

# Actualités sur la prise en charge des aspergilloses invasive

Amélie Duréault

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital Necker-Enfants malades (Paris)  
Centre d'infectiologie Necker Pasteur



# Classification pratique des champignons

## LEVURES-YEASTS

*Candida*  
*Cryptococcus*  
Trichosporon  
Rhodoturula  
*Malassezia*  
(*Geotrichum*)

## DIMORPHIQUES

Histoplasma  
Coccidioides  
Paracoccidioides  
Blastomyces  
Talaromyces (Penicilliose)

## FILAMENTEUX-MOISSISSURES-MOLDS

septé

non septé

*Mucorales* (ie *Rhizopus*, *Lichteimia*,..)

Hyalins = Hyalohyphomycoses

Pigmentés = Phaeohyphomycoses

*Alternaria*  
*Bipolaris*  
Cladophialophora  
Exophiala  
Exserohilum

**Dermatophytes**

Genre *Microsporum*  
Genre *Epidermophyton*  
Genre *Trichophyton*

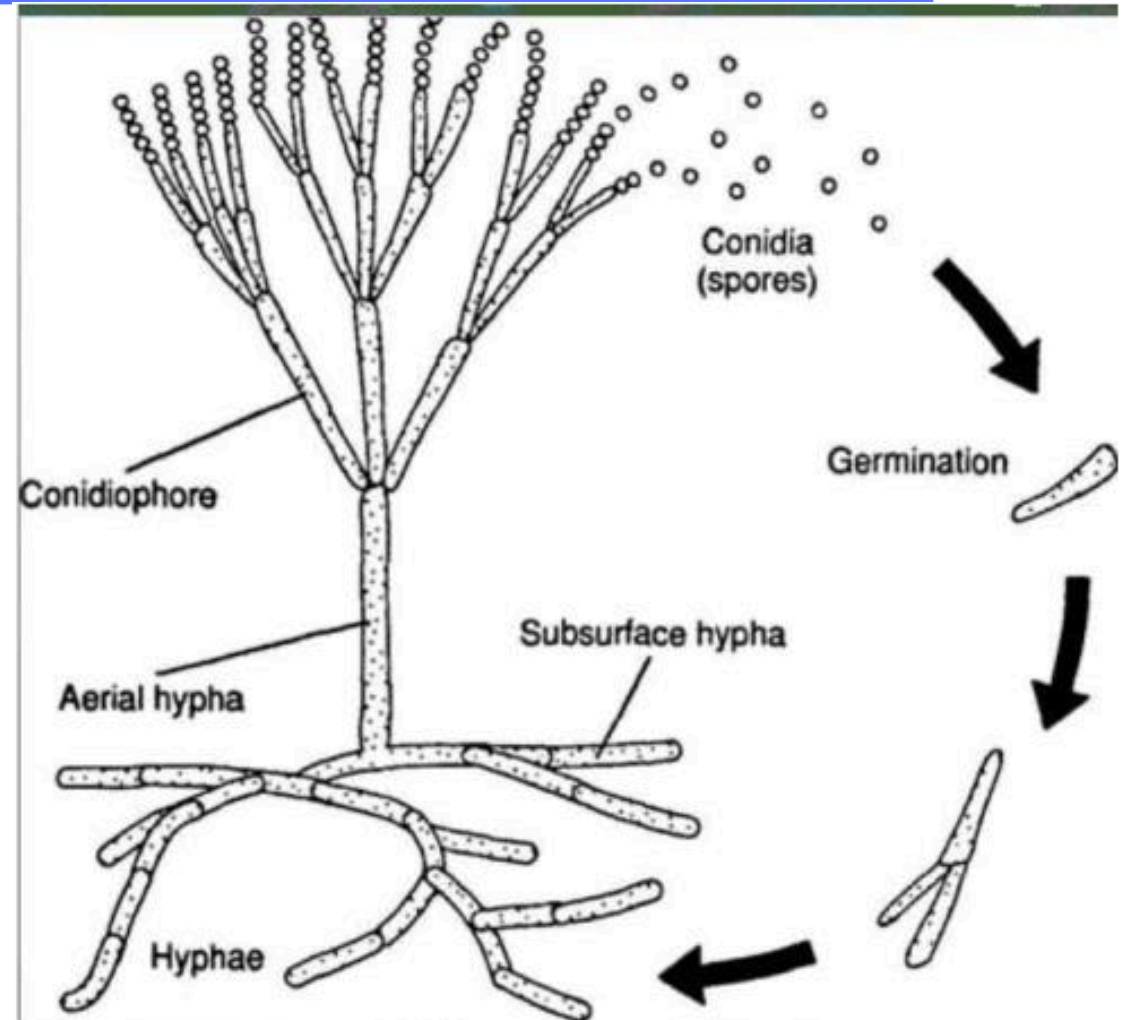
**Aspergillus**

**Autres Hyalohyphomycetes**

*Fusarium*  
*Scedosporium*  
Penicillium  
Paecilomyces  
Acremonium  
Cladosporium

# Vocabulaire du mycologue

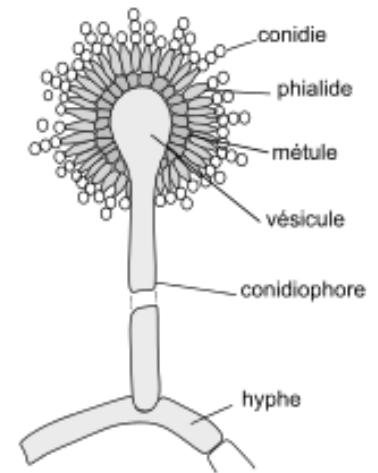
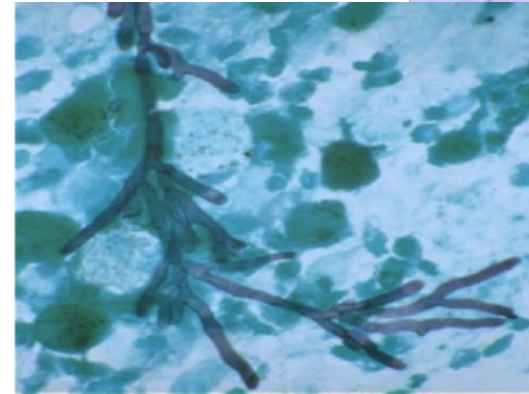
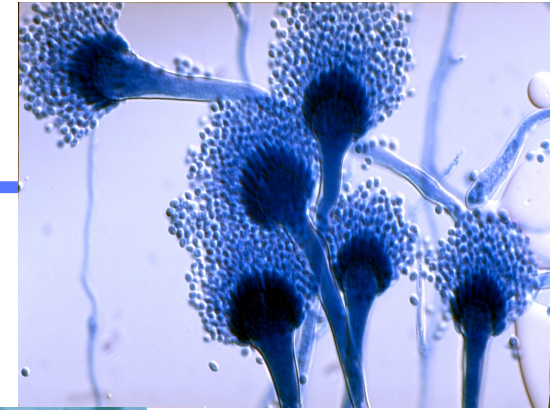
- Spores= conidies
- Moissisure  
=hyphe  
=Filaments  
=pluricellulaires
- Mycelium = réseau  
de filaments



# *Aspergillus sp.*

---

- Champignon filamenteux ubiquitaire
- Existe sur terre depuis 1 milliard d'années
- Réservoir : sol, végétaux en décomposition
- Inhalation conidies permanente dans l'environnement



# Où trouve-t-on des champignons?

---

Végétaux en décomposition



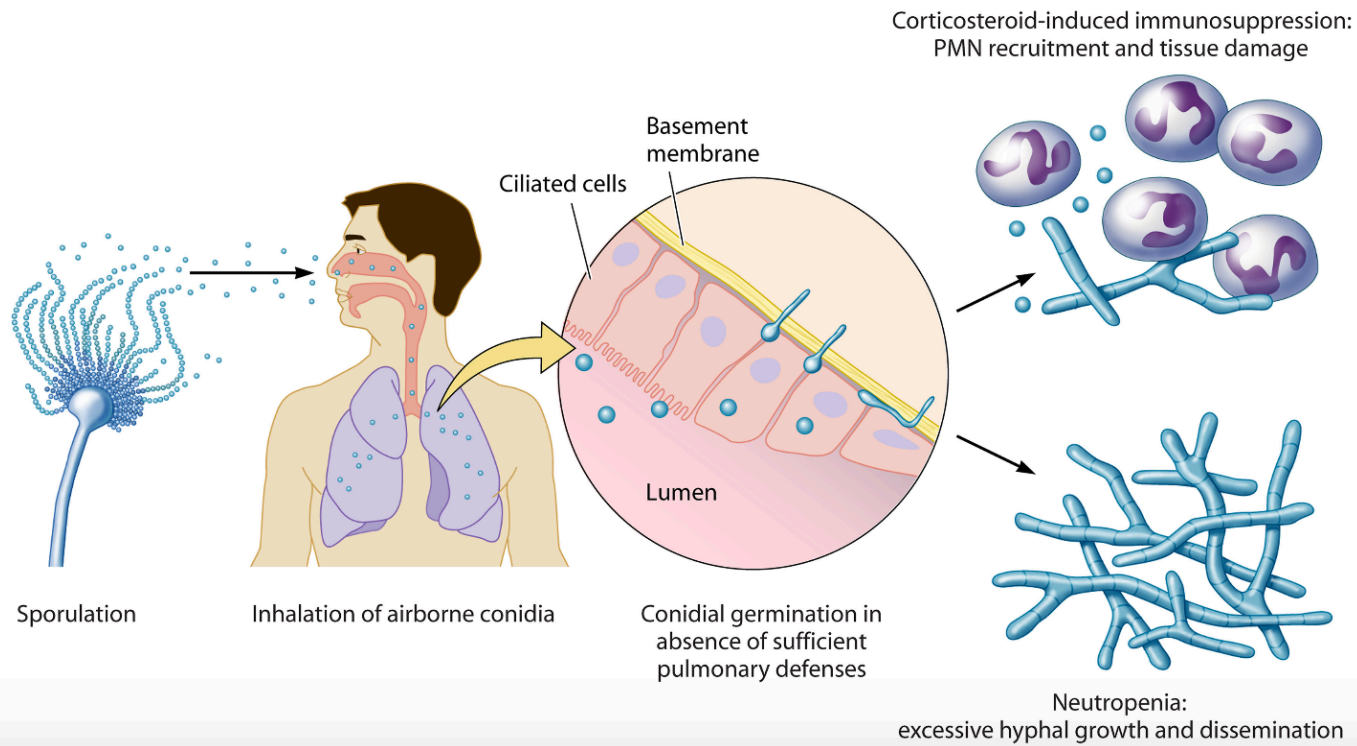
Environnement intérieur



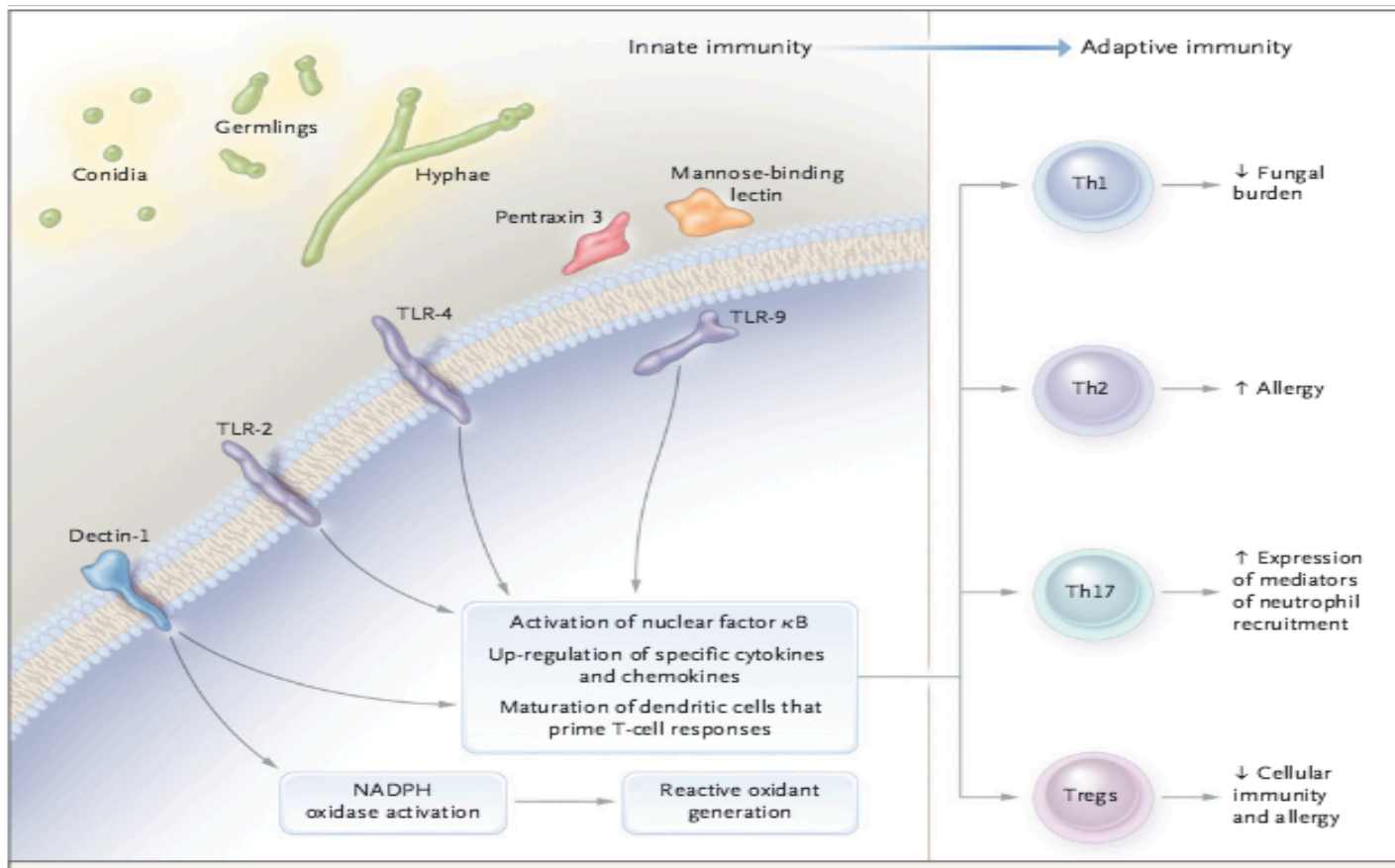
Travaux



# Aspergillus Pathogénie



# Immunité anti-aspergillaire



$\text{INF } \gamma$  – IL 10

IL 4 IL 5 IL 13

sous-groupe des CD4 Th1 , IL 17 IL 22

# Déficits immunitaires primitifs prédisposants

---

CGD

LAD

Neutropénies  
congénitales

Lymphopénie CD4/  
SCID/ VIH

Déficit en STAT 3?

Défense anti-aspergillaire :

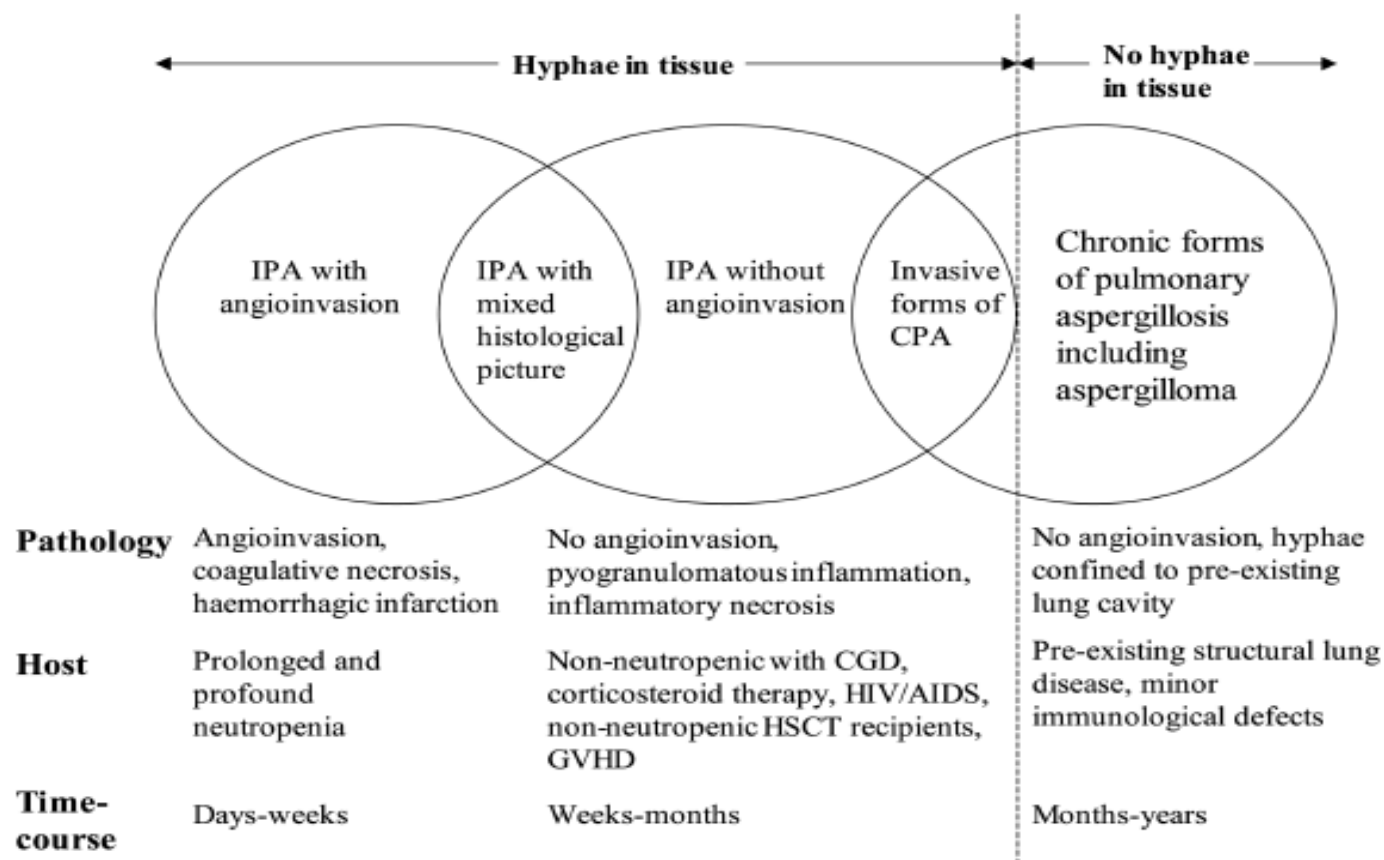
-barrière anatomique

-neutrophiles/macrophages ++++++

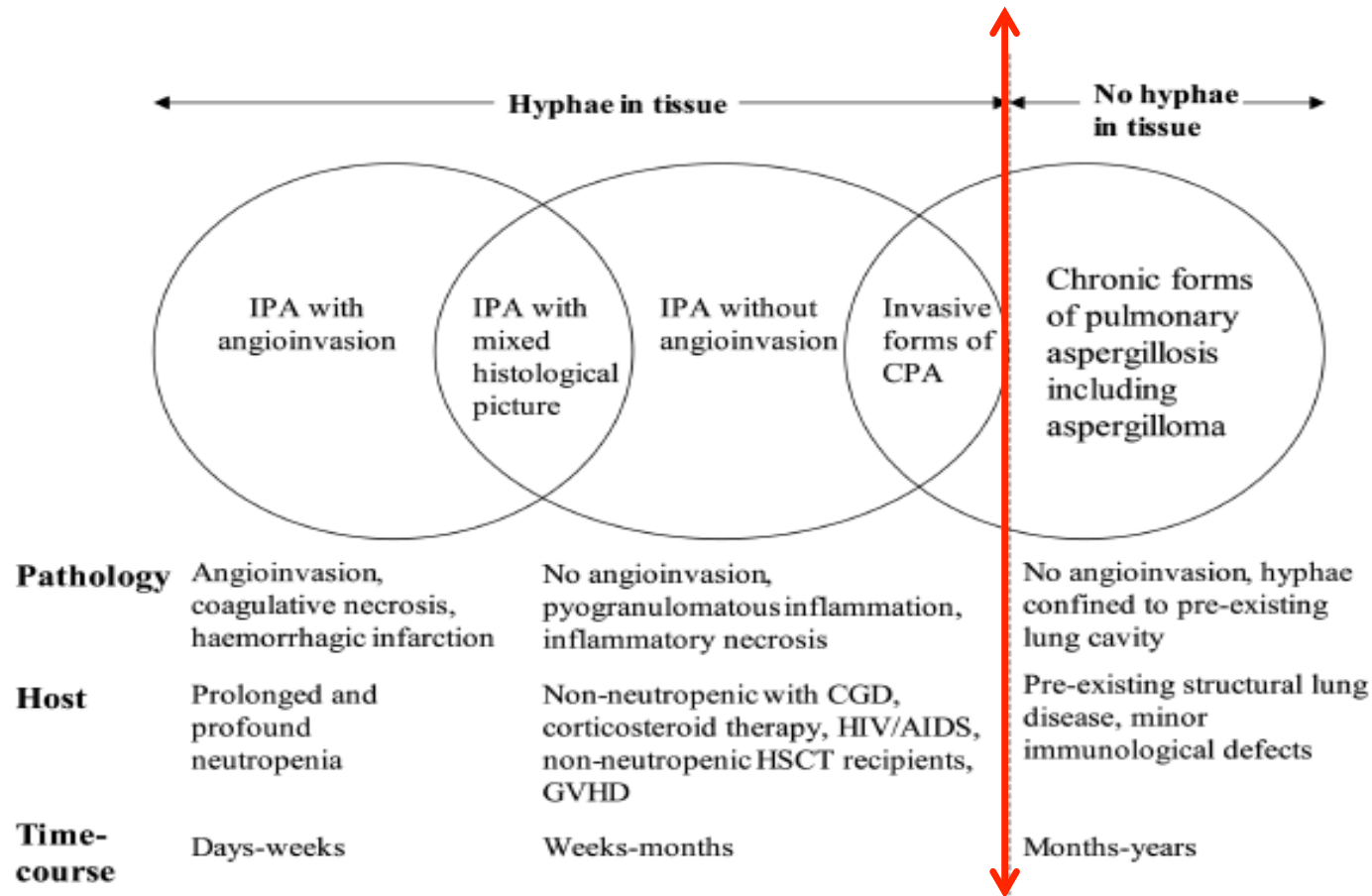
-immunité cellulaire T



# D'Aspergillus aux Aspergilloses...



# D'Aspergillus aux Aspergilloses...



# Réseau de surveillance français AI : SAIF study, 2005-2007, 12 CHU

Risk	n= 393	Male gender	Mean age yr	% Proven (n=60)	% Pulm. IA (n=362)
Acute leukemia	135	0.57	55 +/-15	15	96
Allo-HSCT	84	0.67	44 +/-12	13	89
Lymphoprolif. Dis	81	0.62	59 +/-15	6	96
SOT	34	0.74	54 +/-11	21	85
Cancer	22	0.82	58 +/-15	32	91
Syst. Diseases	18	0.33	62 +/-15	22	89
Resp. Diseases	9	0.78	63 +/-13	11	100
Others	10	0.55	55 +/-15	50	70
mean		0.62	54 +/-15	15	92

Lortholary, CMI 2011

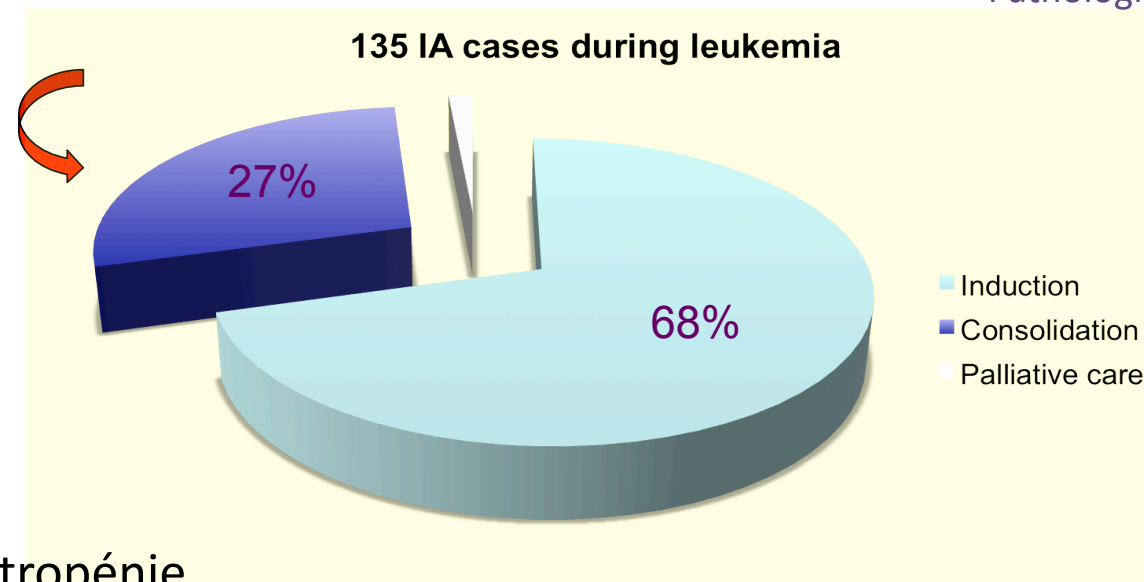
**Hematological malignancies: 76%, SOT: 8%**

# Aspergillose invasive: Facteurs de risque

- 1<sup>ère</sup> infection fongique en Hématologie

No chemoprophylactic recommendation

Durée neutropénie  
Type de cellules souches  
Conditionnement  
Pathologie sous jacente



Allogreffe de moelle

Phase précoce → neutropénie

Phase tardive → GVH

# Aspergillose invasive: Facteurs de risque

- Greffe organe solide
  - Coeur/ poumons > reins

Rôle IS  
Infection CMV  
Colonisation aérienne pour poumon

IFI type	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)	Heart (n = 99)	Small bowel (n = 22)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)	48 (49)	19 (85)
Asperaillosis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)	23 (23)	0 (0)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)	3 (3)	0 (0)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)	7 (7.1)	0 (0.0)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)	2 (2.0)	0 (0.0)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)	10 (10)	1 (5)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)	3 (3)	0 (0)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)	0 (0.0)	1 (5)

# AI: données PMSI 2001-2010

Facteurs de risque	Aspergilloses invasives	
	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	3 496	4,3
<i>avec transplantation de moelle</i>	890	10,3
<i>avec neutropénie</i>	1 540	8,0
<i>HM seule</i>	1 066	-5,4
VIH-sida	94	
Greffe d'organes solides	231	12,5
Cancers d'organes solides	473	4,6
Maladies inflammatoires systémiques	140	
Diabète	207	
Maladies respiratoires chroniques	529	
Insuffisance rénale chronique	68	21,0
Autres pathologies*	189	10,7
Non spécifié <sup>#</sup>	1 006	
Total	6 433	3,9

→ FDR = CTC, tabac, dénutrition

→ Cirrheses:24%  
Insuffisance respiratoire aigue 88%

# Diagnostic IFI : critères EORTC/FSG

---

Prouvée

- Histologie **OU**
- Culture positive d'un site stérile

Probable

- Terrain à risque **ET**
- Signes cliniques et radio **ET**
- Argument microbiologiques (ED, culture, Ag GM, bD glucane)

Possible

- Terrain à risque **ET**
- Clinique

# Définitions

---

- Pour patients hématologie
- Ne sont pas pris en compte: diabète, traumatisme
- Etudes
- Evolue avec tests dg



# Aspergillose invasive en réanimation

---

Hospitalisation en réanimation pour AI

Neutropénie  
(angioinvasion)

GVHD  
(airway invasion)

Patient hospitalisé en réanimation développant une AI

Corticothérapie

BPCO

Insuffisance hépatique

Diabète

Grippe

# Critères adaptés USI = AI « putative »

---

## 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  $\geq 1$  criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.

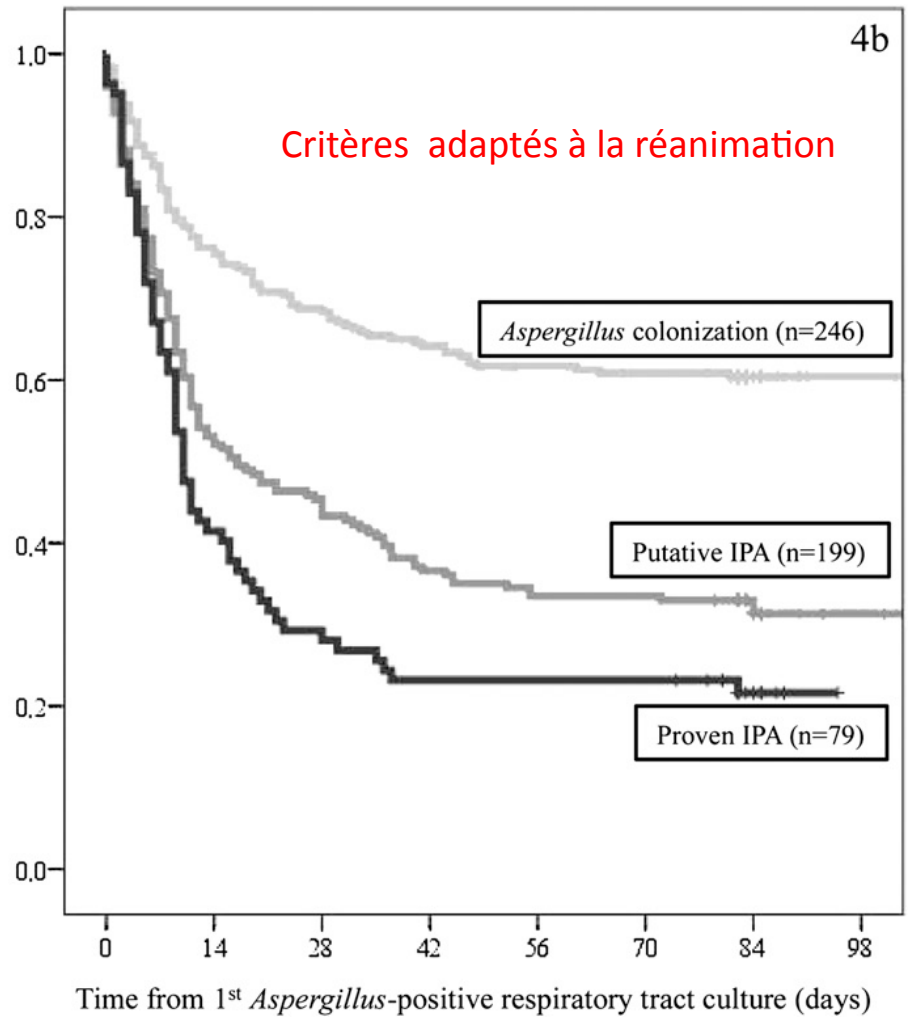
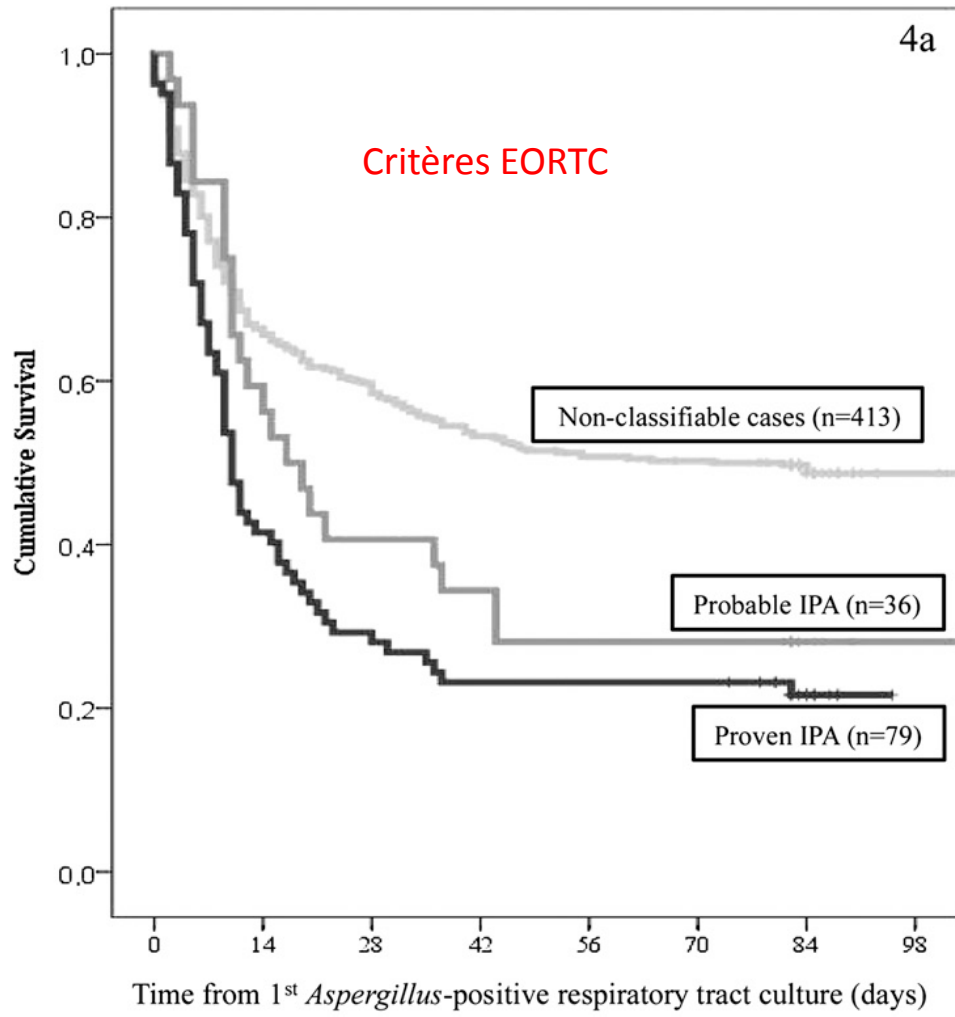
---

Etude multicentrique (N=30), USI,

Évalué chez 115 patients avec histopathologie, Comparaison aux critères EORTC,

Sp=61%, Se=92%, VPP=61%, VPN=92%

Blot, AJRCCM 2012



# Aspergillose invasive et grippe

# Influenza-associated aspergillosis = IAA

Multicentre retrospective observational study in netherlands  
(8 ICU, one year)

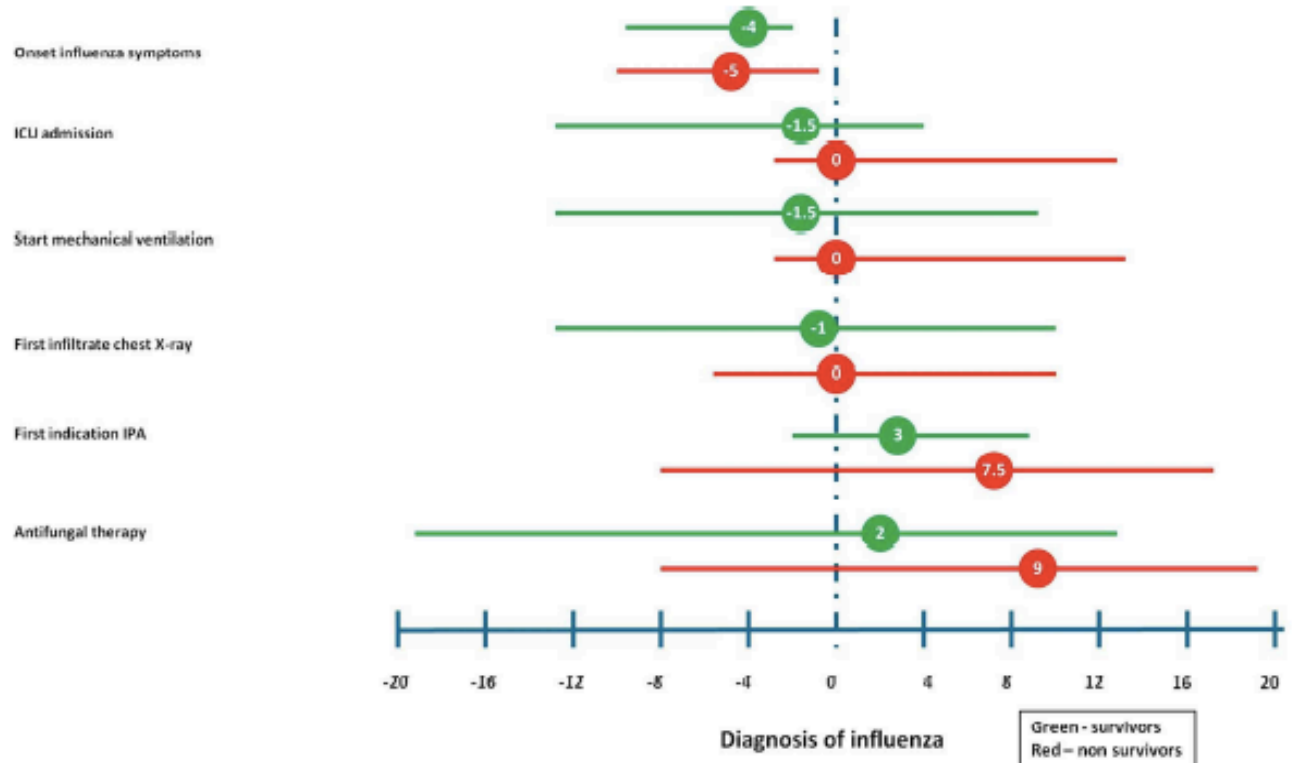
→ 144 patients Influenzae +

16% IAA (n=23)

→ High mortality rate = 61%

→ delayed diagnosis and antifungal therapy

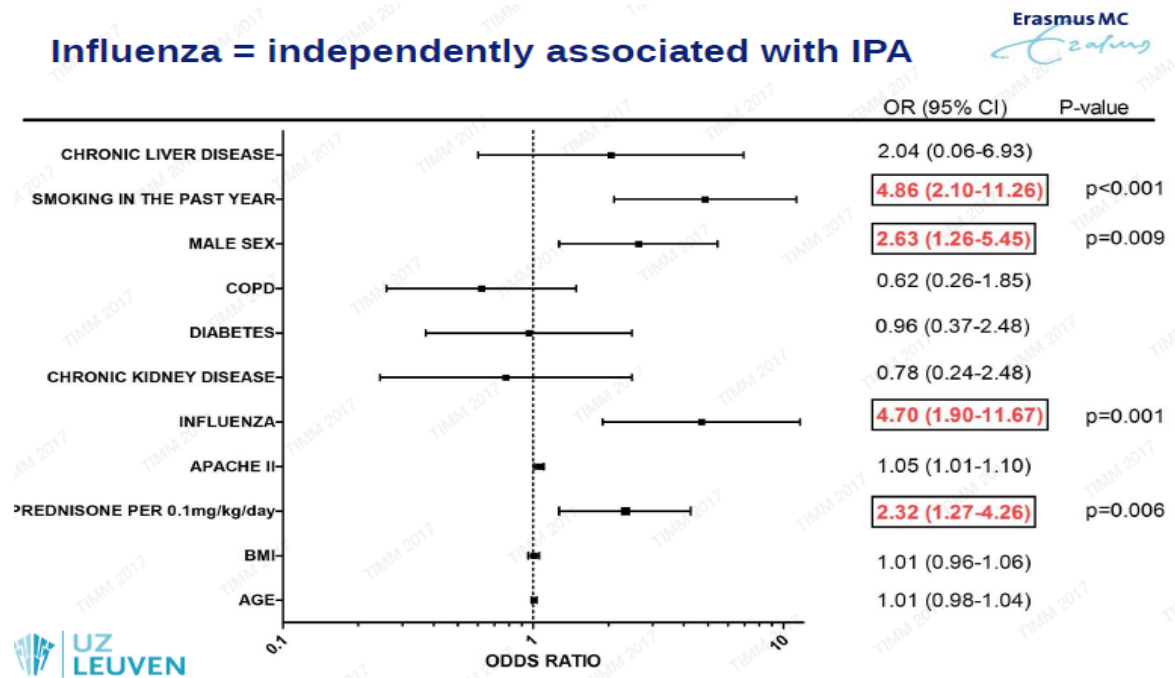
van de Veerdonk, AJRCCM 2017



## Multicentre observational case-control study of the influenza seasons 2009-2016

- 33% of EORTC+ ICU patients with influenza developed IPA
- Influenza-associated IPA had a high mortality +/- 50%
- In patients admitted to the ICU with influenza *smoking, corticosteroids, APACHE II* and *EORTC host factor* were risk factors for IPA
- Influenza in ICU = independently associated with IPA

→ More awareness is needed to facilitate prompt diagnosis



# Aspergillose invasive: mortalité

---

Overall	Acute leukemia	Allo BMT	Chronic lymphoid disorders	SOT	Cancer	Syst inflamm Dis
44.9	37.8	56	42.2	29.4	66.7	55

- **If cerebral involvement, death rate at d90: 72%**
- **Single centre studies: 52.3% <sup>1</sup>; 71.5% <sup>2</sup>**
- **Allo-HSCT: 35.5 % in the US <sup>3</sup>; 63 % in France <sup>4</sup>**

*(1) Nivoix Y et al, CID 2008; (2) Cornillet A et al CID 2006; (3) Neofytos D et al, CID 2009; (4) Cordonnier C et al, CID 2006*

# Aspergillose: épidémiologie fongique

---

- *A. fumigatus*: 79.7%
- ***A. fum* + autre: 4.9%**
- *A. niger*: 4.5%
- *A. flavus*: 4%
- *A. nidulans*: 2.8%
- *A. terreus*: 2%
- Others: 2%

	AmB	VRC	POS
<i>A. fumigatus</i>	0.25	0.25	0.06
<i>A. flavus</i>	<b>1.0</b>	0.50	0.12
<i>A. terreus</i>	<b>1.0</b>	0.50	0.06
<i>A. niger</i>	0.25	<b>1.0</b>	0.25
<i>A. nidulans</i>	0.50	0.25	0.12

Lortholary, CMI 2011  
Cuenca Estrella AAC 2004



# Aspergillose Invasive: signes cliniques

---

## 1. Aspergillose pulmonaire invasive

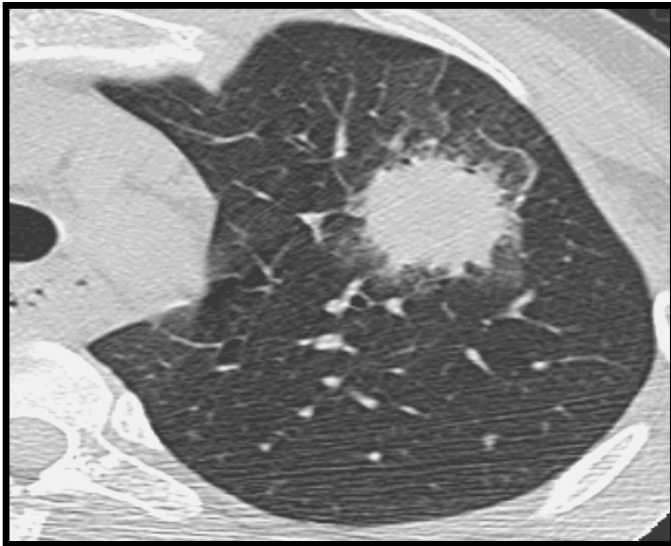
- Triade peu sensible décrite chez le neutropénique :  
douleur pleurale/ fièvre / hémoptysie

En pratique :

**fièvre résistante aux antibiotiques au cours d'une  
neutropénie prolongée**

# Aspergillose Invasive: Interêt du scanner

---



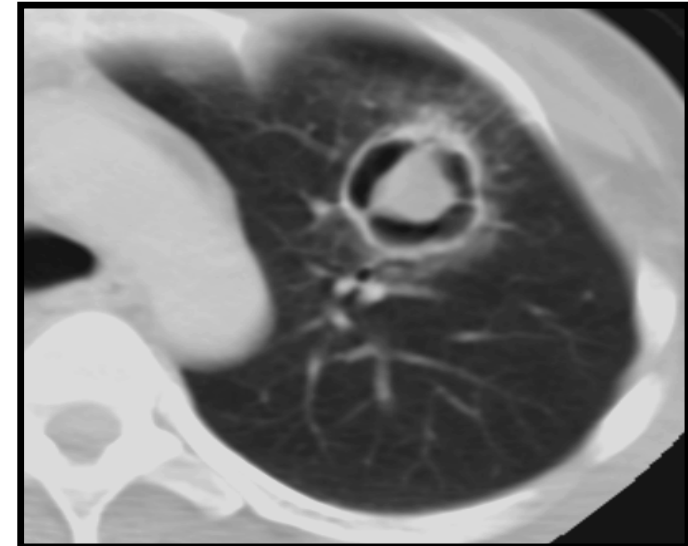
Non-specific consolidation

D0 96%  
D3 68%  
D7 22%  
D14 19%



Halo sign

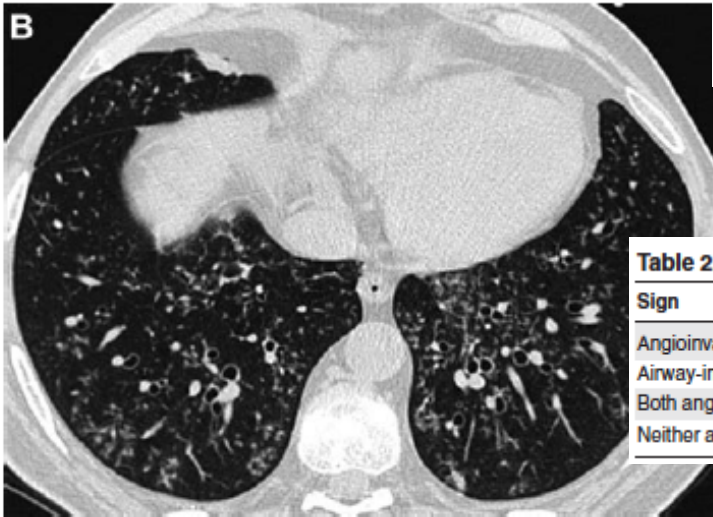
D0  
D3 31%  
D7 50%  
D14 18%



Air crescent sign

D0 0%  
D3 8%  
D7 28%  
D14 63%

Caillot D. *JCO* 2001



Angio invasive=neutropénique

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

	Leukocyte count < 100/mm <sup>3</sup> (n = 27)	Leukocyte count > 100/mm <sup>3</sup> (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

Airway invasive (bronchoinvasive)=allogreffé

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

Sign	Allogeneic HSCT (N = 23), 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)

**Figure 1. Lung CT scans from 2 different patients.** (A) Nodule with a halo sign revealing angioinvasive aspergillosis in an AL patient. (B) Centrilobular nodules and tree-in-bud opacities showing airway-invasive aspergillosis in a patient who underwent an allogeneic HSCT.

Etude prospective  
55 patients  
✓ 23 allo  
✓ 22 LA  
✓ 10 autres

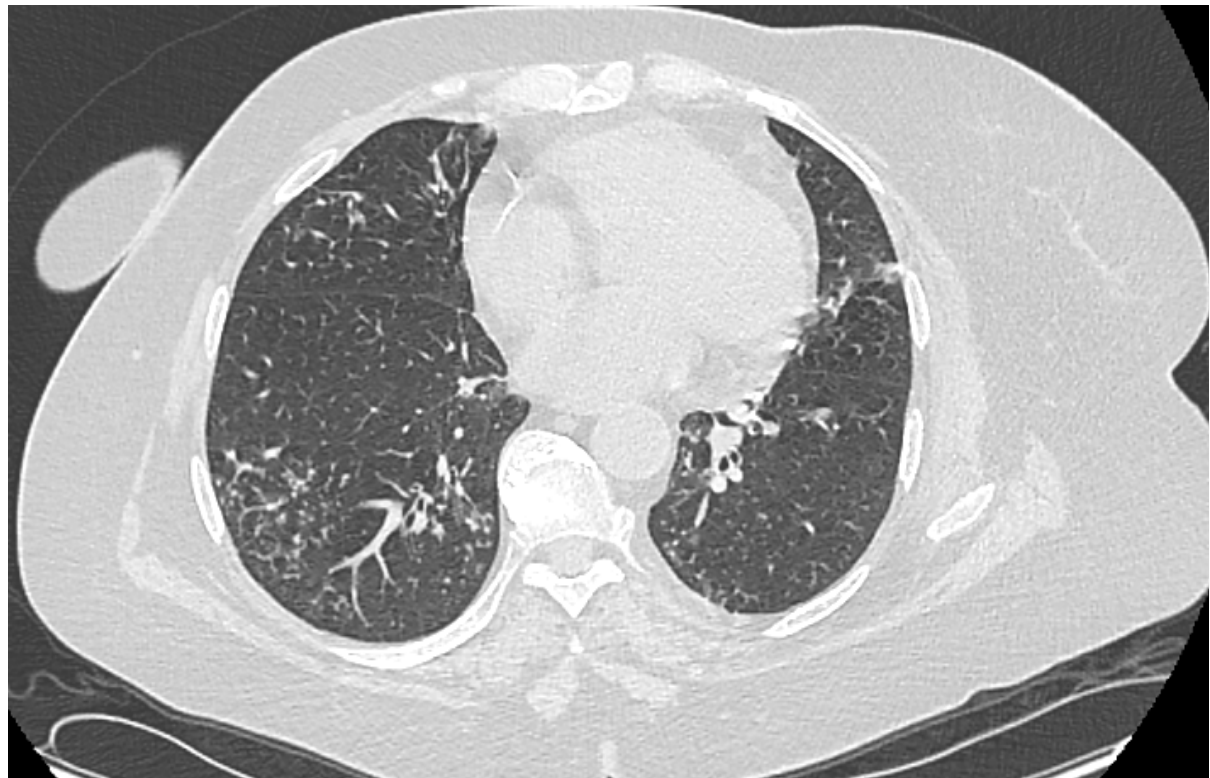
# Aspergillose broncho-invasive post grippal chez une patiente TR

---

Ag GM + (> 2)

BDG +

Culture crachats + AF



# Aspergillose: bilan extension minimal systématique

---

- TDM thorax IV +
- TDM sinus
- IRM cérébrale

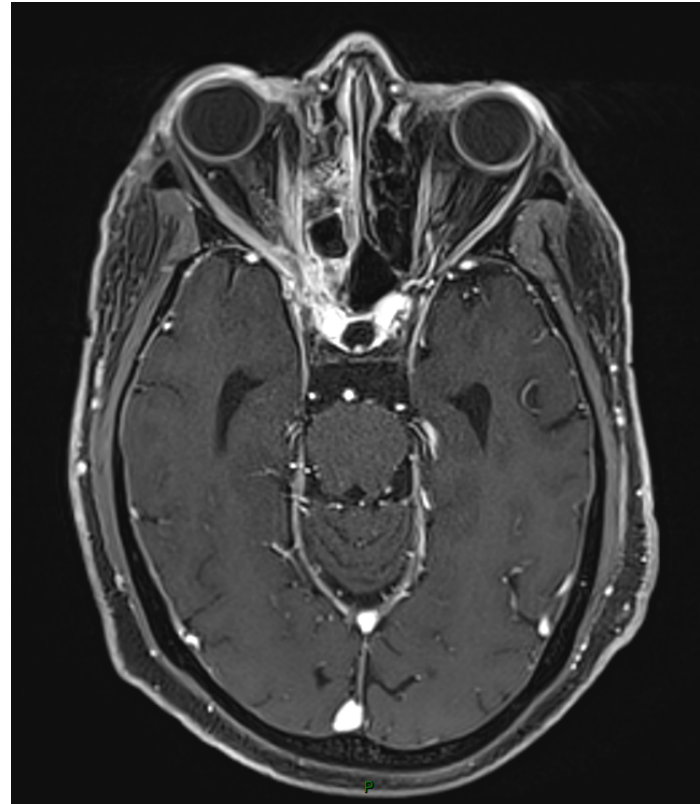
# Aspergilloses invasives extra-pulmonaires

- **Sinus**
  - Neutropénique versus Diabète pour mucormycose
  - Saignements , fièvre, douleurs (lyse osseuse)
- **Cerveau**
  - **Pronostic ++**
  - Par contiguité (diabète) ou hématogène (neutropénique)
- **Endophtalmie**
- **Cutanée**
  - Primaire ou hématogène
- **Rein, Foie, Endocardite**



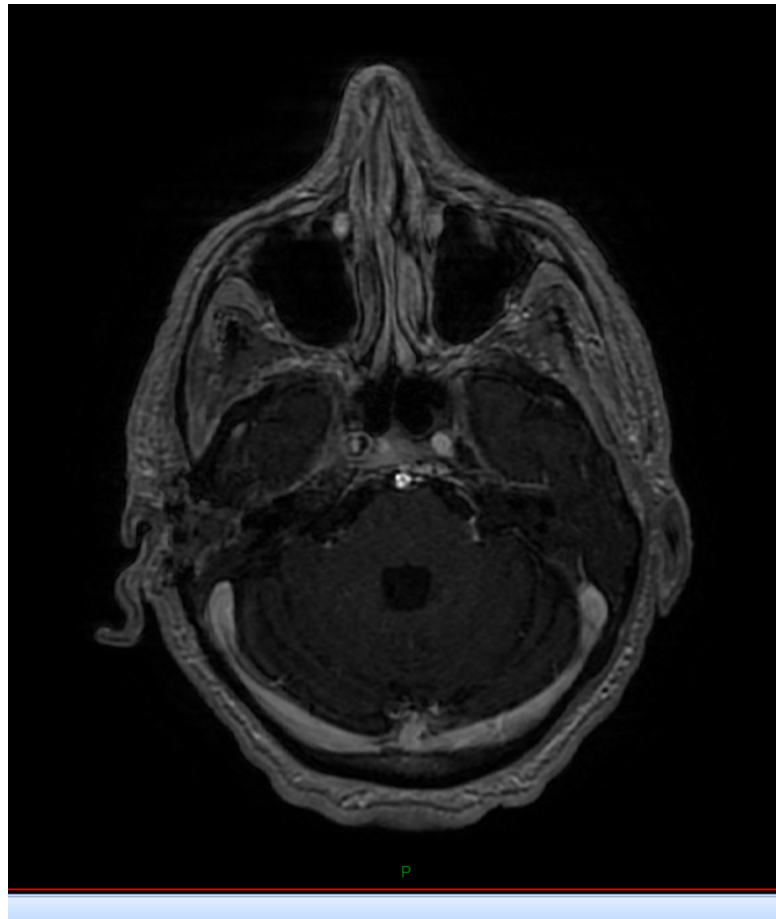
# Aspergillose sinus ethmoidal et maxillaire avec atteinte rétro-orbitaire

---



# Aspergillose invasive conduit auditif interne avec sténose carotide D

---





# Diagnostic: Ag GM sérique

	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigue Semi invasive
Ag galactomannane sérique sensibilité	+ 30-90%	-	+ 40% (50% Hy)	+ 40%

Technique ELISA  
 Seuil 0.5  
 Intérêt des dosages cinétiques chez le neutropénique  
 30% : cancer, SOT  
 90% : hématologie

## Faux positifs

Pip/tazo  
 Amox/clav  
 Immunoglobulines  
 Poches Fresenius  
 Reactions croisées  
 Pénicillium/ Histoplasma  
 GVH/ BMT aliments

# Diagnostic: Ag GM LBA

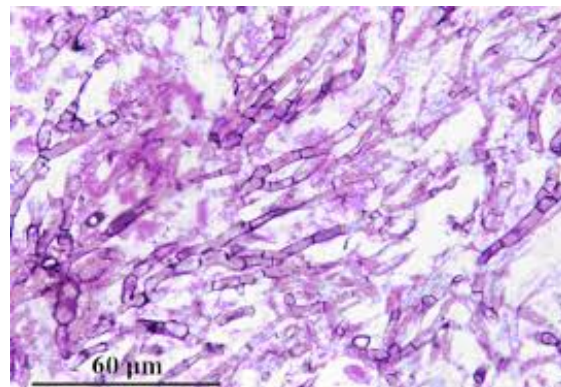
	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigue Semi invasive
Ag galactomannane sérique	+	-	+ 40%	
Ag galactomannane LBA	+	+ 50-70%		

Denning ERJ 2016

API	Se (%)	Sp (%)	Ref
Hématologie	100%	100%	Becker, BJH 2003
BMT	76%	94%	Musher JCM 2004
SOT sauf poumons	100%	84%	Clancy JCM 2007
SOT poumons	67%	95%	Husain Transplantation 2007
Réanimation	88%	87%	Meersseman AJRCCM 2008

# Diagnostic : Examen Direct, MO

	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigu Semi invasive
Ag galactomannane sérique	+	-	+ 40%	
Ag galactomannane LBA	+	+ 50-70%		
Examen direct	+	+ faible sensibilité		



Filaments hyalins  
Branchements à angle aigu  
Septa

# Diagnostic: culture fongique

	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigue Semi invasive
Ag galactomannane sérique	+	-	+ 40%	
Ag galactomannane LBA	+	+ 50-70%		
Examen direct	+	+ faible sensibilité 16%		
Culture Fongique sensibilité	+	+		

Diagnostic d'espèce  
 Antifongigramme  
 ECBC  
 Aspiration bronchique > LBA

Culture 1-3j  
 Sauf espèces + lentes *A. lentulus*

# Aspergillose diagnostic

	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigue Semi invasive
Ag galactomannane sérique	+	-	+ 40%	
Ag galactomannane LBA	+	+ 50-70%		
Examen direct	+	+ faible sensibilité		
Culture Fongique	+	+		
PCR <i>A. fumigatus</i> sang sensibilité qPCR toutes espèces	+	-	+ sensibilité? 71% mais fble spécificité 30% FP	
BDglucane sang sensibilité	+	-	+ sensibilité ?	

Denning ERJ 2016  
Suarez JCM 2008  
Sulahian JCM 2014\*  
Arvanitis JCM 2014\*\*

BD glucane :  
Positivité dans Pneumocystose  
Fausse positivité : mbs hémodialyses, amox/clav, IgIV...  
Spécificité variable max 80%

# Aspergillose diagnostic

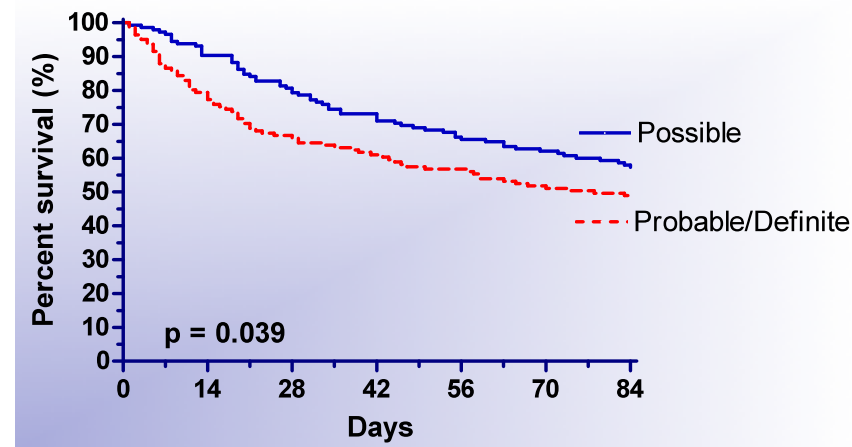
	API	Aspergillome	Aspergillose chronique	Aspergillose Subaigue Semi invasive
Ag galactomannane sérique	+	-	+ 40%	
Ag galactomannane LBA	+	+ 50-70%		
Examen direct	+	+ faible sensibilité		
Culture Fongique	+	+		
PCR <i>A. fumigatus</i> sang	+ 80%	-	+ sensibilité?	
BDglucane sang	+ 49%	-	+ sensibilité ?	
PCR <i>A. fumigatus</i> LBA sensibilité	+ 94%*	+ 70%		

\* When combined to Ag

# Aspergillose invasive: traitement

- 3 buts
  1. Améliorer immunodépression
  2. Traitement précoce
  3. Antifongique efficace

Corticothérapie minimale  
Immunosuppresseurs  
Facteurs de croissance



# Résistance aux antifongiques

---

● Isolat résistant  
● Isolat sensible

Résistance naturelle



Particularités intrinsèques de la cible

*A. terreus* /AmB  
*A. lentulus* /azolés  
*C. krusei* /fluconazole

Résistance acquise



Pression de sélection par les antifongiques

*A. fumigatus* /azolés  
*C. glabrata* / azolés  
5FC



# Traitement antifongique de l'aspergillose: spectre

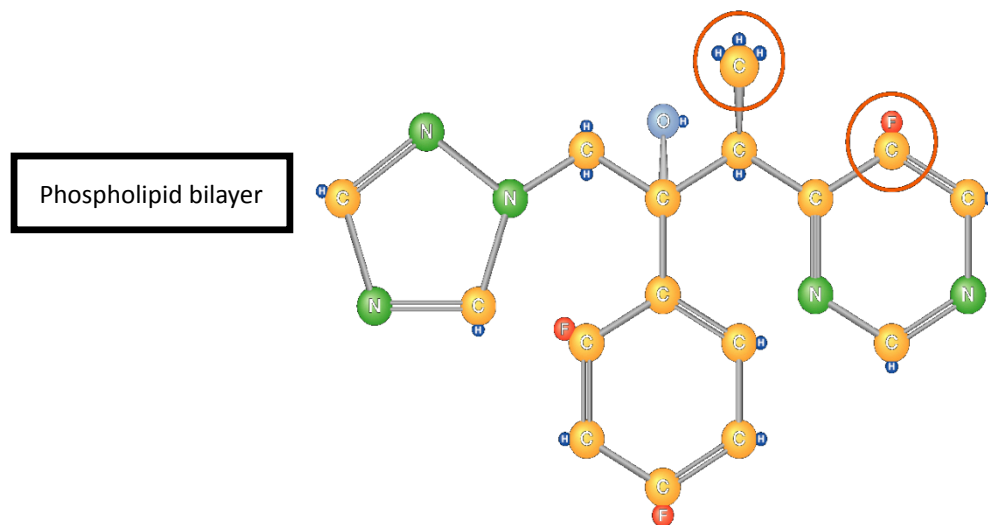
---

	<i>Polyènes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Posaco</i>	<i>Isavu</i>	<i>Candines</i>
<b><i>Aspergillus fumigatus</i></b>	+	-	+	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	+/-	-	+	+	+	+	+
<i>A. lentulus</i>	+	-	-	-	-	-	+

# Aspergillose invasive traitement

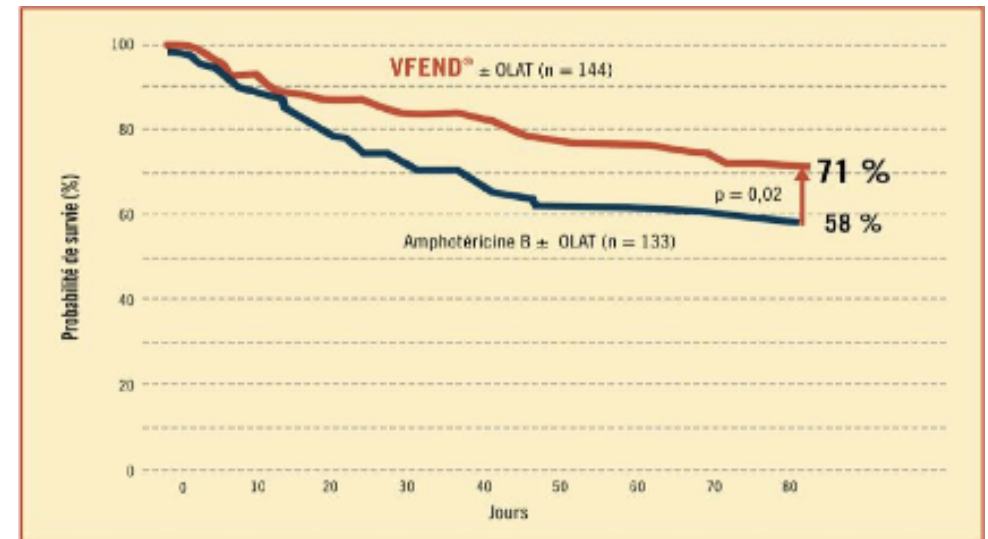
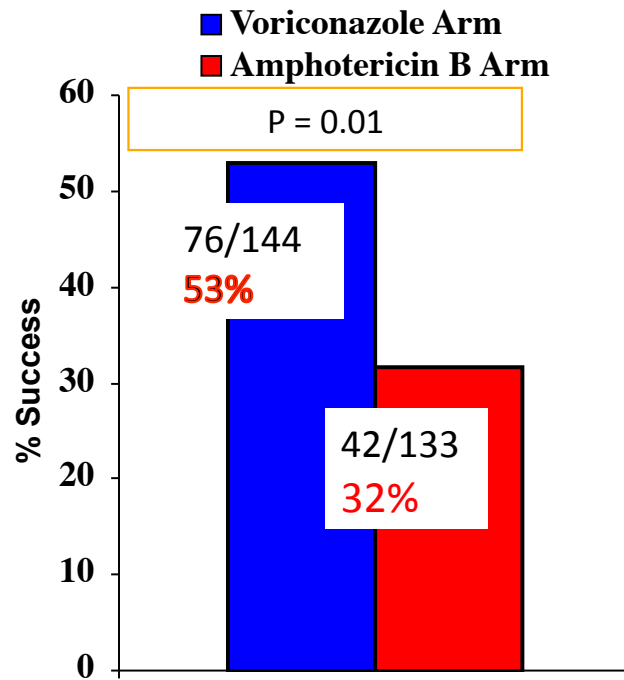
Voriconazole = traitement de première intention

- 6mg /kg x 2/j 1j puis 4 mg/kg X2 /j



Inhibition de la synthèse de l'ergosterol membranaire

# Voriconazole dans le traitement de l'aspergillose invasive

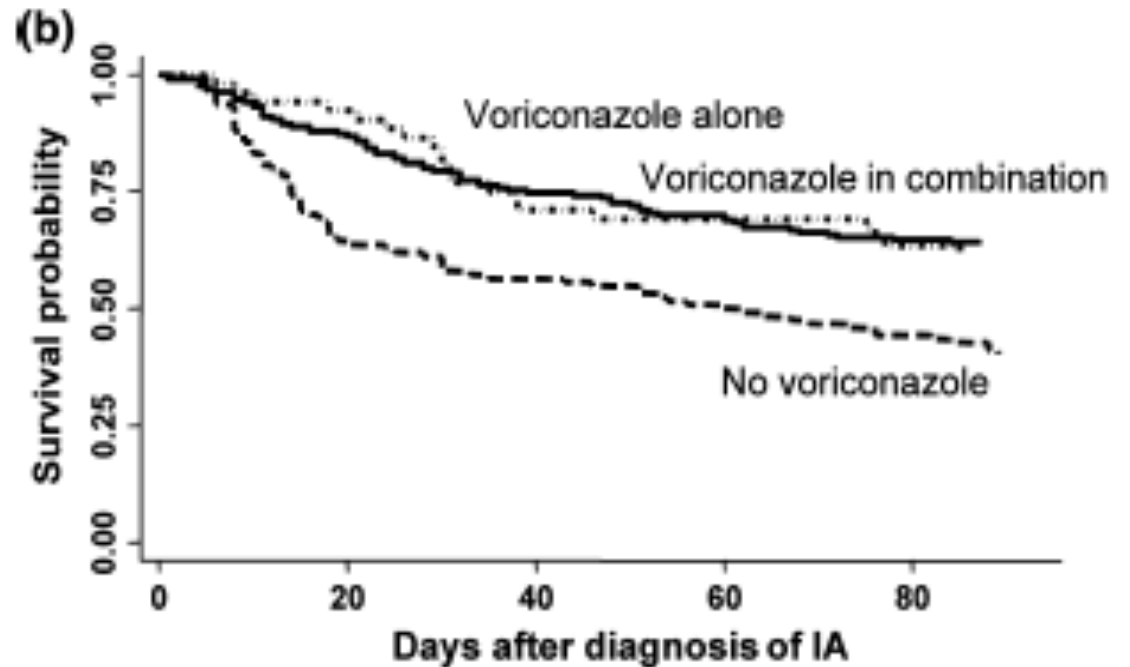


Essai randomisé, pas d'aveugle  
AI prouvée ou probable 1997-2000  
Voriconazole IV n = 144  
Ampho B deoxycholate n = 133

Herbrecht N Engl J Med 2002.

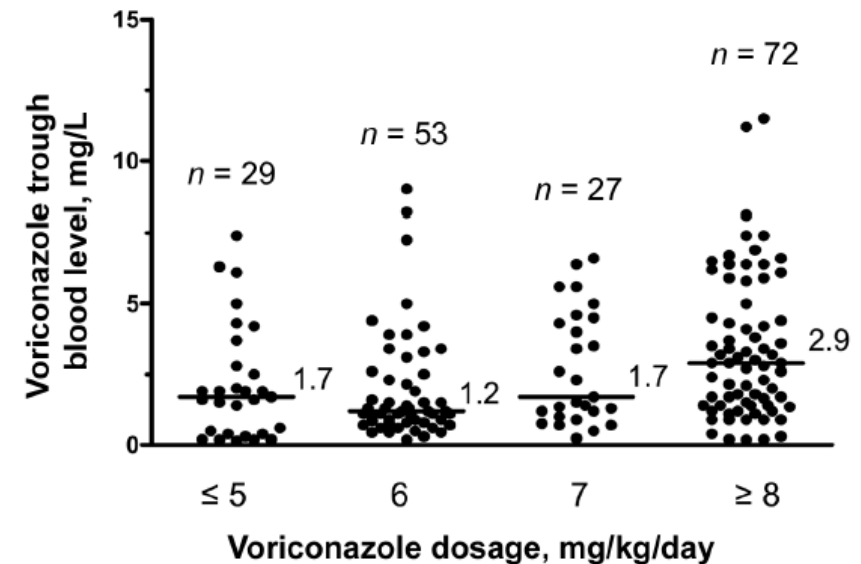
# Impact du traitement initial des AI

Etude prospective multicentrique  
observationnelle  
SAIF Network 2005-2007  
AI prouvée (15%) ou probable  
393 patients adultes  
Mortalité à S12 : 44,8%  
41% si 1<sup>ère</sup> ligne comprend du  
Voriconazole  
60% si pas de Voriconazole



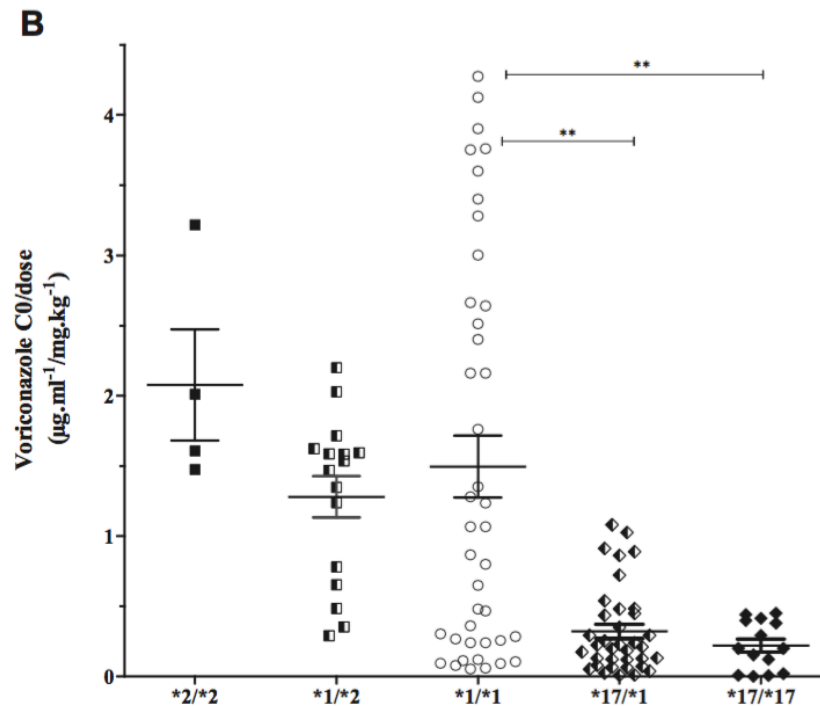
# Voriconazole-Vfend® : monitoring

- Monitoring taux voriconazole 52 patients avec IFI prouvée, probable ou possible
- $\leq 1$  mg/L:
  - 25% des patients
  - 6 patients (46%): échec thérapeutique, réponse après adaptation des doses chez tous les patients
- $> 5,5$  mg/L:
  - 31% des patients
  - 5 encéphalopathies réversibles



**Figure 1.** Relationship between voriconazole dosage and voriconazole trough blood level. Each point represents a single blood level measurement. Numbers of measurements for each daily dose are reported. Horizontal bars represent median values (the numerical values are reported on the right of the horizontal bar for each group). Voriconazole dosages have been rounded to the nearest unit.

# Voriconazole-Vfend® : Polymorphisme CYP2C19

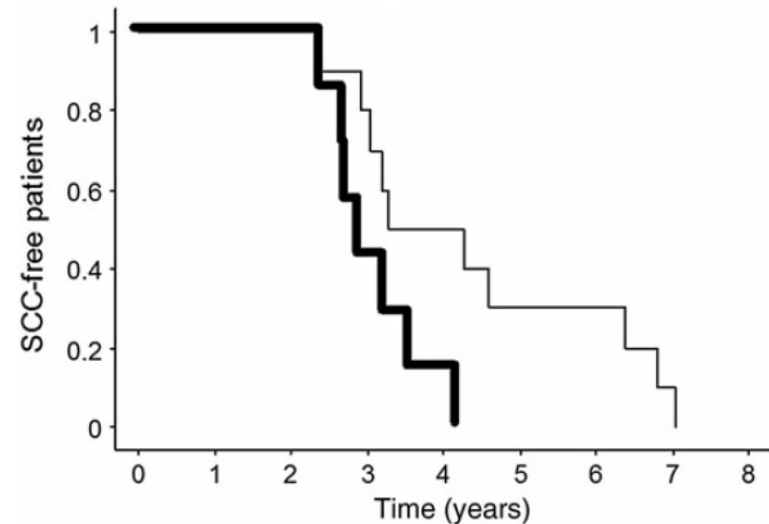


**Fig. 3.** Influence of CYP2C19\*17 (c.-806C>T) and CYP2C19\*2 (c.681G>A) on voriconazole trough plasma concentrations: (A) distribution of voriconazole trough concentrations; and (B) dose-adjusted trough concentrations, grouped according to CYP2C19 genotype in 111 samples from 35 patients. Data are expressed as the mean  $\pm$  standard error of the mean (SEM). \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ . (Multivariate analysis is presented in Table 2.)

# Complications d'un traitement prolongé par voriconazole

## *Carcinome cutanées*

- 2002-2012
- 19 carcinomes épidermoïdes
- 35 mois après le début du traitement
- 1ère année: phototoxicité
- 2ème année: kératose actinique
- 3ème année: carcinome épidermoïde

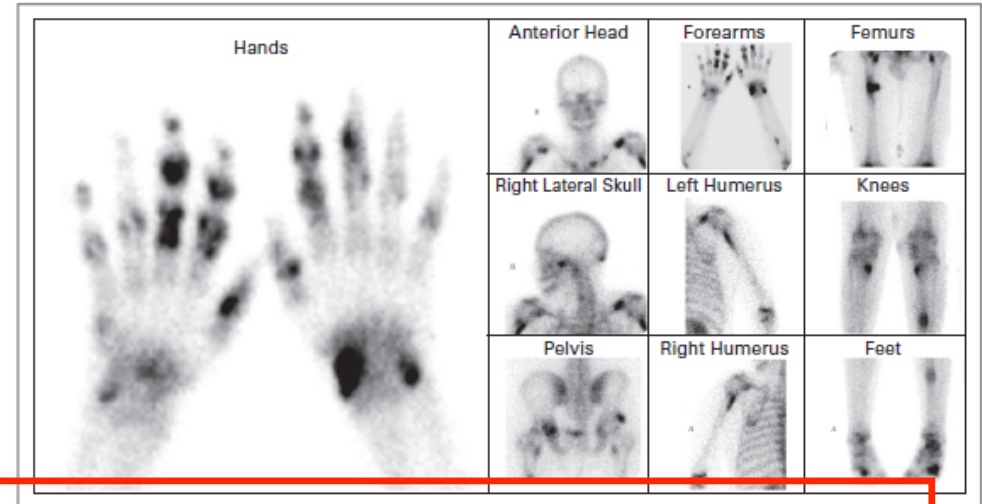
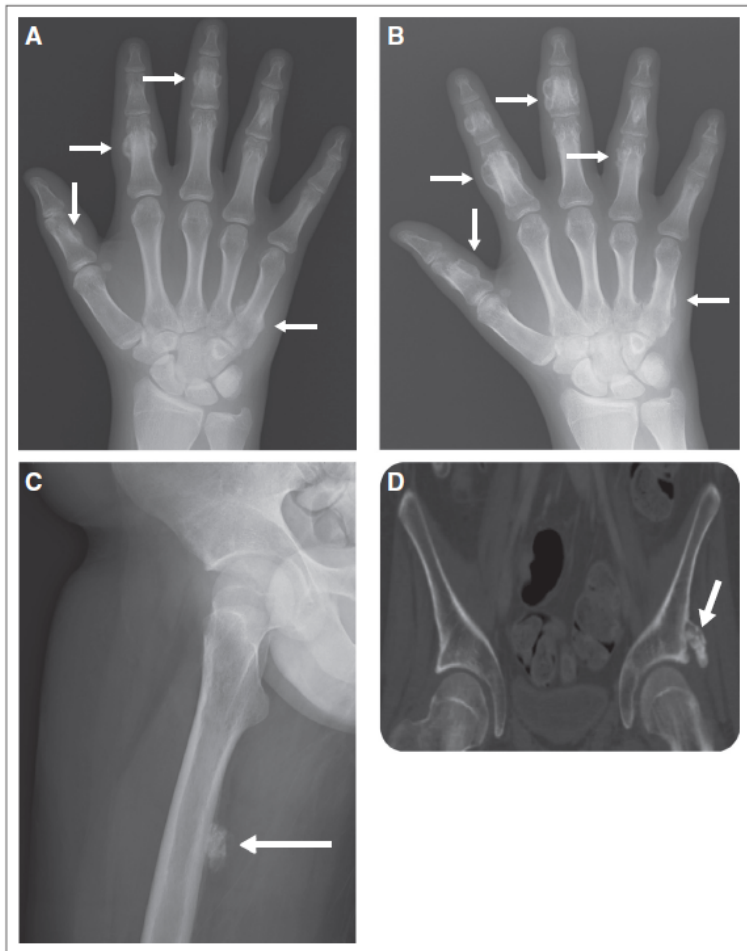


**Figure 2.** Time between voriconazole initiation and squamous cell carcinoma diagnosis in transplant recipients (bold line) and nontransplant patients (thin line) with high and intermediate likelihood of voriconazole involvement ( $P < .05$ ). Abbreviation: SCC, squamous cell carcinoma.

**Surveillance dermatologique  
tous les 6 mois sous VCZ +++**

# Complications d'un traitement prolongé par voriconazole

## Fluorose-Périostite



- Voriconazole: trifluoré
- Exposition prolongée,
- Dès 6 semaines
- Fortes posologie
- Douleurs
- PA et fluor élevé
- Périostite (scinti)

Skiles JCO, 2011



# Azolés et neuropathies périphériques

---

- 220 patients traités par azolés
- 10% de neuropathies
- Survenue à M4
- 17% des patients sous itraconazole
- 9% sous voriconazole
- 3% sous sous posaconazole
- 2 épisodes non réversibles
  - Baxter, JAC 2011

# Isavuconazole (Cresemba®)

- Nouvel azolé large spectre
- IV and PO
- In vitro activité Candida, Aspergillus, Mucorales
- 200 mg x 3 /J J1 J2 puis 200 mg/j
- Biodisponibilité 98%

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

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

Miceli, CID 2015, Astvad, CMI 2017

# Isavuconazole in invasive aspergillosis

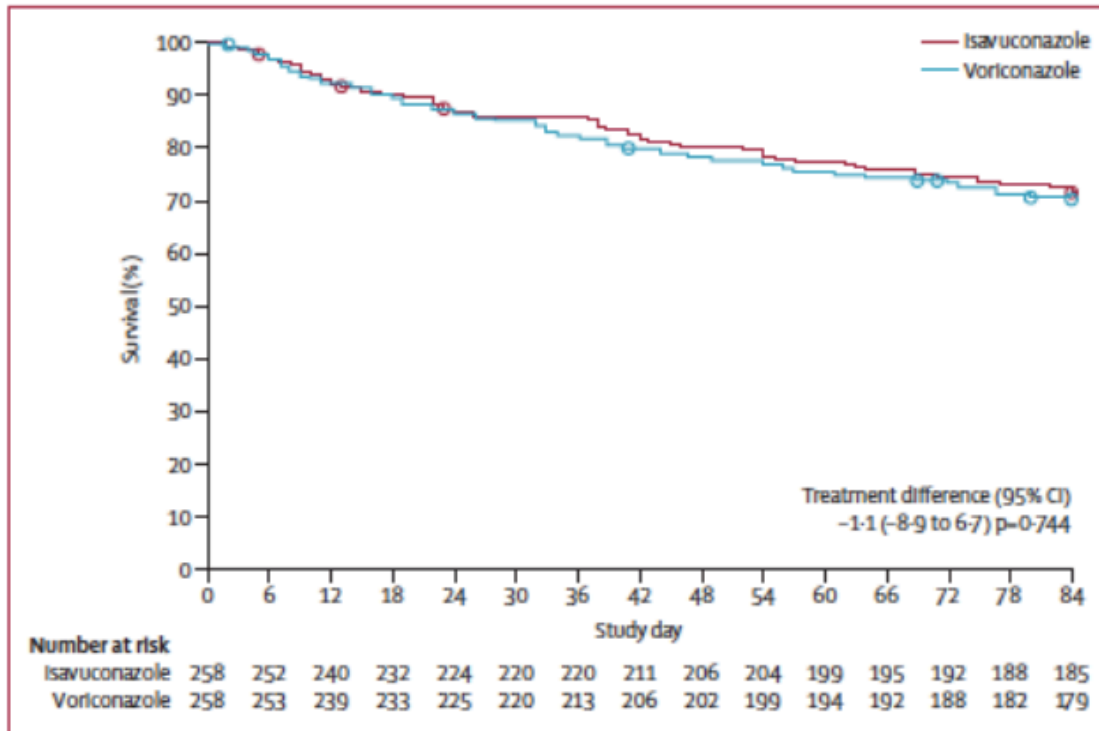


Figure 2: Survival from first dose of study drug to day 84

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.

- Etude SECURE :
  - essai phase 3 randomisé contrôlé
  - de non infériorité (borne à 10%)
  - Isavuconazole vs Voriconazole pour AI et IFI en 1<sup>ère</sup> ligne
- Isavuconazole (n=258 patients):
  - 200 mg x 3/j J1-2 puis 200 mg x 1/j :
- Voriconazole (n=258 patients):
  - 6 mg/kgx2/j IV J1 puis 4 mg/kgx2/j IV J2 puis 4 mg/kgx2/j IV ou 200 mg x 2/j PO à partir de J3
- 527 adultes 2007 à 2013
- Objectif principal : mortalité toute cause à J42

# Isavuconazole : 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

Maertens J, Lancet 2016

# Recommandations IDSA 2016

---

- Correction facteur favorisant
- 1ère ligne
  - Vfend PO ou IV (formes sévères)
  - LAmB, isavuconazole: Alternative
  - Combinaison vori et echino peut être discutée chez des patients sélectionnés
  - Pas d'échinocandines

# Recommandations ECIL-6

## Première ligne

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

	Grade	Comments
Voriconazole <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup> + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use		
Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

<sup>a</sup>Monitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

# Recommandations ECIL-6

## Deuxième ligne

---

**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 <sup>a</sup>	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole <sup>a</sup>	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

<sup>a</sup>Monitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.

ESCMID 2018: Quoi de neuf?



# Recommendations ESCMID 2018

**Table 27**  
Targeted therapy of pulmonary disease—first line

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE <sup>1</sup>	QoE <sup>2</sup>	QoE <sup>3</sup>	Comment	Ref.
1) Neutropenia (non-allo HSCT recipients) 2) Allo-HSCT (during neutropenia) 3) Allo-HSCT (w/o neutropenia) or other non-neutropenic patients	To increase response and survival rate	Isavuconazole 200 mg IV tid day 1–2, then 200 mg qd oral	A	I	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>	D III, if mould active azole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole	[173,507,564,565]
		Voriconazole 2 × 6 mg/kg IV (oral 400 mg bid) on day 1, then 2–4 mg/kg IV (oral 200–300 mg bid)	A	I	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>	C III for start with oral; D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM	[170,172,507,566]
		L-AmB 3 mg/kg	B	II	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>		[171]
		Combination of voriconazole 6/4 mg/kg bid (after 1 week oral possible (300 mg bid)) + anidulafungin 200/100 mg	C	I	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival; TDM	[172,566]
		Caspofungin 70 mg qd day 1, followed by 50 mg qd (if body weight <80 kg)	C	II	II	II		[567–569]
		Itraconazole 200 mg q12 h IV on day 1, then 200 mg/qd	C	III	II <sub>t,2</sub>	II <sub>t,2</sub>	D III for start with oral, TDM	[507,537]
		AmB lipid complex (ABLC) 5 mg/kg	C	III	III	III		[570]
		Micafungin 100 mg	C	III	III	III		[571–573]
		AmB colloidal dispersion (ABCD) 4–6 mg/kg	D	I	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>		[142]
		Conventional AmB 1–1.5 mg/kg	D	I	II <sub>t</sub>	II <sub>t</sub>		[170]
Life-threatening haemoptysis	Bridging until neutrophil recovery	Other combinations	D	III	III	III	Efficacy unproven	[574]
		Arterial embolization, emergency surgical intervention	B	III	III	III		[575]

Abbreviations: allo-HSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; AmB, amphotericin B; bid, twice daily; GM, galactomannan; IA, invasive aspergillosis; IV, intravenous; qd, once daily; QoE, Quality of evidence; SoR, Strength of recommendation; TDM, therapeutic drug monitoring; tid, thrice daily.

# Recommandations ESCMID 2018

---

- 2<sup>nd</sup> ligne
  - Switch à une autre classe d'antifongique.....

# Aspergillus et résistance aux azolés

---

- Emergence
- 2-3% environ des souches cliniques d'Aspergillus
  - Plus fréquent: mucovicirose, exposition azolés
- Souches de l'environnement (fongicides utilisés agriculture)
- R chez des patients pré exposés aux azolés
- Mutation la plus fréquente: TR34/L98H, 2eme: TR46/Y121F/T289A

Penser à récupérer systématiquement ATFgramme

Si profil de résistance : envoyer souche au CNR

# Take home message

---

- Notion d'hôte élargie, nouvelles données sur la grippe
- Sinusite invasive : y penser chez les patients diabétiques, place de histologie+++
- Voriconazole en 1 ère ligne
  - Dose De Charge
  - Relai PO : EN DEHORS DES REPAS
  - Dosage résiduel J5 + adaptation doses
  - Attention au interactions médicamenteuses
  - Penser à rechercher métaboliseur rapides
- bilan extension systématique, place de l'angioloRM dans aspergilloses de la base du crâne
- Attention à l'émergence de résistance
- Isavuconazole = alternative en cas de mauvaise tolérance



Merci à

- Romain Guery
- Claire Rouzaud
- Fanny Lanternier, Olivier Lortholary

# Pour un avis ou des questions

- olivier.lortholary@aphp.fr
- [fanny.lanternier@aphp.fr](mailto:fanny.lanternier@aphp.fr)
- [amelie.dureault@aphp.fr](mailto:amelie.dureault@aphp.fr)
  
- Téléphone équipe mobile Necker : 0671958448