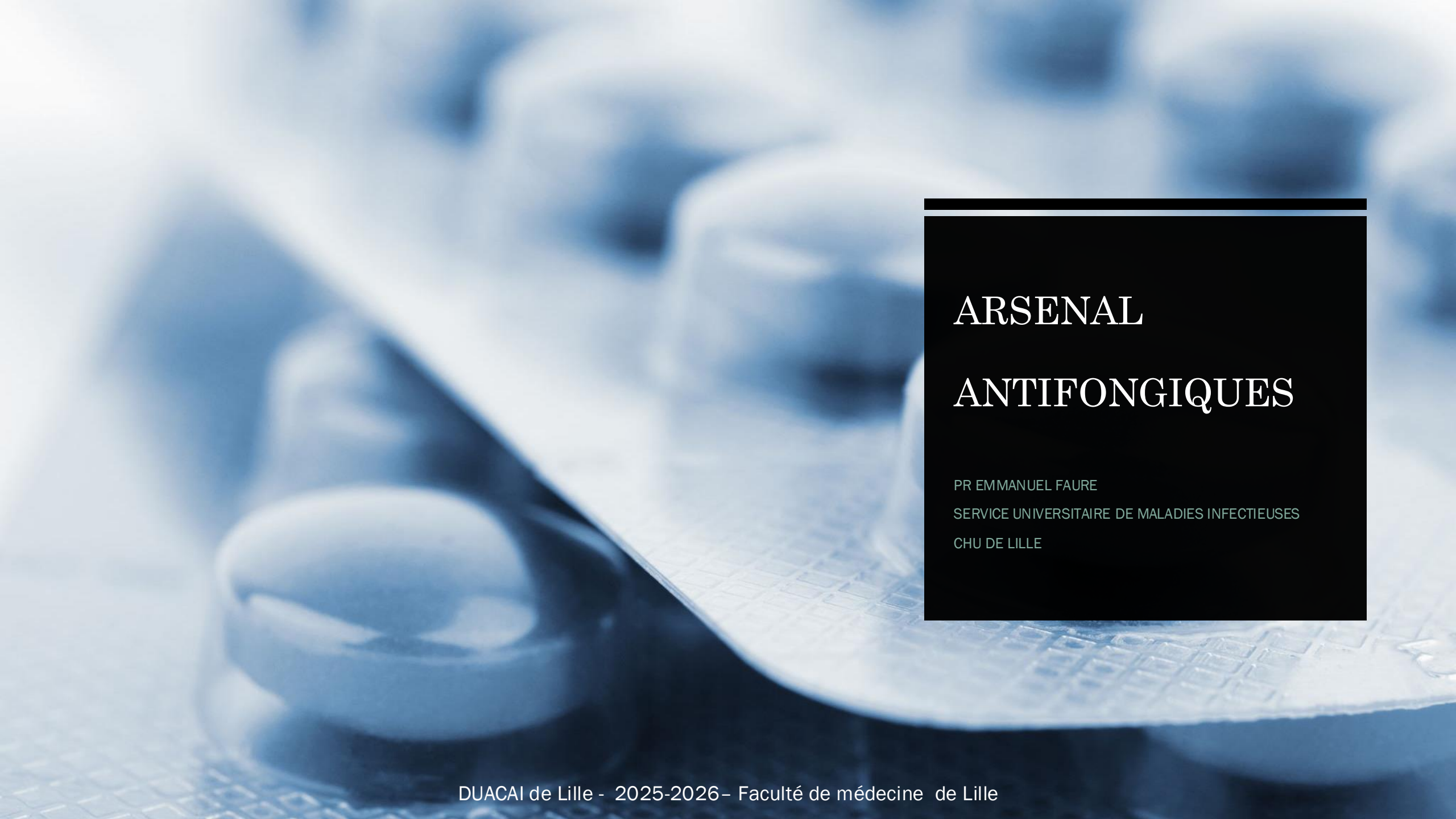




ARSENAL

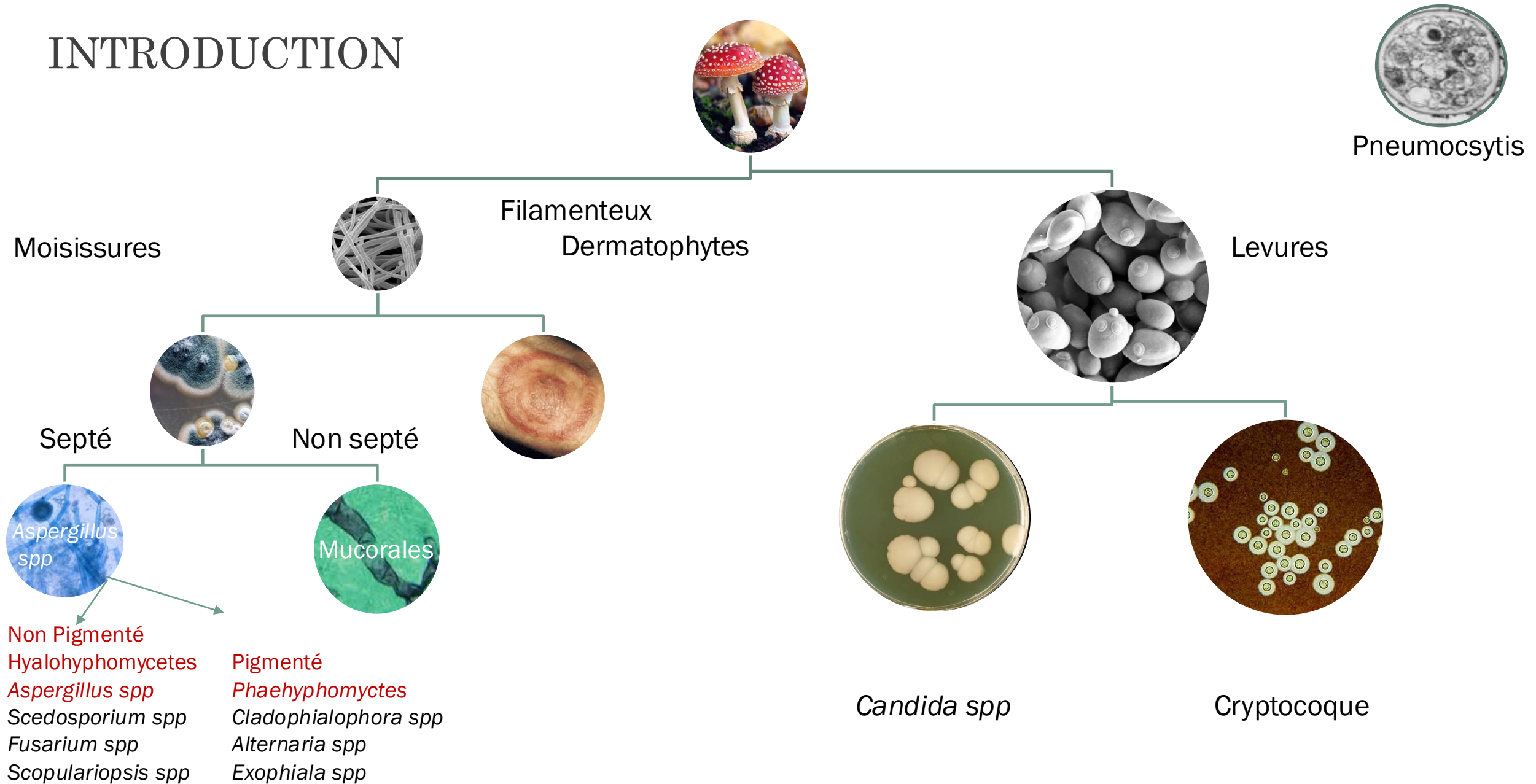
ANTIFONGIQUES

PR EMMANUEL FAURE

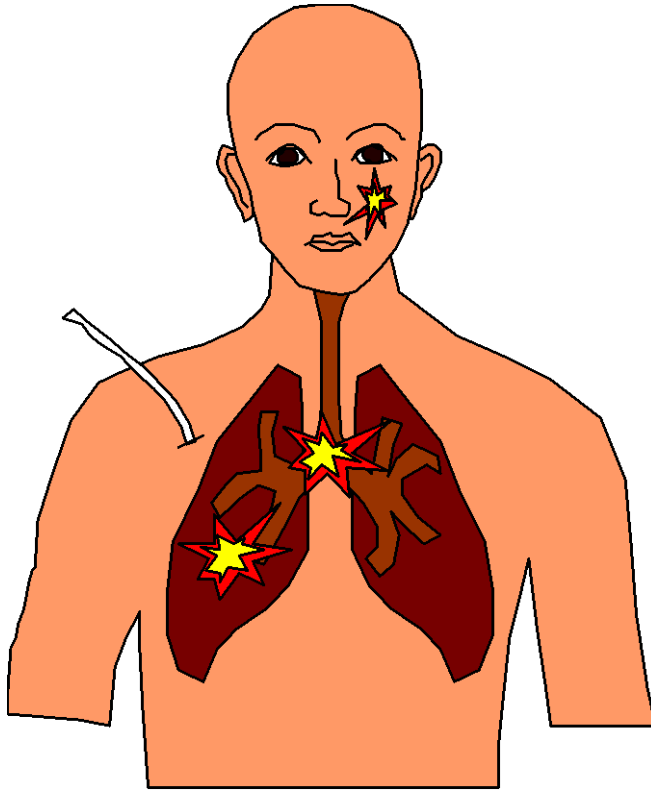
SERVICE UNIVERSITAIRE DE MALADIES INFECTIEUSES

CHU DE LILLE

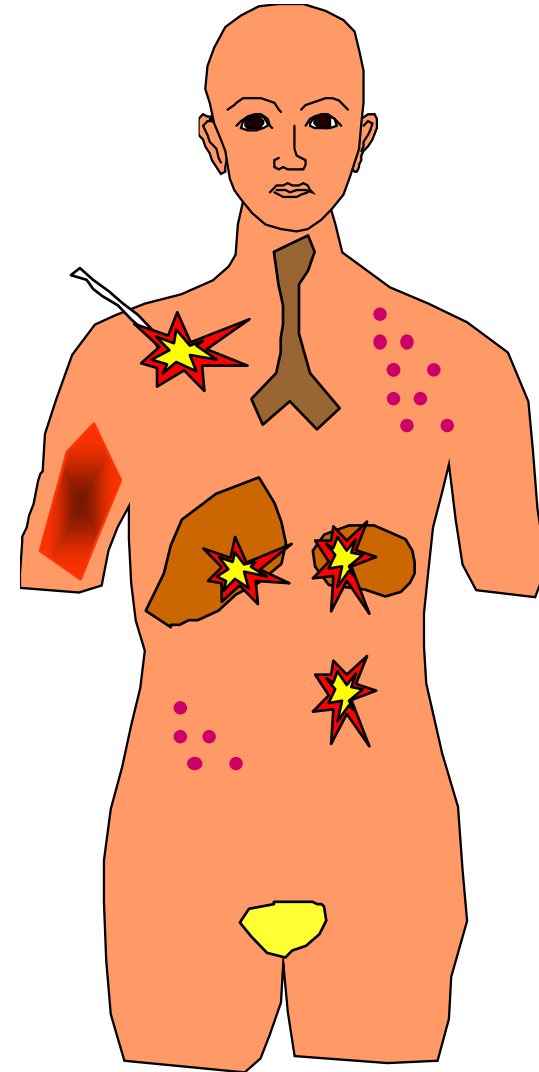
INTRODUCTION



INTRODUCTION GÉNÉRALE



Filamenteux ou Moisissures
(aspergillus, mucorales, etc)



Non filamenteux ou Levures
(Candida, etc)

Les infections fongiques invasives (IFI)

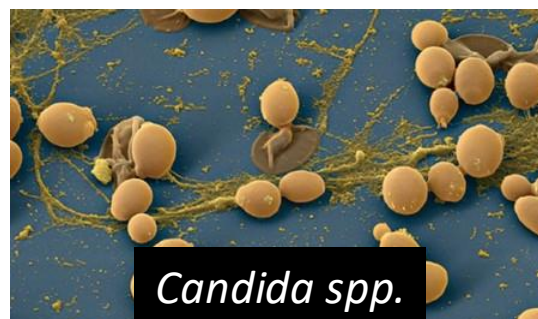
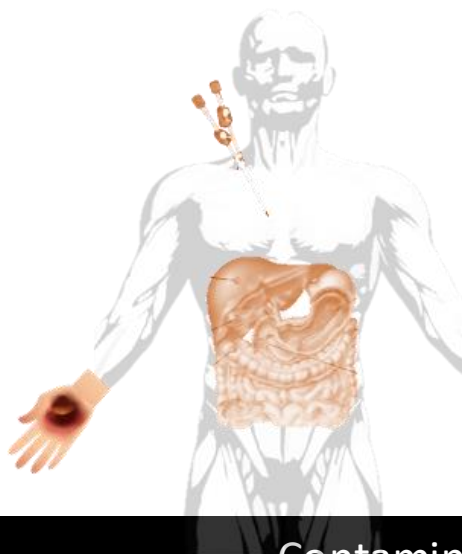
immunocompétent

IS post-agressive

immunodéprimé

Infections liées aux soins

communautaires



Candida spp.



Aspergillus



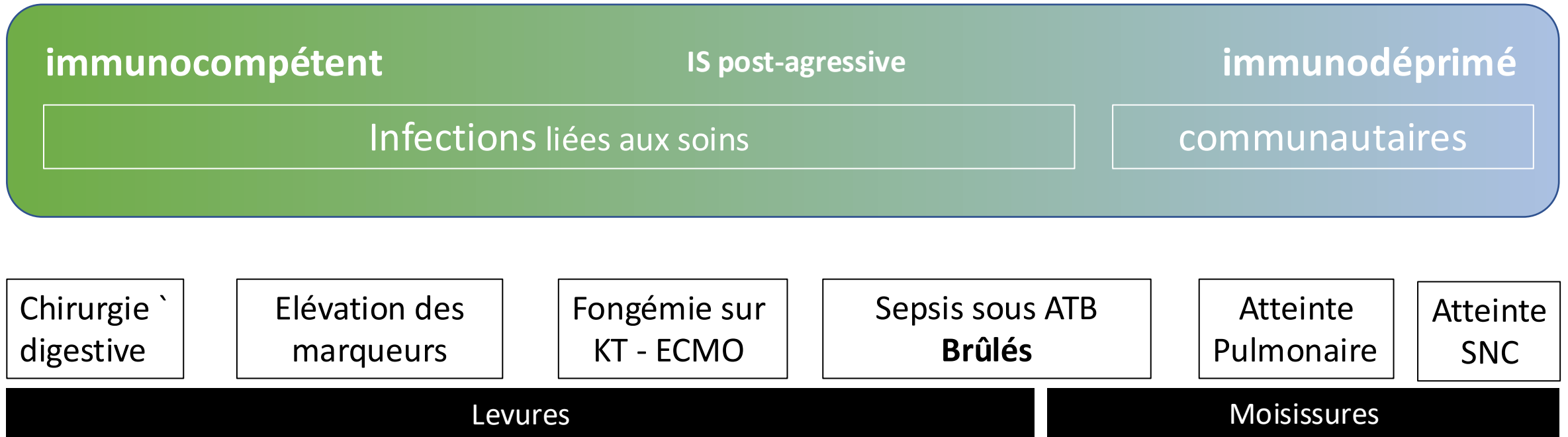
Mucorales



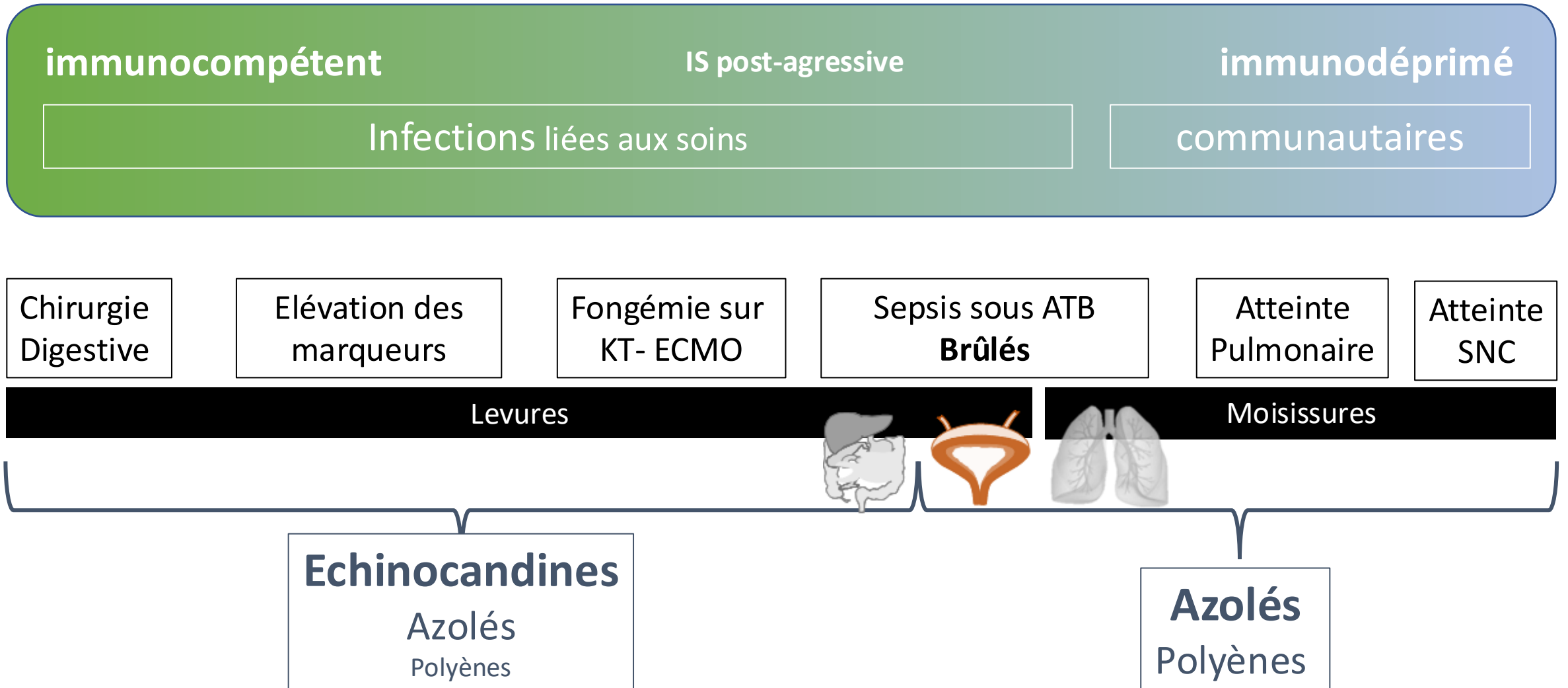
Contamination endogène
Levures

Contaminations environnementales
Moisissures

Les IFI : levures ou moisissures ?



Traitement des IFI = vision simpliste .. simplissime



Piège : Distribution des Anti-fongiques dans les urines



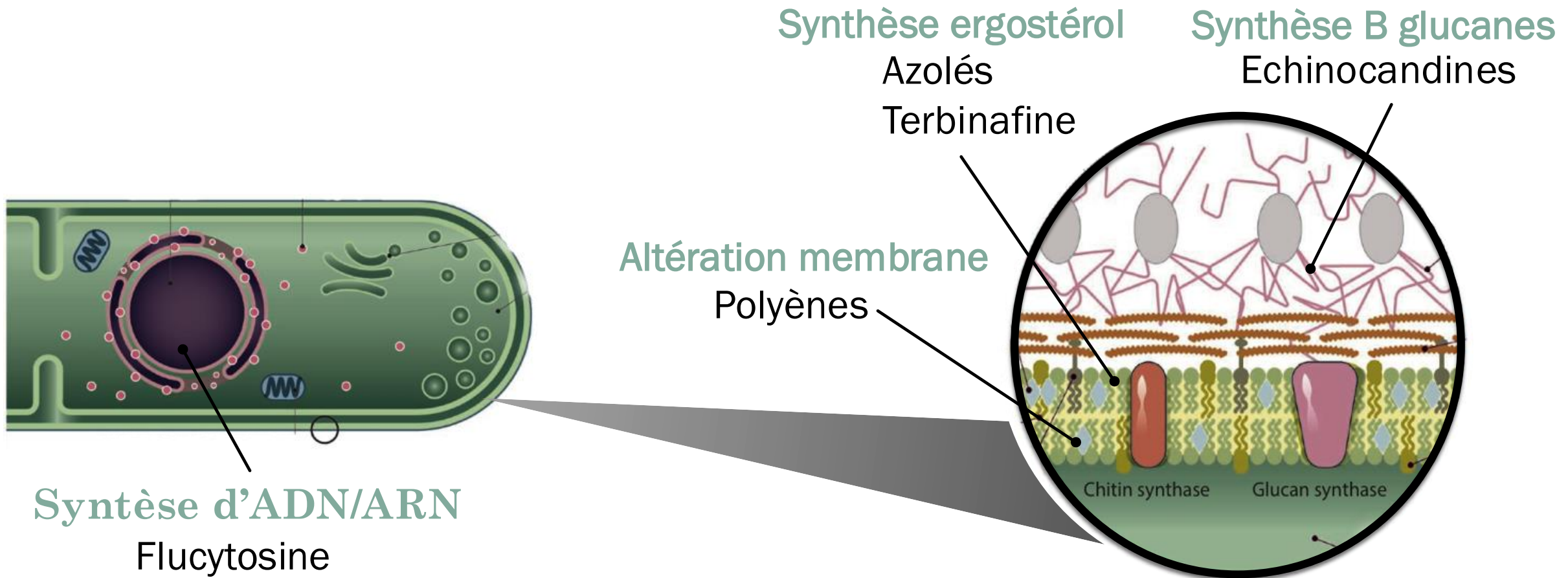
	Foie/ Rate	Rein	Intestin	Urine/ Vessie
D-AmB	+	+	+	+
L-AmB	+	+	+	-
5FC	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+
EchinoC	+	+	+	-

Groll AH et al, *Advances in Pharmacol.* 1998

Ashley E et al, *Fungi*, 2019

Pitisuttithum PJ et al, *Antimicrob. Chemother.* 2005

MÉCANISMES D'ACTION DES ANTI-FONGIQUES



PHARMACODYNAMIQUE DES ANTIFONGIQUES

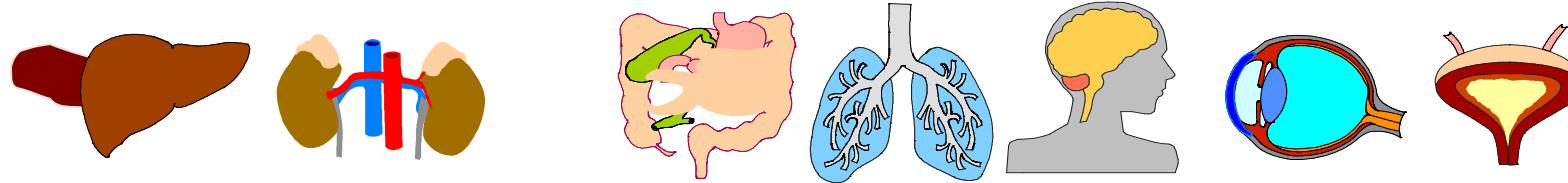
Famille	Conc. dépendant	Temps dépendant	<i>Aspergillus</i> / <i>Candida</i>	Effet Post- antifongique
Azols	/	AUC/CMI	Cide/Statique	long
Polyènes	C _{max} /CMI	/	Cide	long
Flucytosine	/	T/CMI	-/Statique	court
Echinocandines	C _{max} /CMI	/	Statique/Cide	long

PHARMACOCINÉTIQUE DES ANTIFONGIQUES

Compound	Mol wt ^a (particle size [μm])	Log <i>D</i> at pH 7.4	% Plasma protein binding	<i>t</i> _{1/2} (h)	AUC _{0–24} (mg · h/liter)	<i>V</i> _{ss} ^b (liters/kg)
Triazoles						
Fluconazole ^{c,d}	305	0.5	12	24–30	38	0.7
Itraconazole ^{e,f}	706	>5	99.8	34	8.7–25	11
Posaconazole ^c	700	2.15	>98	20–31	33–39	7–25
Voriconazole ^e	349	1.8	58	6	13	4.6
Polyenes						
AmBd (conventional amphotericin B) ^e	924 (<0.04)	–2.8	95–99	10–24	1–30	0.5–5
ABLC (Abelcet) ^e	924 (1.6–11)	–2.8	95–99	24	9.5–14 ± 7	1.12–8.8
L-AMB (Ambisome) ^e	924 (0.08)	–2.8	95–99	6–23	131 ± 126	0.11–0.7
Nucleoside						
5-Fluorocytosine ^{c,d}	120	–2.34	5	3–5	576, 1289 ^g	0.6–2.23
Echinocandins						
Anidulafungin ^c	1,140	–3.32	84–99	26	110.3	0.8
Caspofungin ^e	1,093	–3.88	97	9–11	57–96	0.15
Micafungin ^c	1,291	–1.62	>99	15–17	29.6 ± 4.6	0.24–0.39

dialysable

Pharmacocinétique : Traitement **par voie générale**

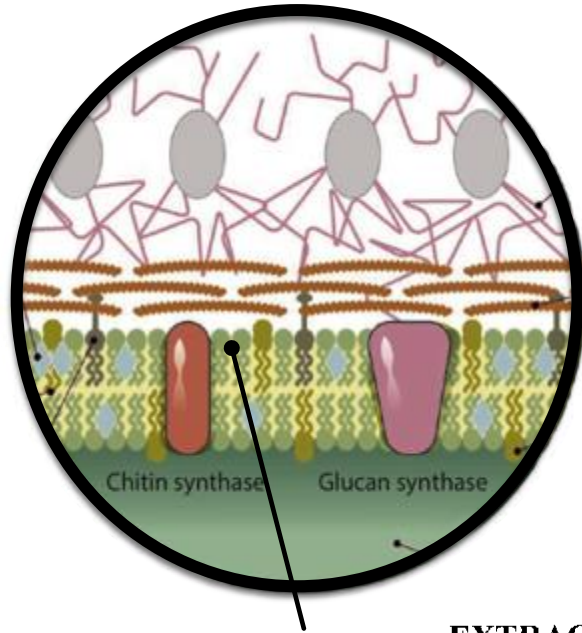


	Foie/ Rate	Rein	Intestin/ Vésicule	Pou- mons	SNC	Oeil	Urine/ Vessie
D-AmB	+	+	+	+	+	-	+
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	+/-?
POS	+	+	+	+	+	+/-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

LES DIFFÉRENTES FAMILLES D'ANTIFONGIQUES



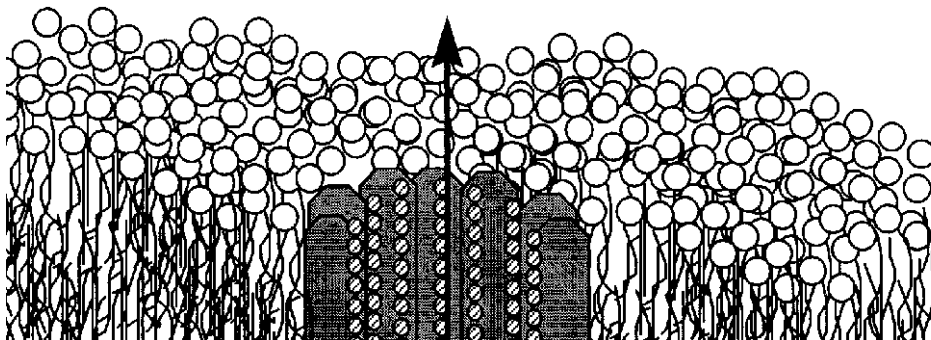
POLYÈNES : AMPHOTERICINE B



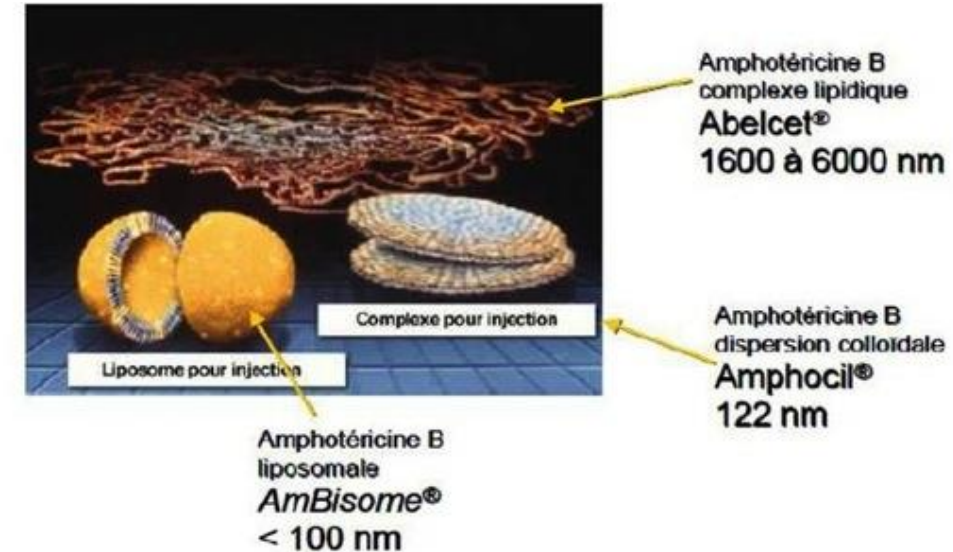
Résistance acquise exceptionnelle :

- ➡ / disparition/remplacement de l'ergostérol membranaire
- Modifications de paroi limitant l'accès à l'ergostérol?

EXTRACELLULAR
MEDIUM



Ghannoum et al, CMR 1999



Fongicide *in vitro* (CMI # CMF)
CMI < 2 mg/L (0,1 – 1), « R » quand > 2

POLYÈNES : AMPHOTERICINE B

	AmB deoxycholate (Fungizone)	AmB liposomale (Ambisome)
El fréquents	A l'injection (cytokines pyrogènes) : Fièvre, Frissons, Céphalées, Troubles digestifs, Irritation veineuse, Courbatures, Collapsus cardiovasculaire/bronchospasme ↓K ⁺ , Mg ²⁺ Insuf. Rénale* (glomérulaire et tubulaire) Cytopénies (thrombopénie ++, anémie) ± hépatique ± cardiaque (torsade de pointe) ± arachnoïdite	Idem AmBd Fréquence moindre Meilleure tolérance rénale

AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE INTRA-VEINEUSE : PRECAUTIONS D'EMPLOI

AVANT

- **Respecter la dose-test** de 1mg (sur 20-30mn)
- **Co-Prescription**
 - Polaramine 1 ampoule
 - Paracétamol 1g
 - *Hydrocortisone 25 mg*
- Pour Ambisome® : reconstitution dans eau ppi puis injection dans G5% (filtre), ne pas sortir directement du réfrigérateur

PENDANT

- 2-6 h pour L-AmBL
- Suspension : à agiter chaque heure
- Pas de protection vis à vis de lumière

APRES

- Apports hydro-sodés et potassium
- La température est non interprétable (1ers jours)
- Surveillance fct renale, NFS, iono

AMPHOTÉRICINE B LIPOSOMALE : POSOLOGIE

- Doses de 3 à 5 mg/kg/j en fonction des indications
- Peut-on monter les doses d'Ambisome ?
 - Etude Ambiload, IFI prouvées ou probables : AmBisome 10 mg/kg/j vs 3 mg/kg 2 sem puis 3 mg/kg
 - 10 mg/kg (n=94), réponse=46%
 - 3 mg/kg (n=107), réponse= 50%
 - Néphrotoxicité et hypokaliémie plus fréquentes dans le bras 10 mg/kg
 - Etude AmbiZygo (10 mg/kg/j dans mucormycoses) : bénéfice si atteinte SNC

AMPHOTERICINE B

Amphotéricine B lisosomale (Ambisome) Intra-veineuse

Spectre large

« *carbapénème des ATF* »

- levures
- filamenteux
- dimorphiques

Résistances naturelles

- *Trichosporon*
- *C. lusitaniae*
- *A. terreus* +/- *flavus*
- *Scedosporium*
- *Dermatophytes*

Effets secondaires

- **Rénal : NTA / HypoK⁺ / Hypo Mg²⁺**
- Cytopénies
- Syndrome grippal

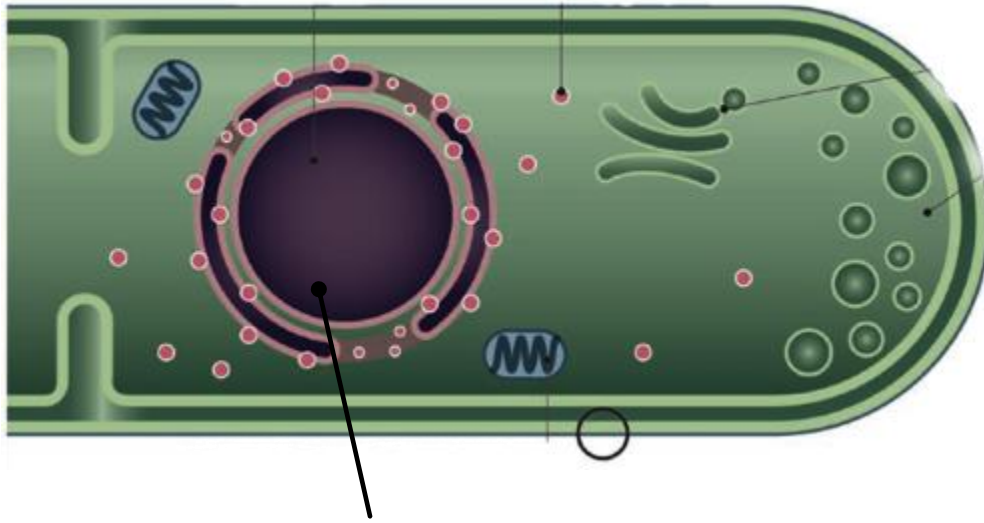
Précautions d'emploi

- Grossesse ok
- Pas de dosage
- Médicaments néphrotoxiques

Posologie :

- Standard 3 mg/Kg
- Mucorales : 5 mg/Kg
- Mucorales **SNC** : 10 mg/Kg

FLUCYTOSINE – 5FC



Synthèse d'ADN/ARN

Développement rapide de résistance =
utiliser en association (synergie !)

Conversion intracellulaire du
5FC en 5FU (cytosine
deaminase)

Majoration toxicité du 5FC si :

- conservation des flacons à
une température $> 25^{\circ}\text{C}$
(formation de 5FU)
- conversion intestinale en
5FU par la flore, après
induction par 5FU

FLUCYTOSINE – 5FC

Voie d'admin.	IV/PO
Biodisponibilité orale	Idem IV/PO, 90%
Dialysable	Oui, liaison aux protéines <10%
Elimination	Urinaire, non métabolisé Demi-vie 3-6h
Diffusion tissulaire	Bonne + dans LCS et urines
Posologie	100 mg /Kg / J en 4 prises
TDM - Dosage	Oui, entre 30-80 µg/mL (2 heures après prise)
Effets indésirables	dose-dépendants • Digestives • Hépatiques • Cutanés • Hématologiques

FLUCYTOSINE

Flucytosine IV (Ancotil)

Spectre restreint

- levures (Candida et Cryptocoque)
- **Jamais monothérapie**

Résistances naturelles

*nombreuses et acquisition rapide de
résistance en monothérapie*

Effets secondaires

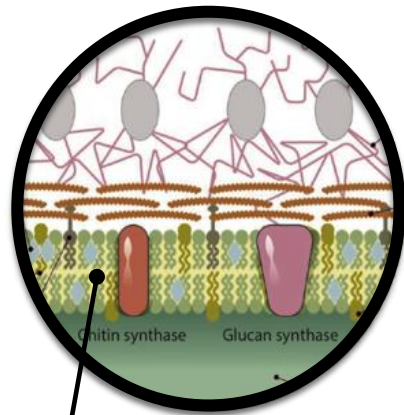
- **Hématologique +++**
- Digestifs

Précautions d'emploi

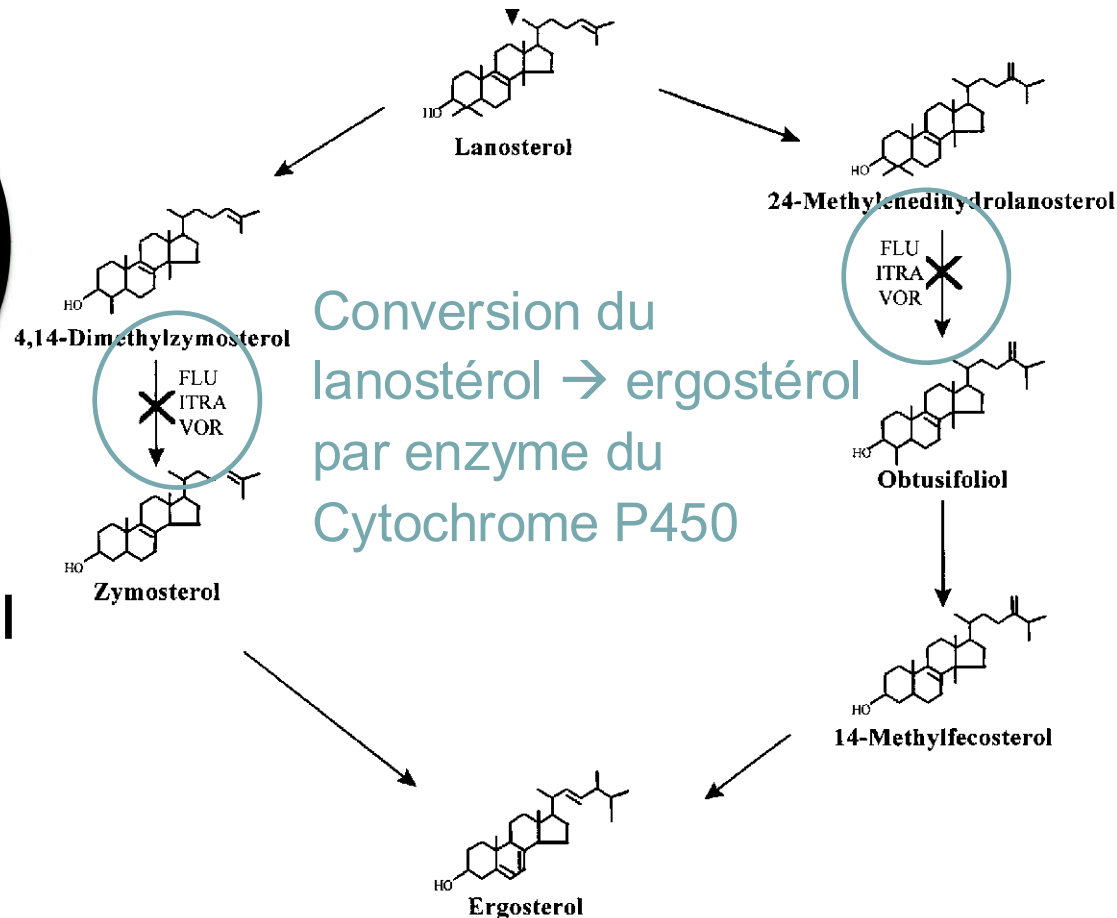
- ~~Grossesse~~
- Dosages efficacité / tolérance

AZOLÉS

Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et isavuconazole (oral ou IV)



Synthèse ergostérol

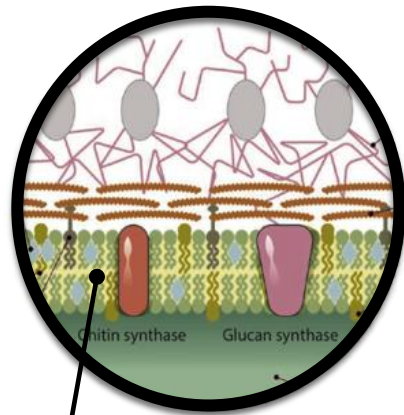


Les Azolés sont
Des inhibiteurs
Enzymatiques des
Cytochromes P450

Sauf isavuconazole
Oral ou IV ...

AZOLÉS

Fluconazole, Voriconazole, Posaconazole, Itraconazole et isavuconazole (oral ou IV)



Synthèse ergostérol

	3A4	2C9	2C19
Fluconazole		+	
Itraconazole	+		
Voriconazole	+	+	++
Posaconazole	+		

Les Azolés sont
Des inhibiteurs
Enzymatiques des
Cytochromes P450

Sauf isavuconazole
Oral ou IV ...

Variations Inter-individuelles et intra-individuelles = TDM - dosage

AZOLÉS : PARAMÈTRES PHARMACO-CINETIQUES

	Fluconazole (Triflucan)	Voriconazole (Vfend)	Posaconazole (Noxafil)	Isavuconazole (Cresemba)
Voie d'admin.	IV/PO	IV/PO	IV/PO	IV /PO
Biodisponibilité	>90%	96%	Ok cp gastro résistant	>90%
Dialysable	+	+/-	-	-
	Liaison prot <10%	Liaison prot 58%	Liaison prot 98%	Liaison 98%
Métabolisation hépatique	Faible (10%)	95%	14%	85%
Elimination	Rénale 80% Demi-vie: 25h	Hépatique, urines<1% Demi-vie 6-9h	Biliaire Demi-vie 25-30h	Biliaire - fécale Demi vie 84h
Diffusion tissulaire	Concentration urinaire 90% LCS/sérum 60-80%	SNC , œil, foie, reins, poumon, os	foie, reins, poumon, os	Foie, reins, poumons, SNC, OS Urines ? Mauvaise LCS

AZOLÉS : SPECTRES EFFICACES

Levures

Fluconazole

- Levures

Candida spp (attention
C. Glabrata et C. tropicalis)
Cryptocoque

Filamenteux

Voriconazole

- Levures
Candida spp

- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus,
fusarium,
scedosporium
Phae: Alternaria

Posaconazole

- Levures
Candida spp
- Dimorphiques

- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus, fusarium, scedo
Phae: Alternaria
Mucorales (un peu)

Isavuconazole

- Filamenteux
Hyalo : Aspergillus
Phae:
Mucorales (un peu)

Dosage systématique : Posaconazole, Voriconazole, Isavuconazole

Effets indésirables : Toxicité hématologique, neurologique, hépatique et neurologique +++

Contre-indication pendant la grossesse

	Fluconazole (Triflucan)	Voriconazole (Vfend)	Posaconazole (Noxafil)	Isavuconazole (Cresemba)
Dose /j	J1 12 mg/Kg/J Puis 6 mg/Kg/J	J1 6 mg/kg/12h Puis 4 mg/Kg/12h	J1 300 mg x 2 Puis 300 mg x 1	J1-J2 200 mg x 3 Puis 200 mg X 1
Effet pH gastrique	Pas d'horaire par rapport aux repas	A jeun (2h av ou ap repas)	Indépendant si cp gastro résistant	Pas d'horaire
Objectif dosage	résiduel = 6-12 mg/L Pic = 60-80 mg/L	Résiduel: 1- 5,5 mg/L	Résiduel : - Curatif 1,2 mg/L - - prophy 0,7 mg/L	Résiduel : 1-5 mg/L
Formes IV Cyclodextrine		OUI	OUI	NON

CYCLODEXTRINE ET AZOLÉS

Hydroxypropyl - β cyclodextrine est un vecteur solubilisant les molécules lipidiques

- ADAPTATION RENALE NECESSAIRE car TOXICITE ++++
- Voriconazole IV et Posaconazole IV
- Non présent dans ISAVUCONAZOLE IV donc pas adaptation chez insuffisant rénale chronique

AZOLÉS : EFFETS SECONDAIRES PARTICULIERS

VORICONAZOLE ET TOXICITÉ

Phototoxicité 1 an



Kératose actinique 2 ans



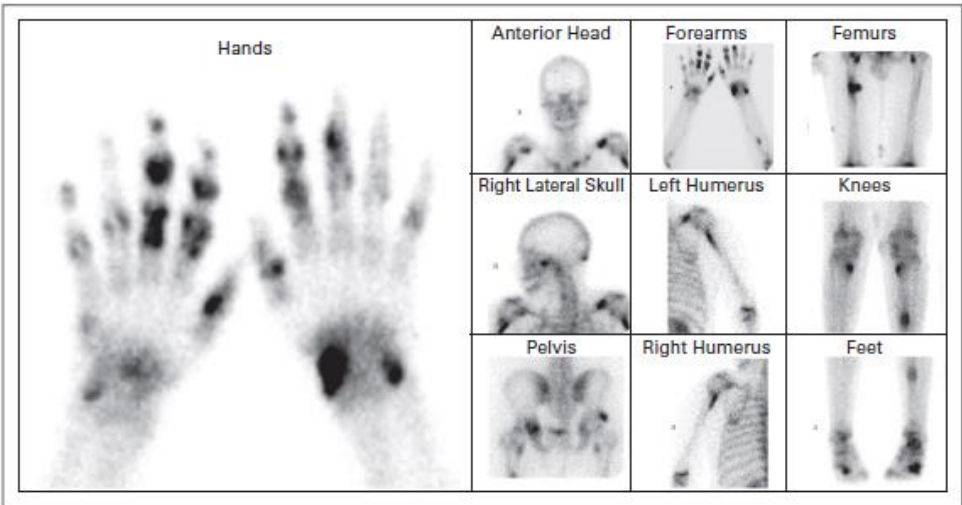
Cancers cutanés



- **Toxicité cutanée : étude VORIEAU** : 17 cas de cancers épidermoïdes cutanés imputables au VCZ
 - zones photo-exposées, scalp ++ (67%)
 - Protection solaire, suivi dermatologique si traitement prolongé

AZOLÉS : EFFETS SECONDAIRES PARTICULIERS

Voriconazole & Fluorose-Périostite

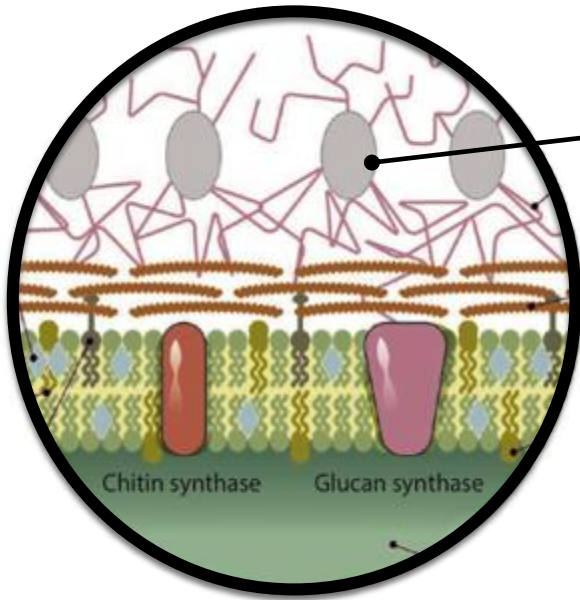


PTH-related protein, pmol/L	< 0.2	< 0.2	< 2.0
Vitamin D 25-OH, ng/mL	< 8	< 8	18-64
Vitamin D 1,25-OH, pg/mL	9.2	8.4	25-80
Urine N-telopeptide, nmol BCE/mmol	—	179	102-1,048
Voriconazole level, mg/mL	0.72	0.77	> 1
Fluoride level, $\mu\text{mol/L}$	—	24.3	1-4*

Abbreviations: BCE, bone collagen equivalent; PTH, parathyroid hormone.
 *Toxic level > 15 $\mu\text{mol/L}$.

ECHINOCANDINES

Echinocandines : Caspofongine, Micafongine par voie IV



Synthèse B glucanes

- Action concentration dépendante
 - Fongicide sur les levures
 - Fongistatique sur les filamenteux
- Action post antifongique
- Action anti-biofilm

ECHINOCANDINES : PHARMACOCINÉTIQUE

Tableau 2 Paramètres pharmacocinétiques des différentes échinocandines [3,38–43].

Variable	Caspofungine 50 mg dose unique	Micafungine
<i>C_{max}</i> (mg/L)	7,64	4,95
<i>Biodisponibilité orale</i> (%)	1	2
<i>½ vie</i> (heures)	9–11	11–17
<i>Volume de distribution</i> (L/kg)	0,14	0,215–0,242
<i>AUC</i> (mgxh/L)	87,9–114,8	111,3
<i>Liaison protéique</i> (%)	96–97	99,8
<i>Métabolisme</i>	Hépatique	Hépatique
<i>Clairance totale</i> (mL/min/kg)	0,15	0,185
<i>Fraction inchangée dans les urines</i> (%)	1,4	0,7
<i>Élimination</i>	35 % fèces 41 % urines	40 % fèces < 15 % urines
<i>Ajustement si insuffisance rénale</i>	Pas de modification	Pas de modification
<i>Ajustement si insuffisance hépatique</i>		
Child-Pugh 5–6	Augmentation AUC	Pas de modification
Child-Pugh 7–9	Diminution dose à 35 mg/j	Pas de modification
Child-Pugh > 9	Pas de données	Pas de modification

C_{max} : concentration maximale ; *AUC* : Area Under the Curve (aire sous la courbe).

Pas dialysable

ECHINOCANDINES : INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Caspofungine	Micafungine
Baisse les taux de caspo - > augmentation posologie • Rifampicine, • dexaméthasone • ARV • carbamazepine	
Baisse les taux sériques de tacrolimus de 20% → dosage FK506	Augmentation des taux sériques → dosages Ciclosporine sirolimus + 20% Nifedipine 18% Itraconazole 22%
Augmentation de l'hépatotoxicité de la ciclosporine sans modification des taux sériques	

ECHINOCHANDINES : SPECTRE

Pas de différence entre les échinocandines

Levures

- **Fongicides sur *Candida* spp** : *C. albicans*, *C. dublensis*, *C. glabrata*, *C. lipolytica*, *C. lusitaniae*, *C. tropicalis* → OK
Résistance : *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* ?
- **fongistatique sur *Aspergillus* spp** : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. terreus*
- Activité sur les autres champignons moins bien définie

Trous du spectre

- ***C. neoformans***
- ***Rhodotorula* spp**
- ***Malassezia* spp**
- ***Trichosporon* spp**
- ***Mucorales* +++**

ECHINOCHANDINES : POSOLOGIES

	Caspofungine (Cancidas)	Micafungine (Micamine)
Dose /j IV	J1 70 mg puis 50mg/j Garder dose à 70mg/j si poids >80kg	• Candidose invasive ➤ >40kg : 100 mg/j ➤ ≤ 40kg : 2 mg/kg/j • candidose oesophagienne ➤ >40kg : 150 mg/j ➤ ≤ 40kg : 3 mg/kg/j
Précautions d'emploi		Attention si altération préalable de la fct hépatique et chez enfant <1an

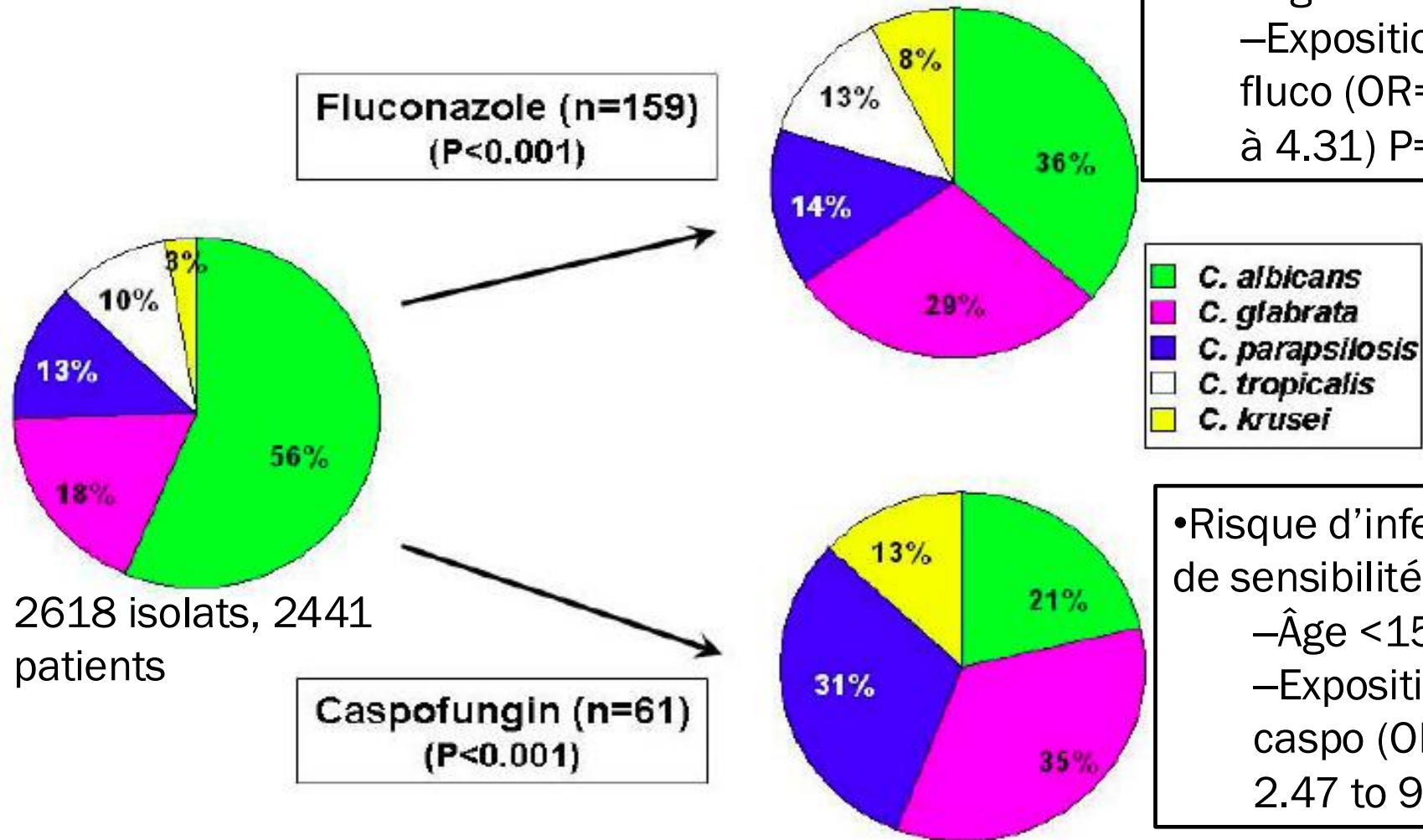
Pas de dosage des taux plasmatiques en pratique courante

CASPOFUNGINE : FORTES DOSES DANS LES CANDIDÉMIES

	Caspo 70/50 (n=104)	Caspo 150 (n=100)
Durée de ttt (j)	14.5	14.2
Effets indésirables	20 (19%)	19 (19%)
EI conduisant à un arrêt de ttt	2 (2%)	2 (2%)

Pas de différence entre les deux groupes en terme de tolérance et d'efficacité

Surveillance nationale des fongémies CNRMA
7 ans de suivi



•Risque d'infection à *Candida* de sensibilité réduite au fluco
 –Âge > 15 ans
 –Exposition récente au fluco (OR= 2.45; 95% (1.39 à 4.31) P= 0.002).

•Risque d'infection à *Candida* de sensibilité réduite à la caspo
 –Âge <15 ans
 –Exposition récente à la caspo (OR = 4.79; 95% CI(2.47 to 9.28); P < 0.001).

232 (= 10%) ont reçu un ttt antifongique dans les 30 jours

ECHINOCANDINES

Caspofongine, Micafongine par voie IV

Spectre large

Fongicide : Candida

Fongistatique : Aspergillus

Résistances naturelles

- Basidiomycètes (*Cryptocoque*, ...)
- Mucorales
- *Candida parapsilosis* (30%) et *guilliermondii*

Effets secondaires

- Rash si perfusion trop rapide
- Toxicité hépatique de classe

Précautions d'emploi

- ~~Grossesse~~
- Pas de dosage
- Pas d'adaptation rénale
- cirrhose Child C

REZAFUNGINE : ECHINOCANDINES LONGUE DURÉE ACTION

Action sur les Candida = FUNGICIDE et
Aspergillus et Pneumocystis = FUNGISTATIQUE → prophylaxie hémato ?

1/2 vie : 130 heures

Meme CMI que Caspo sur ASpergG

Diffusion :

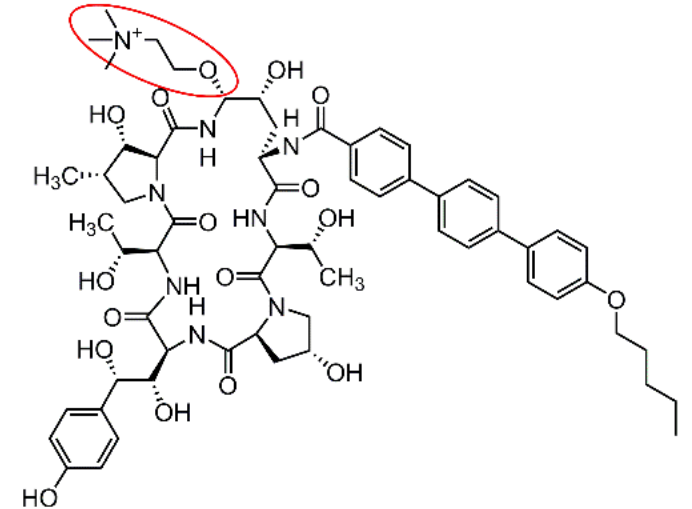
- 4xCMI : Poumon / Rein
- **Pas de diffusion urinaire Urinaire, Faible diffusion LCS, SNC**

Posologies

- 400 mg DC puis 200 mg / semaine
- Utilisable chez les insuffisants hépatiques CHILD C

Interactions médicamenteuses :

- Aucune avec Tacrolimus, statines et ARV



THE LANCET

ARTICLES | ONLINE FIRST

Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial

Prof George R Thompson III, MD • Prof Alex Soriano, PhD • Prof Oliver A Cornely, MD • Prof Bart Jan Kullberg, MD • Prof Marin Kollef, MD • Prof Jose Vazquez, MD • et al. [Show all authors](#)

Published: November 25, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02324-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02324-8) • [Check for updates](#)

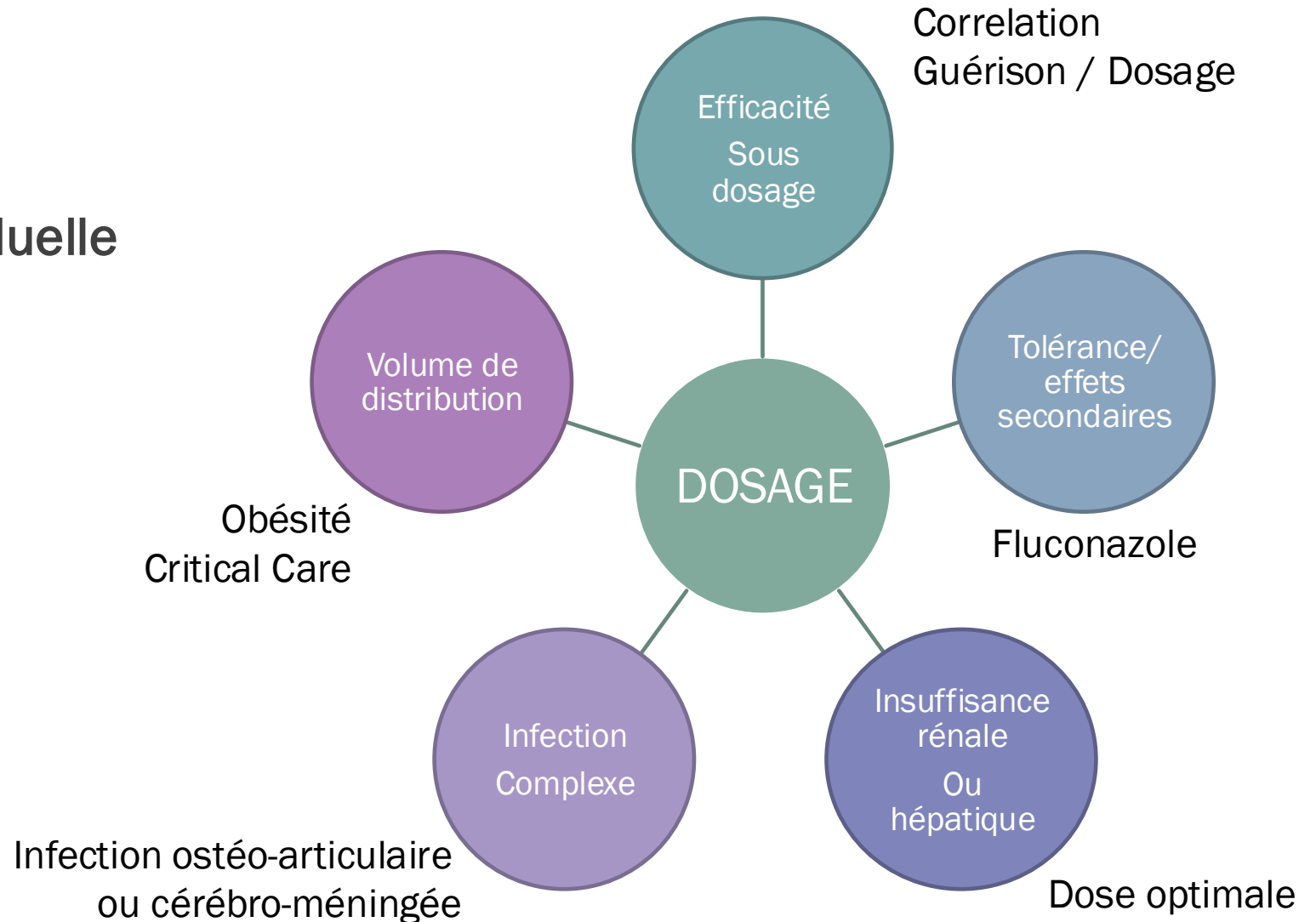
LE DOSAGE DES ANTI-FONGIQUES

+++ PRIMORDIAL

Pourquoi doser les anti-infectieux ?

Variabilité inter- et intra-individuelle

- Absorption
- Elimination
- Liaison protéine
- Distribution
- Métabolisme
- Elimination



Azolés : Voriconazole et survenue infections fongiques invasives (IFI)

- Efficacité (> 2mg/):

- ✓ Traitement curatif des AI: transplanté organe solide:
Dosage prédictif du succès clinique *(Smith et al, AAC, 2006)*

- ✓ Traitement préventif des IFI : Survenue IFI si dose < 2 mg/L
(Trifilio et al, BMT, 2007)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Echec	8 (44)	0 (0)
Succès	10 (66)	10 (100)

Smith et al, AAC, 2006

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Pas IFI	37 (86)	34 (100)
IFI	6 (14)	0 (0)

Trifilio et al, BMT, 2007

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les infections fongiques invasives (IFI)

○ Efficacité (> 2mg/):

- ✓ Traitement curatif des AI: transplanté organe solide:
Dosage prédictif du succès clinique (Smith et al, AAC, 2006)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Echec	8 (44)	0 (0)
Succès	10 (66)	10 (100)

Smith et al, AAC, 2006

- ✓ Traitement préventif des IFI : Survenue IFI si dose < 2 mg/L
(Trifilio et al, BMT, 2007)

	< 2 mg/L	> 2 mg/L
Pas IFI	37 (86)	34 (100)
IFI	6 (14)	0 (0)

Trifilio et al, BMT, 2007

- ✓ Aspergillose invasive :

gillose invasive :

Variable	Voriconazole trough blood level		P
	≤1 mg/L (n = 13)	>1 mg/L (n = 39)	
Voriconazole dosage, median mg/kg/day (range)			
Overall	7 (2.5–9)	8 (2–11)	NS
Intravenous	7.5 (7–8)	8 (6–11)	NS
Treatment success			
Overall	7 (54) ^a	34 (88)	.02

Pascual et al, CID, 2008

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les IFI

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1,a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

Efficacité

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Azolés : Le dosage du voriconazole est obligatoire dans les IFI

The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial

Wan Beom Park,¹ Nak-Hyun Kim,¹ Kye-Hyung Kim,^{1,a} Seung Hwan Lee,² Won-Seok Nam,² Seo Hyun Yoon,² Kyoung-Ho Song,¹ Pyoeng Gyun Choe,¹ Nam Joong Kim,¹ In-Jin Jang,² Myoung-don Oh,¹ and Kyung-Sang Yu²

Efficacité

	TDM (n = 37)	Non-TDM (n = 34)	P Value
Treatment success	30 (81)	20 (59)	.04
Complete response	21 (57)	13 (38)	.12
Partial response	9 (24)	7 (21)	.71
Stable response	1 (3)	2 (6)	.60
Treatment failure	6 (16)	12 (35)	.07

Tolérance

	TDM (n = 55)	Non-TDM (n = 53)	P Value
Possible or stronger relationship			
All events	23 (42)	22 (42)	.97 ^a
Elevation of hepatic enzymes	15 (27)	14 (26)	.92 ^a
Encephalopathy ^b	8 (15)	7 (13)	.84 ^a
Others ^c	5 (9)	8 (15)	.34 ^a
Severe events	7 (13)	5 (9)	.586 ^a
Elevation of hepatic enzymes	4 (7)	3 (6)	>.99 ^d
Encephalopathy	2 (4)	0	.49 ^d
Others	2 (4)	2 (4)	>.99 ^d
Probable or likely relationship			
All events	12 (22)	9 (17)	.53 ^a
Elevation of hepatic enzymes	3 (6)	4 (8)	.71 ^d
Encephalopathy	6 (11)	5 (9)	.80 ^a
Others	3 (6)	2 (4)	>.99 ^d
Severe events	2 (4)	2 (4)	>.99 ^d
Elevation of hepatic enzymes	0	1 (2)	.49 ^d
Encephalopathy	1 (2)	0	>.99 ^d
Others	1 (2)	1 (2)	>.99 ^d
Drug discontinuation due to adverse events	2 (4)	9 (17)	.02 ^a

Cible Voriconazole sang : [1– 5,5]

Azolés : Le dosage du Posaconazole est obligatoire dans les IFI

Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial

Thomas J. Walsh,¹ Issam Raad,³ Thomas F. Patterson,⁴ Pranatharthi Chandrasekar,⁵ Gerald R. Donowitz,⁶ Richard Graybill,⁴ Reginald E. Greene,⁷ Ray Hachem,³ Susan Hadley,⁸ Raoul Herbrecht,¹⁶ Amelia Langston,⁹

Efficacité

Quartile	No. of subjects ^a	Plasma C _{max}		Plasma C _{avg}		No. (%) of responders
		Mean ng/mL	CV, %	Mean ng/mL	CV, %	
1	17	142	51	134	45	4 (24)
2	17	467	27	411	21	9 (53)
3	17	852	15	719	12	9 (53)
4	16	1480	16	1250	28	12 (75)

S
u
c
c
e
s

Cibles Posaconazole sang :

✓ Préventif : > 0,7 mg/L

✓ Curatif : > 1,2 mg/L

TAKE HOME MESSAGES : DOSAGES ANTIFONGIQUES



Dosages obligatoires
pour les Azolés



Pas d'intérêt dosages :
echinocandines et
amphotéricine B



Efficacité si dosage
dans les cibles



Toxicité plus fréquentes
lors des surdosages



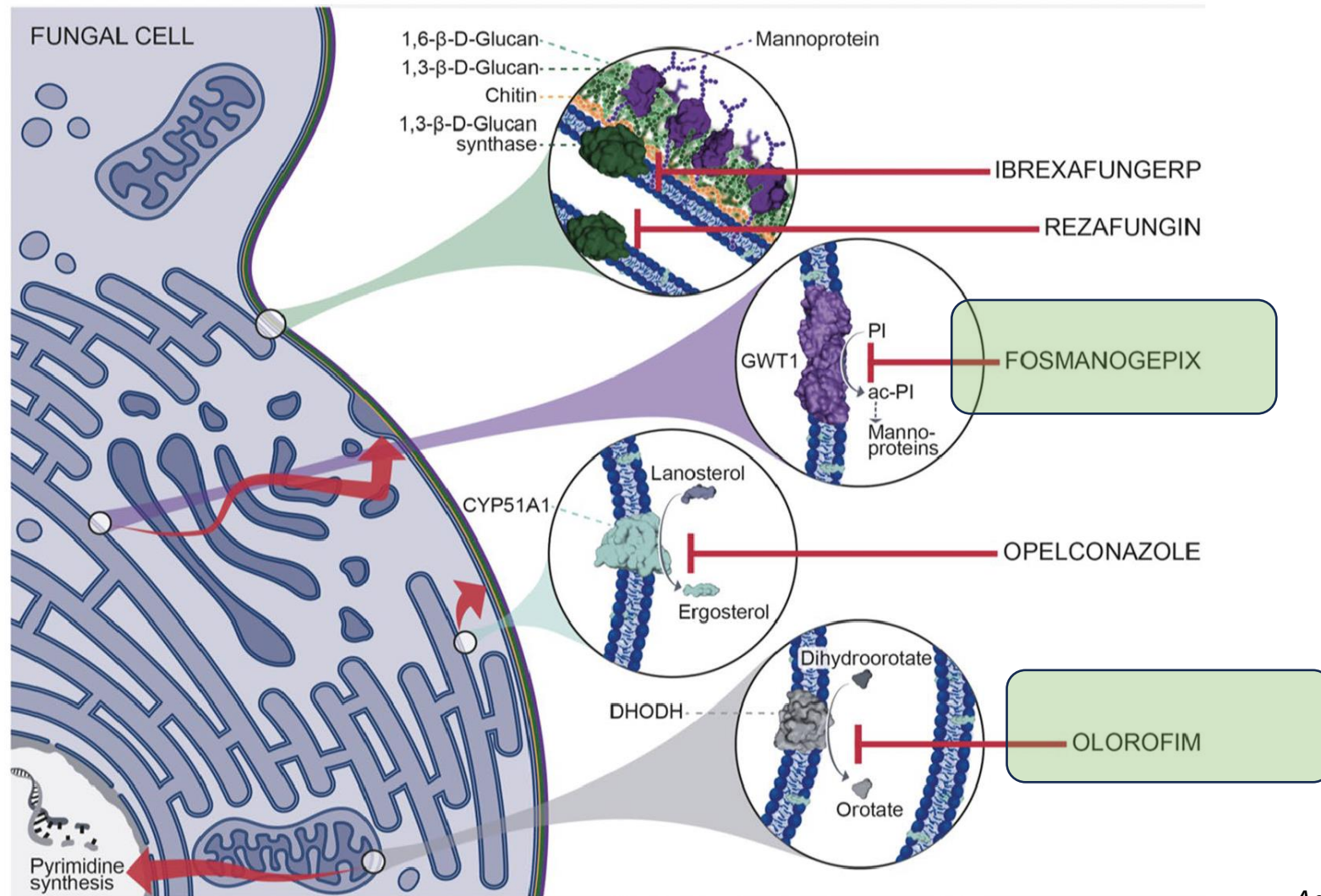
Ne pas doser =
efficacité inconnue



Si dosage étonnant :
Evaluation
métabolisme CYP2C19
et CYP3A4

Nouveaux ATF

Mécanismes d'action



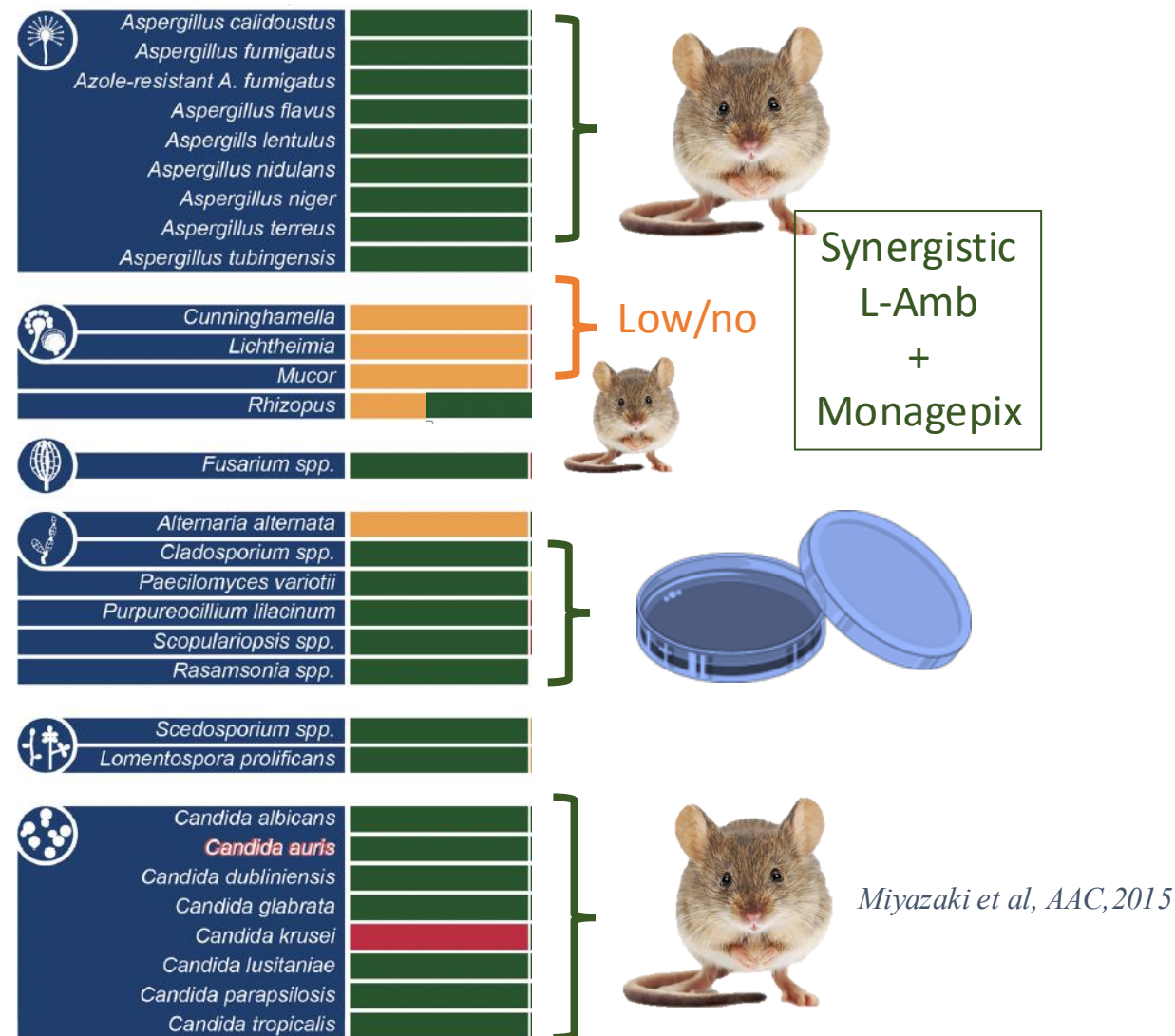
Nouveaux ATF

Fosmanogepix/Manogepix: Nouvel ATF large spectre

Points clés

- Oral et IV
- Pro-Drug : Phosphatase metabolism to Manogepix
- Target GPI Anchored Protein maturation by inhibition Gwt1
- Gwt1 is essential for trafficking and anchoring of mannoprotein to cell wall
- No Activity on PIGW (human enzyme)
- AUC/CMI : PK/PD activity

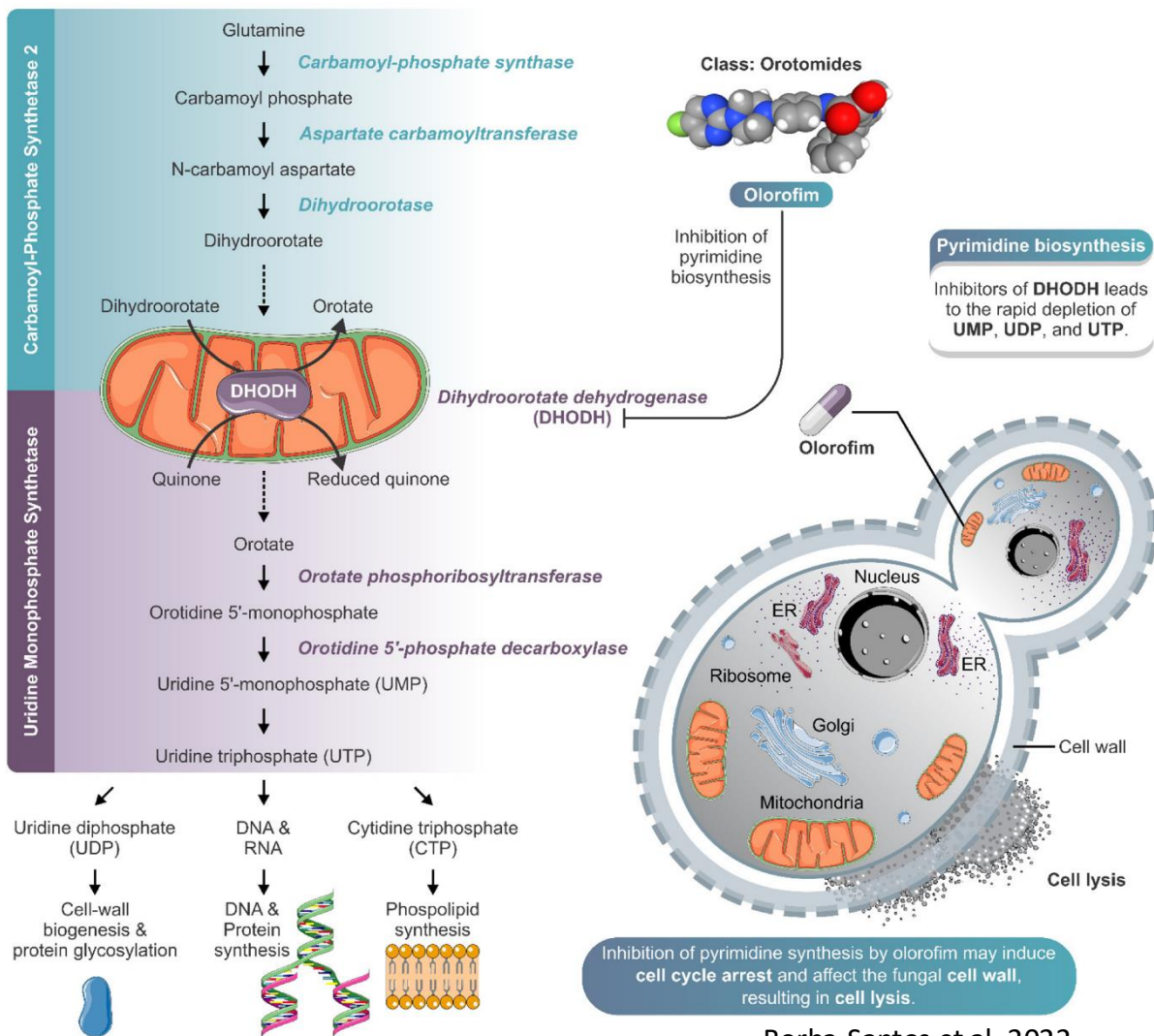
LD 1000 mg x 2 during 1 day –
600 mg x 1 IV (or 400 mgx2 orally)



Nouveaux ATF

Olorofim : Mécanisme d'action

Pas d'activité: Levures & Mucorales



Borba-Santos et al, 2022

	<i>Aspergillus calidoustus</i>	
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	Azole-resistant <i>A. fumigatus</i>	
	<i>Aspergillus flavus</i>	
	<i>Aspergillus lentulus</i>	
	<i>Aspergillus nidulans</i>	
	<i>Aspergillus niger</i>	
	<i>Aspergillus terreus</i>	
	<i>Aspergillus tubingensis</i>	

	<i>Cunninghamella</i>	
	<i>Lichtheimia</i>	
	<i>Mucor</i>	
	<i>Rhizopus</i>	

	<i>Fusarium spp.</i>	
--	----------------------	--

	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	
	<i>Coccidioides immitis</i>	

	<i>Paecilomyces variotii</i>	
	<i>Purpureocillium lilacinum</i>	
	<i>Scopulariopsis spp.</i>	
	<i>Rasamsonia spp.</i>	

	<i>Scedosporium spp.</i>	
	<i>Lomentospora prolificans</i>	

Dépendant
D'espèce

CNS

Nouveaux ATF

Olorofim : Case Reports on *Microascus spp*



Olorofim vs AmBisome® for Aspergillosis
(OASIS Trial)

Not currently recruiting in Paris (<10 mi) +172 other locations

Volume 29, Number 11—November 2023

Research Letter

Refractory *Microascus* Bronchopulmonary Infection Treated with Olorofim, France

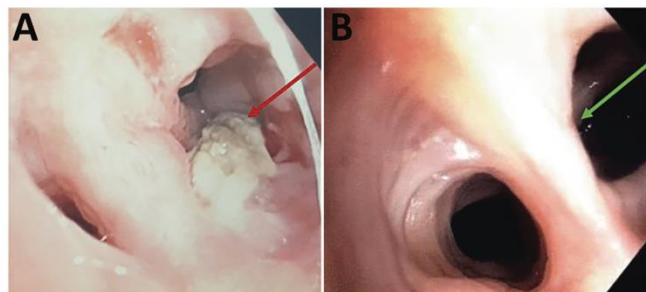
Emmanuel Faure¹, Olivier Brugière, Sylvie Colin de Verdière, Fanny Vuotto, Lucie Limousin, Emilie Cardot, Camille Cordier, Pauline Coulon, Dea Garcia-Hermoso, Olivier Lortholary, and Fanny Lanternier

Culture/identification : *Scopulariopsis* sp. : peu nombreuses colonies (CEW)
Souche envoyée au Centre National de Référence des Mycoses invasives pour expertise.

Antifongogramme

1. *Scopulariopsis* sp.
Etest (Biodiversity)

	Résultat	CMI en mg/L
Azols		
Voriconazole	Résistant	>32
Posaconazole	Résistant	>32
Itraconazole	Résistant	>32
Isavuconazole	Résistant	>32
Echinocandines		
Caspofungine	Résistant	>32
Polyènes		
Amphotéricine B	Résistant	>32



Compassionate Use of Olorofim for Invasive Mold Infections: A Nationwide Observational Study in France

V. Esnault,¹ C. Godet,^{2,3} D. Garcia-Hermoso,⁴ A. Charmillon,⁵ P. Parize,⁶ C. Bonnal,⁷ A. Debourgogne,^{8,9} F. Morio,¹⁰ M.-E. Bougnoux,^{11,12} E. Dannaoui,^{11,13} A. P. Bellanger,¹⁴ J.-P. Gangneux,^{15,16} B. Sendid,¹⁷ E. Cardot,¹⁸ C. Melenotte,⁶ C. Rouzaud,⁶ A. Lefort,¹⁹ S. Colin de Verdière,²⁰ O. Brugière,²⁰ M. Totart,^{21,22} E. Eschapasse,²³ A. Berceanu,²⁴ P. Tattevin,²⁵ R. Levy,²⁶ E. Faure,²⁷ and F. Lanternier^{4,6}

- Infections respiratoires (88.2%) et SNC (23.5%)
- *Aspergillus fumigatus* (34.8%) et *Microascus spp* (13%).
- Patient traité auparavant pendant 9.1 mois : refractaires
- CMI oloforim ≤ 0.5 mg/L
- Evolution :
 - 5/15 (33.3%) succès clinique et microbiologique
 - 7/15 (46.7%) réponse partielle ,
 - 3/15 (20%) échec .
- Mortalité à M3 29.4% (5 of 17).
- Pas effets indésirable sévère

Nouveaux ATF

Quelle future utilisation : point de vue personnel

	Echinocandin & Azole Resistant <i>Candida</i> spp	Azole-Resistant <i>Aspergillus</i> spp			Emergent & rare moulds
		Curatif	Sauvetage	Prophylaxie	
Ibrexafungerp			bithérapie		
Manogepix					+ L-Amb for Mucorales
Opelconazole		Respiratory	bithérapie		
Olorofim					

Déjà utilisé à Lille plusieurs fois dans cette indication