

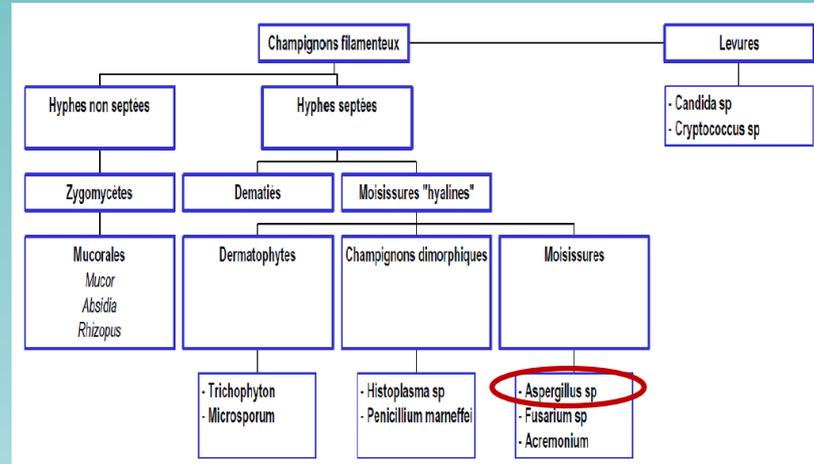
Résistance d'*Aspergillus fumigatus*
aux azolés,
Mythe ou réalité ?

Dr. M-Charlotte QUINTON-BOUVIER

Le 17/10/2019

Aspergillus fumigatus

- Champignon filamenteux :



- *A. fumigatus* > 80% des infections à Aspergillus
 - Présent dans l'environnement
 - Transmission par voie aérienne
- Infections :
 - Aspergillose pulmonaire invasive (API)
 - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
 - Aspergillome ...



Aspergillus fumigatus

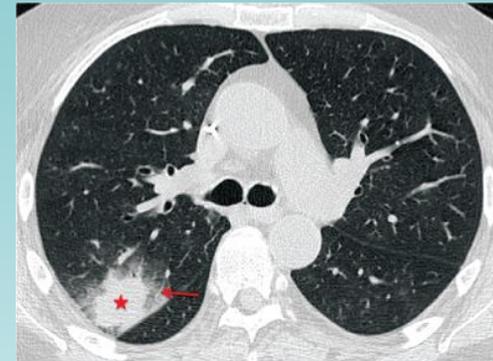
- Diagnostic :

- Clinique :

- Terrain : patients immunodéprimés, corticothérapie au long cours...
- Signes respiratoires peu spécifiques

- Imagerie :

- Scanner thoracique : nodules, signe du halo*, images en verre dépoli...



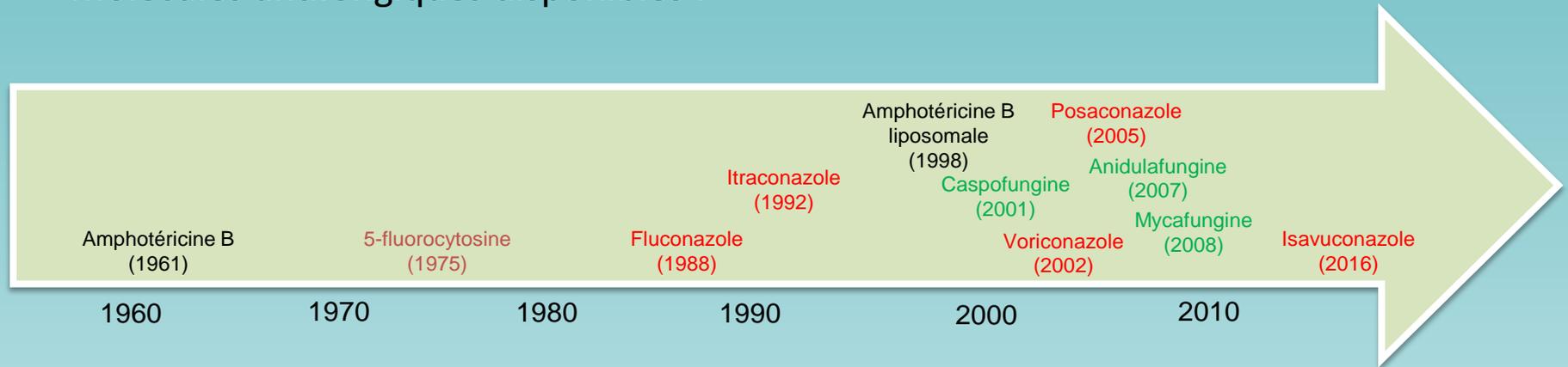
- Biologique :

- Culture (prélèvements respiratoires)
- Biomarqueurs : β -D-glucane, galactomannane et/ou Ac anti aspergillus



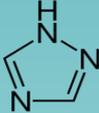
Traitement de l'aspergillose

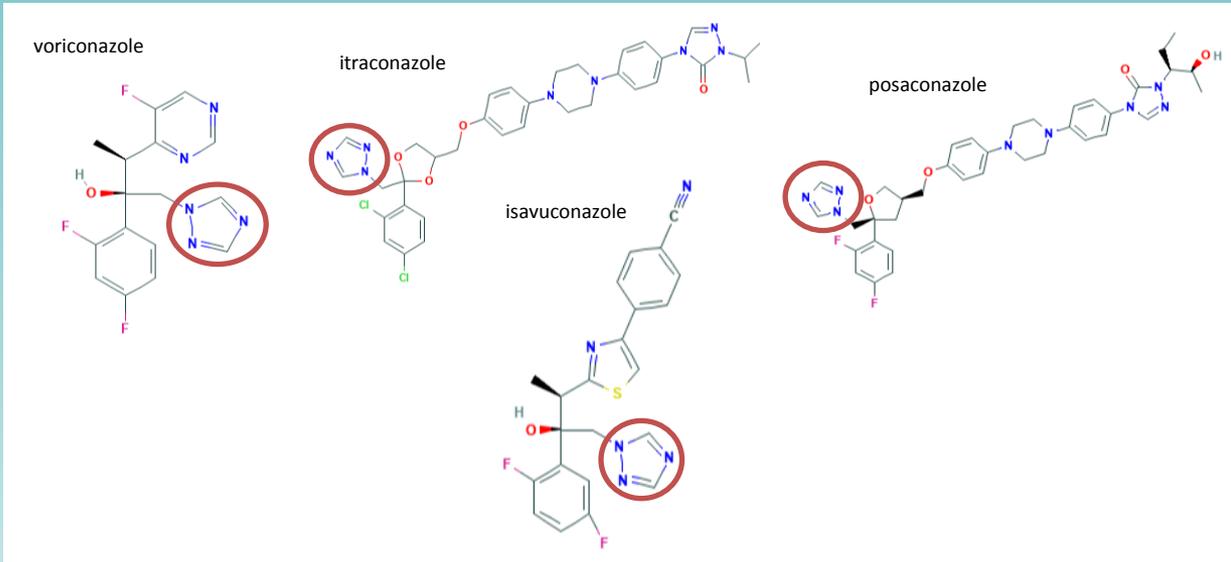
- Molécules antifongiques disponibles :



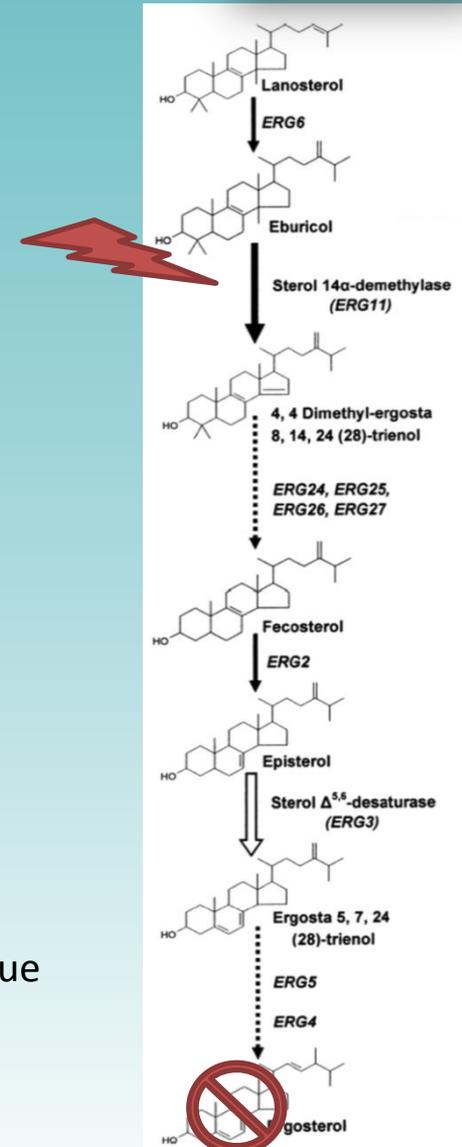
- Traitement de 1^{ère} intention : **AZOLES**
- En seconde intention ou en cas d'échec : **Amphotéricine B liposomale**

Antifongiques azolés

- Structure triazolé : 



- Mécanisme d'action :
 - Au niveau des CYP450 fongiques
 - Inhibition de la synthèse de l'ergostérol, composant de la paroi fongique

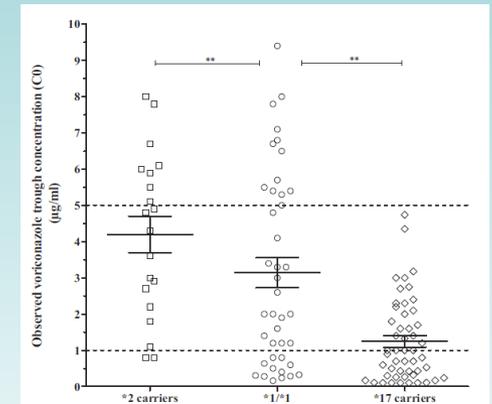


Antifongiques azolés

- Traitement de 1^{ère} intention des aspergilloses :
 - Itraconazole : aspergilloses chroniques / ABPA
 - Voriconazole et isavuconazole : aspergilloses invasives
 - Posaconazole : prophylaxie
- Très nombreuses interactions médicamenteuses :

Molécule	Substrat des CYP	Activité sur les CYP
Itraconazole	3A4	Inhibiteur du CYP3A4
Posaconazole	3A4 (faible)	Inhibiteur puissant du CYP3A4
Voriconazole	3A4, 2C9, 2C19	Inhibiteur des CYP3A4, 2C9, 2C19
Isavuconazole	3A4, 3A5	Inhibiteur modéré des CYP3A4 et 3A5 Inducteur faible du CYP 2B6

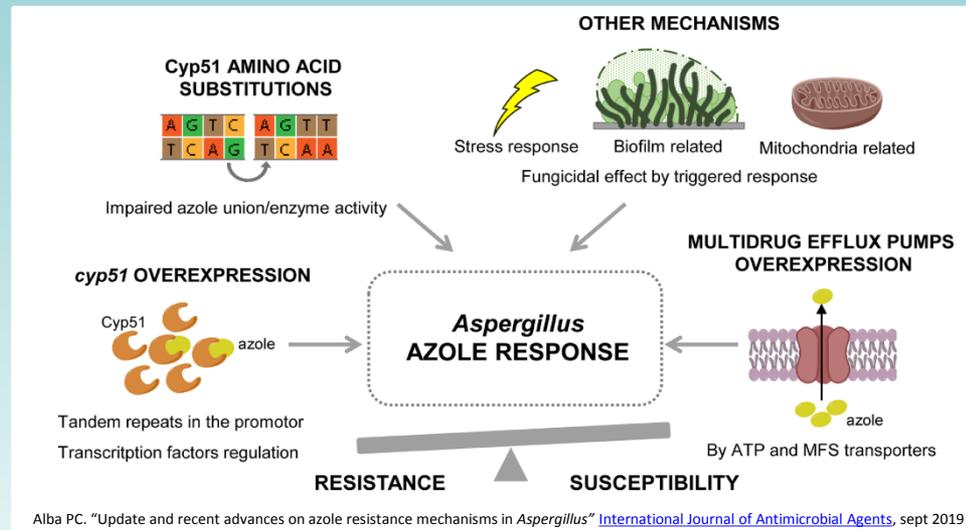
- Nombreuses variations inter et intra-individuelles :
 - Absorption gastrique
 - Interactions médicamenteuses
 - Polymorphisme pharmacogénétique (CYP2C19 et voriconazole)
 - Adaptation de posologies selon les résultats du STP



Influence of CYP2C19*17 (c.-806C>T) and CYP2C19*2 (c.681G>A) on voriconazole trough plasma concentrations
F. Lamoureux et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 47 (2016) 124–131

Mécanismes de résistance

- Résistances acquises
 - Modification ou surexpression de la cible (CYP51)
 - Altération des transporteurs
 - Augmentation des systèmes d'efflux
 - Formation de biofilm



Résistances induites par le traitement

- Traitement non adapté
- Posologies inappropriées
 - Poids
 - Ex : adaptation posologie du voriconazole au poids du patient (12 mg/kg J1 puis 8 mg/kg à partir de J2)
 - Dosages et suivi thérapeutique pharmacologique
- Exposition importante
 - Prophylaxie
 - Recommandation de l'ECIL : prophylaxie par posaconazole chez les patients à haut risque (LAM + chimio intensive, Allogreffe CSH...)
 - Traitement empirique



ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients



Frederic Tissot,¹ Samir Agrawal,² Livio Pagano,³ Georgios Petrikos,⁴
Andreas H. Groll,⁵ Anna Skiada,⁶ Cornelia Lass-Flörl,⁷ Thierry Calandra,¹
Claudio Viscoli⁸ and Raoul Herbrecht⁹



Risque de sélection de souches mutantes
Echec thérapeutique

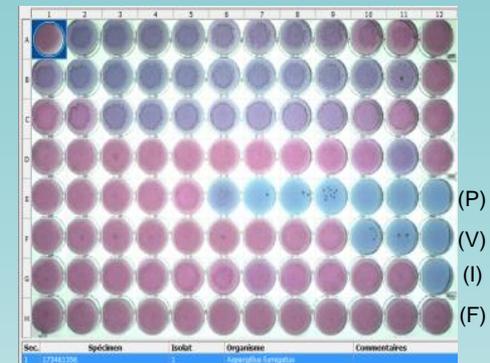
Résistances liées au traitement ???

- *Cas de Mr D., 68 ans (75 kg)*
 - **BPCO stade III**
 - Hospitalisé pour dyspnée et exacerbation de BPCO => ATB (28/05)
 - Dégradation, DRA => réanimation
 - Scanner (30/05) : « *Plusieurs foyers alvéolaires multiples **en arbres en bourgeons** au lobe supérieur droit notamment et lobe inférieur gauche compatible avec une broncho-pneumopathie infectieuse* »
 - Mycologie (29/05) :
 - LBA : galactomannane positif, examen direct et culture + (*Asp. fumigatus*)
 - Sang : β -D-glucane positif
- 
 Diagnostic : API (aspergillose pulmonaire invasive)
- Traitement : **voriconazole**
 - Dose de charge : 450 mg x2
 - Dose d'entretien : 300 mg x2

Résistances liées au traitement ???

- Cas de Mr D., 68 ans (75 kg)
 - Absence d'amélioration clinique et radiologique
 - Persistance des biomarqueurs fongiques
 - Suspicion d'Aspergillose réfractaire
 - Nouveau LBA (26/06):

A. fumigatus : Résistant au voriconazole

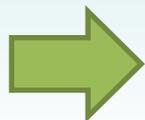


Plaque Sensitive Yeast One *Aspergillus fumigatus*
(P) Posaconazole, (V) Voriconazole, (I) Itraconazole, (F) Fluconazole

- Switch par Amphotéricine B
- Amélioration du patient, négativation des prélèvements et biomarqueurs

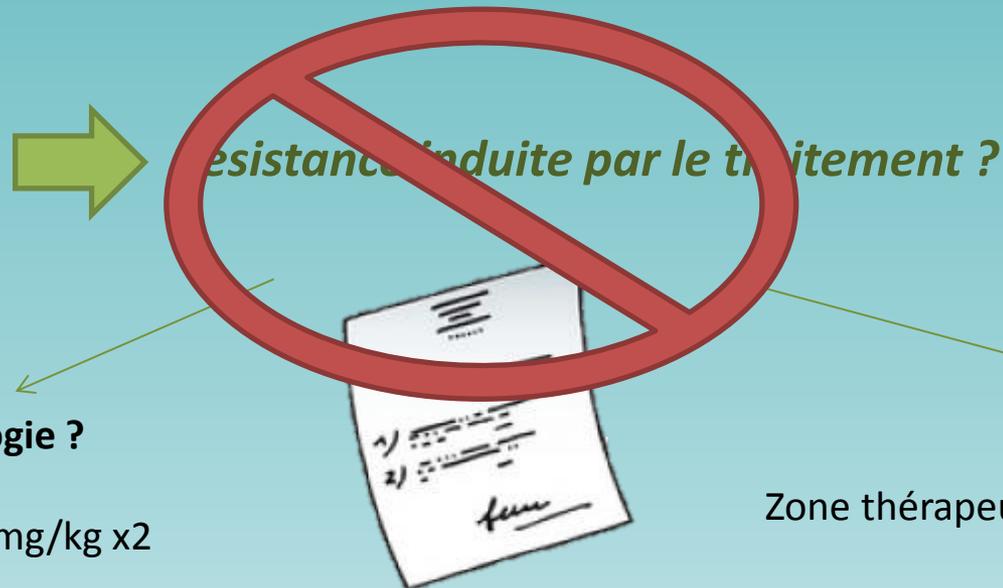


*Absence de traitement antifongique auparavant !
Origine de la résistance ???*



Résistance induite par traitement ?

Résistances liées au traitement ???



Posologie ?

6mg/kg x2 puis 3 mg/kg x2

450 mg x2 puis 300 mg x2



Dosages ?

Zone thérapeutique : 1-5 $\mu\text{g}/\text{mL}$

05/06 (J7) = 2,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$



Résistances liées au traitement ???

➔ **Recherche de résistances :**



Institut Pasteur

Centre National de Référence
Mycoses Invasives et Antifongiques

Unité de Mycologie
Moléculaire

Françoise Dromer
Olivier Lortholary
Stéphane Bretagne
Marie Desnos-Ollivier
Dea Garcia-Hermoso

LABO DE PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
PLACE VICTOR PAUCHET
B.P. 3006
80054 AMIENS CEDEX 1

RAPPORT FINAL n° 3594-C980

D Nos références : 2019/00528
Vos références : 191491641

Site de prélèvement : Lavage broncho alvéolaire

Date de prélèvement : 29/05/2019

Identification

Aspergillus fumigatus

Absence des mutations dans le gène CYP51A Identification polyphasique (phénotypie + séquençage nucléotidique).



Institut Pasteur

Centre National de Référence
Mycoses Invasives et Antifongiques

Unité de Mycologie
Moléculaire

Françoise Dromer
Olivier Lortholary
Stéphane Bretagne
Marie Desnos-Ollivier
Dea Garcia-Hermoso

LABO DE PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
PLACE VICTOR PAUCHET
B.P. 3006
80054 AMIENS CEDEX 1

RAPPORT FINAL n° 2ED0-2FC7

D Nos références : 2019/00527
Vos références : 191770280

Site de prélèvement : Lavage broncho alvéolaire

Date de prélèvement : 26/06/2019

Identification

Aspergillus fumigatus

Présence de mutation **TR46/Y121F/M172I/T289A/G448S** dans le gène CYP51A Identification polyphasique (phénotypie + séquençage nucléotidique).

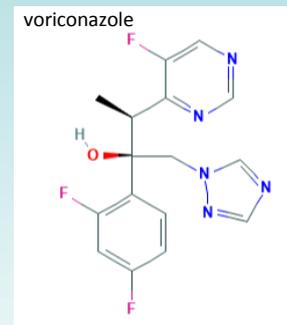
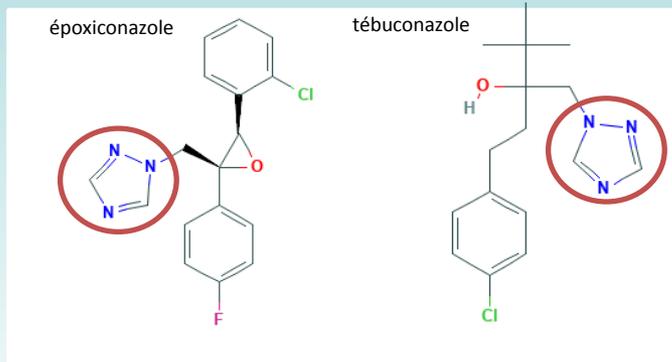
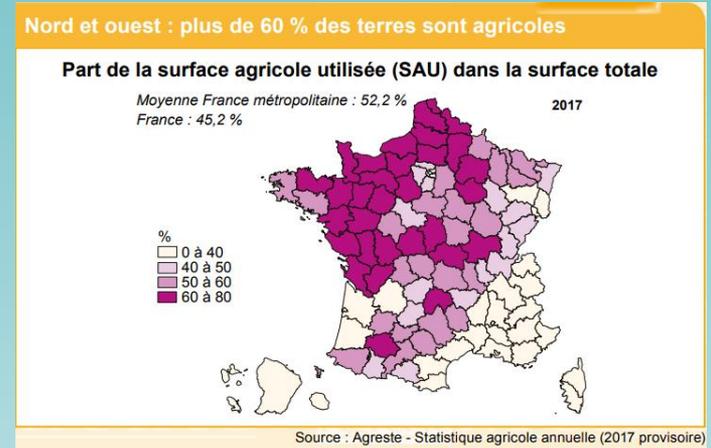
+ Analyse de polymorphisme avec 4 marqueurs microsatellites suggérant que les 2 souches ne sont pas identiques

➔ **1 malade = plusieurs souches**
Résistances environnementales



Contexte agricole

- Région Hauts-de-France = surface agricole utilisée > 60%
- France : 1^{er} utilisateur européen de pesticides :
 - > 60 000 tonnes/an
 - Dont nombreux fongicides triazolés (30%) :
époxicoconazole, difénocazole, métoconazole, tébuconazole, tétraconazole ...
 - Structure chimique :



Au CHU d'Amiens

- Etude rétrospective (2015 à 2018)
 - 116 souches d'Asp. Fum. testées → 12 résistances = 10,3 %

Patient	Age	Terrain	ATCD ttmt par azolés	Nb d'isolat	Type de mutation	Origine de mutation
1	17 ans	Mucoviscidose	Itraconazole	2	F219S	Induite /ttmt
2	25 ans	Mucoviscidose	Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole	1	M220K	Induite /ttmt
3	9 ans	Mucoviscidose	Itraconazole	3	TR34/L98H	Environnementale
4	14 ans	Mucoviscidose	Itraconazole	2	TR34/L98H	Environnementale
5	96 ans	BPCO	NA	1	F46Y/M172V/E427K	Environnementale
6	68 ans	BPCO	NA	2	TR46/Y121F/M172I/ T289A	Environnementale
7	78 ans	Sd myélodysplasique	voriconazole	1	TR34/L98H	Environnementale

- 75 % des souches résistantes = résistances environnementales
- Limites :
 - Pour tous les prélèvements positifs : pas d'antifongogramme systématique
 - Pour un prélèvement positif : toutes les souches isolées ne sont pas testées
 - Risque de sous estimer les résistances

Dans l'actualité ...

franceinfo: Alerte à l'aspergillose, une maladie liée à un champignon microscopique

La rédaction
d'AlloDocteurs.fr
France Télévisions

Mis à jour le 18/09/2018 | 17:20
publié le 18/09/2018 | 17:20

Des chercheurs appellent à une mobilisation contre l'aspergillose pulmonaire chronique, une maladie liée à une moisissure très commune. De nouvelles souches résistantes aux traitements seraient apparues du fait du recours à des pesticides agricoles.

18/04/2018

santé
magazine

Alimentation : des scientifiques s'inquiètent des fongicides utilisés dans l'agriculture

Utilisés par les agriculteurs pour lutter contre des champignons, des fongicides nommés SDHI inquiètent des scientifiques, qui signent une tribune au sujet de ces substances chimiques dans le journal Libération.



TRIBUNE

Une révolution urgente semble nécessaire dans l'usage des antifongiques

Par un collectif, de chercheurs et de médecins — 15 avril 2018 à 17:46



Le Monde

Un fongicide dangereux pour l'homme retiré du marché en France

L'agence sanitaire Anses considère que l'époxiconazole est « un perturbateur endocrinien » qui « présente un danger préoccupant pour l'homme et l'environnement ».

Publié le 28 mai 2019 à 17h04 - Mis à jour le 28 mai 2019 à 19h13

RTL

Santé

2 min de lecture

Pesticides : un fongicide dangereux pour l'homme retiré du marché en France

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation ordonne le retrait de l'époxiconazole, un fongicide très utilisé par les agriculteurs céréaliers, qui présente un "danger préoccupant" pour l'homme.

PUBLIÉ LE 28/05/2019 À 16:24 | MIS À JOUR LE 29/05/2019 À 06:18

Dans l'actualité ...

Pesticides : un village breton fait de la résistance !

Une centaine de personnes se sont rassemblées samedi à Rennes pour soutenir le maire de Langouët (Ille-et-Vilaine), convoqué devant la justice pour un arrêté interdisant l'utilisation des pesticides près des habitations.



Arrêté anti-pesticides : le coup de gueule du maire de Langouët

Daniel Cueff a défendu, ce lundi 14 octobre, devant le tribunal administratif de Rennes son arrêté interdisant les pesticides à moins de 150 mètres des habitations.



Pesticides : la consultation sur les distances minimales à respecter démarre ce lundi

Par L'EXPRESS.fr avec AFP ,
publié le 09/09/2019 à 13:00



Le gouvernement a proposé samedi de fixer la distance minimale entre habitations et zones d'épandage entre 5 et 10 mètres. Les citoyens ont trois semaines pour donner leur avis.



En conclusion

- Antifongiques azolés = traitement de 1^{ère} intention des aspergilloses
 - 4 molécules actuellement sur le marché :
Itraconazole, voriconazole, posaconazole et isavuconazole
 - Variabilités pharmacocinétiques inter et intra-individuelles importantes
- Des résistances existent mais sont moins fréquentes que les résistances bactériennes
 - Résistances souvent à tous les azolés
 - Risque d'échec thérapeutique important
 - Importance du suivi thérapeutique pharmacologique
- Résistances liées à l'exposition aux ATF azolés
 - Antécédents de traitement du patient
 - Mais aussi environnement et pesticides



Merci de votre attention

