

Actualités thérapeutiques des aspergilloses

Stéphane Bretagne

Hôpital Henri Mondor, Université Paris 12

Centre National de Référence Mycologie et
Antifongiques



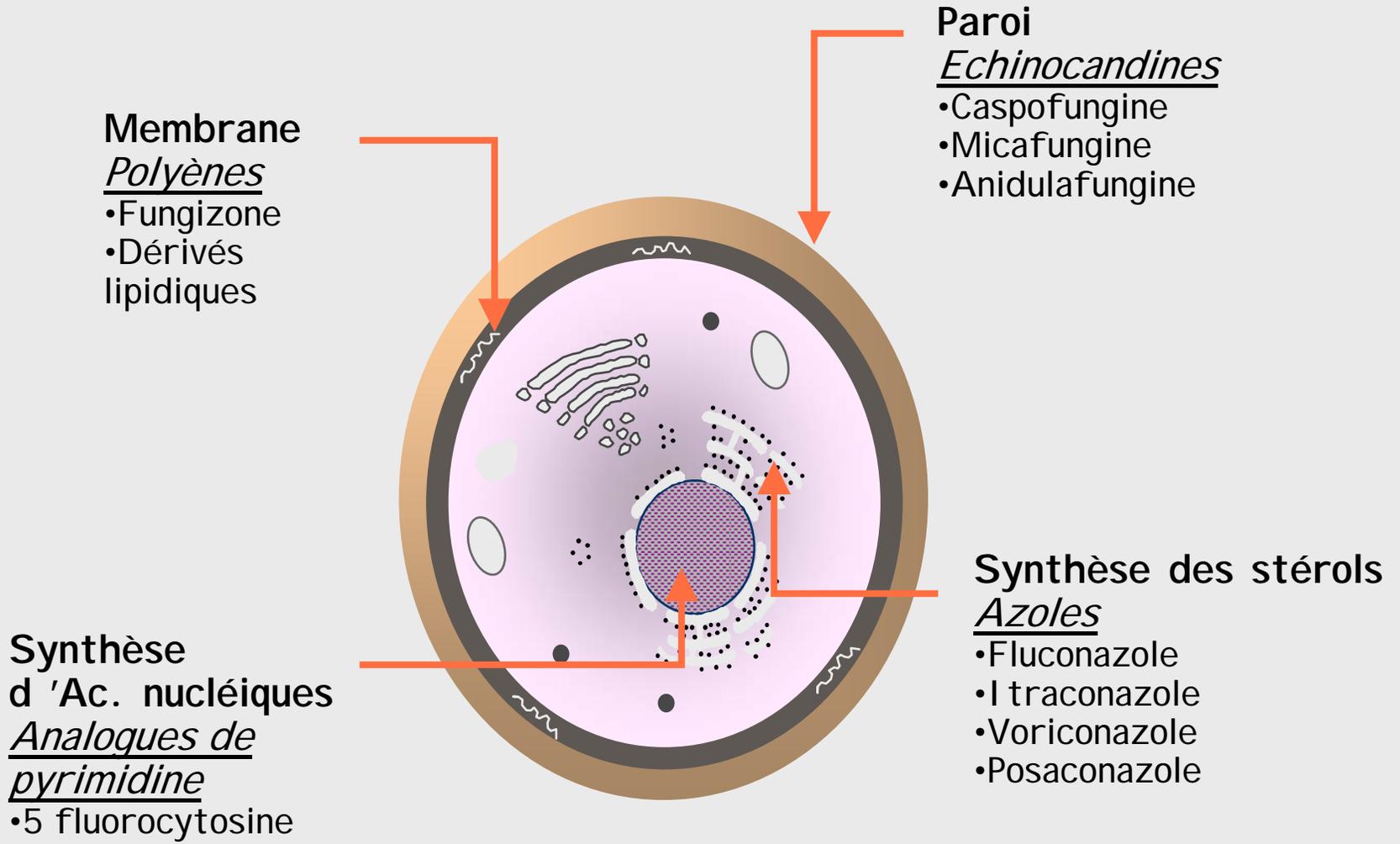
UNIVERSITÉ
PARIS 12
VAL DE
MARNE



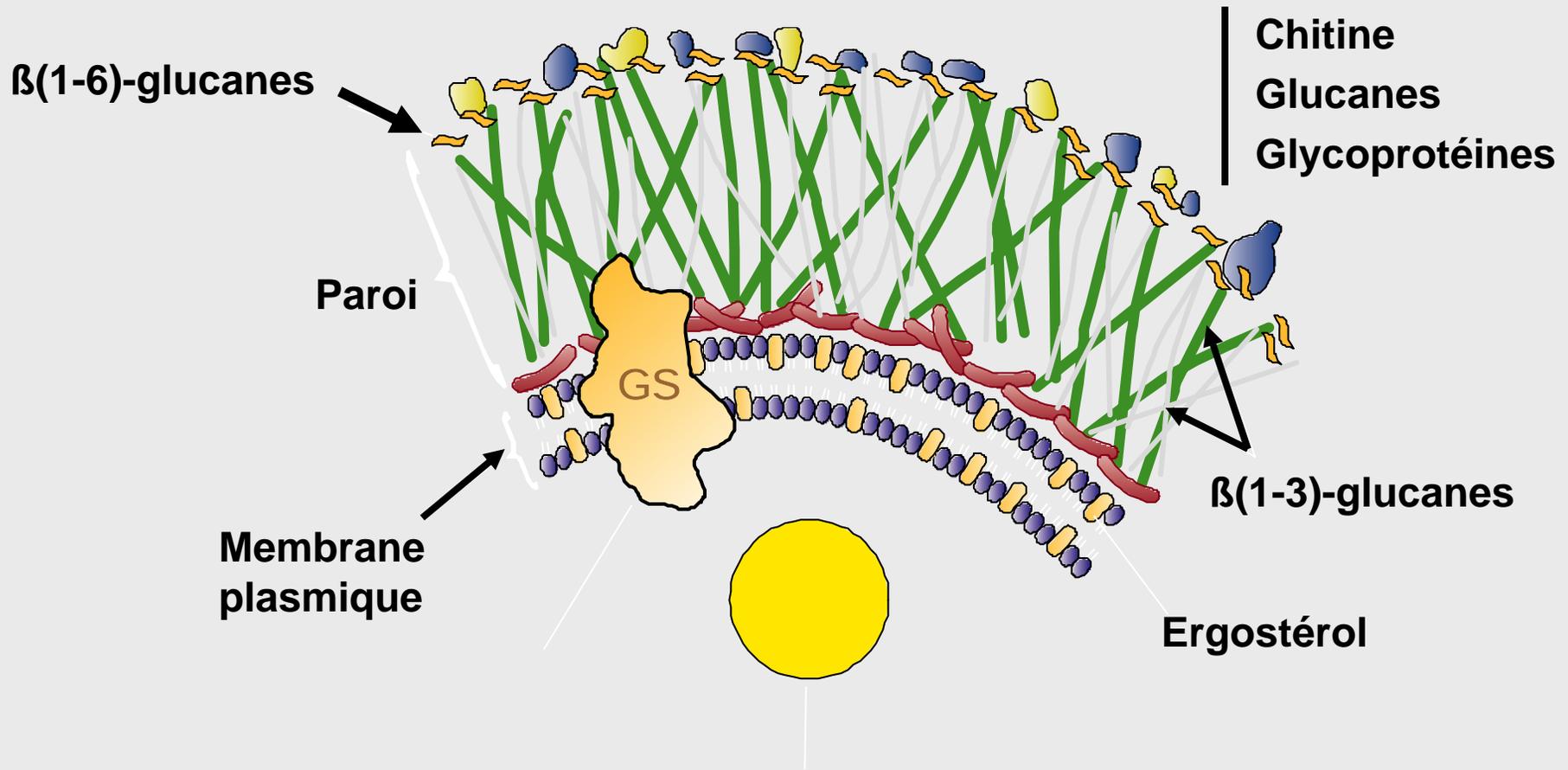
INSTITUT PASTEUR

Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse, 25 avril 2009, Tunis

Mécanismes d'action des antifongiques



Structure de la paroi fongique



Développement des antifongiques

- Pathologies opportunistes
- De plus en plus de patients « à risque »
- Multiplicité des germes
 - Levures
 - Fluco-S
 - Fluco-R
 - Chp filamenteux
 - Aspergillus
 - Zygomycètes



Abondance de nouvelles molécules?

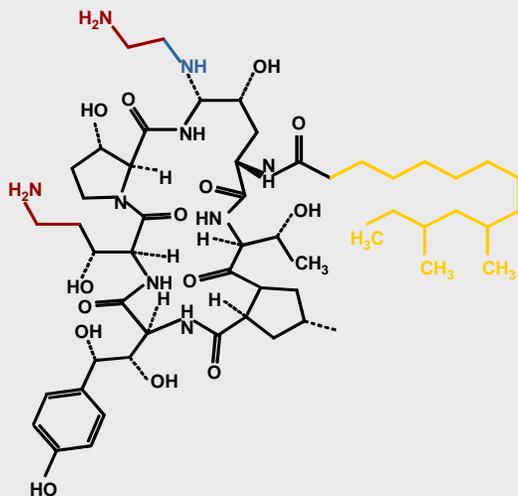
- **Nouvelles drogues dans des classes connues**
 - Échinocandines
 - Azolés
- **Anciennes drogues**
 - Nouvelles voies d'administration
 - Associations
- **Nouvelles classes d'antifongiques**
 - Phase 1
 - Recherche d'amont



Echinocandines

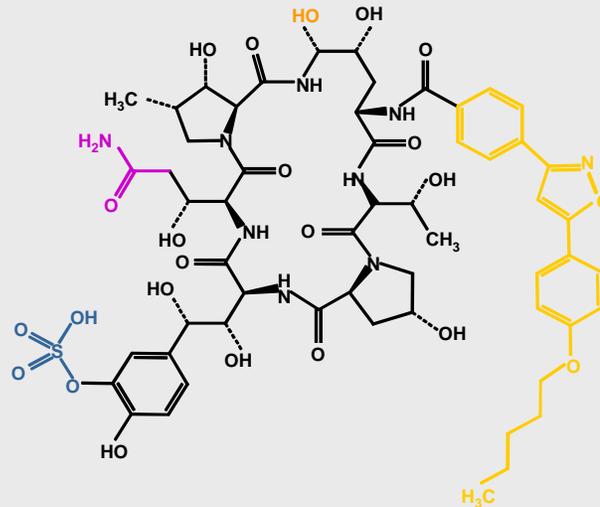
Caspofungin

Glarea lozoyensis



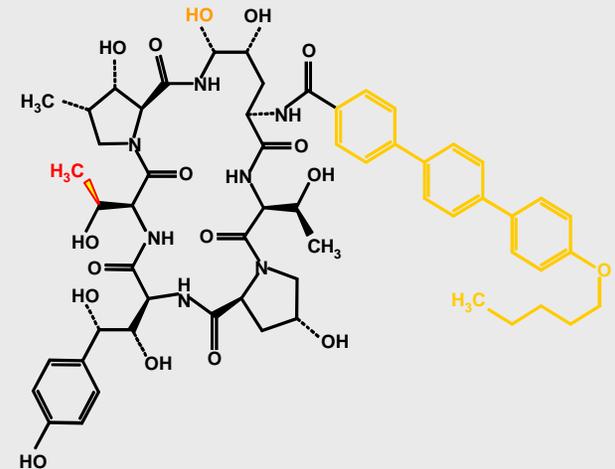
Micafungin

Coleophoma empetri



Anidulafungin

Aspergillus nidulans



- Chaines latérales -> lipophilie, solubilité, activité, toxicité

Adapted from Micafungin US Prescribing Information; Anidulafungin US Prescribing Information; Debono M, Gordee RS. *Annu Rev Microbiol.* 1994;48:471–497; Debono M, et al. *J Med Chem.* 1995;38:3271–3281.

Limites du spectre des échinocandines

Espèce	CMI-CME (µg/ml)		
	Ani	Caspo	Mica
Levures basidiomycètes			
<i>Crypto. neoformans</i> ¹⁻⁵	>8	>8	>8
<i>Trichosporon spp.</i> ^{2,4,6}	>8	>8	>8
Filamenteux			
<i>Fusarium spp.</i> ^{7,8,9,10}	>8*	>8	>8*
Zygomycetes ^{7,9,10}	>8*	>8	>8*

* CMI (50 % inhibition)

Aucune activité *in vitro* des échinocandines

¹ Bartizal K. AAC 1997 ; 41 : 2326-32. ² Espinel-Ingroff A. JCM 1998 ; 36 : 2950-6. ³ Krishnaro TV. AAC 1997 ; 41 : 1957-60. ⁴ Tawara S. AAC 2000 ; 44 : 57-62. ⁵ Zhanel G. AAC 1997 ; 41 : 863-5. ⁶ Uzun O. AAC 1997 ; 41 : 1156-7. ⁷ Arikan S. AAC 2001 ; 45 : 327-30. ⁸ Diekema DJ. JCM 2003 ; 41 : 3623-6. ⁹ Espinel-Ingroff A. JCM 1998 ; 36 : 2950-6. ¹⁰ Isham N. JCM 2006 ; 44 : 4342-4.

Activité in vitro sur *Aspergillus* spp.

	n	CMI-CME ($\mu\text{g/ml}$)*		
		Ani	Caspo	Mica
<i>A. fumigatus</i> ¹	256	ND	0,015-2	ND
<i>A. fumigatus</i> ²	12	0,004-0,12	0,06-0,12	ND
<i>A. fumigatus</i> ³	29	ND	ND	0,008-0,03

* Dilutions testées (critère) : 0,008-8¹ (CME), 0.008-64⁴ (CMI); 0,001-2 (Ani) et 0,008-8 (caspo)² (CMI)

Bonne activité sur les principales espèces d'*Aspergillus* spp.
Activité similaire pour les espèces *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*^{1,2,3,4}
Pas d'études comparatives des trois échinocandines sur *A. fumigatus*

¹ Diekema DJ. *JCM* 2003 ; 41 : 3623-6. ² Pfaller MA. *DMID* 1998 ; 30 : 251-5. ³ Tawara SF. *AAC* 2000 ; 44 : 57-62. ⁴ Oakley KL. *AAC* 1998 ; 42 : 2726-30.

Pharmacocinétique

- Pas de voie orale (absorption <10%)
- Importantes différences de la concentration libre moyenne dans le plasma
- L'effet antifongique de la caspofungine est moins fortement inhibé par le sérum que celui des deux autres échinocandines
- Pas de dégradation hépatique pour l'anidulafungine
- Elimination urinaire (41%) pour la caspofungine
- Liaison aux protéines 99%, 97% pour la caspofungine
- Interactions médicamenteuses
 - Cyclosporine: caspofungine
 - Tacrolimus: caspofungine
 - Sirolimus: micafungine

Stone. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 739-45

Hebert MF. *J Clin Pharmacol*. 2005 ; 45 : 1145-52 et 45 : 1018-24

Dowell JA. *J Clin Pharmacol*. 2007 ; 47 : 461-70

Paderu P. *Antimicrob Agents Chemother* 2007 ; 51 : 2253-6 et 2004 ; 48 : 3845-9.

Dodds Ashley ES, et al. *Clin Infect Dis*. 2006;43:S28-S39.

Echinocandines: Indications chez l'adulte et doses

	Caspofungin ^a	Micafungin*	Anidulafungin
Candidoses Invasives et candidémies	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien	100 mg/j	200 mg charge; 100 mg /j <i>Patients neutropéniques insuffisants dans les études. Non évalué pour C. krusei</i>
Traitement empirique dans les Infections fongiques présumées chez le patient neutropénique fébrile	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien		
Traitement des Aspergilloses Invasives chez les patients réfractaires ou intolérants aux trt standard (ex, amphotericine B, formulations lipidiques de amphotericine B, et/ou itraconazole)	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien		
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez HSCT patients		50 mg/j	

* Note EMEA: La prescription de la micafungine doit prendre en compte le bénéfice/risque en raison des risques potentiels de tumeurs hépatiques et s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques.

^aDosage adjustment to 35 mg QD after 70 mg LD recommended for moderate hepatic insufficiency.

^bNot studied in endocarditis, osteomyelitis, and meningitis due to *Candida*.

Adapted from Caspofungin Prescribing Information; Micafungin Prescribing Information; Anidulafungin Prescribing Information;

Aminocandin

- *Aspergillus sydowi*
- lipopeptide, voie iv
- excellente activité in vitro contre *Candida* spp. et *Aspergillus* spp.
- non métabolisé par le foie, n'est pas substrat, inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450
- Longue demie-vie :
 - rythme > une injection par jour

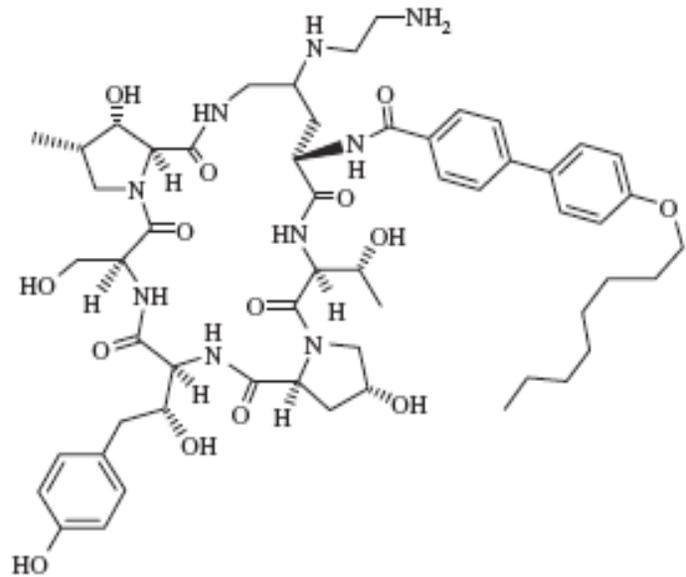


Figure 1. Chemical structure of aminocandin.

Denning DW. Lancet, 2003, 362:1142–51

Andes D, et al. Antimicrob Agents Chemother (2003) 47:1187–92

Brzankalski GE, et al, JAC, 2008, 62: 1094-1100

<http://www.indevus.com>

Aminocandine

- Phases 1/2
 - Cmax et AUC augmentent en proportion avec doses
 - Effet fongicide dose-dépendant
 - 1/2 vie: 48–58 h
 - Volume de distribution: 23.5–26.2 L
 - Activité antifongique \geq 168 h post-administration (300 mg).
- Phase 3
 - Non disponible
- Toxicité
 - Pas d'effet secondaire
 - Bonne tolérance, jusqu'à 7 fois la dose clinique attendue (<http://www.indevus.com>).

Sandage B, et al. 15ème ECCMID, Copenhagen, Denmark, 2005. P-1115
<http://www.indevus.com>

Triazoles

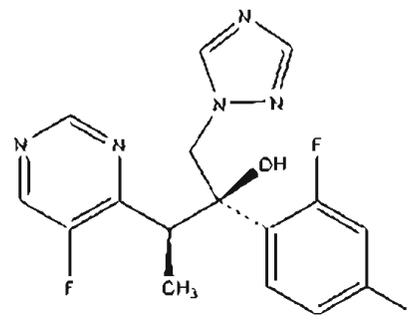
■ Triazoles

■ Voriconazole

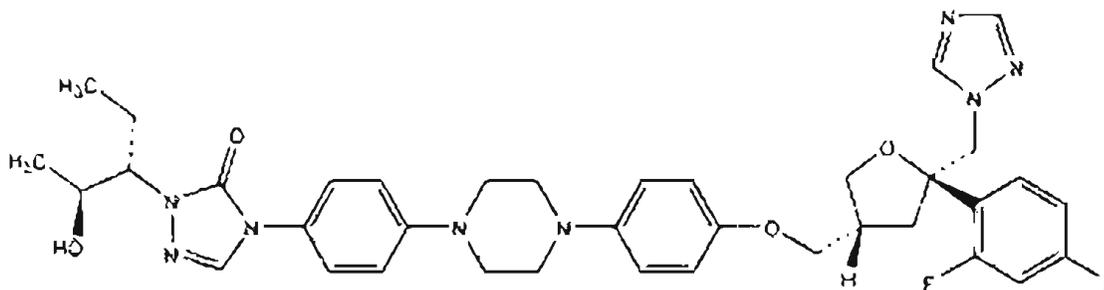
- iv, po

■ Posaconazole

- po



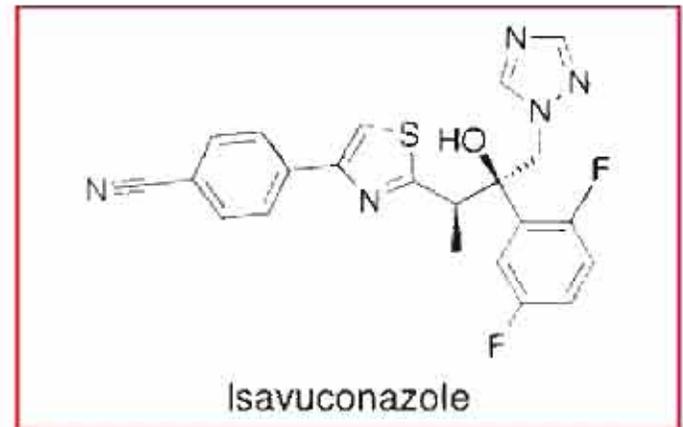
voriconazole



posaconazole

Isavuconazole

- Pro-drogue (BAL-8557: isavuconazonium) hydrosoluble
- Après iv ou po, rapide clivage en isavuconazole par des estérases plasmatiques ⇒ pas de cyclodextrine
 - BAL-4815 : isavuconazole
 - Très faible produit de clivage (BAL-8728) restant dans le sérum



Isavuconazole

- Spectre antifongique
 - *Aspergillus* spp.
 - CMI globalement plus hautes mais activité fongicide < deux dilutions comparée à itra, voriconazole et caspo.
 - *Candida* spp
 - CMI globalement plus faibles, y compris *C. glabrata* et *C. krusei* (P < 0.05)
 - Zygomycètes
 - Comparé à l'itraconazole et le voriconazole, l'isavuconazole est la seule drogue avec CMI ≤ 4 mg/L pour tous les isolats
 - Activité limitée contre *Sporothrix schenckii* (MIC 2–8 mg/L) et *Fusarium* spp.

Mouton JW, et al. Trends in Medical Mycology (TIMM), Berlin, Germany, 2005. P-021.
Breuker I, et al. ICAAC, 2005. Washington, DC, M-1621.
Warn P, et al, ISHAM, Paris, France, 2006. P-0158.
Ghannoum M, Isham N. ICAAC, Washington, DC, 2005. M-1623.

Etudes animales

- Modèle d'infection *A. flavus* chez souris neutropénique: isavuconazole po vs itra po, voriconazole po, caspofungine iv
 - Réduction de la charge fongique similaire aux autres drogues
- Fractionnement de la dose dans un modèle murin de candidose
 - effet indépendant du schéma d'administration
 - efficacité améliorée avec l'augmentation des doses
- Modèle murin *C. tropicalis* et *C. krusei*
 - Isavu = voriconazole et > fluconazole pour diminuer la charge cérébrale

Warn PA, et al. ICAAC, Washington, DC, 2005. B-48.

Warn PA, et al. J Antimicrob Chemother, 2006, 58:1198–207.

Warn PA, et al ICAAC, Washington, DC, 2005. B-47.

Te Dorsthorst D, et al. ICAAC, Washington, DC, 2004. A-1874

Majithiya J, et al, J Antimicrob Chemother, 2008, Nov 13 epub

Isavuconazole Phase 1

- Pic: 1.5–3 h après po ou 1 h après iv
- large volume de distribution
- 1/2 vie: 56–77 h (po), 76–104 h (iv)
- clairance faible (1.9–2.8 et 2.8–5.0 L/h)
- Augmentation de la dose -> AUC légèrement supérieure qu'attendue
- Faible variabilité interindividuelle (<40%) (\neq vori)

Isavuconazole: Phase 2

- Résultats similaires avec fluco dans candidose oro-pharyngée
- Bonne tolérance du produit chez des patients neutropéniques aux doses de 800 mg à J1 puis 400 mg/j pendant toute la durée de la neutropénie
- Augmentation des doses chez les sujets neutropéniques: bonne tolérance
- Globalement, moins d'interactions médicamenteuses que itra et voriconazole (rifampicine)
- Toxicité
 - Comparable aux autres azolés
 - Absence d'effets secondaires notables
 - Profile comparable au fluconazole

Viljoen JJ, et al. ICAAC, Washington, DC, 2005. LB2-32.

Schmitt-Hoffman A, et al. ISHAM, Paris, 2006. P-0319, P-0321, P-0136

Comely OA, et al, ICAAC 2008, Washington DC.

Schmitt-Hoffmann A, et al. Antimicrob Agents Chemother (2006) 50:279–85; et Antimicrob Agents Chemother (2006) 50:286–93.

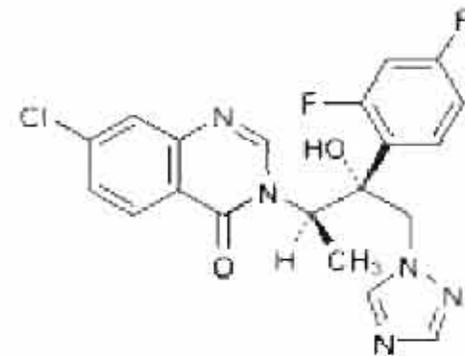
Viljoen JJ, et al. ICAAC 2005. Washington, DC, LB2-32.

Isavuconazole phase 3

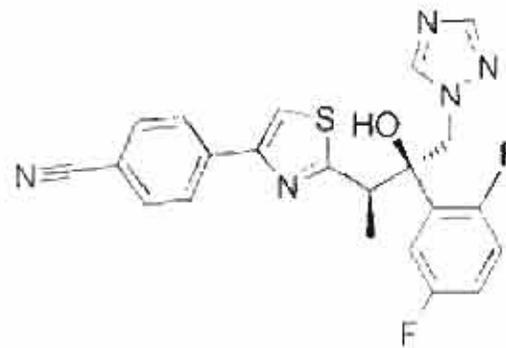
- Prophylaxie au cours des LAM
 - NCT00413439 [ClinicalTrials.gov])
 - But: tolérance, efficacité, pharmacocinétique
- Essais NCT00444366 et NCT00413218 [ClinicalTrials.gov] :
 - But: tolérance et efficacité versus caspofungine suivi par voriconazole dans les candidoses invasives
- Essai NCT00412893 [ClinicalTrials.gov]
 - But: comparer isavuconazole et voriconazole dans l'aspergillose invasive

Albaconazole

- Nouveau triazole
- Large spectre d'activité
- Bonne pharmacocinétique
- Bonne disponibilité par voie orale



Albaconazole



Isavuconazole

Albaconazole: spectre d'activité

- Actif contre la plupart des champignons filamenteux
 - *Aspergillus* spp
 - *Paecilomyces* spp
 - plus actif que l'ampho B sauf sur *Fusarium solani* et *Scytalidium* spp
- Levures
 - CMI plus faible que fluco pour *Candida* spp et cryptocoques
- Parasite
 - *Trypanosoma cruzi*

Capilla J, et al. Antimicrob Agents Chemother (2001) 45:2635–7.
Miller JL, et al. Antimicrob Agents Chemother (2004) 48:384–7.
Ortoneda M, et al. Antimicrob Agents Chemother (2004) 48:2727–9.
Urbina JA, et al. Antimicrob Agents Chemother (2000) 44:2498–502
Marcos da Matta Guedes P, et al Antimicrobial Agents Chemother, (2004) 48: 4286-92

Albaconazole: modèle animaux

- Modèle rat d'aspergillose invasive sous stéroïdes
 - résultats similaires à l'ampho B
- Modèle souris de candidose systémique
 - résultats similaires au fluco
- Modèle lapin de cryptococcose méningée
 - résultats similaires au fluco

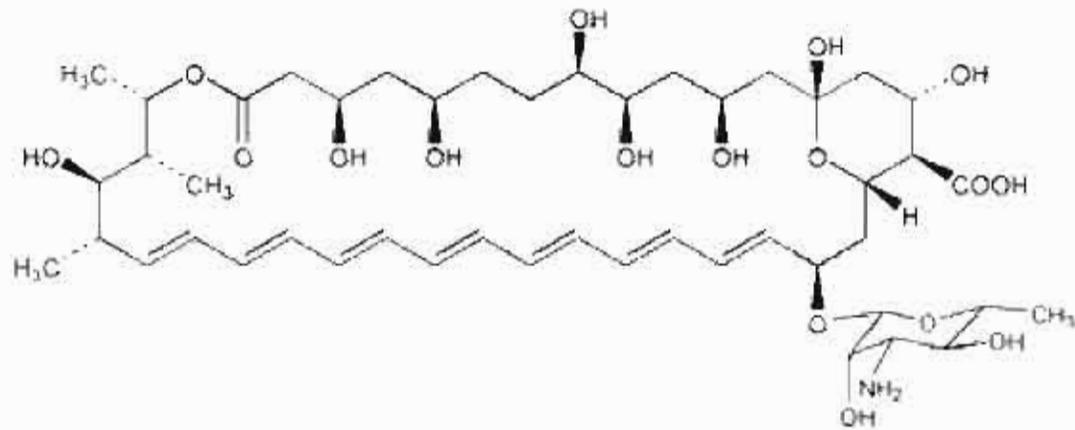
Bartroli J, et al. J Med Chem (1998) 41:1869–82.

Miller JL, et al. Antimicrob Agents Chemother (2004) 48:384–7

Albaconazole : Phases 1/2

- Absorption rapide
- Cmax et AUC proportionnelles à la dose (5 et 80 mg)
 - non linéarité à fortes doses
- Demie-vie: 30–56 h
- Albaconazole à ≥ 40 mg semble plus efficace que fluconazole à 150 mg dans candidose vaginale
- Toxicité
 - Pas d'effets secondaires sérieux
- Phase 3: NCT00730405 [ClinicalTrials.gov]
 - Efficacy and Safety Study of 4 Dose Regimens of Oral Albaconazole in Subjects With Distal Subungual Onychomycosis

Polyènes ?



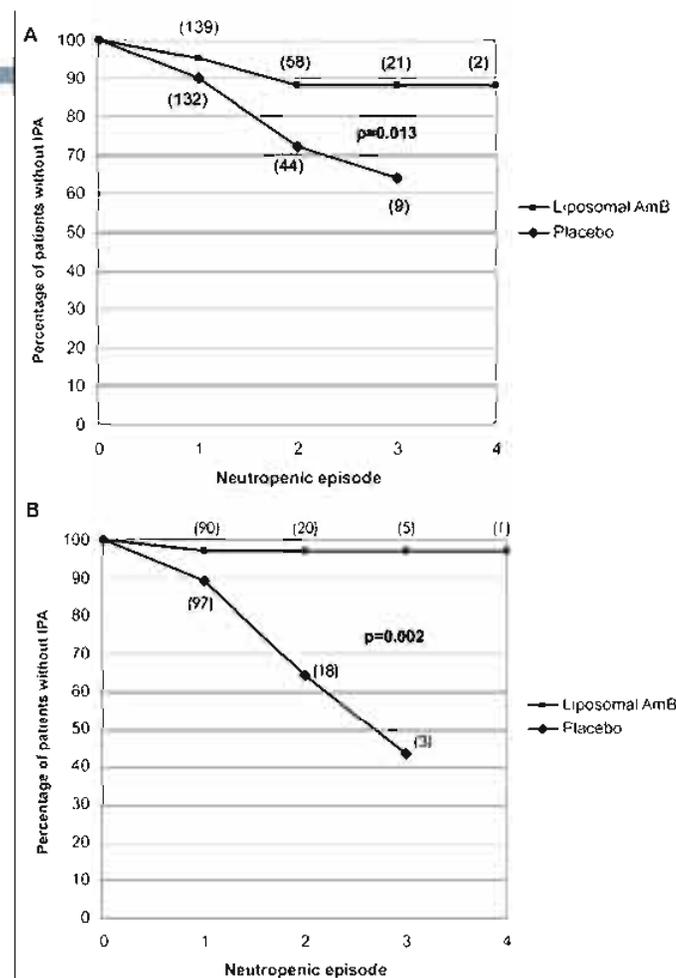
amphotericin B

Polyènes: nouvelle molécule

- nouveau macrolide heptaène (SJA-95)
- formulation liposomale
- modèle souris d'aspergilloses et cryptococcose
- même efficacité des deux formulations
- toxicité moindre de la forme liposomale

Aérosols d'amphoB liposomal

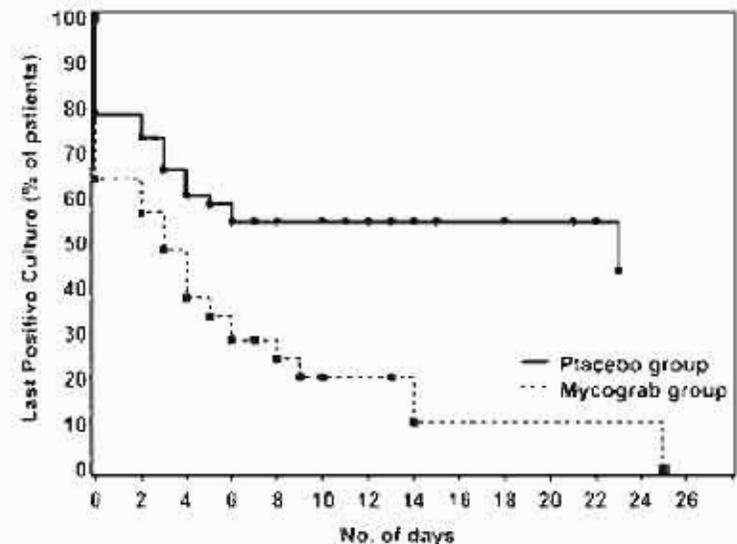
- Etude randomisée, 271 LA
- neutropénie > 10 jours
- Inhalation amphoB liposomal ou placebo jusqu'à sortie d'aplasie (1300/mm³)
- ITA:
 - Placebo: 18/132
 - LipAerosol: 6/139
- OTA
 - Placebo: 13/97 (13%)
 - Lip Aerosol: 2/91
- Peu d'effets secondaires (toux)
- **Conclusion:** diminution significative aspergilloses invasives (pronostic idem!)
- Questions:
 - prophylaxie uniquement?
 - dose administrée
 - aérosol versus drogues po
 - autres populations



Synergie amphi B et anticorps?

- Mycograb : Ac monoclonal contre HSP90
- Etude double aveugle randomisée
 - amphiB lipidique + placebo
 - amphiB lipidique + Mycograb
- Active infection à *Candida* sp
- Réponse clinique et mycologique à j10
- Réponse complète : 117 patients
 - placebo : 29 /61 (48%)
 - Mycograb : 47/56 (84%)
- Mycograb bien toléré
- **Conclusion:** positive

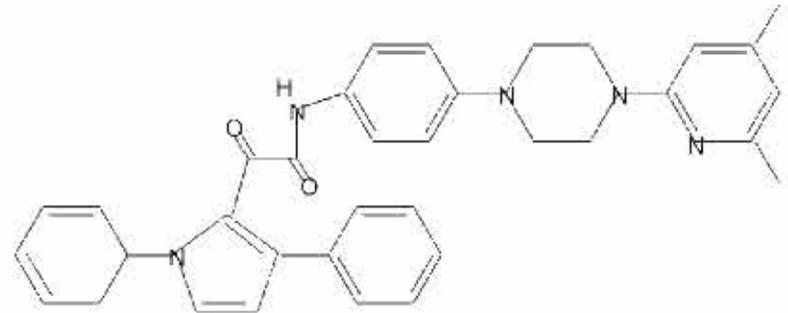
- Phase 3 (NCT00324025)
 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess Mycograb® for Cryptococcal Meningitis (Novartis)



Pachl J , et al, Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1404–13

Nouvelle classe d'antifongique

- « petite molécule » FG 3409
- Activité anti-champignons filamenteux
 - *Aspergillus* spp y compris isolats R-ITR et espèce R-ampho B
 - Mycoses endémiques
 - *Scedosporium prolificans*, *Fusarium solani*, *F. oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis* and *Paecilomyces variotii* R-Vori et parfois Posa



Law D, et al, ICAAC 2008, Washington DC, F1-1177
Fothergill AW et al, ICAAC 2008, Washington DC, F1-1178

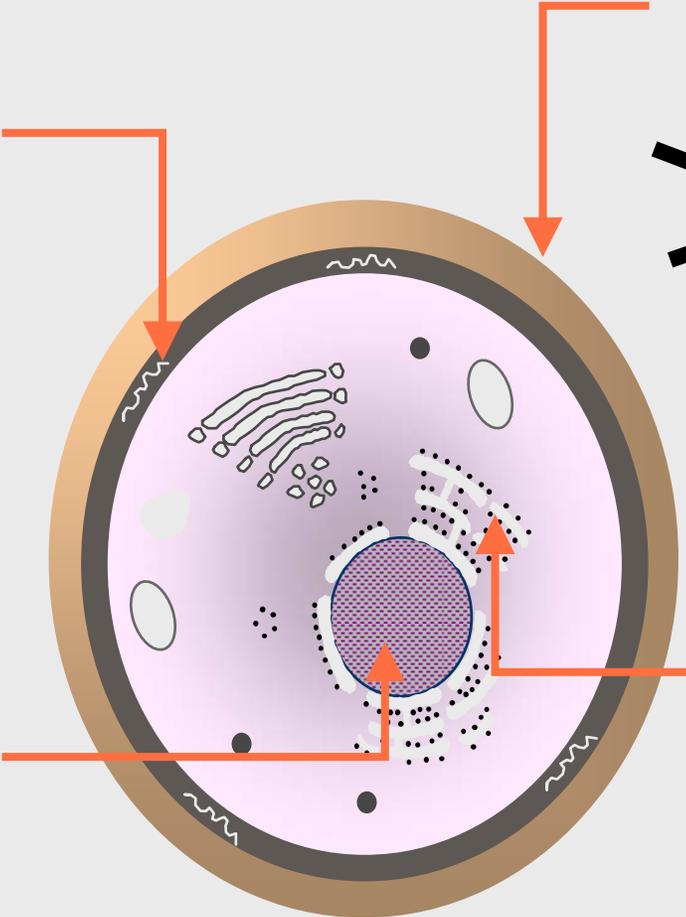
Conclusion

- Recherche d'avantages/anciennes molécules:
 - Augmentation des spectres d'activité
 - Toxicité
 - Interactions
 - Pharmacocinétique, biodisponibilité
- Plusieurs molécules en développement dans les classes connues
 - Échinocandines (Aminocandin)
 - Triazoles (Isavuconazole, Albaconazole)
 - 1/2 plus longue (Isavuconazole et aminocandin)
 - Spectre un peu différent (Albaconazole, restent mucorales à tester)
 - Toujours quelques problèmes d'interactions médicamenteuses et de résistance croisée (Isavuconazole et albaconazole)
- Polyènes
 - Nouvelles voies d'administration (aérosols)
- Nouvelles classes
 - Ac (Mycograb)
 - Petites molécules (FK 3409)

Molécules anti-aspergillaires disponibles

Membrane
Polyènes
•Fungizone
•Dérivés lipidiques

Paroi
Echinocandines
•Caspofungine
•Micafungine
•Anidulafungine



Synthèse des stérols
Azoles
•Fluconazole
~~•Itraconazole~~
•Voriconazole
•Posaconazole

~~Synthèse d'Ac. nucléiques
Analogues de pyrimidine
•5-fluorocytosine~~

Stratégies

- Curatif
 - Germe connu
- Préemptif
 - Germe connu
- Empirique
 - Germe inconnu
- Prophylaxie
 - Germe inconnu
 - Primaire
 - Secondaire

Risque

- Toxicologique
- Microbiologique
 - Quel germe prévenir?
 - Levures?
 - Chp filamenteux?
 - Risque de champignons résistants?
 - Zygomycètes

Grades CDC

Qualité de la preuve	Force de la recommandation
I Essai randomisé	A Fortement recommandé
II Essai non randomisé mais cohorte, cas-contrôle (si possible sur plusieurs sites)	B Généralement recommandé C Efficacité peut ne pas supplanter les effets secondaires
III Opinion d'experts; étude descriptive	D Généralement non recommandé E Jamais recommandé

Traitement première ligne AI

Antifongique	Recommandation (US)
Voriconazole	AI (AI)
Amphotéricine B déoxycholate	DI
Amphotéricine B liposomale	BI (AI)
Amphotéricine B complexe lipidique	BII
Caspofungine	CIII
Itraconazole	CIII ^a
Combinaisons	DIII

^a d'arrêter avec une formulation IV

ECIL, Suppl 2007; IDSA CID 2008

Traitement de deuxième ligne

- Etre sûr qu'il s'agit bien d'une aspergillose
- Etre sûr que l'aspergillose progresse
- Etre sûr que le produit est bien dosé
- Changement de classe

Etre sûr qu'il s'agit bien d'une aspergillose

- Zygomycose
- *Fusarium* spp.
- Autres ...



Etre sûr que l'aspergillose progresse

- Signes radiologiques
 - Aggravation transitoire possible
- GM
 - Doit diminuer si évolution favorable

Evaluation des traitements de l'aspergillose invasive (à 6 semaines dans les essais thérapeutiques)

Réponse	Critères
Succès	
Réponse complète	<p>Survie et résolution de tous les symptômes avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - résolution des signes radiologiques ou persistance d'une cicatrice - négativité documentée des sites accessibles
Réponse partielle	<p>Survie et amélioration de tous les symptômes avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - diminution > 25% des lésions radiologiques - négativité documentée des sites accessibles <p>Si lésion radiologique 0-25% et résolution de tous les symptômes Si lésion radiologique 0-25% et biopsie du site infecté négative direct et culture</p>
Echec	
Réponse stable	<p>Survie sans amélioration avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilisation des lésions radiologiques (0-25%) - persistance de l'isolement ou de l'histologie positive
Progression	<p>Aggravation des signes cliniques avec</p> <ul style="list-style-type: none"> - nouvelles localisations - augmentation des lésions préexistantes - persistance de l'isolement ou de l'histologie positive

Dosage plasmatiques des azolés

- Absorption
- Interactions médicamenteuses
- Susceptibilité génétique
- Toujours: itraconazole
- Echec (BIII), effets secondaires
 - Voriconazole (> 2- <5 mg/ml)
 - Posaconazole (?): importance du repas pour améliorer la biodisponibilité

Autres éléments thérapeutiques

- Chirurgie
 - Pas seulement risque hémoptysie
- Immunosuppression
 - Sortie d'aplasie (facteurs de croissance)
 - ↓↓ stéroïdes
- (Absence d'isolement)

Traitement deuxième ligne AI

Antifongique	Recommandation (US)
Voriconazole	BII ^a
Amphotéricine B liposomale	BIII^b (AII)
Amphotéricine B complexe lipidique	BIII ^b (AII)
Caspofungine	BII^b (BII)
Posaconazole	BII ^b (BII)
Itraconazole	CIII ^b (BII)
<i>Combinaisons</i>	(BII)
Caspofungine+ amphotéricine B lipidique	CIII
Caspofungine+ voriconazole	CIII
Amphotéricine B + voriconazole	pas de données

^a si non utilisé en première ligne

^b pas de données si test négatif du voriconazole

Traitement empirique

Antifongique	Recommandations
AmphoB liposomale 3mg/kg	A
AmphoB complexes lipidiques 5 mg/kg	B
AmphoB déoxycholate	B/D ^a
Caspofungine 50 mg	A ^b
Voriconazole 2x3 mg/kg iv	B ^{b, c}
Itraconazole 200 mg iv	C ^{b, c}
Fluconazole 400 mg iv	C ^{b, c, d}

^a D en présence de risque de toxicité rénale

^b absence d'activité contre les zygomycètes

^c activité limitée contre les levures si prophylaxie avec un azole

^d absence d'activité contre *Aspergillus* spp.

ECIL, Suppl 2007

Prophylaxie primaire

Allogreffe de moelle (HSCT)	Recommandation (US)
Fluconazole 400 mg	AI
Itraconazole 200 mg	BI ^b
Posaconazole 200 mg	AI (AI)
Micafungine 50 mg	CI
Polyène ^a iv	CI
Induction chimiothérapie leucémie aigüe	Recommandation (US)
Fluconazole 50-400 mg	CI
Itraconazole 2,5 mg/kg	CI ^b
Posaconazole 200 mg	AI (AI)
Candines iv	absence de données
Polyènes iv	CI-CII

^a incluent faibles doses AmphoB d'oxycholate et formulations lipidiques

^b toxicité ou tolérance peuvent limiter l'indication

Questions non résolues

- **Durée**
 - Traitement
 - Prophylaxie
- **Traitement des infections survenant sous prophylaxie**
- **CMI**
 - Absence de corrélation in vivo-in vitro

Conclusion

- **Nouvelles molécules antifongiques**
 - Dans des classes déjà connues
 - Nouvelles classes
 - Nouvelles associations
- **Traitements actuels**
 - Nombreuses recommandations
 - Nombreuses stratégies