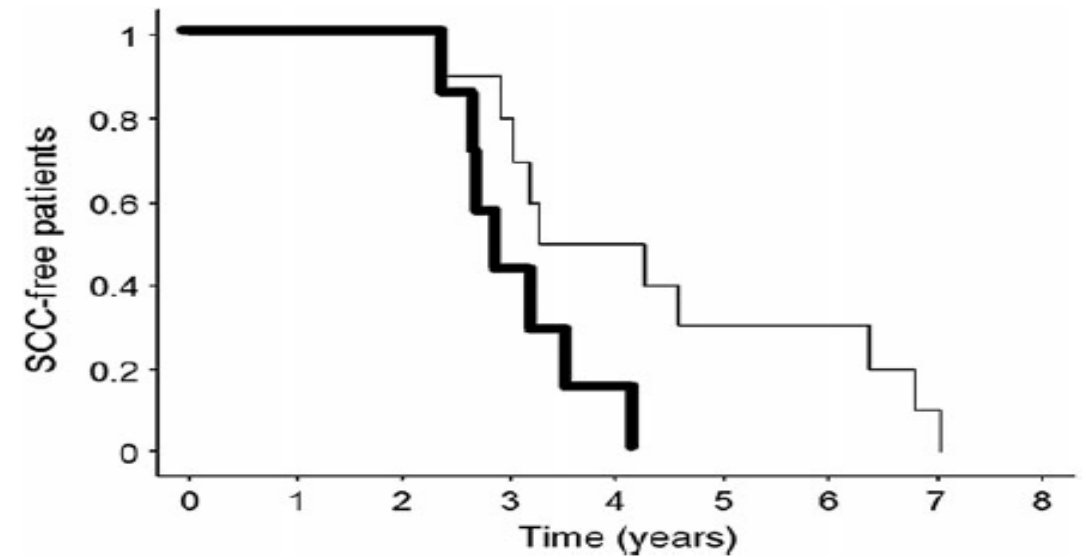
Phototoxicité : risque de carcinomes cutanés

Étude nationale en France entre 2002 et 2012

- 1^{ère} année : phototoxicité
- 2^e année : kératose actinique
- 3^e année : carcinome

Médiane de temps entre le début du vori et apparition de carcinome cutané : 39 ± 18 mois

Plus courte chez les patients transplantés :
35 vs 45 mois ($p < 0.05$)



Importance d'une surveillance dermatologique régulière et systématique
Pas de traitement > 6 mois

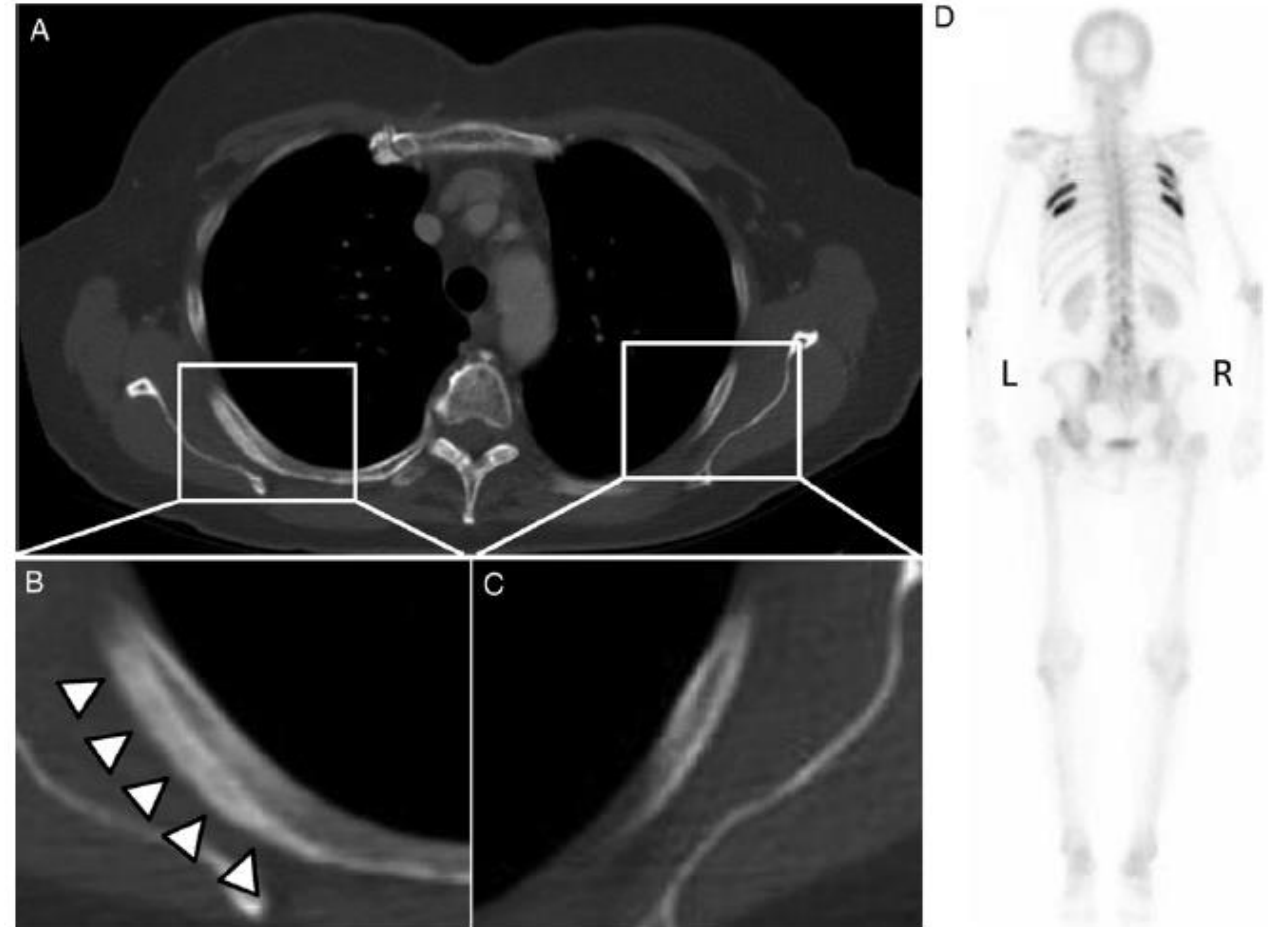
Polyneuropathie

- Étude rétrospective de 220 patients sous azolés
- 10% neuropathie après 4 mois en moyenne de traitement
 - 9% des patients sous voriconazole
 - Autre azolé :
 - 17% des patients sous itraconazole
 - 3% des patients sous posaconazole
- Le plus souvent neuropathie axonale longueur-dépendante régressant à l'arrêt du traitement
- 2/22 (9%) irréversible

Voriconazole : complications à long terme

Périostite

- Douleurs osseuses résultants d'une inflammation du périoste
- Voriconazole : trifluoré
- Fluorose et augmentation des P-AI
- Périostite visible à la scinti
- Disparition des douleurs chez 89% des patients à l'arrêt du traitement



Isavuconazole : le petit dernier

- Nouvel azolé à large spectre
- IV et PO
- Activité *in vitro* : *Candida*, *Aspergillus*, ***Mucorales***

- Biodisponibilité : 98%
- T1/2= 100-130h +++

Table 2
Total numbers and MIC distributions for *Aspergillus* species

	n (%)	Isavuconazole MIC (mg/L)				Voriconazole (mg/L)			
		MIC range	MIC ₅₀	ECOFF	MIC > ECOFF (%)	MIC range	MIC ₅₀	ECOFF	MIC > ECOFF (%)
<i>A. fumigatus sensu stricto</i>	211 (69.0)	≤0.125→16	1	2	13.7	≤0.125→16	0.5	1	15.2

Isavuconazole vs voriconazole : efficacité

Non infériorité

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

Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhardt Zeiher, Andrew J Ullmann

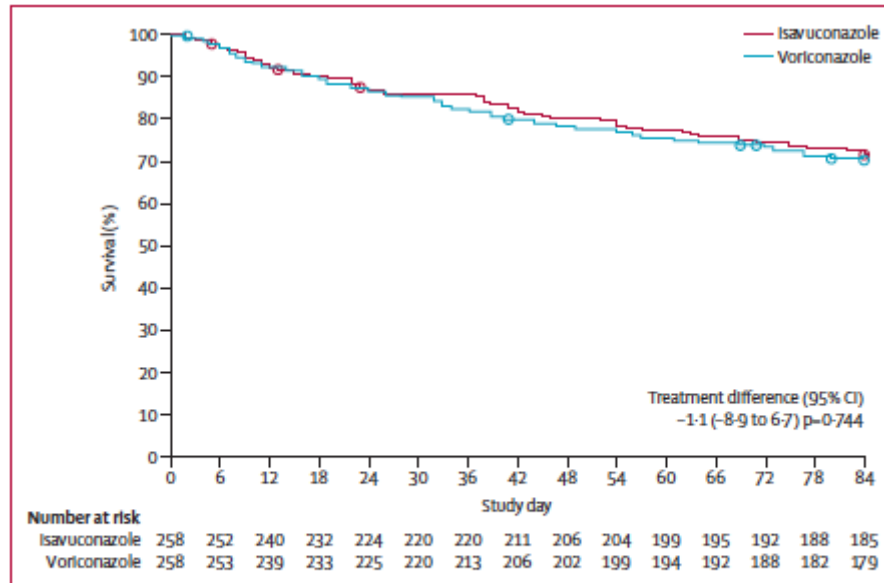


Figure 2: Survival from first dose of study drug to day 84

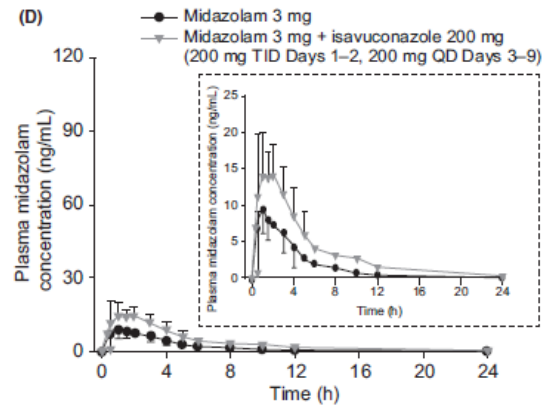
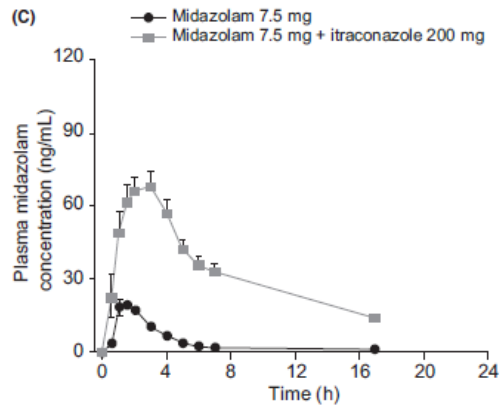
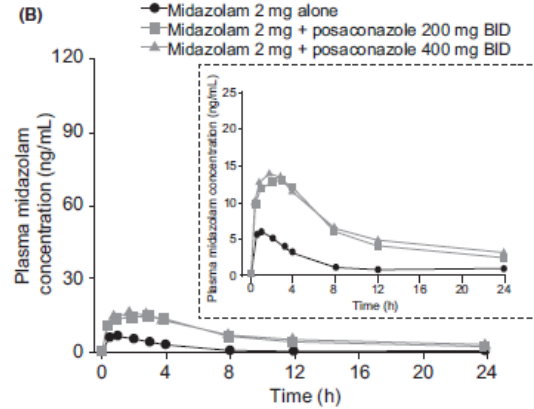
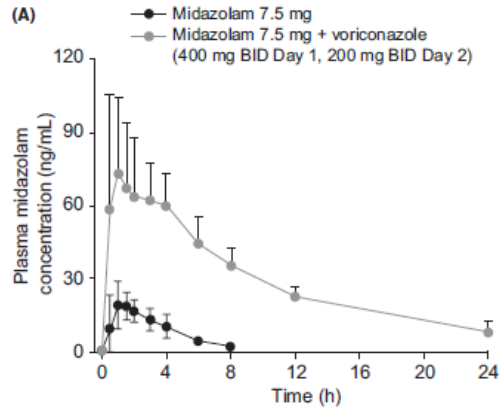
Patients were censored on the day of their last known survival status, represented by the circles. Figure shows data for ITT population. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug.

- 85% patients d'hématologie
- 80 % AI (30% *Aspergillus* en culture, 50% GM positif seul)
- 80% atteinte pulmonaire isolée

Isavuconazole vs voriconazole : 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
Congenital, familial, and genetic disorders	3 (1%)	2 (1%)	0.685
Social circumstances	0	1 (<1%)	>0.999

Effet inhibiteur des azolés sur le CYP3A4



- **voriconazole, posaconazole et itraconazole** : inhibiteurs puissants des isoenzymes du CYP3A4 (≥ 5 fois l'AUC du midazolam)
 - **isavuconazole** : inhibiteur modéré (≥ 2 fois mais < 5 fois l'AUC du midazolam)
- ➔ Augmentation de l'exposition :
- aux anti-calcineurine (ciclosporine et tacrolimus)
 - aux anti-mTor (everolimus et sirolimus)
 - aux corticoïdes

Isavuconazole vs voriconazole : les interactions médicamenteuses

	Voriconazole	Posaconazole	Itraconazole	Isavuconazole
Cyclosporine				
Healthy subjects (ref)	-	-	-	↑ < 2-fold AUC _{0-∞} (12, 13, 47)
Patients (ref) [underlying disease]	↑2-fold AUC _{0-τ} , ↑ < 2-fold in C _{max} (7, 8, 42) [kidney transplant recipients]	↑ < 2-fold AUC _{0-τ} (43) [heart transplant recipients]	↑2-fold serum concentration (45) [HSCT recipients]; ↑3-fold blood concentrations (46) [HSCT recipients]	-
Tacrolimus				
Healthy subjects (ref)	↑3-fold AUC _{0-τ} , ↑2-fold C _{max} (7, 8)	↑5-fold AUC _{0-τ} (43), ↑ < 2-fold C _{max} , ↑4-fold AUC (10) ^a	-	↑2-fold AUC _{0-∞} (47)
Patients (ref) [underlying disease]	-	-	↑2-fold serum concentration (45) [HSCT recipients] ↑6-fold blood concentrations (46) [HSCT recipients]	-
Sirolimus				
Healthy subjects (ref)	↑11-fold AUC, ↑7-fold C _{max} (7, 8)	↑9-fold AUC, ↑7-fold C _{max} (44)	↑ (11) ^{a,b}	↑2-fold AUC _{0-∞} (47)

Isavuconazole vs voriconazole : en pratique

	Isavuconazole	Voriconazole
Nombre de prise/j	1/j	2/j
repas	Indifférent	A jeun
Insuffisance rénale	Pas d'ajustement de dose	Pas d'ajustement de dose Forme IV Creat >250
Objectif de résiduelle	2-5 mg/L	2-5 mg/L
QT	raccourcissement	allongement

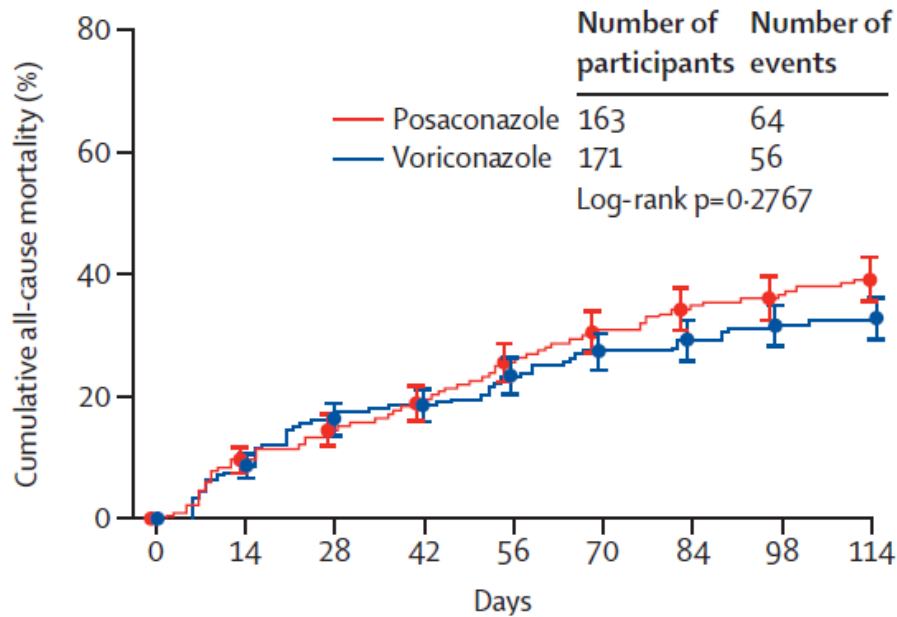
Posaconazole

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



Johan A Maertens, Galia Rahav, Dong-Gun Lee, Alfredo Ponce-de-León, Isabel Cristina Ramírez Sánchez, Nikolay Klimko, Anne Sonet, Shariq Haider, Juan Diego Vélez, Issam Raad, Liang-Piu Koh, Meinolf Karthaus, Jianying Zhou, Ronen Ben-Ami, Mary R Motyl, Seongah Han, Anjana Grandhi, Hetty Waskin, on behalf of the study investigators*

- 7% IA prouvée/51% probable /28% possible (non déterminé 14%)
- 80% d'IA pulmonaire
- Neutropénie 64%/ IS : 41%/CTC 32%



	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)

*Based on Miettinen and Nurminen's method.¹¹

Table 3: Adverse events in the intention-to-treat population

NB : pas de monitoring des résiduelles de voriconazole (double aveugle)

Ambiload study

- Étude randomisée en double aveugle
- 201 IFI prouvées ou probables (95% AI)
- L-AmB 10 mg/kg vs 3 mg/kg 2 semaines puis 3 mg/kg
- **10 mg/kg (n=94) : 46% de réponse**, survie à S12 : 59%
- **3 mg/kg (n=107) : 50% de réponse**, survie à S12 : 72%
- **Plus de néphrotoxicité et d'hypokaliémie à 10 mg/kg**

Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study

R Herbrecht¹, J Maertens², L Baila³, M Aoun⁴, W Heinz⁵, R Martino⁶, S Schwartz⁷, AJ Ullmann⁸, L Meert³, M Paesmans³, O Marchetti⁹, H Akan¹⁰, L Ameye⁴, M Shivaprakash¹¹ and C Viscoli¹², for the Infectious Diseases Group of the EORTC

Table 2 Response rates at the end of therapy in the modified intent-to-treat patient population ($n = 24$)

<i>Response</i>	<i>End of caspofungin therapy n (%)</i>	<i>At week 12 n (%)</i>
<i>Success</i>		
Complete response	0	4 (17)
Partial response	10 (42)	4 (17)
<i>Failure</i>		
Stable disease	1 (4)	1 (4)
Disease progression	12 (50)	2 (8)
Not done	1 (4)	1 (4)
Death before assessment	—	12 (50)

- AI chez des patients allogreffés
- Évaluation de la caspofungine en 1^{ère} ligne
- $n = 24$ patients (étude interrompue pour manque d'inclusions)
- Durée médiane de traitement : 24 jours
- Survie à S6 : 79%; S12 : 50%
- Pas de toxicité rénale

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Frederic Tissot,¹ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas R. Patterson,¹⁴ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

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 Petrikkos,⁴ Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,¹ Claudio Viscoli,⁸ and Raoul Herbrecht⁹

Clinical Microbiology and Infection 24 (2018) e1–e38



Haematologica 2017
Volume 102(3):433-444



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline



Les recommandations : ECIL-6

	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

Les recommandations : ESCMID-ECMM-ERS

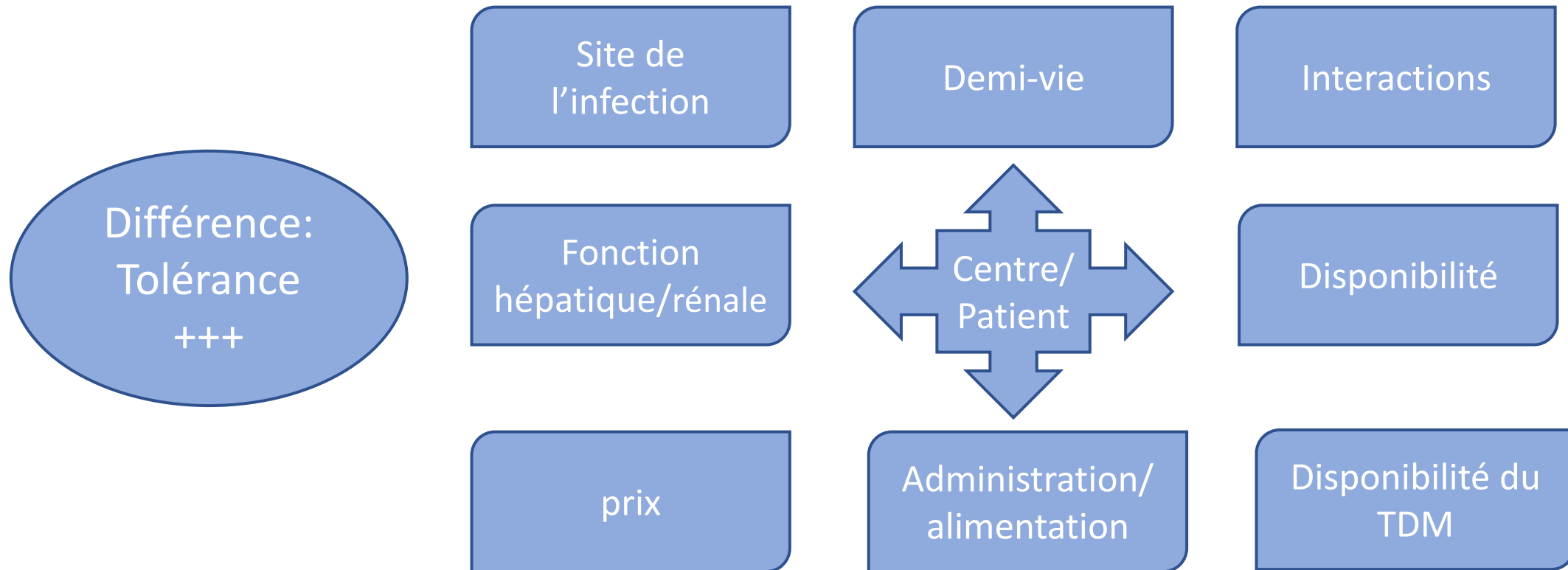
Intervention	SoR	QoE	Comment
Isavuconazole	A	I	DIII if mold active azole prophylaxis Fewer adverse events than voriconazole
Voriconazole	A	I	DIII if mold active azole prophylaxis
L-AmB	B	II	
Combination of voriconazole + anidulafungin	C	I	No significant difference compared to voriconazole In GM-positive (subgroup) better survival
Itraconazole	C	III	DIII if mould active azole prophylaxis
Caspofungin	C	II	
ABLC	C	III	
Micafungin	C	III	
ABCD	D	I	
Conventional AmB	D	I	
Other combination	D	III	

Les recommandations : IDSA

		Strength of recommendation	Quality
Primary therapy	Voriconazole	Strong	High
Alternative	L-AmB	Strong	Moderate
	Isavuconazole	Strong	Moderate
	Other lipid formulation	Weak	Low
Selected patients with documented IPA	Voriconazole and echinocandin	Weak	Moderate
Not recommended	Echinocandin	Strong	Moderate

Voriconazole ou isavuconazole ?

Hors contexte de résistance aux azolés ou de prophylaxie azolée



Dosages de la résiduelle et objectifs

Voriconazole

Guidelines	TDM	Quand ?	Objectif
ECIL-6	Recommended		
ESCMID/ECMM/ ERS	All IA patients	Plasma trough level after 2-5 days Repeat plasma trough level	Target 1-5.5 mg/L >2 mg/L for Aspergillus strains MIC=2 mg/mL
IDSA			>1-1.5 mg/L for efficacy, < 5-6 mg/L for toxicity

Isavuconazole

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
All patients receiving isavuconazole	Improve efficacy safety and compliance	Measure serum trough level on day 5 of therapy or soon after	C	III	Limited data to support routine TDM but may be indicated in the setting of treatment failure, drug interactions, or if toxicity is suspected The long half-life of isavuconazole (130 h) may support the use of TDM in some clinical situations to confirm drug clearance before starting medications metabolized by CYP3A4, especially chemotherapy agents	FDA advisory briefing documents

Abbreviations: FDA, US Food and Drug Administration; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; TDM, therapeutic drug monitoring.

Bithérapie voriconazole et ecchinocandine

Sous-groupe de patient avec GM positif : -12% de mortalité à S6 (p=0,037)
Mais analyse de sous-groupe non prévue a priori

Guidelines		SoR, QoE	Comment/Population
ECIL-6	Vori + Anidula	CI	
ESCMID/ECMM/ERS	Combination of voriconazole + anidulafungin	CI	No significant difference compared to voriconazole In GM-positive (subgroup) better survival
IDSA	Voriconazole and echinocandin	Weak	Selected patients with documented IPA

NB : pas de synergie *in vitro* entre azolés et amphoB (même cible)

Définition de l'échec thérapeutique :

- Documentation: recherche d'une co-infection ?
- **L'aggravation initiale de l'imagerie n'est pas synonyme d'échec**
- Monitoring du GM

- Statut de l'hôte : immunodépression contrôlée ?
- Monitoring de la résiduelle des azolés
- CMI de la souche

Thérapie de sauvetage

Table 8. ECIL-6 recommendations for salvage therapy of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole ^a	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole ^a	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

^aMonitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.



Règle : switch vers une autre classe thérapeutique

Résistance aux azolés documentée

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Comment	Ref.
Isolate with voriconazole MIC = 2 mg/mL	To cure IA	Voriconazole + echinocandin combination therapy or L-AmB monotherapy for IA (as well as for CPA)	A	III	The probability of voriconazole treatment failure may be higher than in voriconazole MIC <2	[529–532]
Isolate with voriconazole MIC >2 mg/mL	To cure IA	L-AmB	A	II _u		[113,114,533]
		AmB lipid complex	C	III		No reference found.
		Voriconazole & anidulafungin	B	III		[529]
		Posaconazole & caspofungin	C	III	Posaconazole not licensed for primary treatment	[534]
		Caspofungin or micafungin	C	III	Patients with contra-indications to AmB and other azoles	No reference found.

Abbreviations: AmB, Amphotericin B; CPA, chronic pulmonary aspergillosis; IA, invasive aspergillosis; L-AmB, liposomal amphotericin B; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation.

Olorofim (nouvelle classe : orotomide)

- Inhibiteur sélectif de la DHODH (Dihydroorotate dehydrogenase) présente dans la membrane mitochondriale des champignons
- Enzyme impliquée synthèse pyrimidine : interfère dans la synthèse ADN, ARN, synthèse de la paroi
- Voie orale



- Inhibition précoce *in vitro* de la germination. Activité fongicide après exposition prolongée (24-48h)

Olorofim (nouvelle classe : orotomide)

- Spectre d'activité *in vitro*

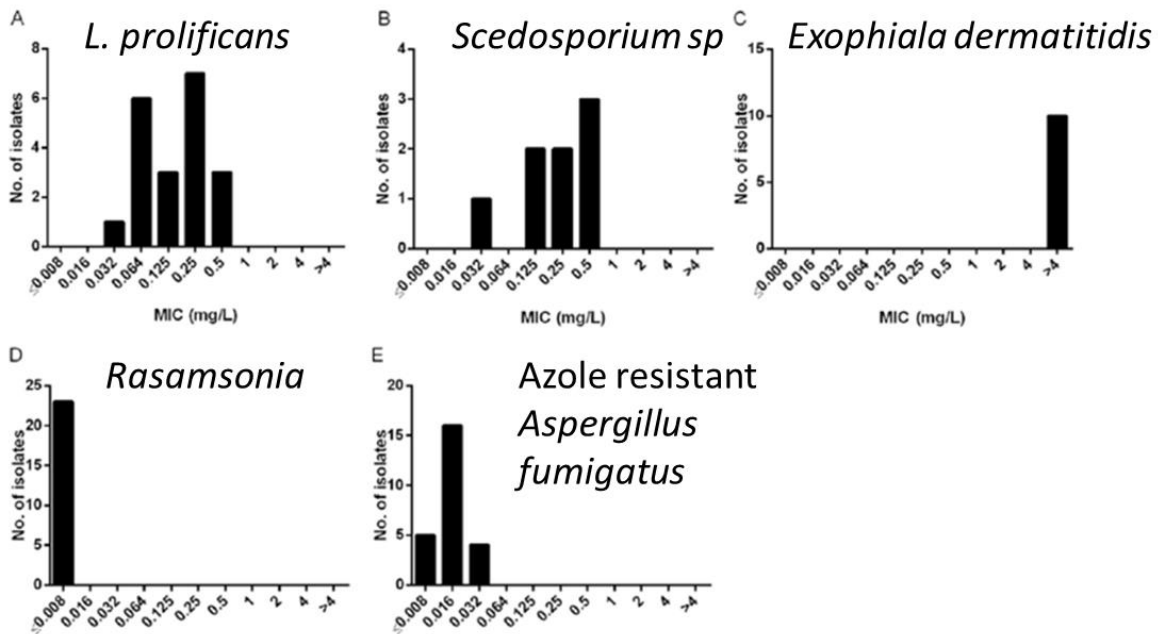
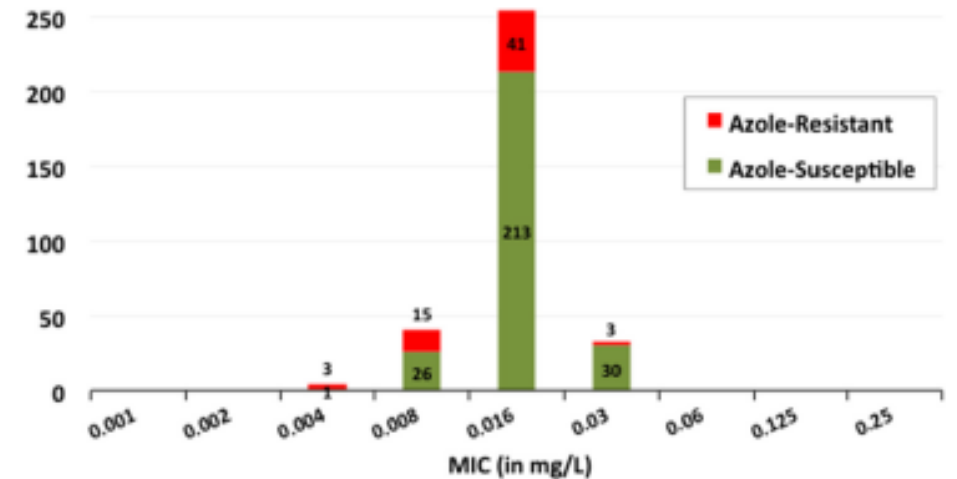


TABLE 1 MICs of six antifungals for *Aspergillus* species

Species (strain) ^a	MIC (μg/ml) ^b					
	AMB	ITC	VRC	POS	TRB	Olorofim
<i>A. fumigatus</i> (B5233) ^c	0.5	0.5	0.5	0.125	4	0.008
<i>A. fumisynnematus</i> (CFN1891)	2	2	2	0.5	1	0.008
<i>A. nidulans</i> (M24) ^c	2	0.5	0.25	0.25	1	0.008
<i>A. pseudoviridinutans</i> (NIHAV1)	2	2	2	0.5	0.5	0.008
<i>A. subramanianii</i> (DI 16-475)	2	0.5	0.25	0.5	0.25	0.016
<i>A. tanneri</i> (NIH1004) ^c	>16	4	4	0.5	0.25	0.062
<i>A. udagawae</i> (F41)	4	1	2	0.5	1	0.008



Pas d'activité sur *Candida* et *Mucorales*

Kirchhoff *et al.*, international journal of antimicrobial agent, 2020
 Seyedmousavi *et al.*, AAC, 2019
 Escríbano *et al.*, CMI, 2022

Olorofim (nouvelle classe : orotomide)

- *In vivo*

Study Design

OASIS, phase II

Go to

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ : 100 participants

Intervention Model: Single Group Assignment

Masking: None (Open Label)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Phase IIb Study of F901318 as Treatment of Invasive Fungal Infections Due to Lomentospora Prolificans, Scedosporium Spp., Aspergillus Spp., and Other Resistant Fungi in Patients Lacking Suitable Alternative Treatment Options

Actual Study Start Date ⓘ : June 6, 2018

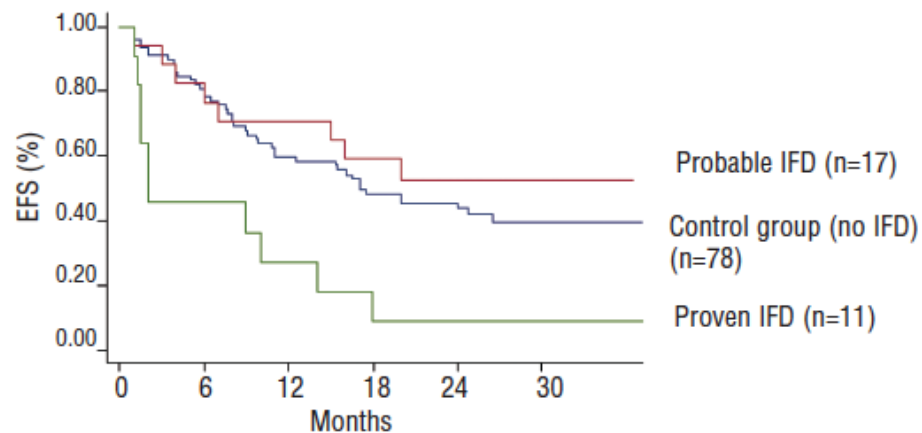
Estimated Primary Completion Date ⓘ : December 2020

Estimated Study Completion Date ⓘ : February 2021

- Analyse des premiers 100 patients
- Réponse complète ou partielle : 44% à S6
- Mortalité : 15% à S6, 20% à S12

OASIS, phase III : essai randomisé olorofim vs amphotéricine B liposomale

Timing de la chimiothérapie chez les patients ayant une AI ?



Étude cas-contrôle : 28 patients LA + IFI vs 74 LA :
impact sur le programme de chimio ?

- Modifications des doses de chimiothérapie plus fréquentes dans le groupe LA+IFI (68% vs 24%)

Objectif : maintenir au maximum le programme de chimiothérapie

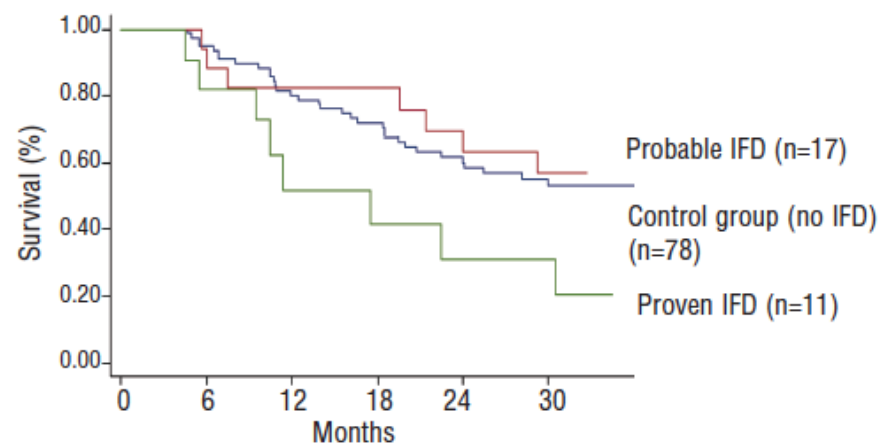


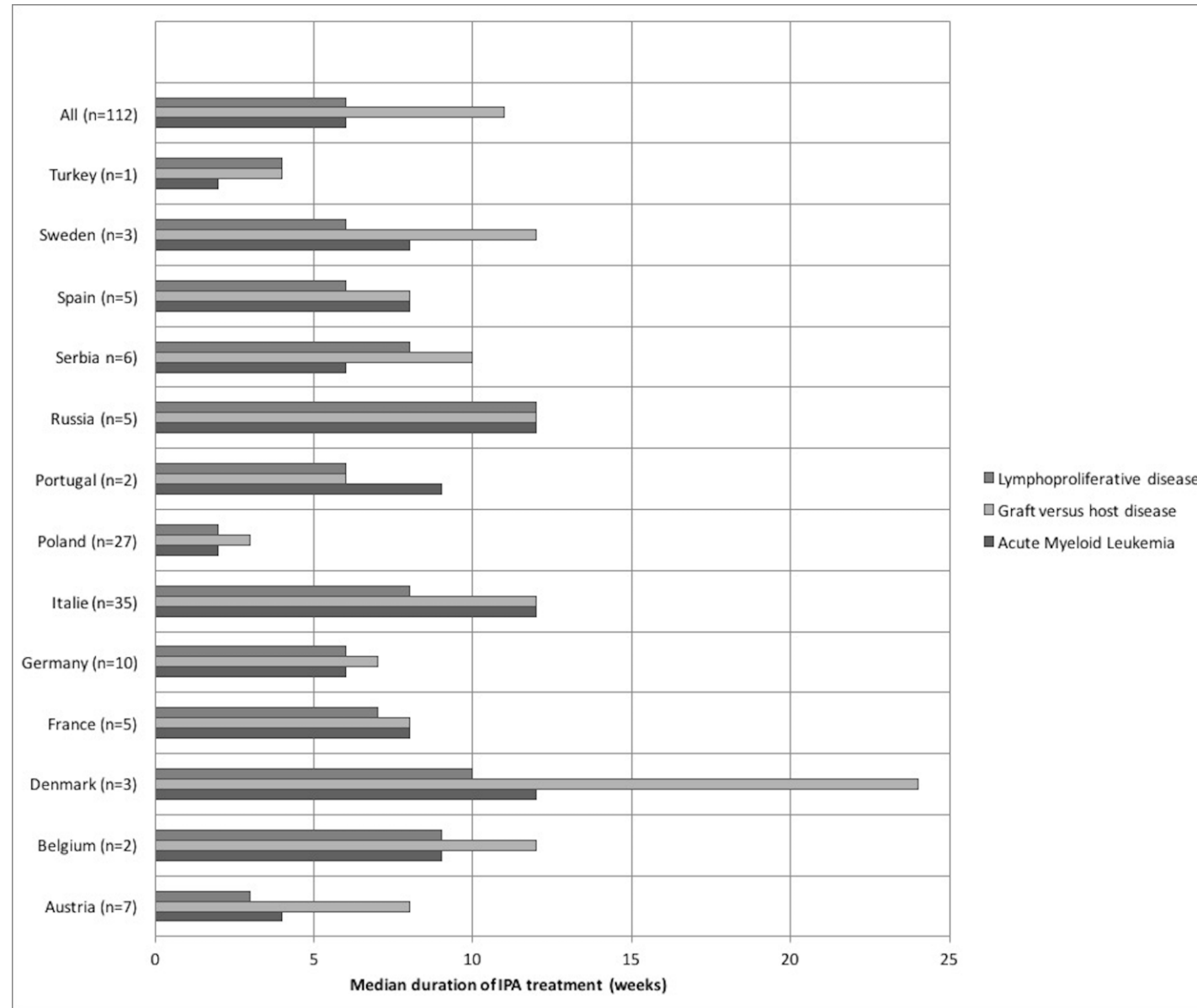
Figure 1. (A) Event-free survival according to IFD. (B) Overall survival according to IFD.

Durée du traitement ?

Guidelines

ESCMID/ECMM/ERS	Clinical response, immune reconstitution	No persistent imaging, mycological evidence of disease 3-50 w Close monitoring after AF discontinuation
IDSA	Minimum of 6-12 w	Depends on immunosuppression, Site of disease Disease improvement

Durées de traitement : étude européenne



Aspergillose extra pulmonaire

Brain Abscess 1.0-2.3 x (243)

Cerebrospinal Fluid
0.2-1.0 x (83)

*Myocardium 0.4-4.6 x (80)

*Lung Tissue
0.3-3.2 x (80)

*Liver 1.1-7.4 x (80)

Epithelial Lining Fluid
2-1.1 x (58, 142)

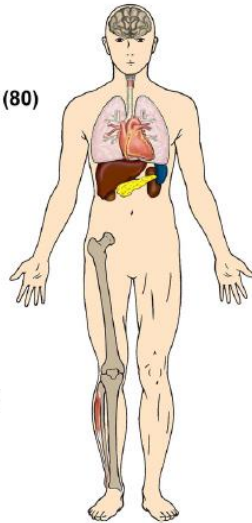
Pleura
0.7-1.0 x (153, 154)

Bone 5 x (208)

*Spleen 0.4-3.5 x (80)

Synovium 0.25 x (208)

*Kidney 0.6-2.7 x (80)



voriconazole

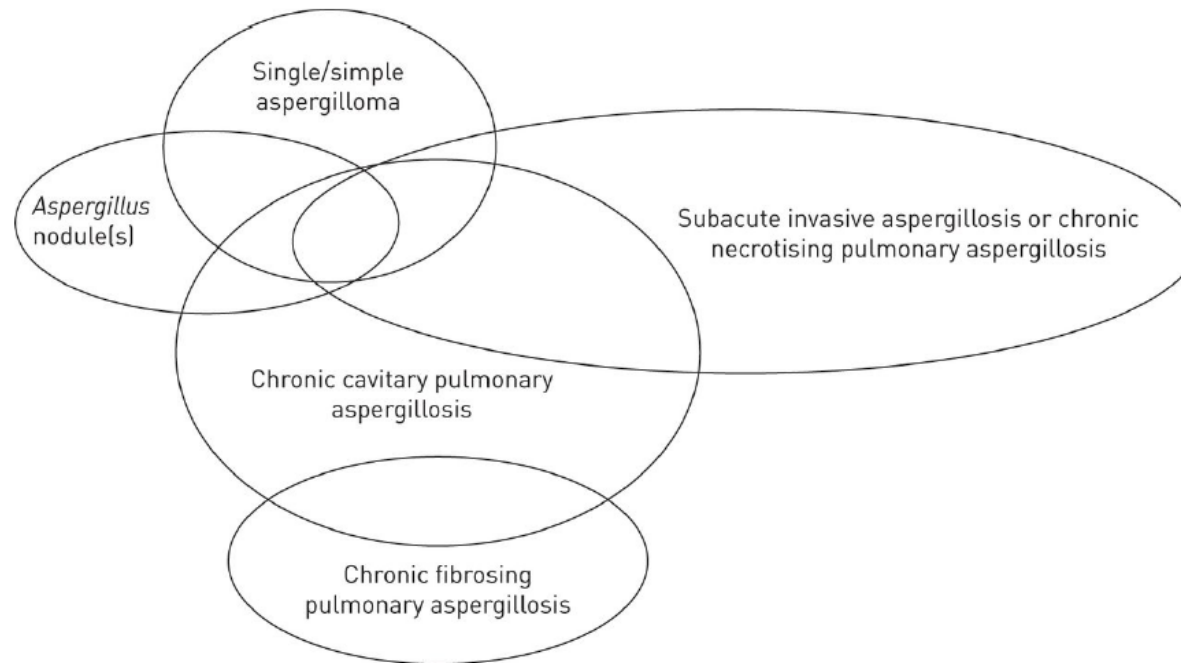
Compound	Eye			Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Bone		Prostate		Brain		Lung		Spleen	Muscle	Reference			
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue	Pericardial fluid				Tissue	Synovial fluid	Tissue	Fluid	Tissue	CSF	Tissue	Alveolar cells				ELF		
Fluconazole	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X	X	(67, 70, 72, 120, 137, 200-203, 205, 219, 237, 238)			
Itraconazole	O	O ²	O	X	X	X	X	X	X	O	X	O	X	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X	(25, 56, 73, 74, 120, 121, 140, 220, 221, 239-242)			
Voriconazole	X	X		O	O				X	X ²	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	(58, 60, 61, 83, 114, 142, 153, 154, 208, 224, 243, 252, 253)			
Posaconazole		X		X		X												O	X		X	X		(57, 59, 85-89, 223, 244)			
AmBd	X	X	X						O	X ²	X	X	X	O	X			X	X	X	O	O ⁴	X ³	O	X	(37, 52, 53, 91, 115, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)	
ABLC	O ²	O ²							X		X		X	O				O	X	X ²	X	X ²	X ²		(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)		
L-AMB	O ²	O ²	O ²	X ²					O	X	X ²		X ²	O				X	X	X			X ²	X	X ²	(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)	
5-FC	O	X		O					O		O		O	O	O			O	X	X		O ⁴		O ³	O	O	(91, 96, 115, 116, 151, 156, 174, 250)
Anidulafungin	O	O		O					O		O		O	O				O	O	O	O	X	X	O	O	(58, 100, 102, 175, 251)	
Caspofungin	X	O ²	X	O ²					O		O		O					O	X	O	X		O	O		(44, 103, 105, 113, 126, 130, 149)	
Micafungin	O ²	O ²		X ²							O	O	X ²	O	O			X	X	X	O	O	X	X	X ²	O	(61, 62, 106-108, 127, 150, 252)

Aspergillose pulmonaire chronique

- Défaut de clairance muco-ciliaire + déficit immunitaire local
- +/- immunodépression modérée (dénutrition, diabète,...)

➔ persistance des spores et colonisation des voies respiratoires

Classification proposée en 2016 :

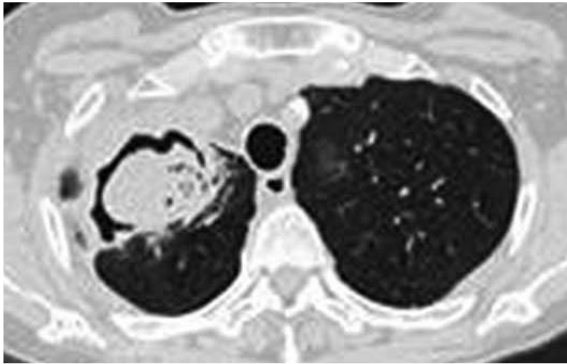


Continuum entre ces différentes formes :

- Possible passage d'une forme à l'autre
- Présentations scanographiques proches

Simplification de la classification

Aspergillome simple



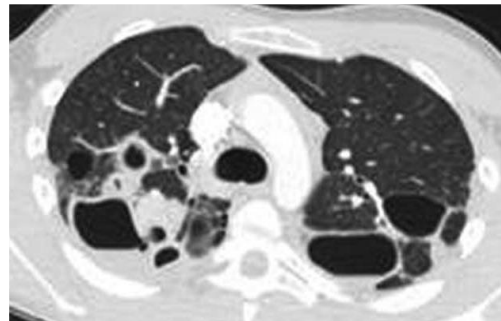
Nodule aspergillaire



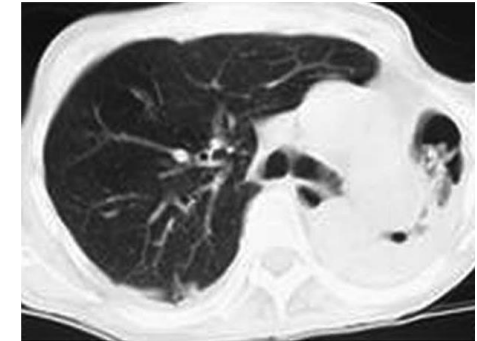
Aspergillose pulmonaire chronique

- **Cavité préexistante**

Aspergillose chronique caverneuse

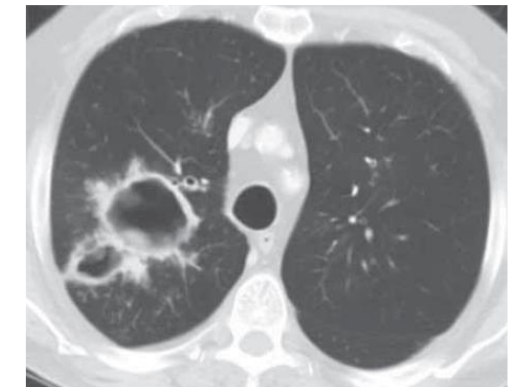


Aspergillose chronique fibrosante



- **Absence de cavité préexistante**

Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante
= aspergillose semi-invasive
= aspergillose invasive sub-aiguë



Facteurs de risque d'APC (toutes formes confondues)

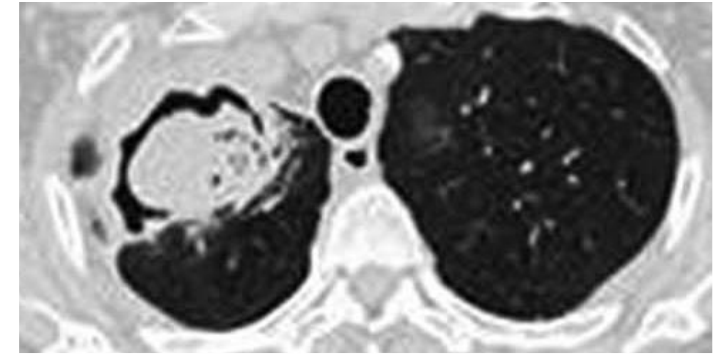
- **Séquelles anatomiques responsables de cavité ou de défaut de réponse immunitaire locale :**
 - Tuberculose
 - Mycobactéries non tuberculeuses
 - Dilatation des bronches
 - BPCO
 - Cancer / séquelles de chirurgie
 - Pneumothorax surtout compliqué (fuite prolongée)
 - Polyarthrite rhumatoïdes / spondylarthropathie ankylosante
- En moyenne 2 FdR/ patients
- Quelques patients sans facteurs de risque

Aspergillome

Prolifération de spores aspergillaires organisés en feutrage mycélien dense « balle fongique » dans une cavité pré-existante

Poumons

- Asymptomatique (hémoptysie possible car paroi de la cavité hypervascularisée)
- Cavité unique :
 - Paroi fine (<2-3 mm)
 - Boule fongique
 - Absence d'envahissement du parenchyme pulmonaire
- Sérologie *Aspergillus* suffisante en présence d'une truffe aspergillaire au TDM
- Culture intéressante pour antifongogramme
- Traitement : chirurgical +/- embolisation artère bronchique



Critères diagnostiques de l'APC

Combinaison de critères :

Radiologiques

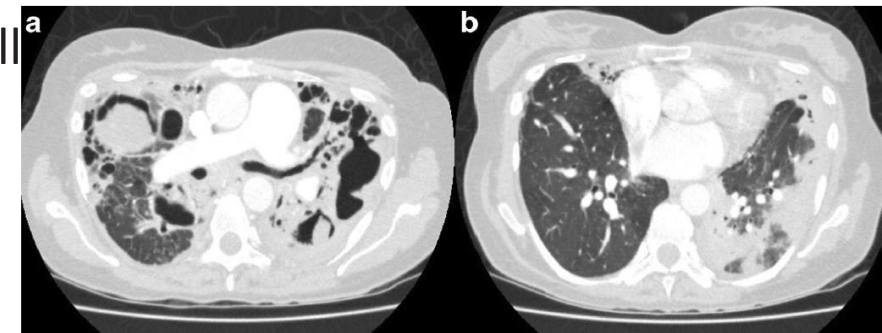
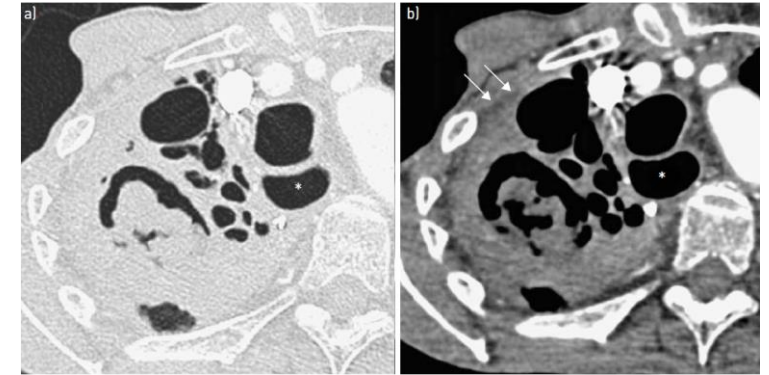
- Une ou plusieurs cavités avec ou sans balle fongique
- ou des nodules/condensations pulmonaires

Microbiologiques

- ED/culture d'un prélèvement respiratoire ou sérologie anti-aspergill

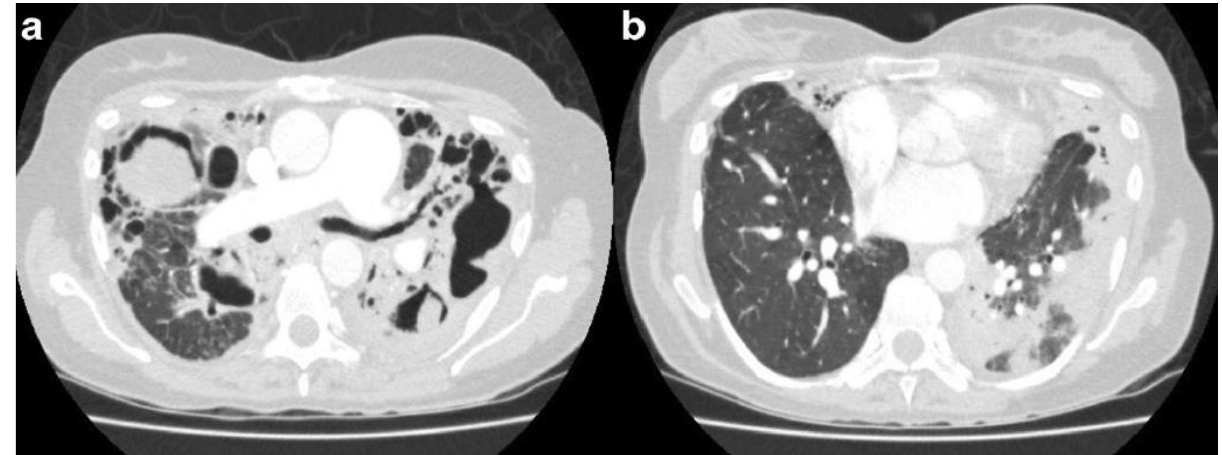
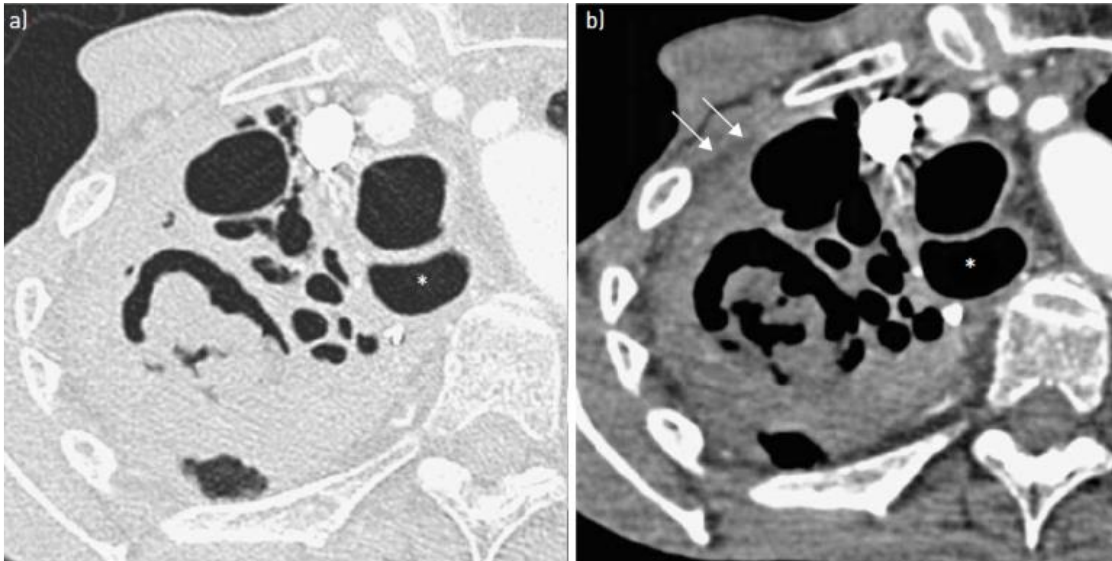
Exclusion des diagnostics différentiels

Evolution depuis au moins 3 mois (évolution plus rapide pour les formes d'aspergillose invasive sub-aiguë)



Aspects scannographiques

- Une ou plusieurs cavités à **paroi épaisse, avec** épaissement pleural de contact
- Présence d'une balle fongique dans 50% des cas
- Condensations parenchymateuses



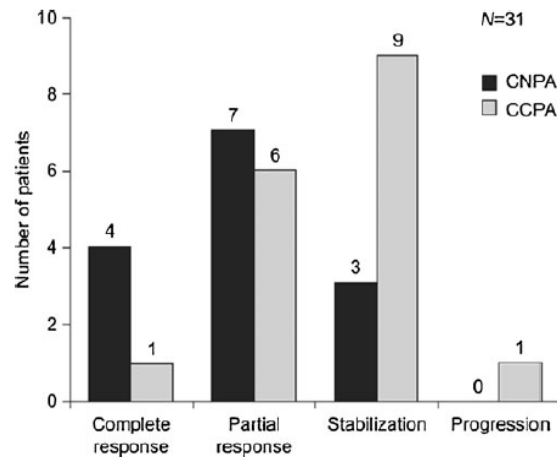
Aspergillose pulmonaire sub-aigüe

- **Contexte** : **déficit immunitaire modéré** (corticothérapie, cirrhose, diabète)
- Condensation évoluant vers l'excavation due à une invasion du parenchyme pulmonaire par les hyphes aspergillaires
- évolutivité plus rapide que les autres formes d'APC (1 à 3 mois)
- **Clinique aspécifique** : fièvre, amaigrissement, asthénie, toux, expectorations, hémoptysies
- Attention : possible co-infections notamment tuberculose, MNT

- **Cultures de prélèvements respiratoires**
 - Cultures sur milieu spécifique mycologique et prolongées (2-3 semaines)
 - Se 56 et 80% vs 15% si milieu standard
 - À répéter pour augmenter la sensibilité (au moins 3)
- Utiles pour la réalisation d'un antifongogramme
- **Élimination des autres diagnostics ++** (tuberculose, MNT, actinomycose, cancer...)
 - Attention co-infection possible (BK, MNT)

- **PCR *Aspergillus* :**
 - Plus souvent positive que la culture du LBA dans certaines études
- **Antigène galactomannane :**
 - LBA : Sp70-75%, Se 77-88%
 - Sérum : peu d'intérêt car mauvaise Sp et Se; non corrélé au pronostic
- **Béta-D-glucane :** pas d'intérêt
- Utile pour les patients peu expectorants, si sérologie négative, etc...

- Peu de données; mélange de toutes les formes de APC dans les études



Étude prospective française : possibilité d'obtenir une réponse complète sous voriconazole si condensation ou nodule en l'absence de truffe
Réponse le plus souvent partielle

Cadranel et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012

Recommandations ERS/ECMID 2016 :

- **Aspergillose chronique cavitaire (+/- fibrosante) : itraconazole**
- **Aspergillose invasive sub-aigüe : se référer aux reco de l'aspergillose invasive**
- Guérison possible en l'absence de truffe aspergillaire
- Durée du traitement : **≥ 6 mois**, à prolonger selon la réponse radiologique

Chirurgie à discuter :

- Selon la fonction respiratoire du patient
- Selon l'expérience de l'équipe de chirurgie
- En cas d'hémoptysie ++

TABLE 11 Indications for and types of surgery for chronic pulmonary aspergillosis

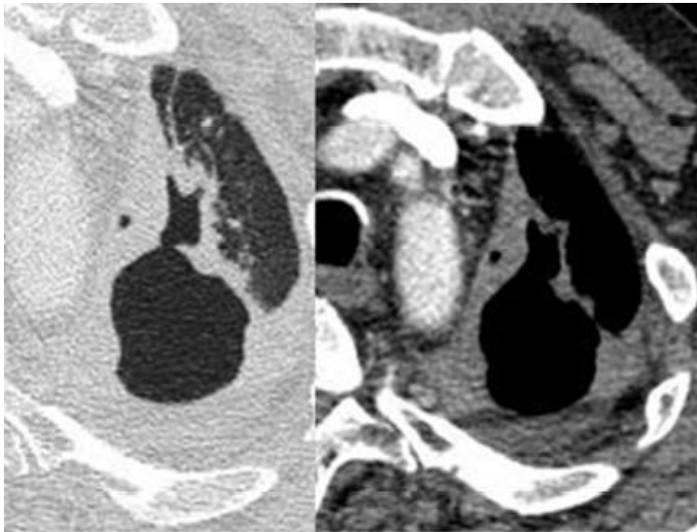
Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Ref.	Comment
Single/simple aspergilloma	Cure and prevention of life-threatening haemoptysis	Lobectomy or any other segmental resection	A	II	[9, 21, 124–131]	Risk/benefit assessment required. Patients should be seen in centres with experience of aspergillosis surgery.
		VATS	B	II	[129, 132]	May require conversion to thoracotomy.
CCPA refractory to medical management (including multi-azole resistance) with antifungal treatment and/or life-threatening haemoptysis	Improved control of disease, possibly cure	Careful risk assessment, followed by lobectomy or pneumectomy	A	II	[125, 127]	Prior embolisation as a temporising procedure.
		Thoracoplasty with simultaneous cavernostomy and muscle transposition flap	C/D	III	[133, 134]	Highly experienced surgical team required.

SoR: strength of recommendation; QoE: quality of evidence; CCPA: chronic cavitary pulmonary aspergillosis; VATS: video-assisted thoracic surgery.

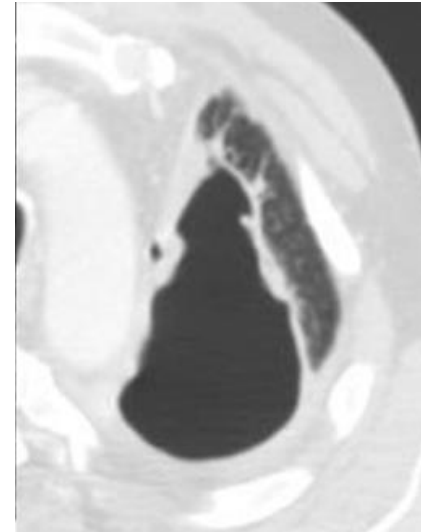
- **Prise en charge des co-morbidités**
- **Prise en charge nutritionnelle +++**
- Ré-habilitation respiratoire
- Mise à jour vaccinale

Critères de réponse au traitement

- Diminution de l'épaisseur de la paroi de la plèvre
- Diminution de l'épaisseur de la paroi de la cavité



Au diagnostic



A 6 mois

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Définition

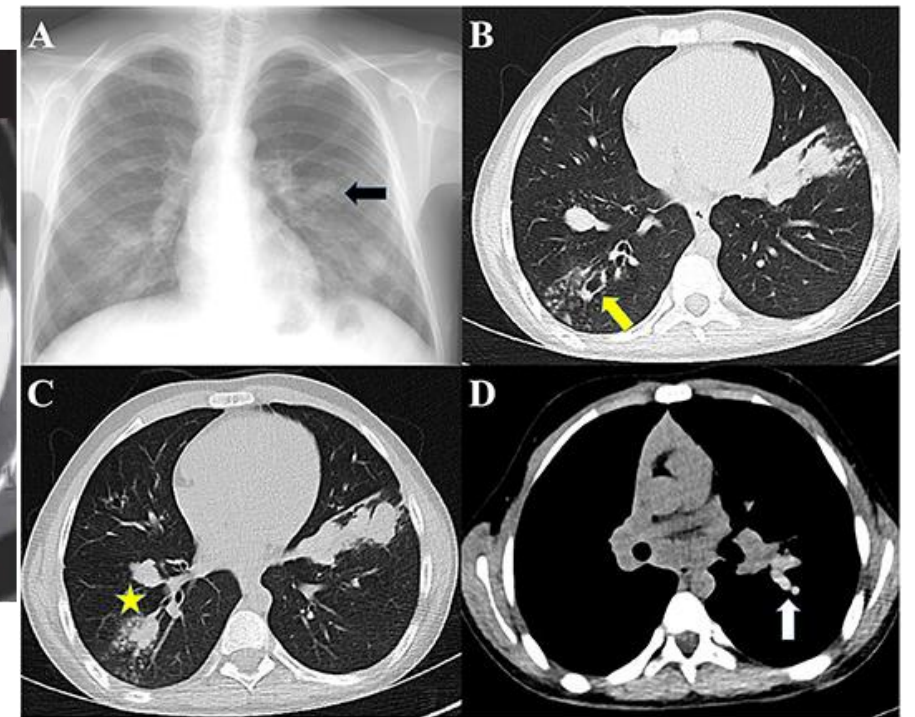
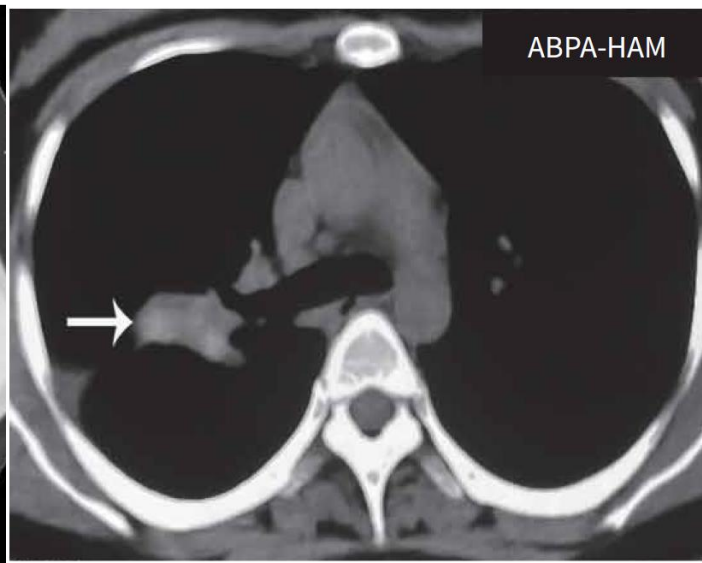
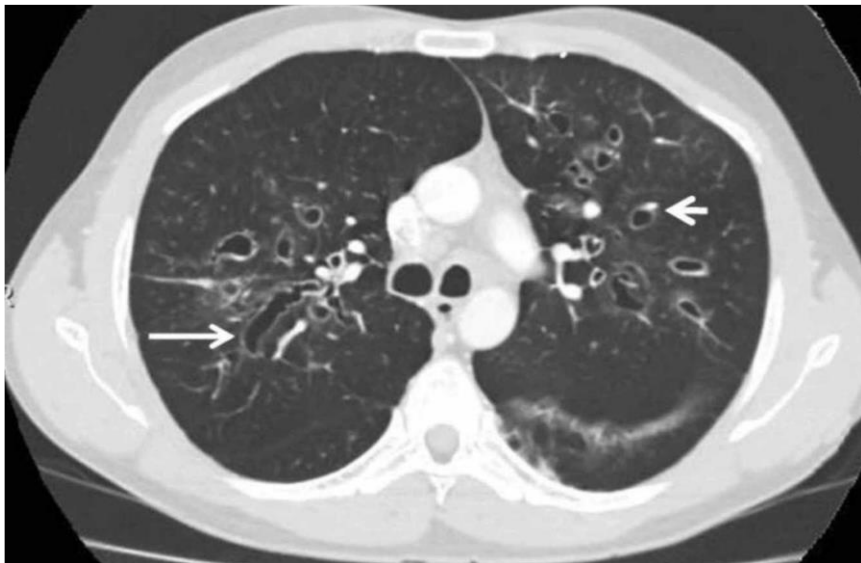
- Maladie inflammatoire d'hypersensibilité liée à une réponse immunologique dirigée contre le champignon *Aspergillus fumigatus*.
- Phénotype Th2

Nouvelles recommandations ISHAM AWG 2024

- Présence d'une pathologie sous-jacente : asthme ou mucoviscidose
- Deux critères majeurs obligatoires :
 - IgE sp > 0.35 kUA/L
 - IgE totales > 500 kUI/L
- Et au moins deux critères mineurs parmi :
 - Une sérologie (IgG) anti *A. fumigatus* positive.
 - Une Hyperéosinophilie > 500 cellules/L
 - TDM thoracique compatible (bronchectasies, impactions mucoïde, mucus hyperdense) ou opacités fluctuantes sur la radio de thorax

Aspects radiologiques

Les anomalies radiologiques reflètent soit la **réaction allergique pulmonaire (infiltrat transitoire)** soit **l'atteinte bronchique et/ou sa répercussion sur le parenchyme (atélectasie, bronchectasies, impactions mucoïdes)**



Nouvelles recommandations ISHAM AWG 2024

- Aggravation clinique soutenue (>14 jours), ou une aggravation radiologique,
- et une augmentation des IgE sériques totales de $\geq 50\%$ par rapport à la dernière valeur d'IgE pendant la période de stabilité clinique
- Après exclusion des diagnostics différentiels.

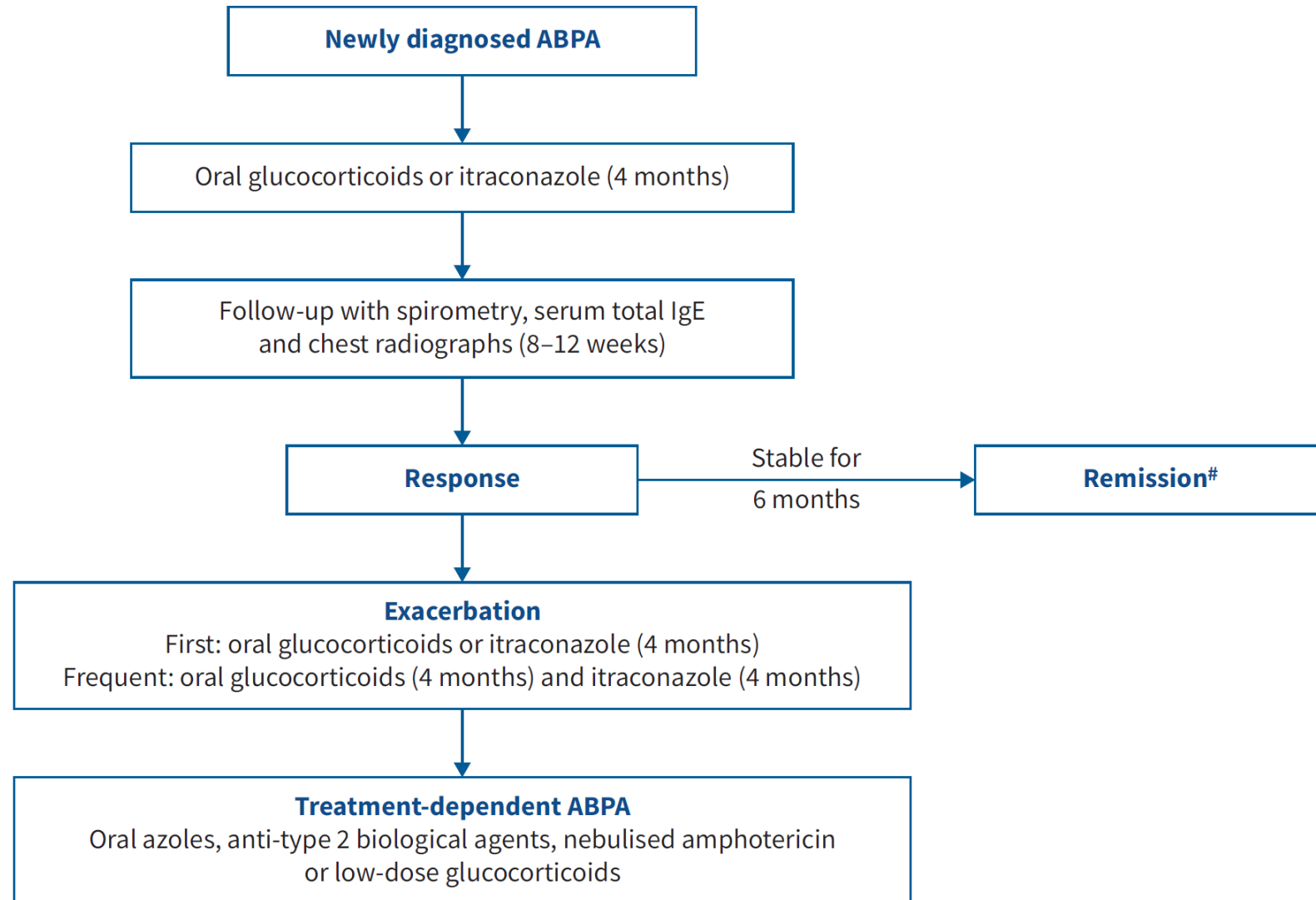
4 objectifs :

- Contrôler les symptômes d'asthme/de mucoviscidose
- Prévenir les exacerbations d'ABPA
- Réduire l'inflammation pulmonaire
- Réduire le risque de progression vers la fibrose

Corticothérapie systémique (0,5mg/kg/k)

Anti-fongiques. Objectif : réduction de la charge fongique

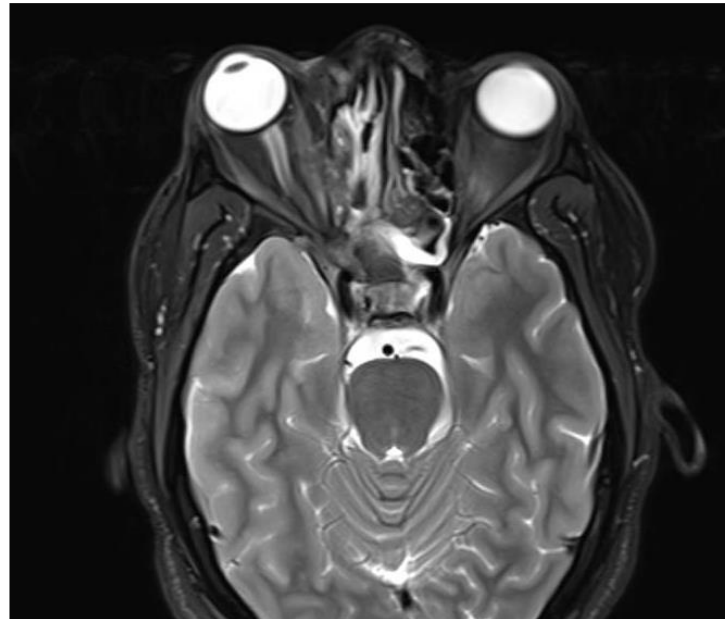
- voriconazole ou itraconazole en cas de corticodépendance ou corticorésistance.
- Durée : 16 semaines



FORMES ORL

La sinusite aspergillaire invasive

- Patient immunodéprimé
- Angio-invasion avec **lyse osseuse**
- Diagnostic:
 - Biopsies : anapath ++
 - ED et culture
- Traitement médical seul



Aspergillome

Sinus :

- Amalgame dentaire
- Chirurgie seule

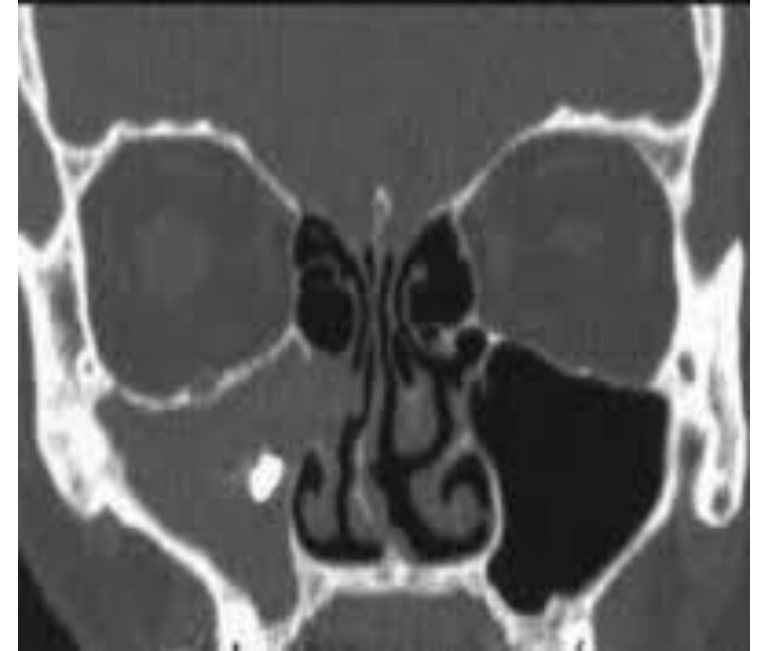


Figure 1. Vue endoscopique : truffe aspergillaire.
Photo Dr Vironneau.

La sinusite fongique allergique

- Liée à une hypersensibilité de type 1 au champignon, IgE médiée (idem ABPA) : **patients immunocompétents**, souvent atopiques/asthmatiques
- **Plus fréquente en climat tropical** (forte charge fongique) : *A. flavus* > *A. fumigatus*
- Obstruction nasale, anosmie... et polypes à l'endoscopie
- possible signes aigus en rapport avec une érosion des structures de voisinage (cécité++ si atteinte du sinus sphénoïdal)
- Hyperéosinophilie et élévation des IgE totales / spécifiques et des IgG anti-aspergillaires

La sinusite fongique allergique

- Imagerie :
 - TDM : comblement sinusien avec parfois lyse osseuse régulière, +/- contenu spontanément hyperdense
 - **IRM** : « **vide de signal** » en T2, pas de prise de contraste en séquences T1+ gadolinium
- Traitement :
 - **drainage chirurgical, corticothérapie locale et systémique ++**
 - Antifongiques (voriconazole) : débattus... plutôt en 2nde intention

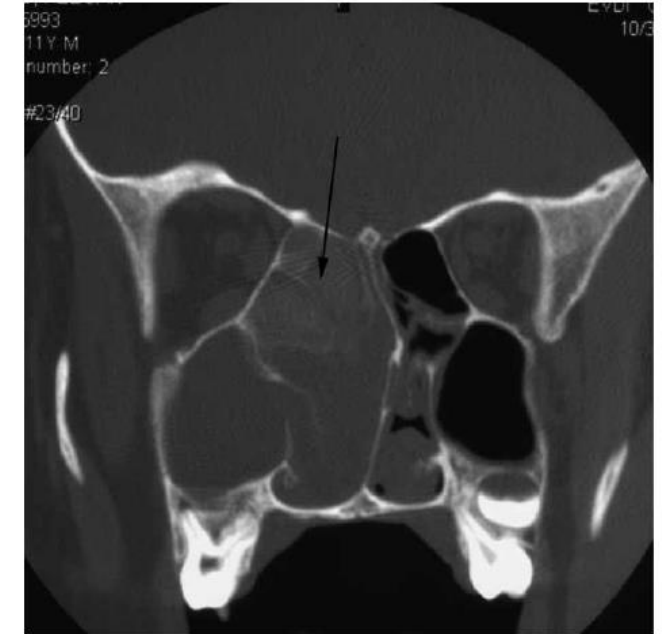


Fig. 1 Sinus CT (bone window) of an AFS patient. Allergic mucin (arrow).

L'otite maligne externe (ostéite de la base du crâne)

- *A. flavus*
- Diabète++
- Origine géographique
- Biopsies répétées
- Traitement médical seul



TABLE I. Patients' characteristics and clinical presentation of twelve patients with *Aspergillus* Invasive External Otitis

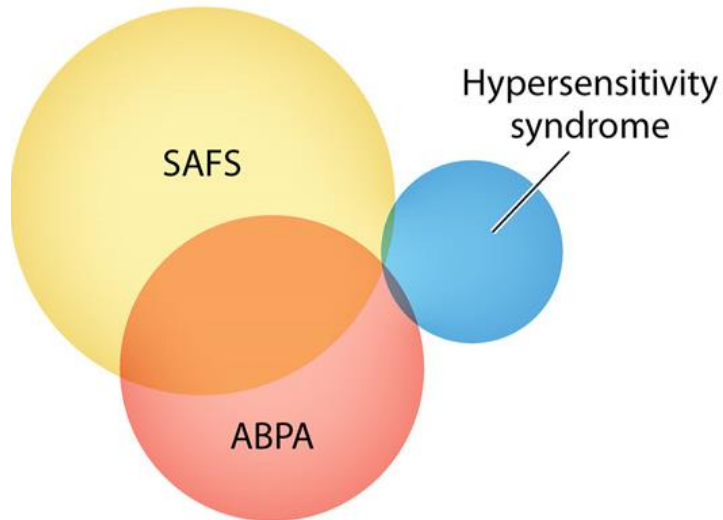
	n (%)
Patients' characteristics	
Male	8 (66)
Median age (years)	68 (40–74)
Body mass index (kg/m ²)	27.5 (26.2–31)
Underlying disease	
Diabetes mellitus	12 (100)
Type II Diabetes mellitus	11 (92)
Length of diabetes mellitus evolution (years)	20 (10–42)
Glycated haemoglobin (%)	8.1 (6.8–9.5)
Solid organ transplant ^a	1 (8)
Clinical presentation	
Otalgia	10 (83)
Otorrhoea	4 (33)
Neurological symptoms	8 (66)
Facial nerve palsy	6 (50)
Multiple nerve palsies	3 (25)
Hearing impairment	7 (58)
Fever	2 (16)
Weight loss	2 (16)
Headache	2 (16)
Median time between first symptoms and diagnosis (days)	242 (28–426)

^aKidney–pancreas transplant secondary to type I diabetes.

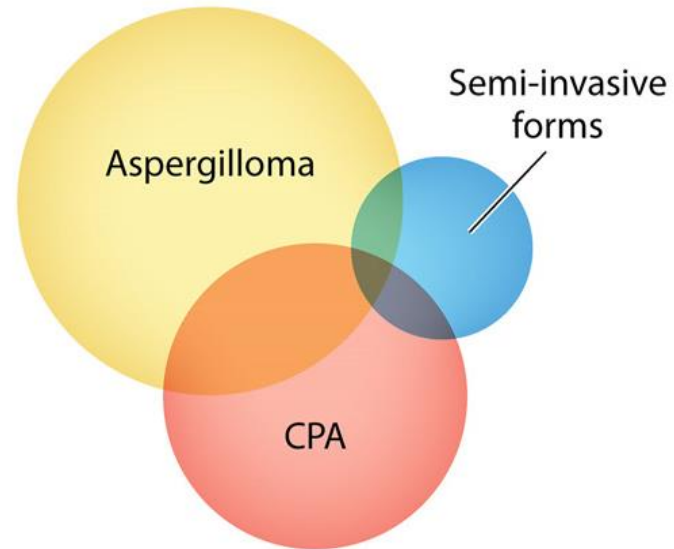
Que faire devant un prélèvement respiratoire positif à aspergillus ?

Immune Response

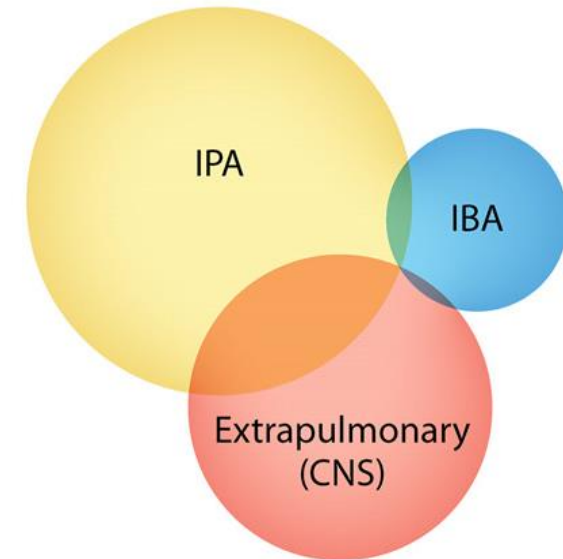
Hypersensitivity-Allergy



Structural disease +/- inflammation



Severe immunodeficiency



MERCI POUR VOTRE
ATTENTION !

