



Pathologies pulmonaires liées à *l'Aspergillus*

*Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)
Approche thérapeutique*

*Anna Dutertre
Julie Allain
Service des Maladies Infectieuses
CHU – Poitiers
Décembre 2014 GREPI*



Pathologies pulmonaires liées à l' *Aspergillus*

Manifestations infectieuses

- Aspergillome simple et complexe
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Cavitaire (APCC)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Fibrosante (APCF)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Nécrosante (APCN)
- Aspergillose semi-invasive
- Forme nodulaire de l' aspergillose
- Aspergillose Pulmonaire Invasive subaiguë (SASI)
- Aspergillose Pulmonaire Chronique Progressive (APCP)

Manifestations d' hypersensibilité

- Asthme aspergillaire
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)
- Pneumopathie d' hypersensibilité à *Aspergillus*

Rationnel

- Affection secondaire à des réactions d'hypersensibilité envers *Aspergillus* sp
- 3-22% des asthmatiques
- Evolution naturelle :
 - Exacerbation
 - Dilatations bronchiques, fibrose pulmonaire
- Pronostic dépendant du traitement précoce



Recommandations 2 axes thérapeutiques :

- corticothérapie systémique : composante inflammatoire
- traitements antifongiques : prolifération mycélienne

Enjeux du traitement de l'ABPA

- Diminuer la fréquence et la durée des exacerbations
- Limiter le recours à la corticothérapie par voie générale grâce à l'association avec un traitement antifongique



Éradiquer la colonisation et/ou prolifération
d'Aspergillus .

Limites du traitement actuel recommandé :

- Pas de recommandations précises en termes de posologie ou de durée de traitement
- Nombreux effets indésirables de la corticothérapie à long terme
- Interactions médicamenteuses, effets indésirables liés aux triazolés (Sporanox®)
- Emergence de souches d'*Aspergillus* résistantes aux triazolés

Perspectives Thérapeutiques

- Traitement actuel mal défini
- Traitement actuel non idéal :
 - effets délétères de la corticothérapie au long cours
 - interactions et toxicité de l'itraconazole



- Intérêt de l'éradication aspergillaire bronchique
- Intérêt d'aborder de nouvelles stratégies thérapeutiques :
 - nouvelles molécules antifongiques,
 - nouvelles voies d'administration

Intérêt d'un traitement par Ambisome[®] voie nébulisée

- Intérêt physiopathologique
- Efficacité Ambisome[®] par voie nébulisée dans la prévention des aspergilloses invasives
- Bonne tolérance de l'Ambisome[®] par voie nébulisée
- Absence d'interaction médicamenteuse et diminution des toxicités médicamenteuses
- Réponse au problème croissant de l'émergence de souches résistantes aux azolés

Evaluation d'une stratégie thérapeutique comprenant de l'Ambisome[®] nébulisé en traitement d'entretien dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (mucoviscidose exclue). Etude « NebuLAmB »

Investigateur coordonnateur :

Cendrine GODET

Comité scientifique :

Cendrine GODET

Jacques CADRANEL

Anne BERGERON

Francis COUTURAUD

Méthodologiste :

Stéphanie Ragot

Hypothèse de travail

- Le traitement de l'ABPA par Ambisome[®] par voie nébulisée permet :
 - d'atteindre des concentrations in situ élevées,
 - de diminuer les toxicités et les interactions médicamenteuses,
 - d'obtenir une meilleure éradication du champignon en limitant le risque d'émergence de souches résistantes aux azolés,
 - de diminuer la fréquence des épisodes d'exacerbation et d'améliorer la qualité de vie des patients,
 - de diminuer le recours à la corticothérapie.

Méthodologie

Essai médicamenteux, prospectif, multicentrique, contrôlé, randomisé, en simple aveugle :

- nombre de patients nécessaire : n=145 pour permettre randomisation de 130 patients
- Hypothèse :
 - 65% des patients dans le groupe contrôle auront au moins une exacerbation au cours des 24 mois de suivi contre 40% dans le groupe expérimental
 - $1-\beta = 80 \%$, $\alpha = 5 \%$

- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée maximum de participation pour chaque patient : 28 mois
- Durée totale de l'étude : 52 mois

Objectif principal

Comparer l'incidence des exacerbations cliniques sévères :

entre une stratégie avec un traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale nébulisé (n-LAmB)

et une stratégie conventionnelle sans traitement d'entretien.

Inclusion M0

Initiation du **traitement d'attaque** associant :

1/ **Prednisolone per os** (0,5mg/kg/j pendant 2 semaines avec diminution par paliers pendant 6 semaines et arrêt selon l'état clinique du patient à 8 semaines)

2/ **Itraconazole per os** : 200mg x 2/ j et arrêt à 16 semaines (adaptation au dosage plasmatique à J15)

M4

Randomisation

Initiation traitement d'entretien

Bras contrôle

Réalisation d'1 aérosol par semaine de **2 ml de sérum salé isotonique** pendant 6 mois précédé d'un aérosol de salbutamol à 2,5mg/2,5ml

Fin du traitement d'entretien M10

Suivi jusqu'à M28

Bras expérimental

Réalisation d'1 aérosol par semaine de **25mg d'ambisome®** pendant 6 mois précédé d'un aérosol de salbutamol à 2,5mg/2,5ml

Fin du traitement d'entretien M10

Suivi jusqu'à M28

EN PRATIQUE

1^{er} aérosol sous surveillance
médicale
Importance de l'information
faite au patient

Choix du matériel
- Embout buccal
- Compresseur nébuliseur
(Pari Boy SX / PARI LC SPRINT SP)

Ventoline

Rinçage,
séchage du
matériel

Préparation
du produit
selon
posologie

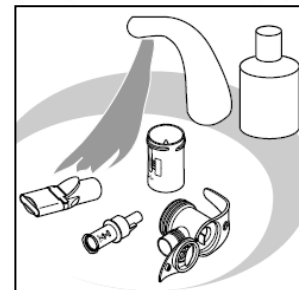
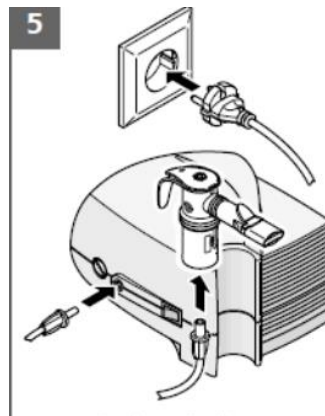
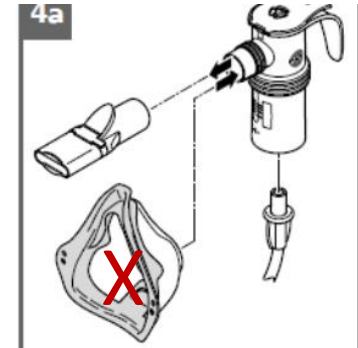
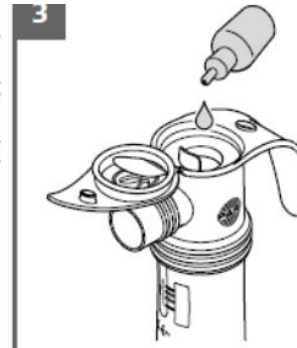
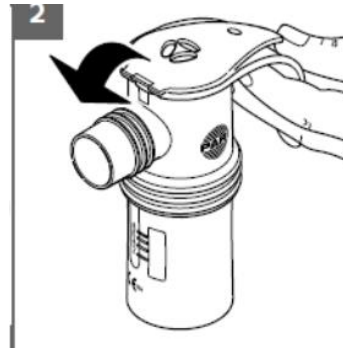
Nébulisation,
15/20
minutes
maximum

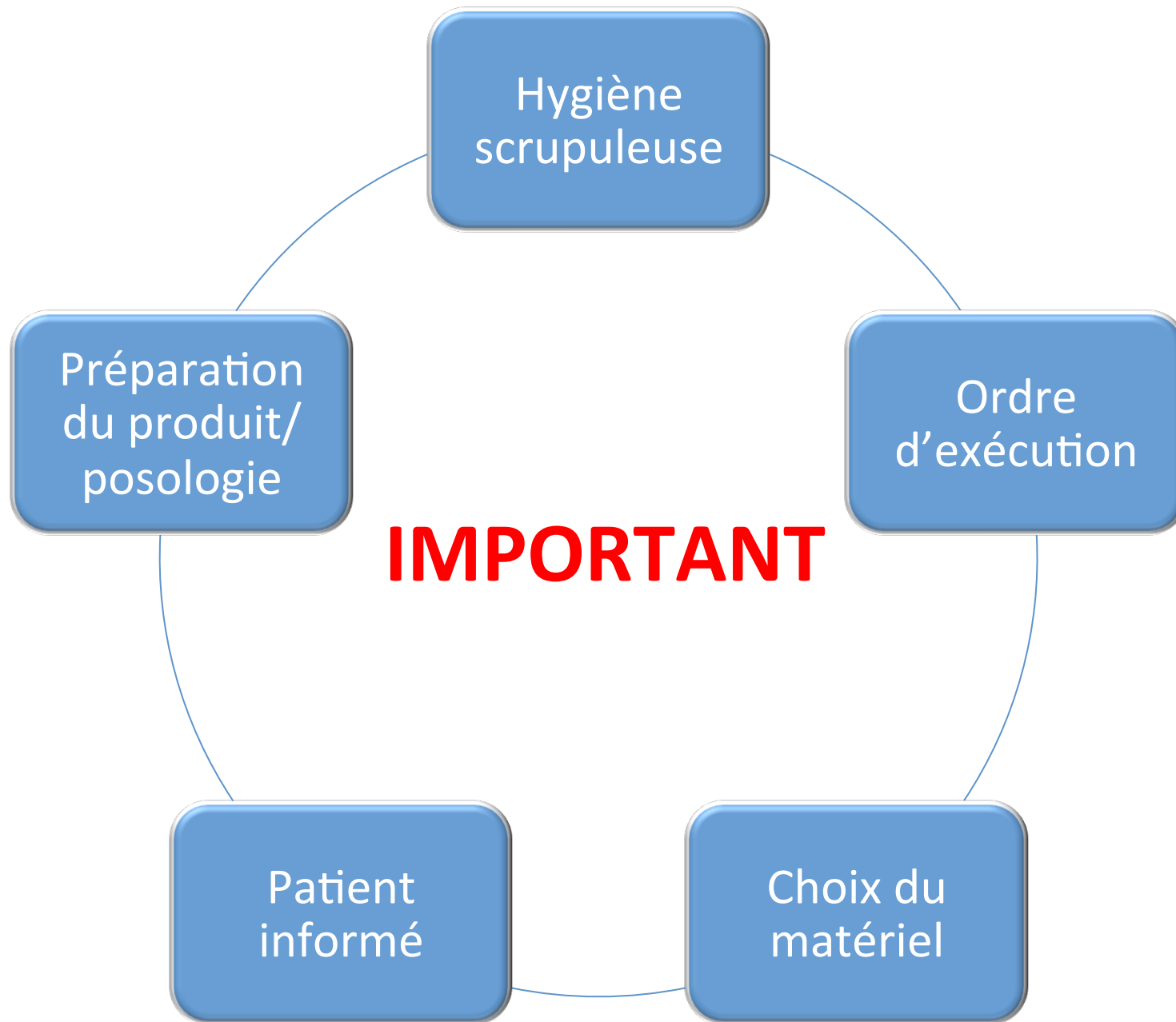


Risque de toux modérée dans les premières minutes

Procédure de nébulisation

- 1^{ère} étape :
 - nébulisation de Ventoline
 - 2,5 mg, durée 5-8 min
- 2^{ème} étape : rinçage matériel
- 3^{ème} : nébulisation
 - soit Ambisome[®] : 6 ml, durée 15 min
 - soit sérum physiologique : 2 ml, 5-8 min
- 4^{ème} : Nettoyage et désinfection du nébuliseur





En conclusion:

L'aérosolthérapie n'a d'utilité et d'intérêt que si les règles suivantes sont respectées:

- Hygiène dans la préparation de l'aérosol, ainsi que dans le nettoyage et l'entretien du matériel
- Attention préférer l'embout buccal pour toute nébulisation (hors bronchospasme) pour limiter la perte de produit
- Utilisation d'un couple nébuliseur/compresseur dont la granulométrie est adaptée à la molécule nébulisée
- Un débit adapté (6-8L) permettant de ne pas excéder une durée de nébulisation de 15 min (maximum autorisé dans les recommandations sinon risque de bronchospasme)
- Tout aérosol devrait être précédé d'une prémédication par un aérosol de ventoline à 2,5mg/2,5ml

MERCI POUR VOTRE ATTENTION