

Voriconazole

Intérêts & Limites

Anti-infectieux d'hier et d'aujourd'hui
RésO-InfectiO-PACA-Est

05/05/2017
Dr P. BERGER

L'AMM

Le voriconazole est un antifongique triazolé à **large spectre** et est indiqué chez les **adultes et les enfants** âgés de 2 ans et plus dans les indications suivantes :

- traitement **aspergilloses invasives** ;
- traitement **candidémies chez les patients non neutropéniques** ;
- traitement **infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole** ;
- traitement **infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.**

Le voriconazole doit être principalement administré aux patients atteints d'**infections évolutives pouvant menacer le pronostic vital**.

Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque**.

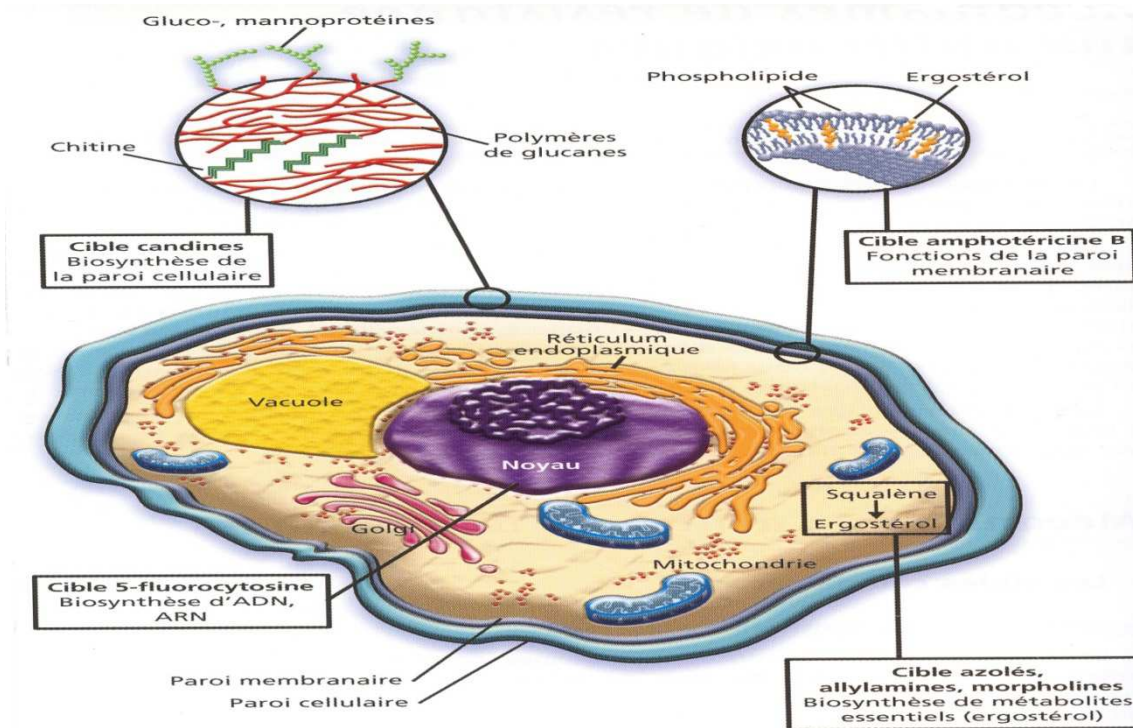
Molécules antifongiques

Echinocandines

- CASPOFUNGINE
- MICAFUNGINE
- ANIDULAFUNGINE

Polyènes

- AMPHO B
- AMBISOME
- ABELCET
- AMPHOCIL



Azolés

- FLUCONAZOLE
- ITRACONAZOLE
- **VORICONAZOLE**
- POSACONAZOLE
- ISAVUCONAZOLE

Facteurs de risque des IFI ... de Mycoses pulmonaires

Tableau 3 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / *Table 3 Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population*

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
avec neutropénie	721	70	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	
Autres pathologies*	1 751	6,4	189	10,7	19		78	22,0	32	
Non spécifié#	2 493	6,3	1 006		108		299		161	
Total	12 039	9,2	6 433	3,9	411	7,6	5 931	- 10,1	1 119	- 9,9

Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)¹

BEH 12-13 / 16 avril 2013

Epidémiologie et FR des IFI : Quelle IFI ??



++ *Candida*

++
Aspergillus

Endogène

+ rôle de l'environnement

Relation Hôte-espèce complexe

Candidémies

VS

Aspergillose invasive

Autres IFI ?

Epidémiologies différentes :

**profils patients, incidence,
résistances, effet centre...**

Facteurs de risque des IFI ... de Mycoses pulmonaires

Tableau 3 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

En hématologie

La prise en compte du risque de Mycoses Pulmonaires reste indissociable du risque de fongémie!!

On parle de risque d'IFI...

Avec des spécificités liées au Centre... (stratégies thérapeutiques...)

Spécificités liées au profil patient (choix du traitement individuel)

Impératif de s'intéresser en continue à son incidence pour chaque IFI

Facteurs de risque	Incidence (n/1000)	Evolution annuelle (%)	Incidence (n/1000)	Evolution annuelle (%)	Incidence (n/1000)	Evolution annuelle (%)	Incidence (n/1000)	Evolution annuelle (%)	
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115	7	
avec neutropénie	77	70	549	8,0	53		203	15	
HM seule	77	5,5	55					-6,9	
VIH-sida	142		94		15		4 047	-15,1	
Greffe d'organes solides	100	7,3	231	12,5	8		108	13,0	
Cancers d'organes solides	178		140		9		106		
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106	30	
Diabète	435	4,7	525		13		55	17	
Maladies respiratoires chroniques	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	
Insuffisance rénale chronique	2 493	6,3	1 006		108		299	161	
Autres pathologies	12 039	9,2	6 433	3,9	411	7,6	5 931	-10,1	
Non spécifiées									
Total									-9,9

Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar¹, Olivier Lortholary^{2,3}, Françoise Dromer², Bruno Coignard¹, Didier Che (d.che@invs.sante.fr)¹

BEH 12-13 / 16 avril 2013

IFI émergentes

Des critères EORTC...

Définition des Infections Fongiques Invasives : Critères définis par le groupe de consensus EORTC/ MSG

Critères liés à l'hôte

Neutropénie récente

(< 500 neutrophiles/mm³ pendant plus de 10 jours)

Allogreffe de moëlle

Corticothérapie prolongée

(en dose minimale de 0,3 mg/kg/j de prédnisonne ou équivalent pendant plus de 3 semaines)

Traitement immunosuppresseur dans les 90 derniers jours

Déficit immunitaire constitutionnel

Critères cliniques

Infection fongique des fonctions respiratoires basses

Au moins 1 des 3 signes suivants :

- lésions denses, bien circonscrites avec ou sans signe du halo croissant gazeux
- cavité

Tracheobronchite

- ulcération trachéobronchique, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escarre vus à l'analyse bronchoscopique

Infection nasosinusienne

Au moins 1 des 3 signes suivants :

- douleur aiguë localisée
- ulcération nasale avec lésion nécrotique noire
- œdème péri-orbitaire

Infection CNS

Au moins 1 des 2 signes suivants :

- lésions radiologiques focales
- réhaussement méningé à l'IRM ou scanner

Candidose disséminée

Au moins 1 des 2 signes suivants après une candidémie dans les 2 semaines précédentes :

- petits abcès hépatospléniques
- Exsudats rétinien à l'examen ophtalmologique

Critères mycologiques

Détection directe par examen cytologique, microscope direct ou culture d'un champignon filamenteux dans un crachat, LBA, aspiration sinusienne ou brossage bronchique

Détection indirecte :

- Aspergillose : Ag galactomannane dans plasma, sérum, LBA, LCR
- Infections fongiques autres que cryptococcose et zygomycose : β-D-glucane dans sérum

De Pauw, Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

De

« Possible »

à « PROBABLE »

Des critères EORTC... à une stratification du risque

Les critères EORTC/MSG :

- Meilleure définition des IFI
- Soucis de standardisation
- Comparabilité des données...



Meilleure compréhension des niveaux de risque selon l'incidence et la mortalité des IFI

Low risk	Intermediate risk	High risk
autologous HSCT Hodgkin's lymphoma chronic myeloproliferative disorders (CML and Ph- diseases) solid cancer myeloma kidney transplantation chronic immunological disease systemic lupus erythematosus	acute lymphoblastic leukaemia chronic lymphocytic leukaemia lymphoma COPD AIDS myelodysplastic syndromes	acute myeloid leukaemia (above all in first induction) allogeneic HSCT (particularly with cord blood source) heart, lung, liver transplantation

Pagano L et al. JAC 2011

CML, chronic myeloid leukaemia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Ph-, Philadelphia negative.

Choix d'une prophylaxie ?

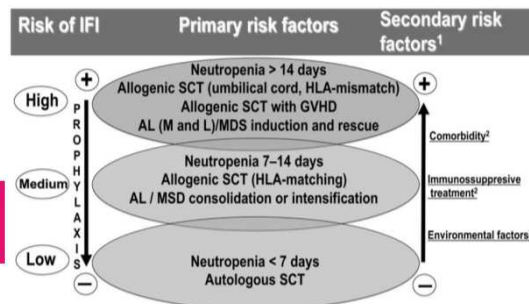
Quelle population ?

Quelle incidence ?

Quels risques ?

Travaux ?

...



J. Barberán, et al.

Comorbidity	Immunosuppressive treatment	Environmental factors
Age > 65 years	Prolonged corticosteroid treatment	Building works in the neighboring
Advanced disease	Alemtuzumab	Rooms without HEPA filters
Previous invasive fungal infection	Cytarabine at high doses	
Iron overload	Anti-TNF agents	
Metabolic acidosis	High doses of total body irradiation	
Non-controlled hyperglycemia		
Cytomegalovirus infection		
Infection caused by a respiratory virus		
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)		
Renal failure		
Liver failure		
Malnutrition		
Genetic polymorphisms (MBL, TLR4-2 ...)		

Rev Esp Quimioter 2011;24 (4): 263-270

Un risque pondéré aujourd'hui par un recours à la prophylaxie antifongique

Niveau de Risque/ Immunodépression	Élevé	Intermédiaire	Faible
Aspergillose	<ul style="list-style-type: none"> • LAM – SMD* allogreffe de CSH avec GVH ou corticothérapie forte dose* • Neutropénie < 500 PNN, durée > 10 jours • Pulmonaire • Cardiaque • Déficit immunitaire* 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction de LAM, ou SMD** allogreffe de CSH avec GVH ou corticothérapie forte dose** • Consolidation de LAM ou SMD • Allogreffe de CSH sans GVH ou sans corticothérapie forte dose • Foie, rein, pancréas, intestin si complication postopératoire, ou séjour prolongé en réanimation • Déficit immunitaire cellulaire avec prophylaxie anti fongique 	<ul style="list-style-type: none"> • Autogreffe de CSH • Foie, rein, pancréas, intestin sans complication postopératoire • Autres patients • Pathologie pulmonaire chronique • Infection VI (CD4 < 200/mm³) • Ac monoclonaux, biothérapies • Corticothérapie à durée prolongée
Pneumocystose	<ul style="list-style-type: none"> • Déficit de l'immunité cellulaire sans prophylaxie • Leucémie aiguë lymphoïde • Lymphome non hodgkinien • Hémopathie lymphoïde traitée • Allogreffe de CSH • Transplantation d'organe solide dans les 6 premiers mois • Traitement par anti CD-20, anti CD-52 • Analogues des purines • Vascularite des petits et moyens vaisseaux 	<ul style="list-style-type: none"> • Induction de LAM, SMD acutisé sans prophylaxie • Maladie de Waldenström • Cancer du SNC sous corticothérapie • Myélome multiple 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladies inflammatoires recevant des immunosuppresseurs
Bactérien	<ul style="list-style-type: none"> • Allogreffés de CSH, allogreffés de moelle • Neutropénie profonde < 200/mm³ • Neutropénie > 10 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucite de grade IV, sans neutropénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Autres populations
	*en l'absence de prophylaxie anti fongique	**en présence d'une prophylaxie anti fongique	

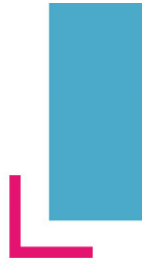
Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ?

Recommandations formalisées d'experts

Novembre 2016



Des stratégies antifongiques qui se superposent...



Traitement de l'infection avérée

Retard au traitement !
Impact sur mortalité !!

Préemptif ?

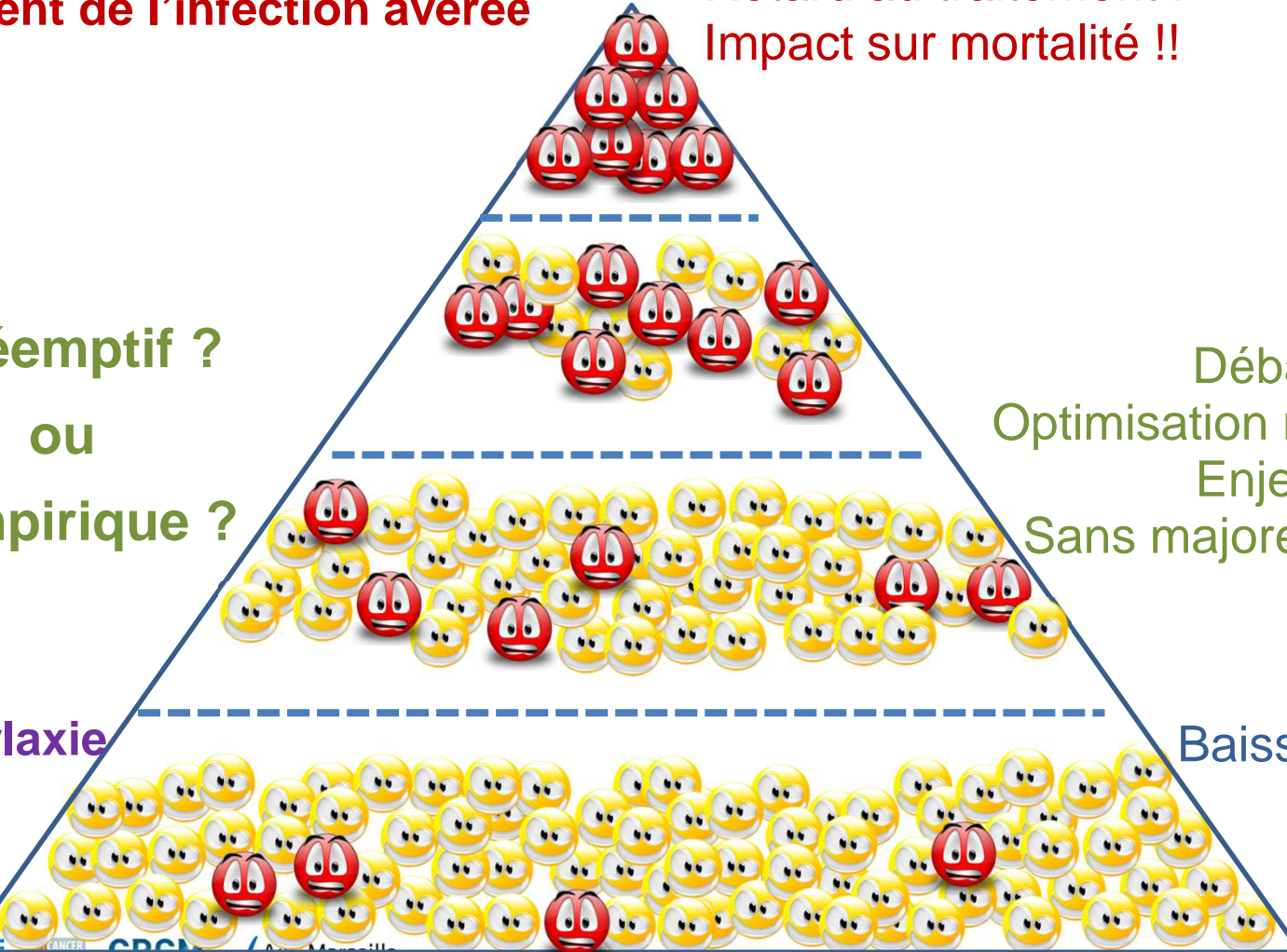
ou

Empirique ?

Débat
Optimisation ressources
Enjeu
Sans majorer risque !

Prophylaxie

Baisse incidence
Ecologie !!
Iatrogénie !!



Pourquoi des stratégies en amont du curatif ?

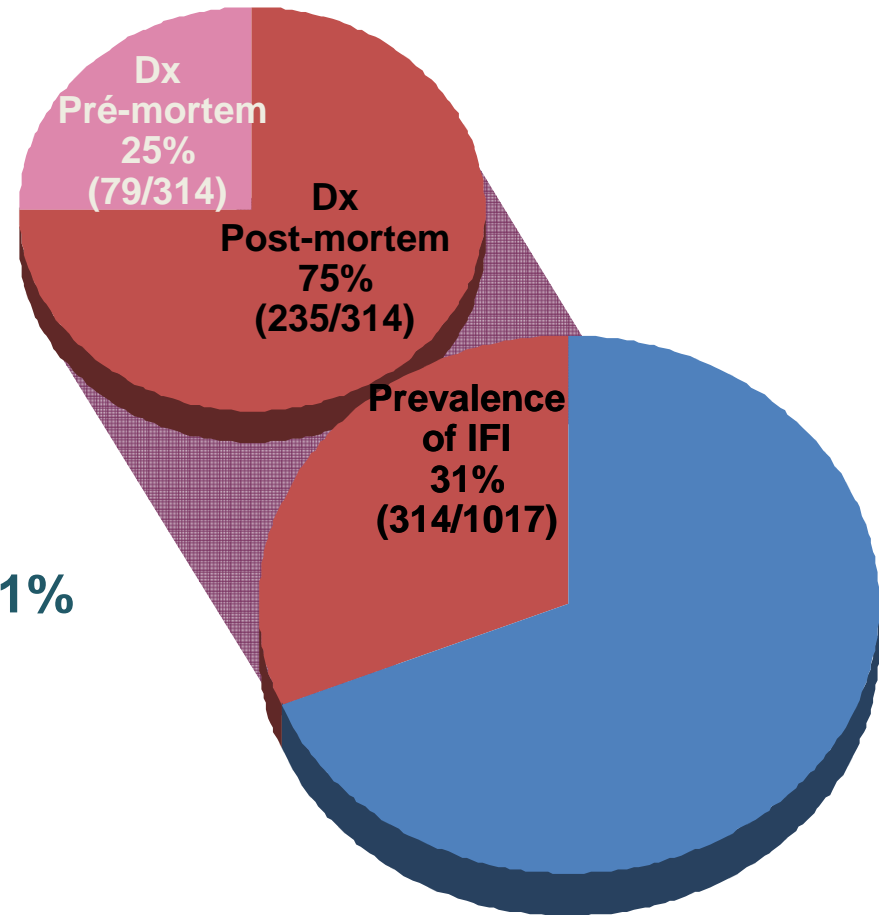
75 % des infections fongiques invasives (IFI) ne sont pas diagnostiquées

Série de 1017 patients avec une Hémopathie maligne de 1989 à 2003

Critères EORTC/MSG pour le diagnostic des IFI

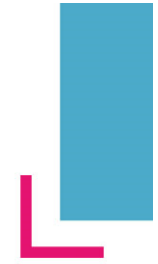
Prévalence des IFI à l'autopsie = **31%**
(314/1017)

25% diagnostiquées pre-mortem



*Ascioglu S et al. Clin Infect Dis. 2002
Chamilos G et al. Haematologica. 2006

Spectre d'activité *in vitro* des antifongiques



	Polyenes	Triazoles				Echinocandins		
	Amphotericin B formulations	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
<i>Candida</i> spp.								
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	N	+	+	++	++	++
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	++	++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	+	+	++	++	-	-	-
<i>Trichosporon</i> spp.	-	++	N	N	N	-	-	-
<i>Aspergillus</i> spp.								
<i>A. fumigatus</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. flavus</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. terreus</i>	-	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. niger</i>	++	-	++	++	++	+	+	N
<i>A. nidulans</i>	-	-	++	++	++	+	+	N
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	N	N	N	-	-	-
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	-	+/-	+	N	-	-	-
<i>Fusarium</i> spp.	+	-	-	+	+	-	-	-
Mucorales	+	-	+/-	-	+	-	-	-

Relative activity is indicated as follows: -, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N = no data.

^aMost fungi causing cutaneous and allergic disease have been excluded.

Isavuconazole, le dernier né...

Spectre +++

- Active
- Activité variable
- Pas d'activité

Organisme	ISAV	POS	VRC	ITR	AmB	
<i>A. fumigatus</i>	Active	Active	Active	Active	Active	Moissisure
<i>A. flavus</i>	Active	Active	Active	Active	Active	
<i>A. terreus</i>	Active	Active	Active	Active	Pas d'activité	
<i>A. niger</i>	Active	Active	Active	Active	Active	
<i>A. nidulans</i>	Active	Active	Active	Active	Active	
<i>Fusarium spp.</i>	Activité variable	Activité variable	Activité variable	Pas d'activité	Activité variable	
<i>Chromoblastomycosis</i>	Active	Active	Active	Active	Activité variable	
<i>Phaeohyphomycosis</i>	Active	Active	Active	Active	Pas d'activité	
<i>Scedosporium apiospermum</i>	Activité variable	Activité variable	Activité variable	Activité variable	Activité variable	
<i>Scedosporium prolificans</i>	Pas d'activité	Pas d'activité	Pas d'activité	Pas d'activité	Pas d'activité	
Mucorales	Activité variable	Activité variable	Pas d'activité	Pas d'activité	Activité variable	Champignons
<i>Candida spp.</i>	Active	Active	Active	Active	Activité variable	
<i>Cryptococcus spp., Trichosporon spp.</i>	Active	Active	Active	Active	Activité variable	
<i>Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides</i>	Active	Active	Active	Active	Active	Champignons dimorphiques

Recommandations d'experts

Bien les lire !!!

Attention



Update 2016



.... Les titres !

.... Entre les lignes (commentaires)!



.... Restez Critiques (*commentez*)



Prophylaxie primaire « antifongique »

→ LAM & Myélodysplasies

↳ Chimiothérapie intensive


Antifongique	Grading ECIL 2013	Commentaires
Fluconazole (400mg /24h)	BI	<u>Seulement si l'incidence en filamenteux est basse.</u> Nécessité de recherche active diagnostique de filamenteux.
Itraconazole solution orale (2,5 mgLkg / 12h)	BI	Utilisation limitée pour tolérance et interactions.
Posaconazole (solution orale 200 mg / 8h ou CP 300 mg / 24h après dose double de charge à J1)	AI	 Attention : mucites sévères et GVH digestives
Voriconazole (200mg / 12h)	BII	Extrapolée de données chez le greffé
Aérosols Amphotericine B Liposomale	BI	Seulement en association au Fluconazole
Amphotericine B Liposomale IV	CII	Données insuffisantes concernant le dosage, fréquence, durée, efficacité et tolérance <i>(rétrogradé de CI à CII)</i>
Amphotericine B formulation limpидique IV	CII	Données insuffisantes concernant le dosage, fréquence, durée, efficacité et tolérance <i>(rétrogradé de CI à CII)</i>
Echinocandines IV	CII	Données insuffisantes concernant efficacité et tolérance
Amphotericine désoxycholate (Aérosols ou IV)	AI et AII CONTRE	



Guidelines Aspergillosis

⇒ Prophylaxie Primaire

↳ LA avec neutropénie profonde et prolongée

Antifongique	Grading ESCMID 2014	Commentaires
Posaconazole (solution orale 200 mg / 8h)	A1	 Inductions Attention : CI Alkaloïdes, Inh. Tyrosine Kinase Suivi Thérapeutique des Taux
Aérosols Amphotericine B Liposomale + Fluco	CII	
Amphotericine B Liposomale IV (50 mg / 2 j)	CII	<i>Etude randomisée d'efficacité</i>
Amphotericine B Liposomale IV (10 mg / kg / 7 j)	CII	<i>Etude de tolérance sans comparateur 28 inclusions</i>
Amphotericine B Liposomale IV (15 mg / kg / 14j)	CII	<i>Etude de tolérance sans comparateur 34 inclusions</i>
Amphotericine B formulation limpide IV	CII	Pas de différence avec Amphotericine B Liposomale IV <i>Comparaison avec une cohorte historique</i>
Itraconazole solution orale (2,5 mgLkg / 12h)	DII	Pas de différence avec le Fluconazole avec plus de toxicité



Prophylaxie primaire antifongique → AlloGrefe

Une stratification du risque...

Haut risque d'IFI	
<u>Pendant la Greffe</u>	<u>Après la Greffe</u>
LA active à la Greffe	Grades III-IV de GVH aiguë
Greffes de sang de cordon	Grades II de GVH aiguë chez un transplanté à partir d'un donneur non HLA-compatible, ou corticoréfractaire
Facteurs multiples : donneur non HLA-compatible, surcharge en fer, infection précoce à CMV, GVH aiguë	Neutropénie secondaire
ATCD d'infection fongique (prophylaxie secondaire)	Facteurs multiples : donneur non HLA-compatible, infection précoce à CMV, corticothérapie > 1 semaine



Prophylaxie primaire antifongique

→ AlloGrefe

Antifongique Prophylaxie	Grading ECIL 2013		
	<u>Pendant la Greffe</u> Faible risque filamenteux	<u>Pendant la Greffe</u> Haut risque filamenteux	<u>GVH</u>
Fluconazole	👍 A-I	👎 A-III - CONTRE	👎 A-III - CONTRE
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole	B-II	B-II	👍 A-I
Mycafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin / Anidulafungin	Pas de données	Pas de données	Pas de données
Amphotericine B Liposomale	C-II	C-II	C-II
Aérosols d'Amphotericine B Liposomale + fluconazole	C-III	B-II	Pas de données



Guidelines Aspergillosis

⇒ Prophylaxie Primaire

↳ Greffes, diminution de l'incidence de l'Aspergillose

Contexte de Greffe	Antifongique	Grading ESCMID 2014	Commentaires
Autogreffe	∅	👎 D-III	Pas de données
AlloGreffe Aplasie	Posaconazole	B-II	<i>Extrapolation LA ou GVH ?</i> <u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Voriconazole	C-I	Pas mieux que le Fluconazole <u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Itraconazole	👎 D-I	Toxicités <u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Mycafungine	C-II	Pas de différence dans l'analyse en sous groupe concernant l'aspergillose
AlloGreffe hors aplasie, sans GVH	∅	👎 D-III	Pas de données
AlloGreffe GVH sévère à modérée et/ou immunosuppression intensive	Posaconazole	👍 A-I	<u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Voriconazole	C-II	Pas mieux que le Fluconazole <u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Itraconazole	C-II	Toxicités <u>Suivi Thérapeutique des Taux</u>
	Mycafungine	C-III	Seulement quelques patients avec GVH

Posaconazole, études de prophylaxie

Allo-GvHD/Ullmann

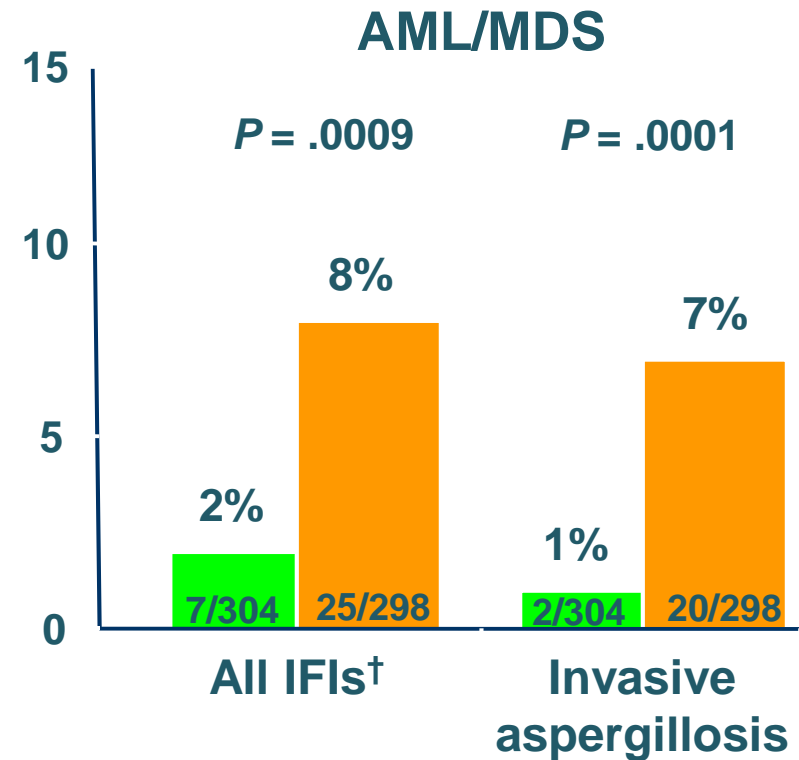
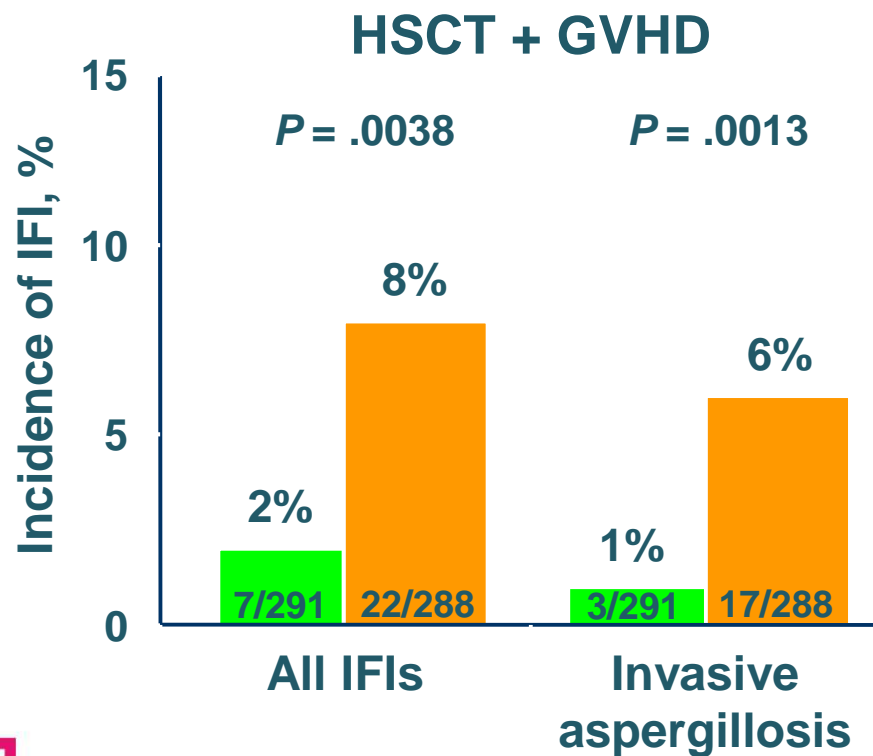
AML-MDS/Cornely

Design	2 Bras, double placebo, aveugle	Prospective, randomisée, aveugle
Populations	Grefe de moëlle + GVH aiguë ou chronique sous traitement immunosupresseur	Nouveaux diagnostics ou premières rechutes LAM ou S. myélodysplasiques + chimiothérapie intensive avec neutropénie (<500 cells/mm³) >7 jours
Traitement	POS 200 mg suspension orale 3x/j ou FLU 400 mg capsule 1x/j	POS 200 mg suspension orale 3x/j ou FLU 400 mg suspension orale 1x/j ou ITZ 200 mg solution orale 2x/j
Durée du traitement	Jusqu'à 112 j	Débuté à chaque cycle de chimiothérapie jusqu'à 84 j
Suivi	2 mois après la fin du traitement	100 jours après randomisation

Incidence des IFIs Prouvées et Probables sous traitement*

⇒ Obtention d'une AMM

■ POS ■ Comparator



*Populations are all-treated (ITT subset who received ≥ 1 dose of study drug) in HSCT + GVHD study and ITT population in AML/MDS study.
 †Primary end point.

Posaconazole, actualités



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 octobre 2014

→ FAVORABLE

NOXAFIL 100 mg, comprimés gastro-résistants

B/24 (CIP : 34009 278 883 1 1)

B/96 (CIP : 34009 278 884 8 9)

Meilleure obtention des taux thérapeutiques !!

2017 Posaconazole IV : voie per-os impossible !

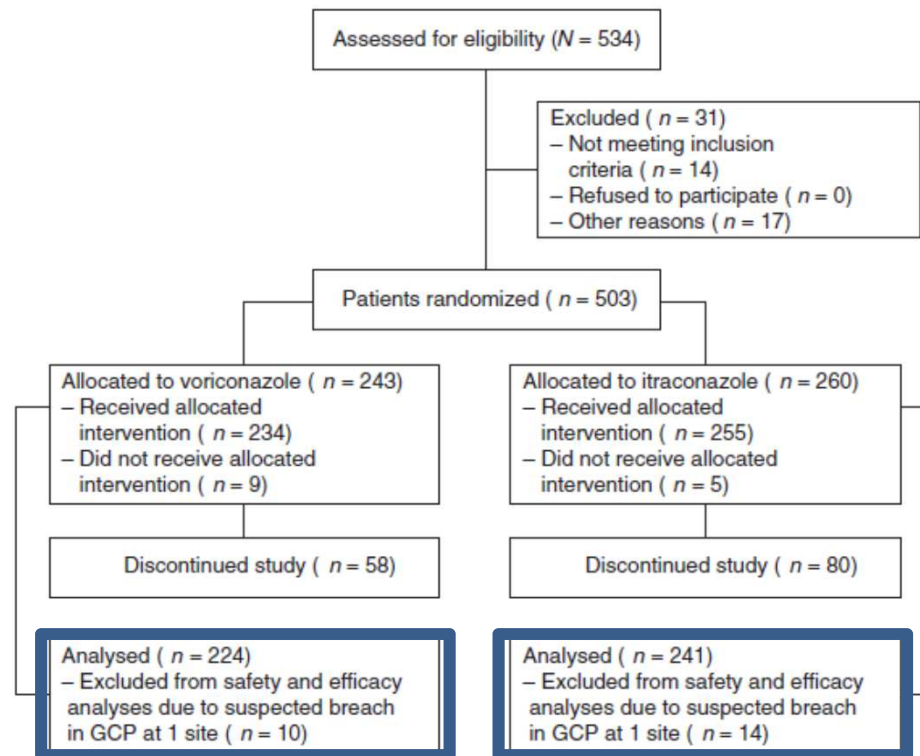
Prophylaxie : Itraco vs Vorico

Greffe allogénique

Multicentrique, randomisé

255 Itra 200 mg x2 /j sol° vs **234** Vorico 200 mg x2/j cp ou sol° ou IV

« Primary endpoint » : « succès de la prophylaxie »
capacité à poursuivre la prophylaxie pendant 100 j
(sans interruption de plus de 14 jours)
avec survie sans IFI prouvée ou probable à 180 jours



Prophylaxie : Itraco vs Vorico

Greffe allogénique

⇒ Obtention d'une AMM

Critères de l'étude	Voriconazole N = 224	Itraconazole N = 241	Valeur p
Succès à 180 jours *	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	0,0002 **
Succès à 100 jours	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	0,0006 **
Prophylaxie par le médicament à l'étude pendant au moins 100 jours	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	0,002
Survie à 180 jours	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,911
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	0,539
IFI prouvée ou probable développée jusqu'au jour 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	0,459
IFI prouvée ou probable développée pendant le traitement avec le médicament à l'étude	0	3 (1,2 %)	0,081

Level of diagnosis	Pathogen	Body site of IFI	Last dose of study drug (d)	Onset of IFI (d)
Voriconazole arm				
Proven	<i>Candida krusei</i>	Blood	27	100
Proven	<i>Candida parapsilosis</i>	Blood	104	151
Probable	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	48	103
Itraconazole arm				
Proven	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	19	82
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	9	11
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	21	20
Probable	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Lung	14	80
Probable	<i>Aspergillus spp.</i>	Lung	20	176

Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation

Posaconazole : Prophylaxie des **IFI**

- chimiothérapie d'induction de la rémission pour LMA ou SMD, connus pour induire une **neutropénie prolongée**
- Receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la **maladie du greffon contre l'hôte**

Micafungin : Prévention des **infections à candida**

allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou **neutropénie attendue** (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant **au moins 10 jours**.

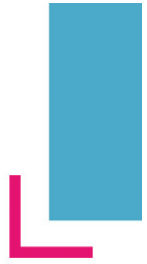
Voriconazole : Prophylaxie des **IFI**

allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque

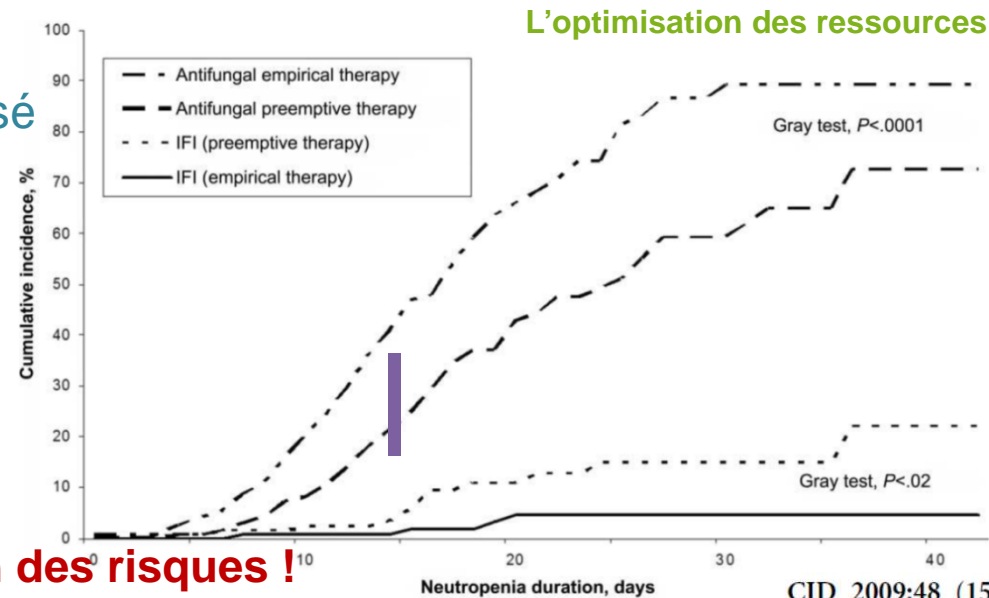
➔ **Justification de toutes les prescriptions hors AMM cadre du Bon Usage !**

Préemptif et Empirique ?

Traitement d'Aspergilloses dès que possibles !



Essai contrôlé randomisé



Sans majoration des risques !

- Pas d'impact sur la survie
- Incidence IFI > ++ inductions (92%)
 - Son appropriation passe par la définition de sous groupes à risque
 - Conserver la stratégie empirique pour les inductions (consos prolongées)
 - Réserver le préemptif aux neutropénies <14J

Guidelines Aspergillosis

⇒ Curatif



Population	Antifongique	Force de Recommandation	Niveau évidence ¹	Niveau évidence ²	Niveau évidence ³	Commentaires
1- Neutropéniques (Hors AlloGrefe) 2- AlloGrefe (Phase Neutropénique) 3-AlloGrefe (sans Neutropénie) & Autres patients non neutropéniques	Voriconazole IV	👍 A	I	II	II	👎 DIII en cas de prophaxie anti-filamenteux par Azolé Suivi thérapeutique des taux
	Amphotericine B Liposomale 3 mg/kg/j	B	II	II	II	
	Caspofungin 70/50 mg	C	II	II	II	
	Micafungin 100 mg	C	III	III	III	
	Itraconazole	C	III	II	II	👎 DIII en cas de PO initial Suivi thérapeutique des taux
	Isavuconazole	👍 A	II	II	II	Grading avant publication ??
	Amphotericine B desoxycholate	👎 D	I	II	II	
	ABLC 5 mg/kg	C	III	III	III	
	ABCD 4-6 mg/kg	👎 D	I	II	II	
	Association Voriconazole + Anidulafungin	C	II	II	II	Pas de différence avec Voriconazole
Autres associations	👎 D	III	III	III		



Guidelines Aspergillosis

⇒ Curatif

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.

Traitement de l'aspergillose

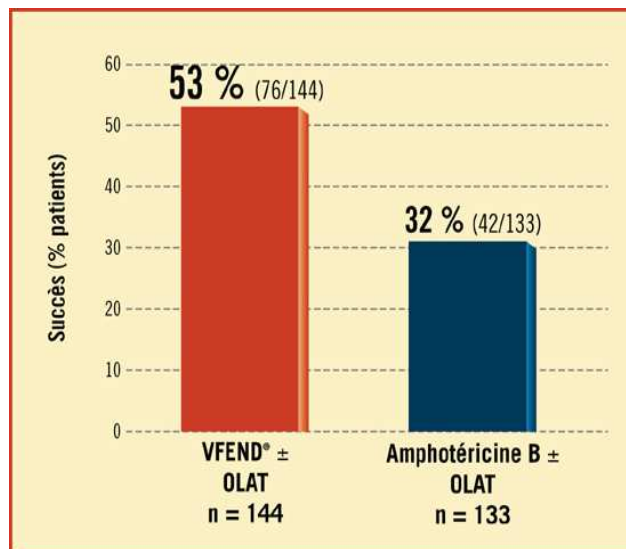
Vorico vs AmphoB

Succès = réponse complète + partielle

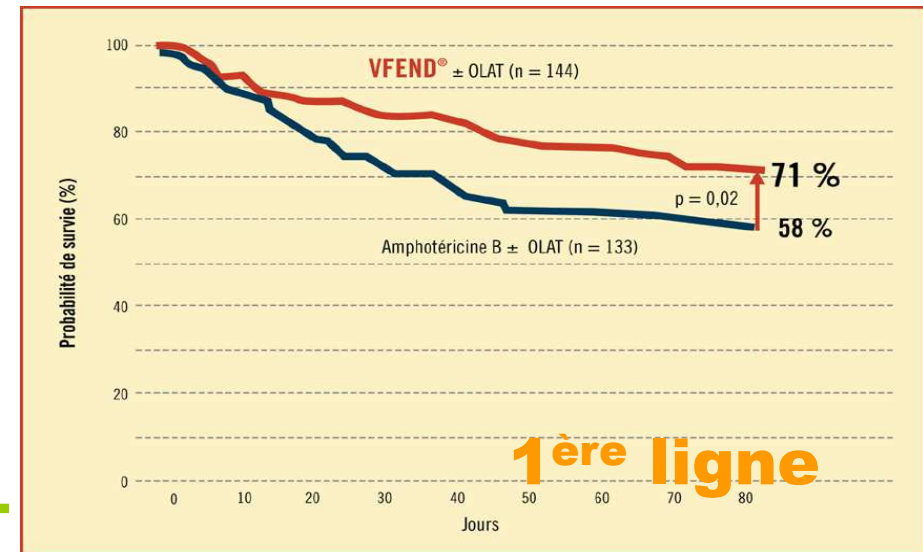
Objectif primaire: Non infériorité du Vorico à la semaine 12

Objectifs secondaires: Supériorité du vorico , survie à la semaine 12

Résultats: Succès: 52.8% Vorico vs 31.6% Ampho B
Survie S-12: 70.8% Vorico vs 57.9% Ampho B



ITT



AmBiLoad : LAMB 3 vs 10 mg/kg/j

1^{ère} ligne

⇒ Efficace

⇒ Plus de toxicité à 10 mg/kg/j

N (%)	AmBi-3mg N=107	AmBi-10mg N=94	
Succès global	53 (50)	43 (46)	NS
Survie à 12 semaines	(72)	(59)	NS
Toxicité			
HypoK ⁺ <3mmol/L	18 (16)	32 (30)	P=0.15
↗ Créatinine	12 (10)	30 (27)	P=0.002
Doublement créatinine	16 (14)	31 (31)	P=0.005

Isavuconazole

Etude SECURE

Étude

Phase 3, en double aveugle, randomisée, évaluant isavuconazole vs. voriconazole pour le traitement primaire des IFI causées par *Aspergillus* species ou d'autres champignons filamenteux

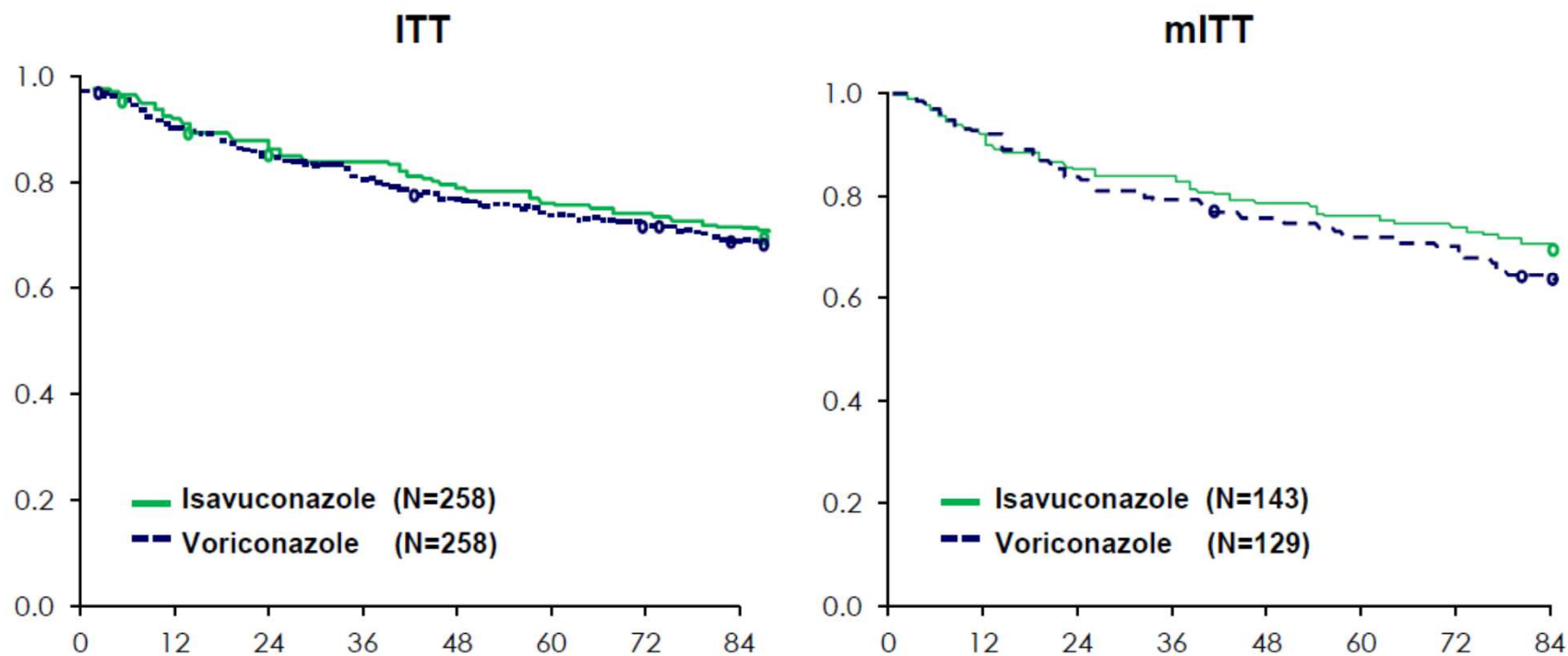
Critère Principal

Évaluer la non-infériorité de l'isavuconazole vs voriconazole pour la mortalité toutes causes confondues à J 42 dans la population en intention de traiter (ITT) avec une marge de non-infériorité de 10% (NIM)

Isavuconazole

Etude SECURE

La probabilité de survie était similaire pour isavuconazole et voriconazole



Avec une meilleure tolérance

Maertens THE LANCET, Volume 387, No. 10020, p760–769, 20 February 2016

Vorico vs Vorico + Anidula

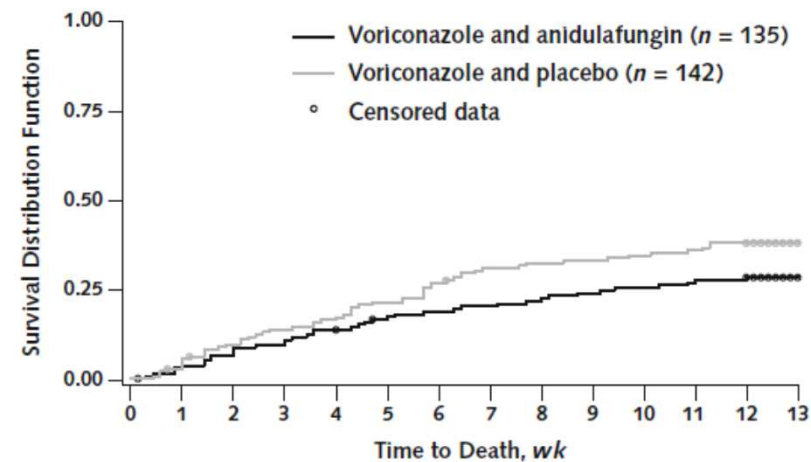
Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis A Randomized Trial

Marr et al. Ann Intern Med 2015; 162:81-9.

Table 2. Mortality Outcomes in the Modified Intention-to-Treat Population, by Regimen

Variable	Deaths, n/N (%)*		Treatment Difference (95% CI), percentage points†
	Monotherapy	Combination Therapy	
Overall	39/142 (27.8)	26/135 (19.5)	-8.3 (-19.0 to 1.5)
Overall 12-wk mortality	55/142 (39.4)	39/135 (29.3)	-10.1 (-21.4 to 1.1)

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



Log-rank, $P = 0.086$.

Et les Mucormycoses ?

Management should include antifungal therapy, control of underlying conditions and surgery AII

Antifungal therapy

AmB deoxycholate^{4,29,30} CII

Liposomal AmB^{16,29-34}, 5-10 mg/kg^{35,36} BII¹

ABLC^{37,29}, 5-7.5 mg/kg³⁵ BIII

ABCD^{42,45} CII

Posaconazole^{16,17} 400 mg bid CIII²

Combination therapy³⁹ CIII

Control of underlying condition^{5,42,43} AII³

Surgery

-rhino-orbito-cerebral⁴⁴⁻⁴⁷ AII

-soft tissue^{48,49} AII

-localized pulmonary lesion^{50,51} BII

-disseminated²² CIII⁴

Hyperbaric oxygen CIII



Second-line treatment: first-line treatment intolerance or failure¹

Posaconazole 400 mg bid^{52,53} BII

Combination lipid AmB and caspofungin³⁹ BII

Combination lipid AmB and posaconazole CIII

Combination with deferasirox NOT recommended¹⁰⁴ AI

Maintenance therapy

Posaconazole BIII²

haematologica | 2013; 98(4)

Isavuconazole

Etude VITAL

Données Mucorales

Mortalité toutes causes était similaire entre l'isavuconazole (33,3%) et l'amphotéricine B (brut de 39,4%, pondérée 41,3%) pour le traitement primaire de la mucormycose.

	Mortalité toutes causes n/N (%)	95% CI
Étude VITAL: cas de thérapie primaire	7/21 (33.3)	(14.588, 56.968) [†]
Amphotéricine-traités cas témoins appariés (Taux brut de mortalité)	13/33 (39.4)	(22.907, 57.861) [†]
Amphotéricine-traités cas-témoins appariés (Mortalité pondérée)	(41.3)	(20.213, 62.326) [‡]

Marty et al • Lancet Infect Dis 2016 March 8;DOI:10.1016/S1473-3099(16)

En pratique

Des stratégies
qui se superposent
qui induisent des choix en cascade...

En pratique

Des stratégies
qui se superposent
qui induisent des choix en cascade...

Des profils patients complexes
défaillances d'organe
contre-indications liés aux protocoles

En pratique

Des stratégies
qui se superposent
qui induisent des choix en cascade...

Des profils patients complexes
défaillances d'organe
contre-indications liés aux protocoles

↪ De la place aussi pour des
molécules à moindre niveau de force
de conviction de niveau d'évidence