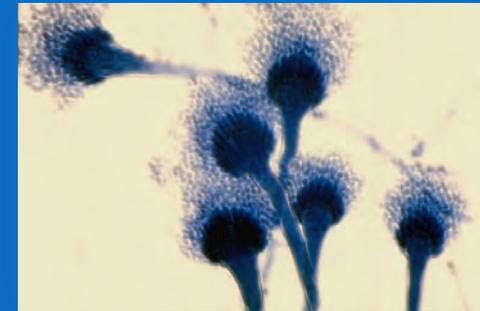


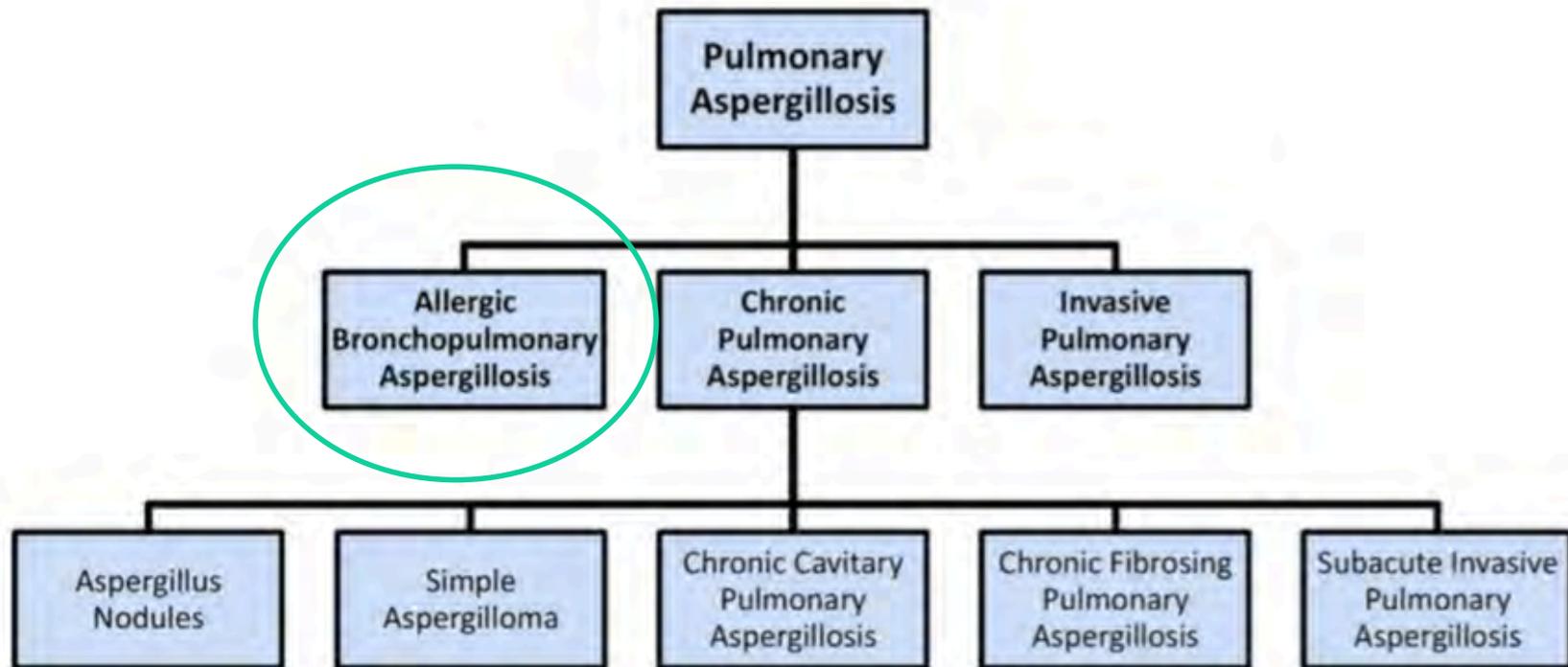
ABPA :

Quelle place et quel antifongique pour quel patient ? (*Asthme, BPCO, DDB, ...*)

Dr Sylvie LEROY
CHU de Nice – Université de Nice Sophia-Antipolis

GREPI
23 Novembre 2018





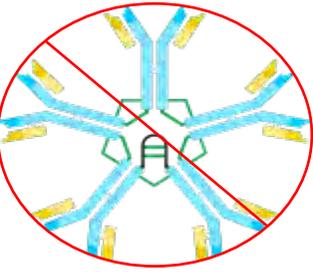


Système immunitaire

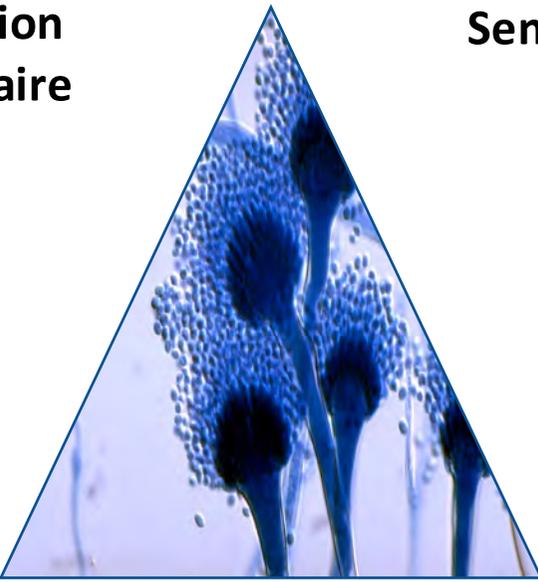


Colonisation

Invasion systémique



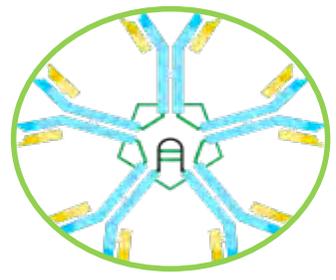
Invasion tissulaire



Sensibilisation

Asthme

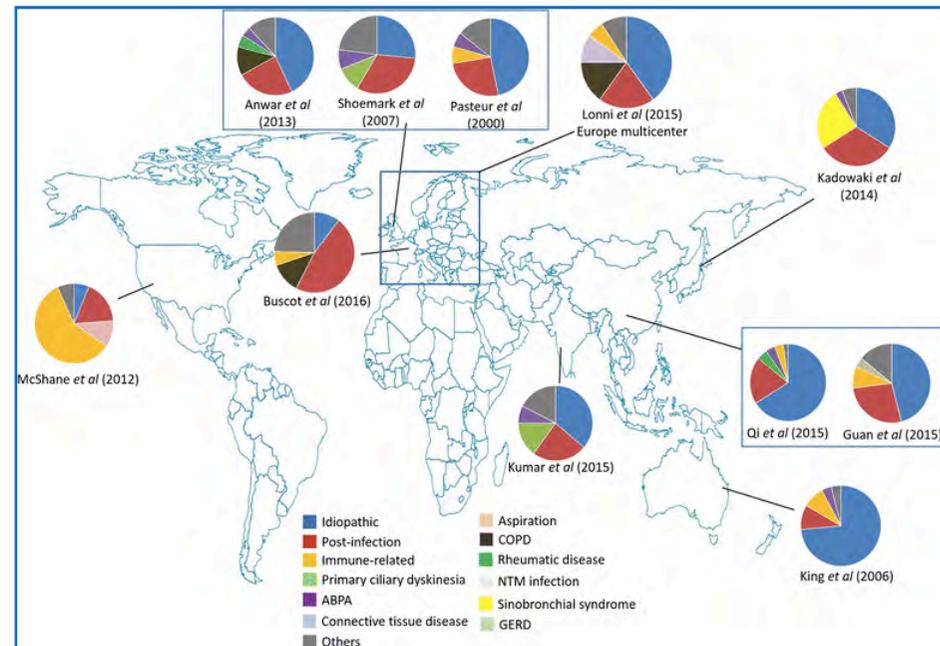
ABPA



Epidémiologie de l'ABPA en France :

- 145 épisodes d'ABPA / 100 000 habitants, soit un nombre total pour la France de 95 361
- 5,2 cas d'APC /100 000 habitants, soit un nombre total pour la France de 3 450
- 1,8 cas d'AI / 100 000 habitants, soit un nombre total pour la France de 1 185.

1-3 % des Asthmatiques
2-15 % des Mucoviscidoses
1% des BPCO
0-11% des Bronchectasies



TRAITEMENTS CURATIFS D'ASPERGILLUS

Les agents actifs sur les *Aspergillus*, ayant une AMM en France sont :

- **Polyènes :**

- amphotéricine B (FUNGIZONE) ;
- dérivés lipidiques de l'amphotéricine B :
 - amphotéricine B liposomale (AMBISOME) :
 - dans l'aspergillose invasive (AI), chez l'enfant ou l'adulte, si l'administration du voriconazole n'est pas possible, notamment en cas d'insuffisance rénale ;
 - en traitement empirique chez un patient neutropénique ;
 - amphotéricine B complexe phospholipidique (ABELCET).

- **Triazolés :**

- itraconazole (SPORANOX) par voie orale dans le traitement des kératites aspergillaires, les formes nécrosantes ou systémiques
- voriconazole (VFEND) : c'est le traitement de référence de l'AI de l'adulte, utilisable chez l'enfant de plus de 2 ans avec une adaptation de dose ;
- posaconazole (NOXAFIL) par voie orale en deuxième intention dans l'AI, en cas d'infection réfractaire ou de patient intolérant aux médicaments de première intention ;
- isavuconazole (CRESEMBA) nouvellement utilisable chez l'adulte, en IV, et disponible en première ligne pour les AI notamment chez l'insuffisant rénal.

- **Echinocandines :**

- la caspofungine (CANCIDAS) est utilisée par voie intraveineuse (IV) après échec du traitement de première intention d'AI ou en traitement empirique chez le patient neutropénique.

QUESTIONS EN SUSPENS SUR LES ANTIFONGIQUES DANS L'ABPA

1. Doit-on utiliser des antifongiques dans l'ABPA ?
2. A quel stade doit-on les utiliser dans l'ABPA ? 1ere ligne, en cas d'échec, si corticodépendance ?
3. Les azolés en monothérapie sont ils une alternative aux CO ?
4. Combien de temps doit-on utiliser les antifongiques ?
5. Quels sont les risques des interactions avec le cytochrome P450 3A4 ?
6. Quelle place pour les formes inhalées d'amphotéricine B ?
7. Quel monitoring de ces traitements ?
8. Quel risque d'émergence de résistances ?

Système immunitaire

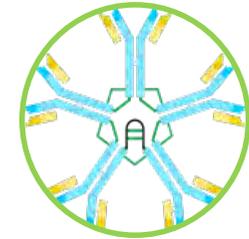
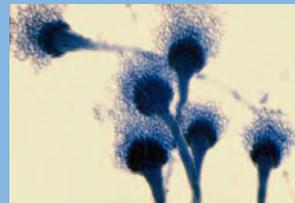


Colonisation

Sensibilisation

Asthme

ABPA

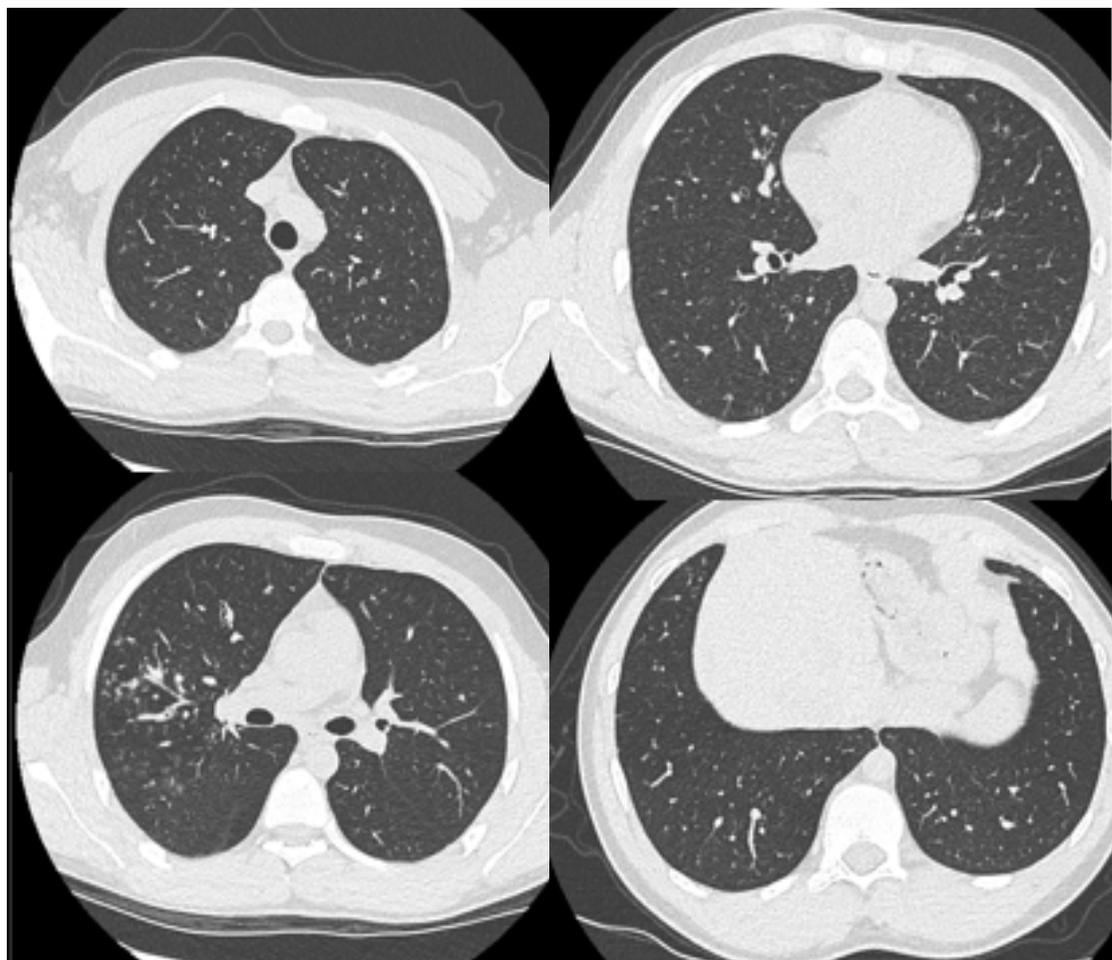


QUELLE PLACE ?



OLIVIER, 20 ANS, SUIVI POUR MUCOVISCIDOSE

- Mucoviscidose diagnostiquée à l'âge de 15 ans
 - Colonisation bronchique à SASM
 - Insuffisance pancréatique exocrine sous extraits pancréatiques
- Asthme connue depuis l'âge de 7 ans contrôlé par salbutamol à la demande
- RGO sous oméprazole
- IMC 20,5
- Changement de région en septembre 2014 pour ses études



THOMAS : DONNES BIOLOGIQUES ET MICROBIOLOGIQUES

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|--------------------------------|-----------|---------|---------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0.1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3 ? | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| Prick AF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | Candida A | AF | AF |
| VEMS, % | 98% | 96% | 93% |

Quiz



En décembre 2014, apparaît pour la première fois AF dans les expectorations.
Quel traitement antifongique auriez vous proposez ?

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|-------------------------|-----------|---------|---------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0,1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3 ? | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| PrickAF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | Candida A | AF | AF |
| VEMS, % | 98% | 96% | 93% |

- 1- Itraconazole
- 2- Voriconazole
- 3- Amphotéricine B en nébulisation
- 4- Aucun traitement

Quiz



En décembre 2014, apparaît pour la première fois AF dans les expectorations.
Quel traitement antifongique auriez vous proposez ?

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|-------------------------|-----------|---------|---------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0,1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3 ? | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| PrickAF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | Candida A | AF | AF |
| VEMS, % | 98% | 96% | 93% |

- 1- Itraconazole
- 2- Voriconazole
- 3- Amphotéricine B en nébulisation
- 4- **Aucun traitement**

Système immunitaire

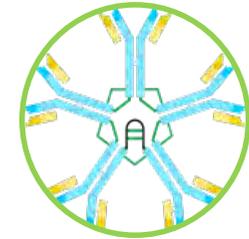
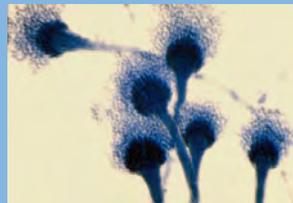


Colonisation

Sensibilisation

Asthme

ABPA



QUAND TRAITER ?



IMPACT DE LA COLONISATION CHRONIQUE À ASPERGILLUS FUMIGATUS EN MUCOVISCIDOSE

- Etude prospective UK sur 55 patients adultes pendant 2 ans
- Evaluation des colonisations à AF et CA
- Suivi des sensibilisations et des EFR
- **La colonisation chronique à AF ne modifie pas l'évolution clinique**
- En revanche, la **sensibilisation à AF (indépendante de la colonisation)** s'associe à un **déclin plus marqué du VEMS et des cures plus fréquentes**

| Characteristic | All Patients (N = 55) | Aspergillus Colonization | | |
|---|-----------------------|--------------------------|---------------|----------------------|
| | | Yes (n = 33) | No (n = 22) | P Value ^a |
| 2-y IV antibiotics days | 42 (14-96) | 38 (15-93) | 42 (14-96) | .70 |
| 2-y change FEV ₁ % predicted | 3.0 (3.0-8.0) | 3.0 (1.0-10.0) | 2.0 (0.0-6.5) | .41 |
| 2-y change FVC % predicted | 2.0 (2.0-8.0) | 3.0 (0.0-8.5) | 2.0 (0.0-5.0) | .87 |

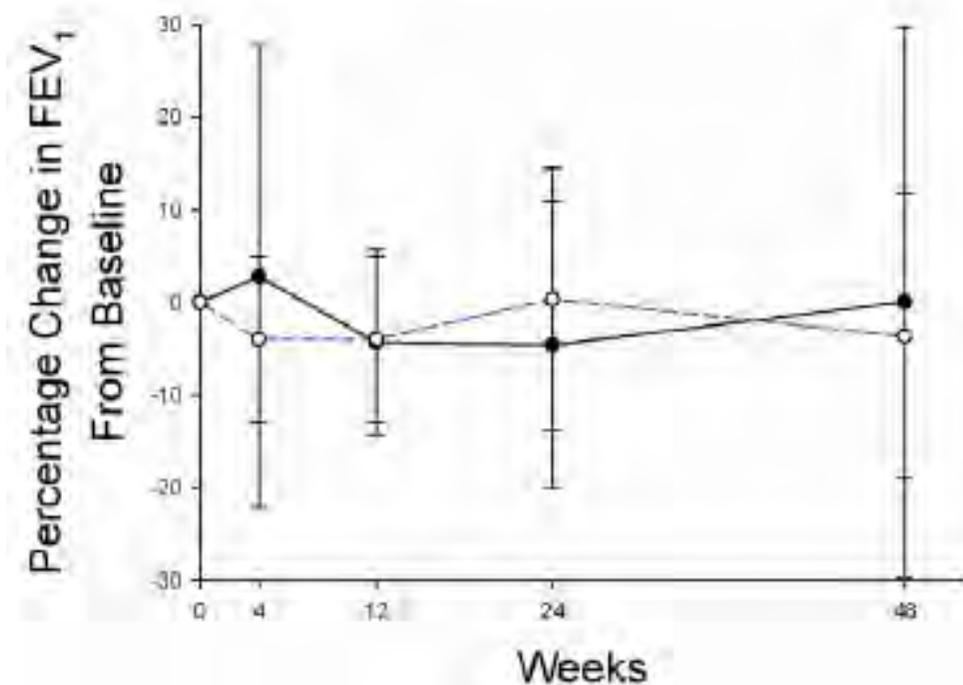
| Characteristic | All Patients (N = 55) | Aspergillus Sensitization | | |
|---|-----------------------|---------------------------|---------------|----------------------|
| | | Yes (n = 33) | No (n = 22) | P Value ^a |
| Baseline FEV ₁ % predicted | 58 (37-75) | 50 (35-72) | 62 (41-79) | .196 |
| Baseline FVC % predicted | 75 (59-89) | 70 (57-87) | 76 (61-91) | .555 |
| 2-y change FEV ₁ % predicted | 3.0 (3.0-8.0) | 4.0 (3.0-12.0) | 2.0 (2.0-6.0) | .027 ^b |
| 2-y change FVC % predicted | 2.0 (2.0-8.0) | 3.5 (1.5-9.0) | 2.0 (2.0-6.5) | .086 |
| 2-y change in FEV ₁ , mL | 100 (50-300) | 175 (100-462) | 100 (0-175) | .019 ^b |
| 2-y change in FVC, mL | 100 (0-350) | 187 (100-425) | 50 (0-295) | .028 ^b |
| 2-y IV antibiotics days | 42 (14-96) | 63 (28-109) | 34 (14-93) | .034 ^b |

Baxter C Chest 2013; 143:1351-1357

IMPACT DES AZOLES EN MUCOVISCIDOSE DANS LES COLONISATIONS CHRONIQUES À ASPERGILLUS FUMIGATUS

- Etude randomisée
- 75 patients éligibles, 35 randomisés !
- ITZ 5mg/kg/j versus placebo 48 semaines
- Pas de différence sur les exacerbations
- Pas de bénéfice sur le VEMS ni la QOL

Mais étude petite et 43% des patients traités étaient sous-dosés en ITZ

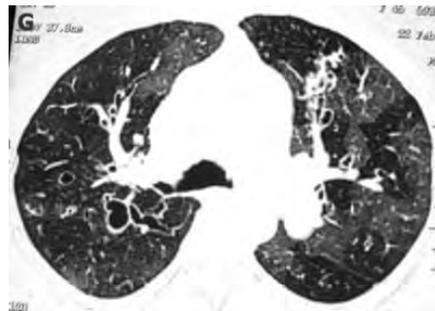


Aaron S Plos one 2012 ; 7: e36077

IMPACT DES MOISSURES DANS LES ASTHMES ?

Les asthmatiques (hors mucoviscidose), sensibilisés à *Aspergillus* ont :

- Un TVO plus sévère :VEMS de 68% versus 88%
- Un TVO d'autant plus marqué que AF est retrouvé en culture des expectorations (VEMS de 71% versus 83%)
- Des anomalies de la paroi bronchique marquée au scanner (hors ABPA) :
 - Bronches épaissies avec hyperdensité des parois (70 UH)
 - Bronchectasies
 - Piégeages aériques



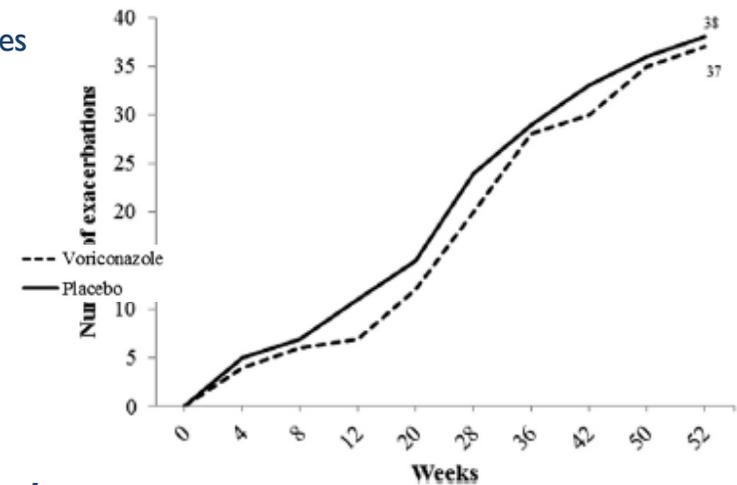
*Fairs Am J Respir Crit Care Med 2010
Agbetile Clin Exp Allergy 2012
Menzies Allergy 2011
Agarwal R World J Radiol 2012*

VORICONAZOLE et SAFS hors MUCOVISCIDOSE

Étude EVITA 3 randomisée entre voriconazole 400 mg/j pendant 3 mois versus placebo

- 59 asthmatiques modérés à graves sensibilisés à *Aspergillus* avec 2 poussées graves dans l'année précédente
- Suivi de 9 mois
- Pas de différence sur le nombre d'exacerbations graves (1,16 vs 1,41 par patient par année)
- Pas de différence sur la qualité de vie
- Pas de bénéfice sur les critères de contrôle de l'asthme
- Conclusion : **Pas de bénéfice du voriconazole**

Ces résultats suggèrent que les données avec l'Itraconazole sont en faveur de son effet pharmacologique sur les corticoïdes



Quiz



En décembre 2015, pas de modification cliniques ni fonctionnelles en dehors d'une exacerbation à SASM améliorée sous traitement oral.
Au regard des résultats du bilan annuel, validez vous le diagnostic d'ABPA ?

1- OUI

2- NON

3- Il manque des éléments pour la classification en ABPA

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|-------------------------|----------|---------|---------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0,1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3 ? | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| PrickAF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | CandidaA | AF | AF |
| VEMS,% | 98% | 96% | 93% |

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE L'ABPA WORKING GROUP 2013

Présence d'une pathologie sous-jacente : asthme ou **mucoviscidose**

Critères obligatoires :

- Présence d'une hypersensibilité immédiate au test cutané aspergillaire **ou** IgE sp aspergillaires > 0,35 kUA/l
- IgE totales > 1 000 UI/ml

Autres critères (au moins 2 des 3) :

- Présence d'anticorps précipitants ou d'IgG positifs envers *Aspergillus fumigatus*
- Infiltrats radiologiques liés à une ABPA (transitoires/persistants/dilatations bronchiques)
- Hyperéosinophilie > 500 éléments/mm³ en l'absence de corticothérapie en cours ou préalable

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|-------------------------|-----------|---------|---------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0,1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3,2 | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| Prick AF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | Candida A | AF | AF |

Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A et al. Allergic broncho- pulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013;43(8):850-73.

Les critères diagnostiques dépendent de la pathologie sous jacente

TABLE 4] Diagnosing ABPA

| Diagnostic Criteria | Historically Included | Recent Modifications Highlight |
|--|--|--|
| Predisposing condition | Asthma | Cystic fibrosis |
| Demonstration of fungal sensitization | Sensitization to <i>Aspergillus fumigatus</i> Positive <i>Aspergillus</i> skin test or elevated IgE levels against <i>Aspergillus fumigatus</i> | Sensitization can be to a variety of <i>Aspergillus</i> species or other fungal organisms Intradermal testing is more sensitive than skin prick The combination of serum <i>Aspergillus</i> IgE and skin testing is most sensitive |
| Elevated total serum IgE | Levels > 1,000 IU/mL | Levels may be lower for patients on corticosteroids or in a less active phase of disease |
| Positive <i>Aspergillus</i> -specific serologies | Elevated serum <i>Aspergillus</i> IgE and positive precipitins | Quantitative <i>Aspergillus</i> IgG titers often replace precipitins testing |
| Radiographic changes | Opacities from mucous plugging Central bronchiectasis | High attenuation mucous plugging is pathognomonic Not all patients have bronchiectasis, particularly early in disease |

Quiz



A ce stade du tableau clinique proposez vous un traitement antifongique d'emblée ?

1- OUI

2- NON



Quels seraient vos arguments pour le choix d'un antifongique ?

- 1- *Aspergillus fumigatus* se comporte comme un agent « infectieux » avec des IgG
- 2- Ces moisissures sont retrouvées dans les voies aériennes
- 3- Les traitements antifongiques amélioreraient le contrôle de l'asthme dans l'ABPA
- 4- Les antifongiques permettent de réduire les doses de corticoïdes oraux
- 5- Aucun item car je ne souhaite pas introduire d'antifongique

POURQUOI UTILISER DES ANTIFONGIQUES ?

POUR

- *Aspergillus fumigatus* se comporterait comme un **agent « infectieux »** ?
 - Réponse immunitaire de type IgG anti-aspergillaires
 - Présence de galactomannane sérique chez 25% des APBA
 - Les moisissures sont retrouvées dans les voies aériennes
- Les traitements antifongiques **amélioreraient le contrôle de l'asthme dans les SAFS, ABPA**
- **Réduire les doses de corticoïdes oraux**

CONTRE

- **Réponse de type allergique** IgE médiée
- Même si les spores d'AF sont tuées, elles exacerbent l'asthme chez les souris sensibilisées à AF (aucun effet si non sensibilisées)
- **Emergence de résistances**
- **Toxicité médicamenteuse**

Quiz



Quel traitement antifongique pourriez vous proposer en première intention ? (QCU)

1. Aucune place des antifongiques
2. Itraconazole seul
3. Azolé autre que itraconazole seul
4. Itraconazole + CO
5. Voriconazole + CO
6. Posaconazole + CO
7. Isavuconazole + CO
8. Amphotéricine B inhalée + CO

Itraconazole (SPORANOX)*
Voriconazole (VFEND)*
Posaconazole (NOXAFIL)*
Isavuconazole (CRESEMBA)*
Amphotéricine B (AMBISOME)*

Quiz



Quel traitement antifongique pourriez vous proposer en première intention ? (QCU)

1. Aucune place des antifongiques
2. Itraconazole seul
3. Azolé autre que itraconazole seul
4. Itraconazole + CO
5. Voriconazole + CO
6. Posaconazole + CO
7. Isavuconazole + CO
8. Amphotéricine B inhalée + CO

Itraconazole (SPORANOX)*
Voriconazole (VFEND)*
Posaconazole (NOXAFIL)*
Isavuconazole (CRESEMBA)*
Amphotéricine B (AMBISOME)*

ITRACONAZOLE et ABPA – SAFS (Hors mucoviscidose)

Etudes randomisées comparant ITR + CO versus CO seuls

■ **Stevens DA. *N Engl J Med* 2000;342:756–62.**

- 28 ITZ (400 mg/j) versus 27 placebo, 16 semaines
- Réduction de 50% des doses de corticoïdes
- Baisse de 25% des taux d'IgE sériques
- Amélioration clinique sans augmentation des effets secondaires

■ **Wark PA. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952–7.**

- 15 ITZ (200 mg X 2) versus 14 placebo, 16 semaines
- Baisse des éosinophiles, des IgE totales
- Diminution des exacerbations d'asthme

■ **Denning DW *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 11-18.**

- 58 patients SAFS : ITZ 200 mg X 2 versus placebo ; 32 semaines
- Amélioration du contrôle de l'asthme, des EFR et baisse de IgE Totales

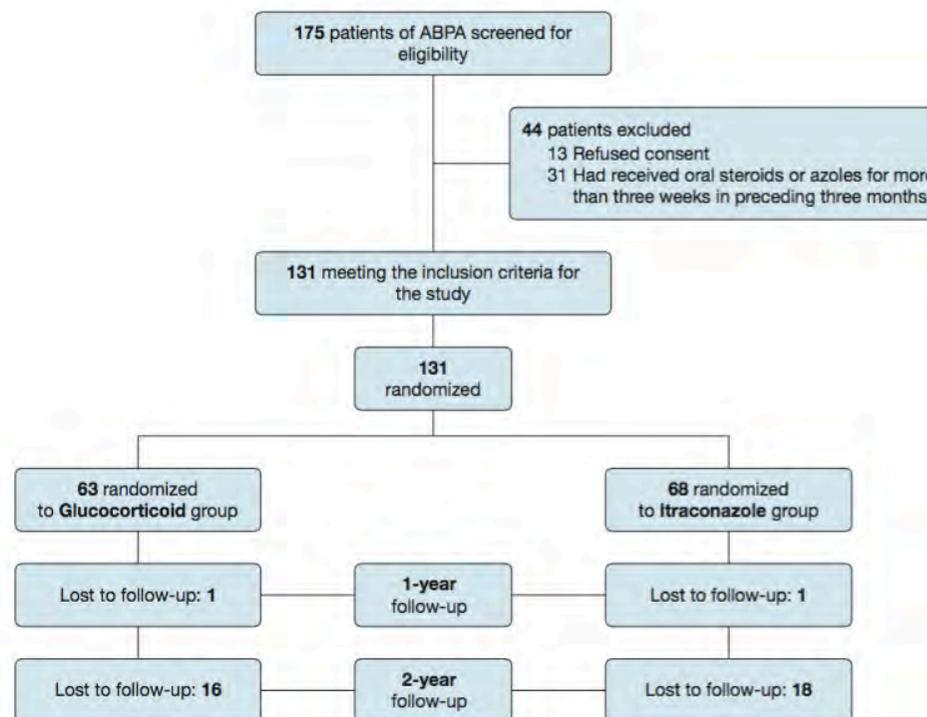
PATTERSON CHEST 2014

| Syndrome | Therapy | Dose | Comments |
|----------|------------------------------|-------------------------------------|---|
| ABPA | Corticosteroids (prednisone) | 0.5-0.75 mg/kg/d for 2-4 wk | Taper as patient responds; follow total serum IgE levels, which fall with treatment |
| | Itraconazole po | 200 mg bid × at least 16 wk | Monitor serum levels |
| | Voriconazole po | 150-300 mg bid × 6 mo | Dose based on serum levels; consider if itraconazole failure or intolerance |
| | Omalizumab sq | Based on total IgE level and weight | Case reports suggest benefit |

ITRACONAZOLE SEUL *VERSUS* PREDNISOLONE SEUL

A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma

Ritesh Agarwal, MD, DM; Sahajal Dhooria, MD, DM; Inderpaul Singh Sehgal, MD, DM; Ashutosh N. Aggarwal, Mandeep Garg, MD; Biman Saikia, MD; Digambar Behera, MD; and Arunaloke Chakrabarti, MD



Agarwal R Chest 2018; 153(3):656-664

ITRACONAZOLE SEUL *VERSUS* PREDNISOLONE SEUL

A Randomized Trial of Itraconazole vs Prednisolone in Acute-Stage Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Complicating Asthma

Ritesh Agarwal, MD, DM; Sahajal Dhooria, MD, DM; Inderpaul Singh Sehgal, MD, DM; Ashutosh N. Ag; Mandeep Garg, MD; Biman Saikia, MD; Digambar Behera, MD; and Arunaloke Chakrabarti, MD

- Les corticoïdes sont plus efficaces que l'ITR en monothérapie dans les ABPA au stade aigu
- Malgré un taux de réussite plus faible, l'ITR est efficace chez environ 88 % des patients atteints d'ABPA.
- Pas de profil spécifique des non-répondeurs à l'ITR

Agarwal R Chest 2018; 153(3):656-664

TABLE 2] Outcomes of Study Subjects Treated With Prednisolone or Itraconazole (N = 131)

| Outcome | Prednisolone Group (n = 63) | Itraconazole Group (n = 68) | Estimated Difference (95% CI) | P Value |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------|
| Primary outcomes | | | | |
| Subjects with response following 6 wk of treatment ^a | 63 (100%) | 60 (88.2%) | -11.8 (-21.5 to -3.7) | .007 |
| Subjects with response following 3 mo of treatment | 63 (100%) | 60 (100%) | 0 (-0.06 to 0.06) | ... |
| Complete remission following 3 mo of stopping treatment | 60 (95.2%) | 59 (98.3%) | -0.03 (-0.05 to 0.12) | .39 |
| Complete remission following 6 mo of stopping treatment | 58 (92.1%) | 59 (98.3%) | 0.05 (-0.05 to 0.14) | .13 |
| Percentage decline in IgE following 6 wk of treatment (n = 123) | 54.5 (48.9-60.1) | 51.8 (42.9-60.8) | -2.7 (-7.6 to 13.4) | .87 |
| Percentage decline in IgE following 3 mo of treatment (n = 123) | 66.9 (62.0-71.8) | 65.6 (59.1-72.1) | -1.3 (-6.7 to 9.3) | .80 |
| No. of subjects experiencing exacerbation following 1 y of treatment (n = 123) | 6 (9.5%) | 7 (11.7%) | -2.1 (-13.8 to 9.2) | .93 |
| No. of subjects experiencing exacerbation following 2 y of treatment (n = 123) | 14 (22.2%) | 17 (28.3%) | -6.1 (-21.3 to 9.2) | .44 |
| Secondary outcomes | | | | |
| Time to first exacerbation (n = 123) | 437 (307-567) | 442 (369-521) | 8 (-76 to 61) | .91 |
| Difference in FEV ₁ following 6 wk of treatment (n = 123) | 0.33 (0.26-0.41) | 0.30 (0.22-0.37) | 0.03 (-0.07 to 0.13) | .20 |
| Difference in FVC following 6 wk of treatment (n = 123) | 0.37 (0.19-0.54) | 0.37 (0.26-0.49) | 0.08 (-0.06 to 0.22) | .42 |
| Subjects with exacerbation following 6 mo of treatment | 6 (9.5%) | 6 (10.0%) | 0.01 (-0.11 to 0.12) | .93 |
| Total No. of ABPA exacerbations | 0.57 (0.32-0.82) | 0.83 (0.48-1.18) | -0.26 (-0.69 to 0.17) | .32 |
| Total No. of asthma exacerbations | 0.48 (0.28-0.67) | 0.62 (0.36-0.87) | -0.14 (-0.46 to 0.18) | .45 |

ITRACONAZOLE SEUL *VERSUS* PREDNISOLONE SEUL

TABLE 3] Adverse Reactions Noted in Study Subjects Treated With Prednisolone or Itraconazole (n = 123)

| Adverse Reaction | Prednisolone Group (n = 63) | Itraconazole Group (n = 60) ^a | Estimated Difference (95% CI) | P Value |
|---|--------------------------------|---|----------------------------------|---------|
| Discontinuation of study drug | 0 | 0 | ... | ... |
| Cushingoid habitus | 52 (82.5%) | 0 | 82.5 (69.9 to 89.9) | .0001 |
| Hypertension | 0 | 0 | ... | ... |
| Hyperglycemia | 2 (3.2%) | 0 | 3.2 (-3.3 to 10.9) | .50 |
| Hypertrichosis | 12 (19.1%) | 0 | 19.1 (9.2 to 30.4) | .002 |
| Acne | 11 (17.5%) | 0 | 17.5 (7.9 to 28.6) | .002 |
| Striae | 8 (12.7%) | 0 | 12.7 (4.1 to 23.1) | .003 |
| Weight gain (> 10% of baseline) at 6 wk | 37 (58.7%) | 2 (3.3%) | 55.4 (40.7 to 66.9) | .0001 |
| Mood changes | 3 (4.8%) | 0 | 4.8 (-2.0 to 13.1) | .24 |
| Fatigue | 3 (4.8%) | 8 (13.3%) | -8.6 (-19.9 to 1.9) | .26 |
| Liver function test abnormalities | 0 | 9 (15%) | -15 (-26.1 to -6.0) | .001 |
| Nausea | 0 | 2 (3.3%) | -3.3 (-11.4 to 2.9) | .24 |

^aThe outcomes have been analyzed following exclusion of the eight subjects who failed to exhibit a response after 6 weeks of treatment.

THOMAS : SUITE DU PARCOURS

| Date | 09/2014 | 12/2014 | 12/2015 |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| IgE totales | 28,1 | 31,8 | 560 |
| m3 | <0,1 | <0,1 | 6,01 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 17,0 | 17,0 | 10,3 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 3 ? | 0 |
| PNE /mm3 | 200 | 500 | 600 |
| Prick AF | 0 mm | 0 mm | 3 mm |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | Candida A | AF | AF |
| VEMS | 98% | 96% | 93% |

Novembre 2016 : inondations majeures

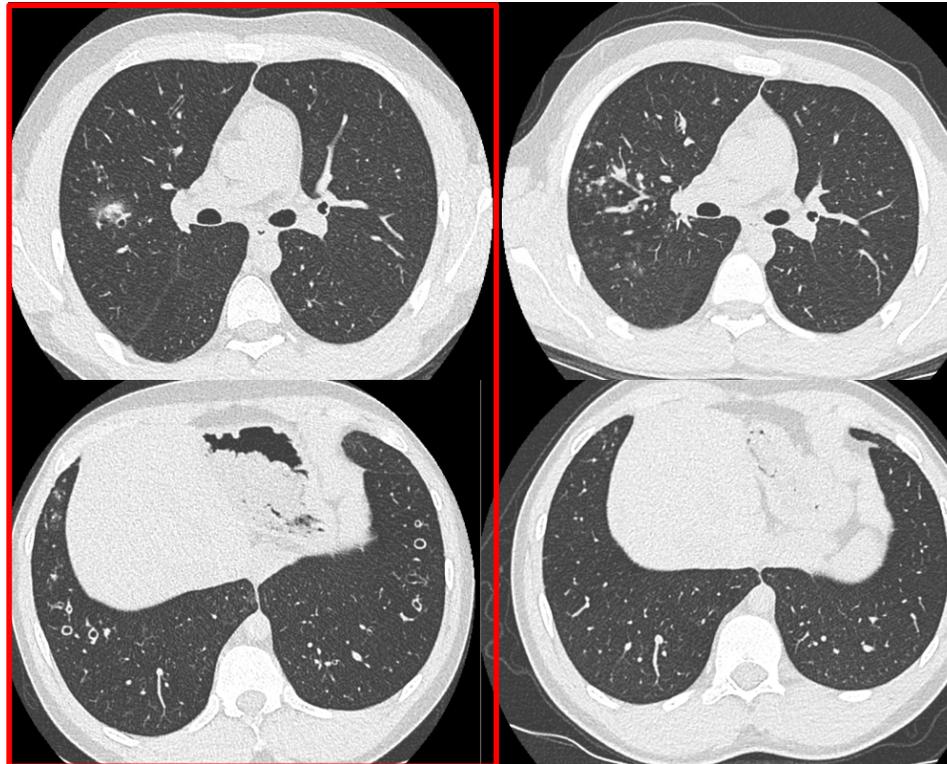
En décembre 2015, le patient ne veut pas débiter un traitement par corticothérapie orale.

Il introduit uniquement une association fixe par fluticasone et salmétérol à forte dose

EVOLUTION DE L'IMAGERIE

12/ 2016

12/ 2015



Selon les recommandations de l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) : faire un antifongogramme testant la sensibilité aux azolés avant de traiter *A. fumigatus*

- **Méthode de référence**
 - Culture sur géloses spécifiques (CLSI, EUCAST)
 - Difficile, long
 - Seuils établis (critères épidémiologiques)
- **Bandelettes E test**
 - Commercialisé
 - Facile d'utilisation
 - Absence de valeur limite de CMI
- **PCR spécifiques**
 - mutations du gène *cyp 51A* d'*A. fumigatus*
 - Non largement diffusé
 - Ne détecte que les mutations connues

E test
Posaconazole



Voriconazole

Itraconazole

THOMAS : SUIVI BIOLOGIQUE ET MICROBIOLOGIQUE

| Date | 12/2015 | 12/2016 | 01/2017 |
|-------------------------------|---------|---------|----------|
| IgE totales | 560 | 3378 | 2716 |
| m3 | 6,01 | 31,0 | 30,5 |
| Sérologie AF ELISA kU/l | 10,3 | 15,4 | 15,9 |
| Sérologie (Arc) | 0 | 0 | 0 |
| PNE /mm3 | 600 | 400 | 1100 |
| Prick AF | 3 mm | 6 mm | |
| ECBC | SASM | SASM | SASM |
| Mycologie | AF | AF | A Flavus |
| VEMS | 93% | 68% | 89% |

Traitement par Corticoïdes oraux 0,5 mg/kg, fluticasone et salmétérol

A 1 mois, amélioration clinique et EFR mais mauvaise tolérance des corticoïdes.

Introduction de l'itraconazole 400 mg/j et baisse de la CO en 3 mois.

A 3 semaines d'arrêt de la CO : appel pour œdème diffus, asthénie, hématomes spontanés.

Quiz



Avec quels traitements l'effet inhibiteur enzymatique de l'itraconazole est-il majeur ?

- 1.Prednisolone
- 2.Methylprednisolone
- 3.Budésonide
- 4.Fluticasone
- 5.Salbutamol

Quiz



Avec quels traitements l'effet inhibiteur enzymatique de l'itraconazole est-il majeur ?

1. Prednisolone
2. Methylprednisolone
3. Budésonide
4. Fluticasone
5. Salbutamol

ACTIONS SUR LES CYTOCHROMES P450

- **CYP3A4** : 30% et 50% du contenu hépatique en CYP450, présent au niveau intestinal
- Environ 50% des médicaments métabolisés le sont notamment par l'intermédiaire du CYP3A4
- L'itraconazole augmente les concentrations de **méthylprednisolone** mais n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la **prednisolone** avec une suppression accrue de la **sécrétion endogène de cortisol**

| CYP | Principes actifs (substrats) | Inhibiteurs |
|------|--|--|
| 2C19 | <ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne* • diazépam | <ul style="list-style-type: none"> • voriconazole • ticlopidine |
| 3A4 | <ul style="list-style-type: none"> • rivaroxaban, apixaban • inhibiteurs de la tyrosine kynase • pimozide • immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) • IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) • ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> • amiodarone, disopyramide • midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone • simvastatine, atorvastatine • vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide | <ul style="list-style-type: none"> • inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir • cobicistat • antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) • macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine) • amiodarone • diltiazem, vérapamil • pamplemousse (jus ou fruit) |



Original Article

Itraconazole and inhaled fluticasone causing hypothalamic–pituitary–adrenal axis suppression in adults with cystic fibrosis

Francis J. Gilchrist*, Katrina J. Cox, Rachel Rowe, Alex Horsley, A. Kevin Webb, Andrew M. Jones, Rowland J. Bright-Thomas

Summary of patients' age, daily dose of ICS, itraconazole levels and synacthen test results.

| | Age | Fluticasone dose (mcg/day) | Itraconazole level (mg/L) | Synacthen test result (nmol/L) | | |
|-----------------------------|------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------|---------------|
| | | | | Basal cortisol | Peak cortisol | Cortisol rise |
| ICS and itraconazole (n=12) | 25.8 (18.6–44.7) | 500 (500–1000) | 5.5 (1.7–14.7) | 219 (22–508) | 404 (59–706) | 179 (37–240) |
| ICS alone (n=12) | 29.8 (18.5–43.5) | 1000 (500–1000) | N/A | 348 (41–738) | 672 (432–1178) | 368 (210–539) |
| p value | 0.33 | 0.10 | | 0.02 | <0.001 | <0.001 |

All results are given as median (range). ICS: inhaled corticosteroid, N/A: not applicable. p values are generated using the Mann Whitney *U* Test.

Tous les patients sous ITR et fluticasone en inhalation ont un tests au synacthène anormal et 83 % ont présenté une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Quiz



Quelle place pour les autres azolés ?



EFFETS SECONDAIRES DES AZOLÉS

- **L'itraconazole :**
 - troubles gastro-intestinaux, une insuffisance cardiaque congestive, éruptions cutanées et cytolyse
- **Le voriconazole :**
 - changements transitoires de la vision, des hallucinations visuelles et une photosensibilité
 - à long terme : la périostite et le carcinome épidermoïde sont préoccupants.
- **Le posaconazole :**
 - troubles gastro-intestinaux selon la formulation
- **La nébulisation de l'amphotéricine B** provoque toux et bronchospasme pendant l'inhalation
- **L'isavuconazole :**
 - bien toléré

VORICONAZOLE ET POSACONAZOLE DANS L'ABPA ET ASF

- Revue rétrospective des patients asthmatiques adultes atteints d'ABPA ou de SAFS recevant du voriconazole ou du posaconazole.
 - 25 patients, ABPA (n = 20) ou SAFS (n = 5), 10 hommes, âge médian = 58 ans.
 - Tous les patients avaient échoué au traitement par l'itraconazole (n = 14) ou avaient présenté des EI (n = 11).
- 24 avec du voriconazole et 9 avec du posaconazole.
 - 75 % ont été sevrés des CO dont 12 dans les 3 mois
 - Amélioration de la gravité de l'asthme chez 38%
 - 26% d'EI pour Voriconazole avec arrêt de traitement ; 0% sous posaconazole
 - 57% de rechute
- Options thérapeutiques de rechange ????

Chishimba L Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. J Asthma. 2012 May;49(4):423-33.

ISAVUCONAZOLE ET ABPA : I CAS CLINIQUE

- Femme de 56 ans ABPA sous corticoïdes
 - Rash sous itraconazole
 - Relais par voriconazole arrêté le voriconazole en raison d'une augmentation asymptomatique des transaminases à 247 IU/L.
- Isavuconazole 200 mg 3×/j pendant 2 j puis 200 mg/j
- Impact :
 - o Amélioration des symptômes
 - o Amélioration du VEMS et de la CVF
 - o Réduction des IgE totales
 - o Réduction des corticostéroïdes inhalés après sevrage des corticoïdes oraux
- Effets secondaires : Diarrhées



Quiz



Quelle place donneriez vous à l'amphotéricine B inhalée ?

- 1.En première intention seule
- 2.En première intention associée aux CO pour limiter les effets secondaires des azolés
- 3.En cas d'échec des azolés
- 4.En traitement d'entretien pour limiter les récurrences
- 5.En cas de récurrence de l'ABPA
- 6.Aucune place actuellement

Quiz



Quelle place donneriez vous à l'amphotéricine B inhalée ?

- 1.En première intention seule
- 2.En première intention associée aux CO pour limiter les effets secondaires des azolés
- 3.En cas d'échec des azolés
- 4.En traitement d'entretien pour limiter les récurrences
- 5.En cas de récurrence de l'ABPA
- 6.Aucune place actuellement

Intérêt du traitement par Ambisome nébulisée

- atteindre des **concentrations in situ élevées**,
- **diminuer les toxicités et les interactions** médicamenteuses,
- obtenir une meilleure éradication du champignon en **limitant le risque d'émergence de souches résistantes aux azolés**,
- diminuer la **fréquence des exacerbations** et améliorer la qualité de vie des patients,
- **diminuer** le recours à **la corticothérapie**.

AMBISOME NEBULISÉE COMME TRAITEMENT (HORS MUCOVISCIDOSE)

Etude randomisée 12 versus 9 adultes

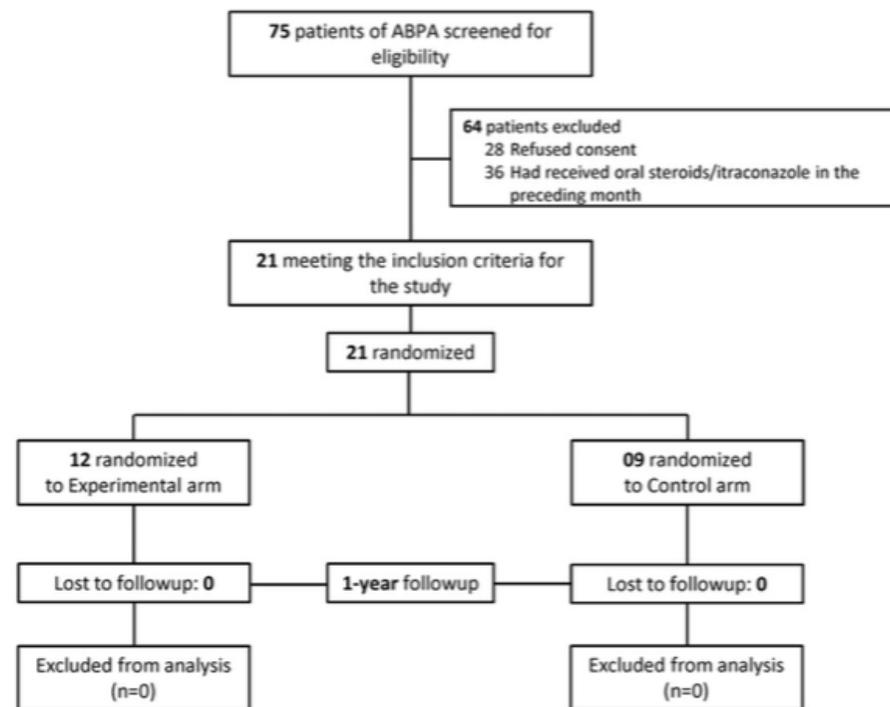
ABPA compliquant un asthme

- 2 exacerbations dans l'année
- Traitement initial par 4 mois de CO et 6 mois d'ITRACONAZOLE

Objectif : efficacité et sécurité de AMB dans la prévention des exacerbations d'ABPA

AMBI 0 mg X 2/j 3 fois par semaine

2 bras : Formoterol/budésônide



Ram B J Asthma, 2016; 53(5): 517-524

AMBISOME NEBULISÉE COMME TRAITEMENT (HORS MUCOVISCIDOSE)

Etude randomisée 12 versus 9 adultes

ABPA compliquant un asthme

- 2 exacerbations dans l'année
- Traitement initial par 4 mois de CO et 6 mois d'ITRACONAZOLE

Objectif : efficacité et sécurité de AMB dans la prévention des exacerbations d'ABPA

AMBI 0 mg X 2/j 3 fois par semaine

2 bras : Formoterol/budésônide

Ram *B J Asthma*, 2016; 53(5): 517–524

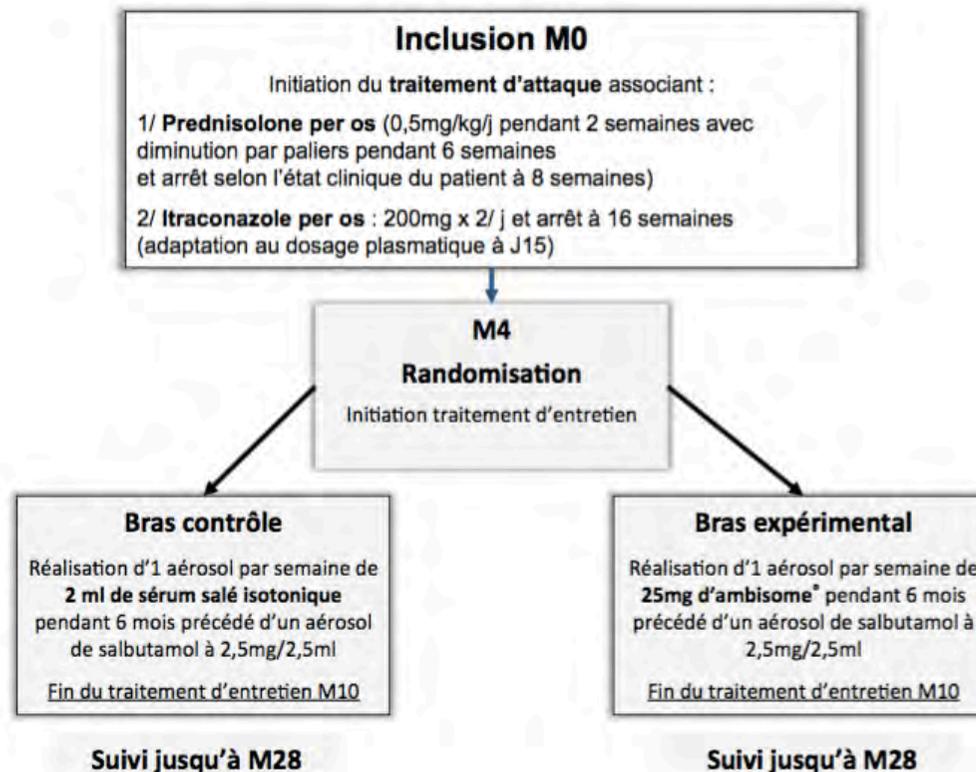
| | Experimental arm (n = 12) | Control arm (n = 9) | p value |
|---|---------------------------|---------------------|---------|
| Primary outcomes | | | |
| Time-to-first exacerbation, in days | 351 (351–351) | 170.3 (85.9–254.8) | 0.126 |
| Secondary outcomes | | | |
| No. of patients with exacerbations at 12 months | 1 (8.3%) | 6 (66.7%) | 0.019 |
| ACQ7 | | | |
| Baseline | 2.5 (1.27–3.73) | 3.78 (1.42–6.14) | 0.862 |
| Twelve months | 3.4 (1.26–5.54) | 4 (0.38–7.62) | |
| FEV1 values | | | |
| Baseline | 80.1 (68.9–91.3) | 70.7 (52.3–89.1) | 0.291 |
| Twelve months | 76.3 (58.8–93.9) | 63.9 (26.9–100.9) | |
| Adverse effects | | | |
| Immediate bronchospasm | 3 (25%) | – | 0.114 |
| Bad after taste | 4 (33.3%) | – | 0.052 |
| Nausea | 4 (33.3%) | 2 (22.2%) | 0.419 |

All outcomes are based on an intention-to-treat analysis. All values are presented as n % (95% confidence intervals) or mean (95% confidence intervals), unless otherwise stated.

FEV1, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity

- ✓ Possible prévention des exacerbations
- ✓ Formulations lipidiques de l'AMB à privilégier avec une rétention pulmonaire plus longue et aucun effet sur le surfactant

ESSAI FRANÇAIS MULTICENTRIQUE NEBULAMB



Quiz



Avant d'envisager un antifongique, la prise en charge thérapeutique devait-elle proposer une enquête environnementale car l'apparition du tableau clinique correspond au changement d'environnement ?

1- OUI

2- NON

ENQUÊTE ENVIRONNEMENTALE

- Enquête environnementale

| | |
|--|---|
| | Rien à relever |
| | Quelques points à améliorer (voir recommandations) |
| | Situation incorrecte à changer (voir recommandations) |
| | Non applicable |

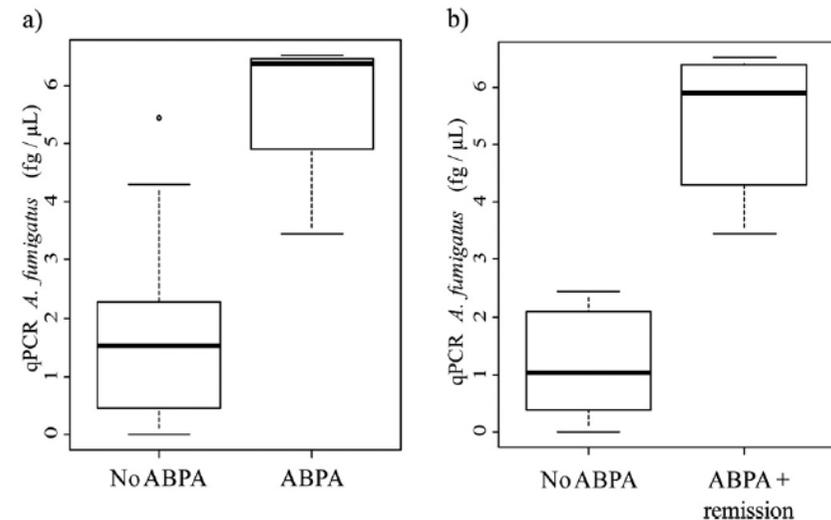
| | Pièce à vivre (studio) | SDB |
|--------------------------|------------------------|-----|
| Température | | |
| Hygrométrie | | |
| Ventilation/VMC | | |
| Fenêtre | | |
| Humidité/moisissures | | |
| Allergènes | | |
| COV | | |
| Bougies/encens | | |
| Meubles émissifs (neufs) | | |
| Encombrement | | |
| Appareils émettant CO | | |



PLACE DE LA PRÉVENTION ENVIRONNEMENTALE ?

- Etude de 16 patients atteints de mucoviscidose :
 - 4 ABPA, 7 sensibilisés à AF, 5 contrôles
- L'environnement intérieur est plus riche en AF pour les patients ABPA

Contrôler l'environnement aiderait-il à réduire le risque aspergillaire ?





PLACE DE LA PREVENTION ENVIRONNEMENTALE ?

- Etude cas-contrôle pédiatrique de 13 colonisés chronique à AF versus 13 AF –
 - Présence d'AF plus fréquent si jardin, animaux, habitat de moins de 20 ans
 - Les souches d'AF de l'environnement intérieur \neq de celles des expectorations

Contrôler l'environnement aiderait-il à réduire le risque aspergillaire ?

Où sont les autres sources de colonisation ?

Diagnostic d'ABPA

Corticothérapie orale en schéma de décroissance basée sur l'évolution clinique, fonctionnelle et du taux d'IgE

Si échec ou intolérance

Antifongiques
« curatifs »

ITR >>> VRZ > PZC > ISO

Biothérapies dans
l'asthme

Avantages :

- La colonisation par AF est +/- associée à un déclin des EFR et un risque accru d'exacerbations dans certains cas.
- Rôle bénéfique des azolés pour réduire la CO
- Médicaments oraux
- Peuvent éradiquer *A. fumigatus*.

Inconvénients:

- Peu d'essais contrôlés randomisés
- Intéractions fréquentes
- Effets indésirables importants
- Difficulté de monitoring des concentrations sériques et Absorption variable
- Risque à long terme (cancers cutanés)
- Insuffisance surrénalienne liée à une augmentation des concentrations sériques de stéroïdes
- Risque d'émergence des résistances aux azoles d'*A. fumigatus*.

Antifongiques dans la
prévention des récives de
poussées d'ABPA ?

ABPA :

Quelle place et quel antifongique pour quel patient ? (*Asthme, BPCO, DDB, ...*)

Dr Sylvie LEROY
CHU de Nice – Université de Nice Sophia-Antipolis

GREPI
23 Novembre 2018

