

# **Progrès dans la prise en charge des mycoses invasives.**

**Détection  
des antigènes aspergillaires  
et stratégie diagnostique.**

# Aspergillose invasive

*Aspergillus*  
*Spores*  
*Hyphes*

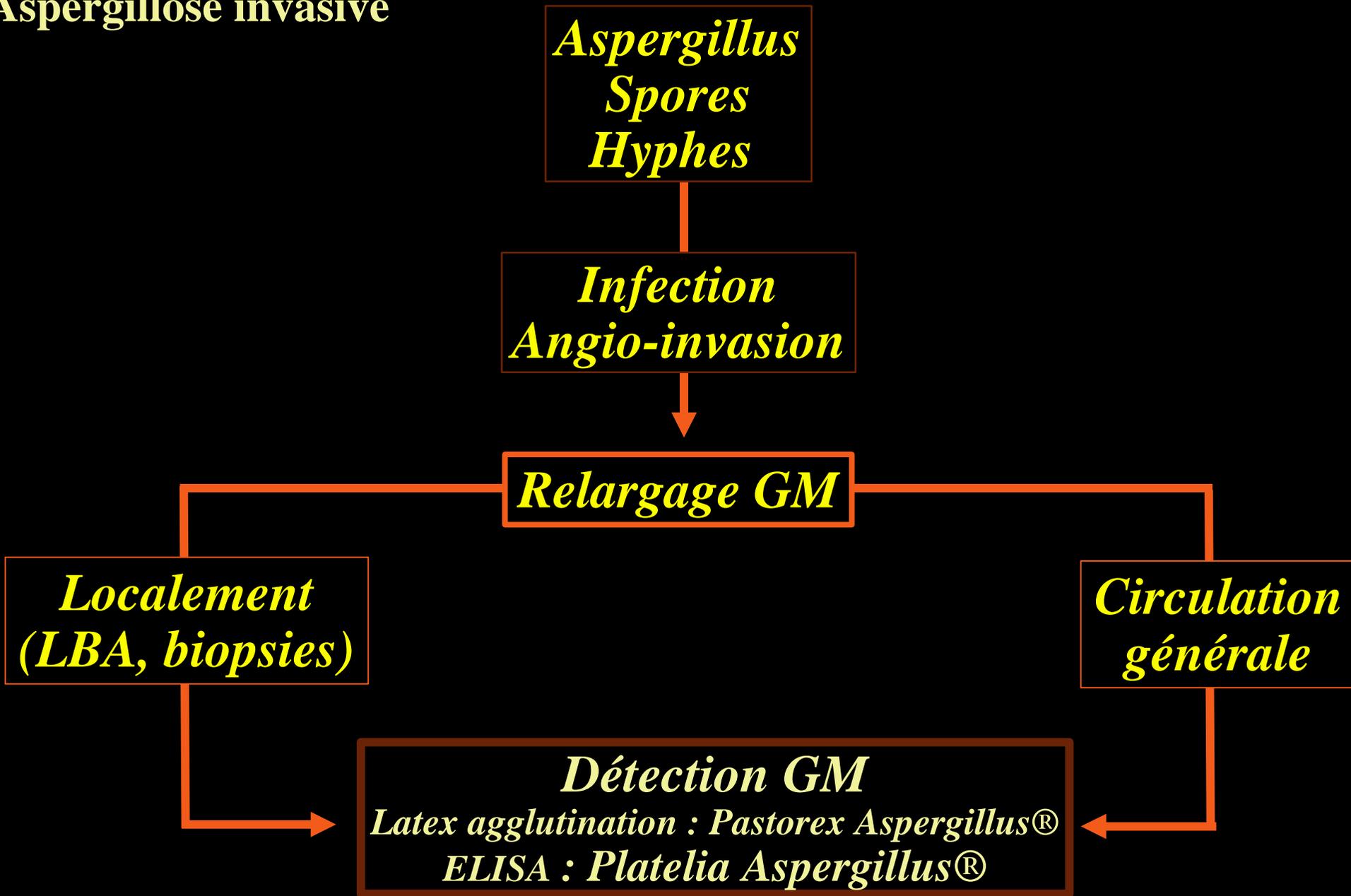
*Infection*  
*Angio-invasion*

*Relargage GM*

*Localement*  
*(LBA, biopsies)*

*Circulation*  
*générale*

*Détection GM*  
*Latex agglutination : Pastorex Aspergillus®*  
*ELISA : Platelia Aspergillus®*



*Détection GM dans le serum :*

*Antigénémie aspergillaire*  
*(Test Platelia)*

# *Antigénémie aspergillaire*

## **Patients à haut risque aspergillaire**

*LAM - LAL - MDP (neutropénie ++)*

*Allogreffe CSH (GVHd ++)*

*Greffes poumons, foie...*

## **Aspergillose invasive**

***Confirmation  
diagnostique***

***Dépistage  
précoce***

***Facteur  
pronostique***

# 1 - Confirmation de diagnostic d'aspergillose

CD Pfeiffer, J P Fine, N Safdar. Clin Infect Dis. 2006, 42 : 1417-27.

M Mennink-Kersten, J Donnelly, P Verweij. Lancet infect dis. 2004, 4 : 349-57.

*Seuil (ng/ml)*  
**1.5 - 1 - 0.7 - 0.5**  
(2 tests)

R Herbrecht. JCO. 2002  
(0.7ng)

K Marr. JID. 2004  
(0.5ng)

J Maertens. CID. 2007  
(0.5ng)

*Spécificité*  
**85% - 100%**  
(2 tests)

*VPP*  
**30 - 60%**

R Herbrecht. JCO. 2002

J Maertens. JID. 2002

J Maertens. Blood. 2001

A Sulahian. Cancer. 2000

D Caillot. ICAAC. 2000

M Machetti. BMT.

S Bretagne. J Infect.  
1997

*Sensibilité*  
**60% - 85%**  
(2 tests)

*VPN*  
**> 90%**

*Faux +*  
**Adulte : 5% - 10%**  
**Enfant : 15% - 50%**

*Alimentation*  
**Fungus**  
**Pipe-Tazo**  
**Amoxi**

G Metan. JCM. 2005

A Aubry. JCM. 2006

***Leucémies aigües et greffes moelle : +++***

Janvier 1994 - Mai 2007 (Hémato CHU Dijon)

## 106 AI testées avec Platelia Aspergillus® (1525 tests)

Rétrospectif (sérums congelés)	AI prouvées n = 33		AI Probables n = 73	
	J-10 à J0	J1 à J15	J-10 à J0	J1 à J15
Pts avec > 2 test (+)	50% (15/30)	70% (23/33)	49% (35/71)	53% (39/73)
1° Ag (+) / Scanner	J-2 (J-12 à J6)		J-1 (J-5 à J15)	

Globalement : 72% des patients ont au moins 1 test positif

**Prospectif**

**ICAAC 2000: Caillot *et al.*  
(Dijon, Lyon, St Etienne)**

**704 aplasies (06/98 - 12/99)**

**5834 Tests Platelia**

**60 API  
(8.5% aplasies)  
50% Ag + (>1.5 ng)**

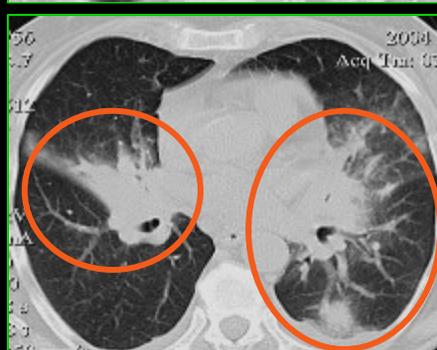
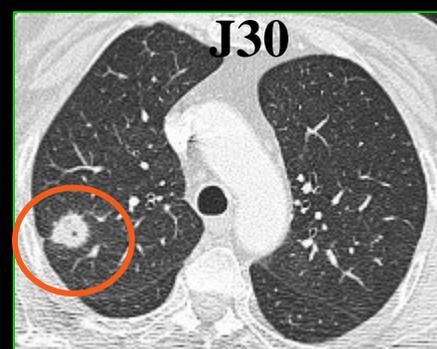
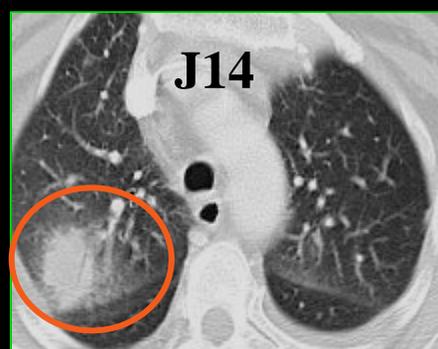
**Patients faux +  
Ag > 1ng : 2.8%  
Ag > 1.5ng : 1.3%**

**Sensibilité = 50%**

**Spécificité = 97%**

**VPP = 60%**

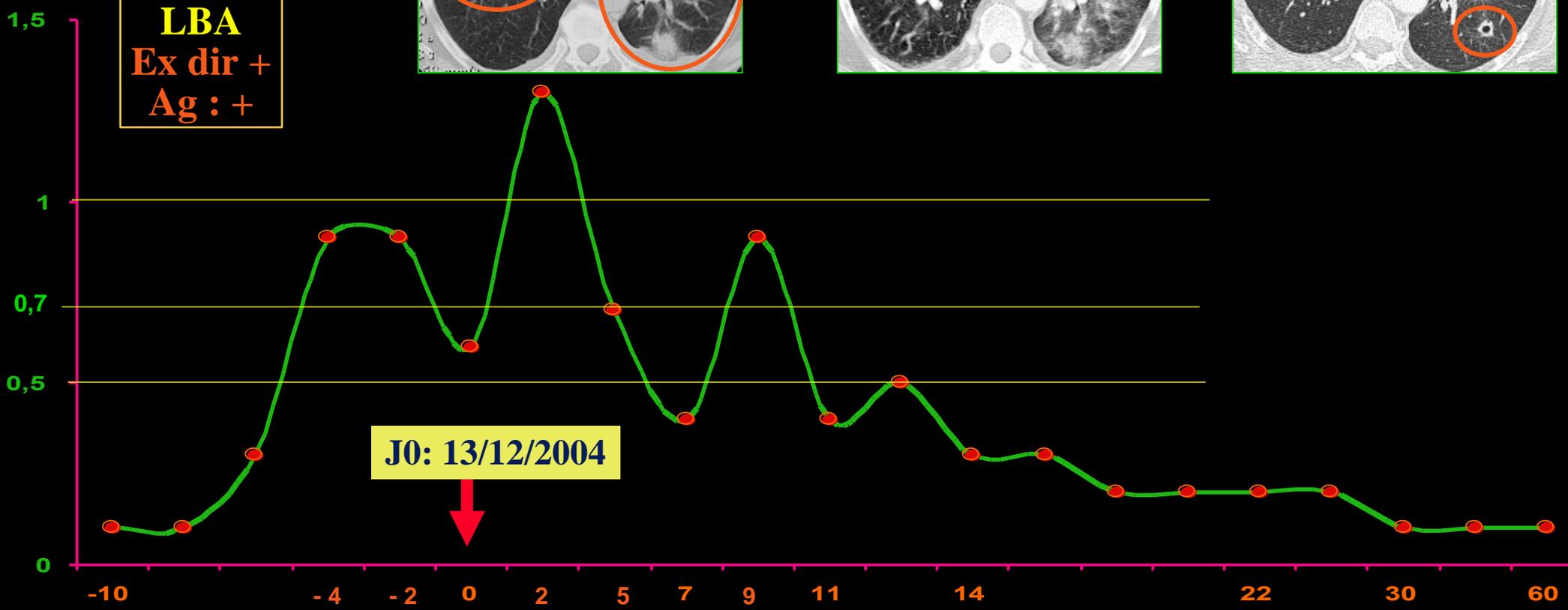
**VPN = 95%**



**Femme 59 ans**  
**LAM - chimio**  
**Neutropenie = 13 j**

**LBA**  
**Ex dir +**  
**Ag : +**

**J0: 13/12/2004**

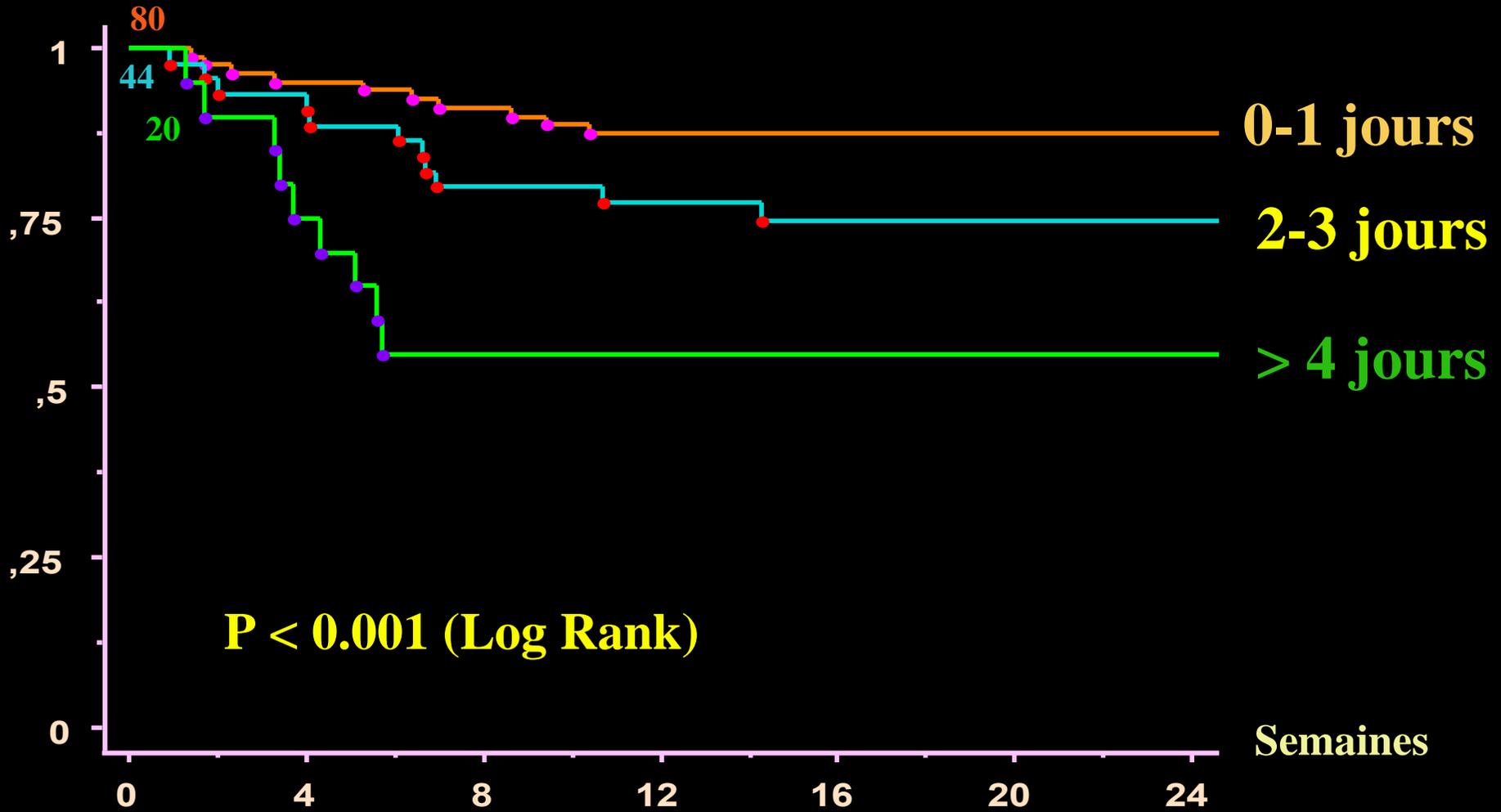


## *Hémato CHU Dijon - Faux positifs*

	<b>Mars - Août 2005 (Pipéra Dakota)</b>	<b>Mars - Août 2006 (Pipéra Panpharma)</b>	<b>Valeur du P</b>
<b>Aspergilloses</b>	<b>10/130</b>	<b>10/126</b>	<b>NS</b>
<b>Pts Platelia +</b>	<b>18/130</b>	<b>40/126</b>	<b>0.0005</b>
<b>Ag Faux +</b>	<b>9/130 (7%)</b>	<b>36/126 (29%)</b>	<b>0.00001</b>
<b>Pipéracilline</b>	<b>3/18</b>	<b>31/40</b>	<b>0.0001</b>
<b>Test <i>in vitro</i></b>	<b>Négatif</b>	<b><u>Positif</u></b>	<b>-</b>

## 2 - Dépistage précoce d'aspergillose : pourquoi ?

Délai de diagnostic et survie



**Pour**

**Stratégie de détection systématique de l'antigénémie  
chez les patients à haut risque d'AI**

A Sulahian, F Boutboul, P Ribaud *et al.* Cancer. 2001, 91 : 311-18.



	<b>53 AI Prouv. / Prob.</b>	<b>744 Autres patients</b>
<b>Pts Platelia (+)</b>	<b>48 (90%)</b>	<b>44 (6%)</b>
<b>Ag (+) avant CT/culture</b>	<b>65% (8 j)</b>	-
<b>Ag (+) = CT/culture</b>	<b>10%</b>	-
<b>Ag (+) après CT/culture</b>	<b>25%</b>	-

**Pour**

**Stratégie de détection systématique de l'antigénémie  
chez les patients à haut risque d'AI**

**J Maertens *et al.* Clin Infect infect dis. 2002, 186 : 1297-306.**

**1997  
à  
2001**

**100 allogreffes CSH (> 16 ans)  
Médiane suivi : 330j  
59 décès - 56 autopsies**

**2 Platelia / semaine**

**2695 Platelia  
240 tests positifs  
(seuil 1ng)**

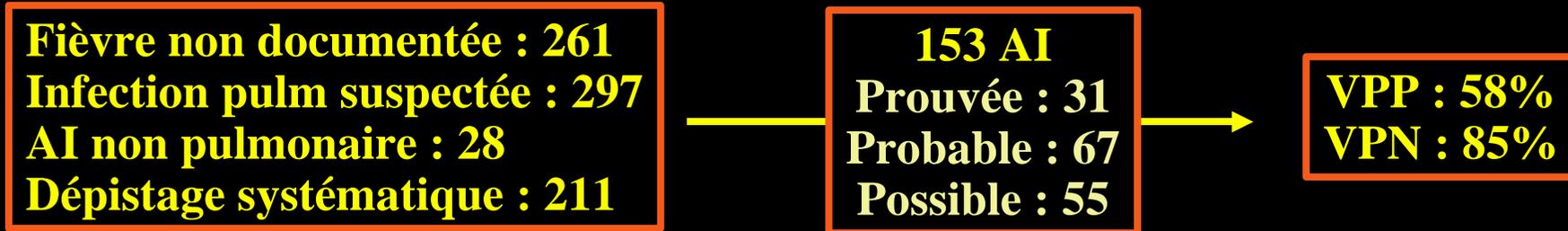
	<b>18 AI prouvées</b>	<b>3 Autres IF prouvées</b>	<b>6 AI possibles</b>	<b>73 autres patients</b>
<b>Pts Platelia +</b>	<b>17</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Ag+ avant Rx</b>	<b>12/15 (8 j)</b>			
<b>Ag + avant CT</b>	<b>12/15 (6 j)</b>			

**Mais... : scanner semble tardif (5/18 signe du halo pour API)**

# Contre

## Stratégie de détection systématique de l'antigénémie chez les patients à haut risque d'AI

R Herbrecht *et al.* J Clin Oncol. 2002, 20 : 1898-906.



Seuls 3/153 cas AI sont suspectés sur Platelia!!!



# Contre

## Stratégie de détection systématique de l'antigénémie chez les patients à haut risque d'AI

M Weisser *et al.* Clin infect Dis. 2005, 41 : 1143-49.



	20 AI Prouv. / Prob.	32 AI Possible	161 Autres patients
Pts Platelia (+)	16 (80%)	21 (65%)	57 (35%)
Signes CT (M+m)	95%(40+55)	90% (10+80)	50% (7+43)

Pas de corrélation entre Platélia et anomalies CT

10% des anomalies CT précédées par Platelia !

Tazocilline  
Faux +

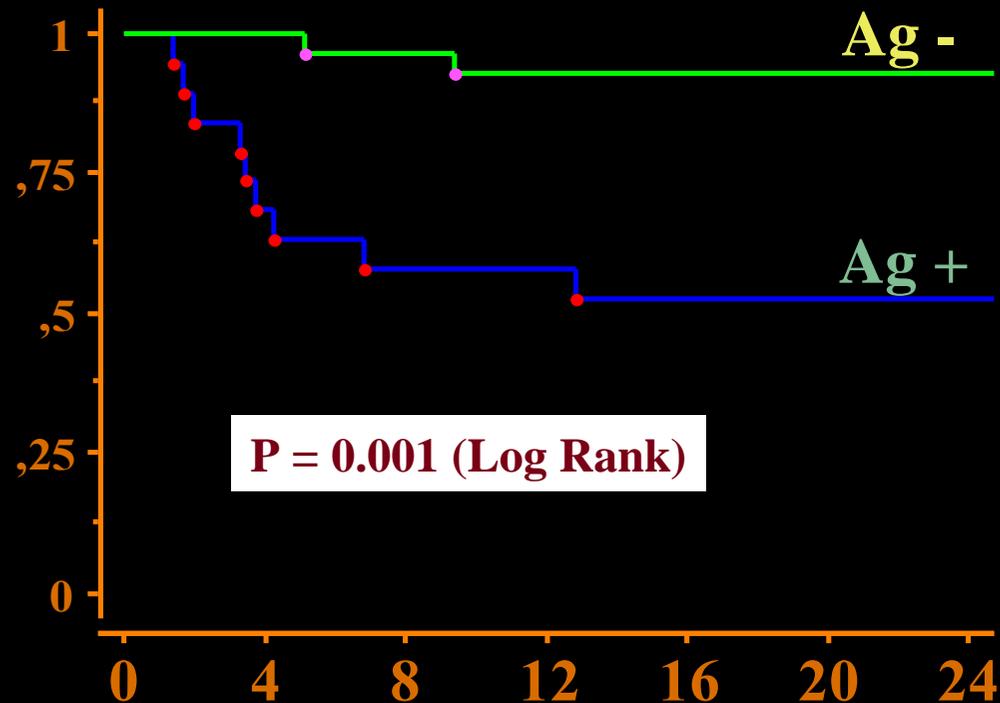
### 3 - Valeur pronostique de l'antigénémie

F Boutboul,...P Ribaud *et al.* Clin Infect Dis. 2002, 34 : 939-438.

**Augmentation index Platelia de 1ng la 1<sup>o</sup> semaine = risque échec**

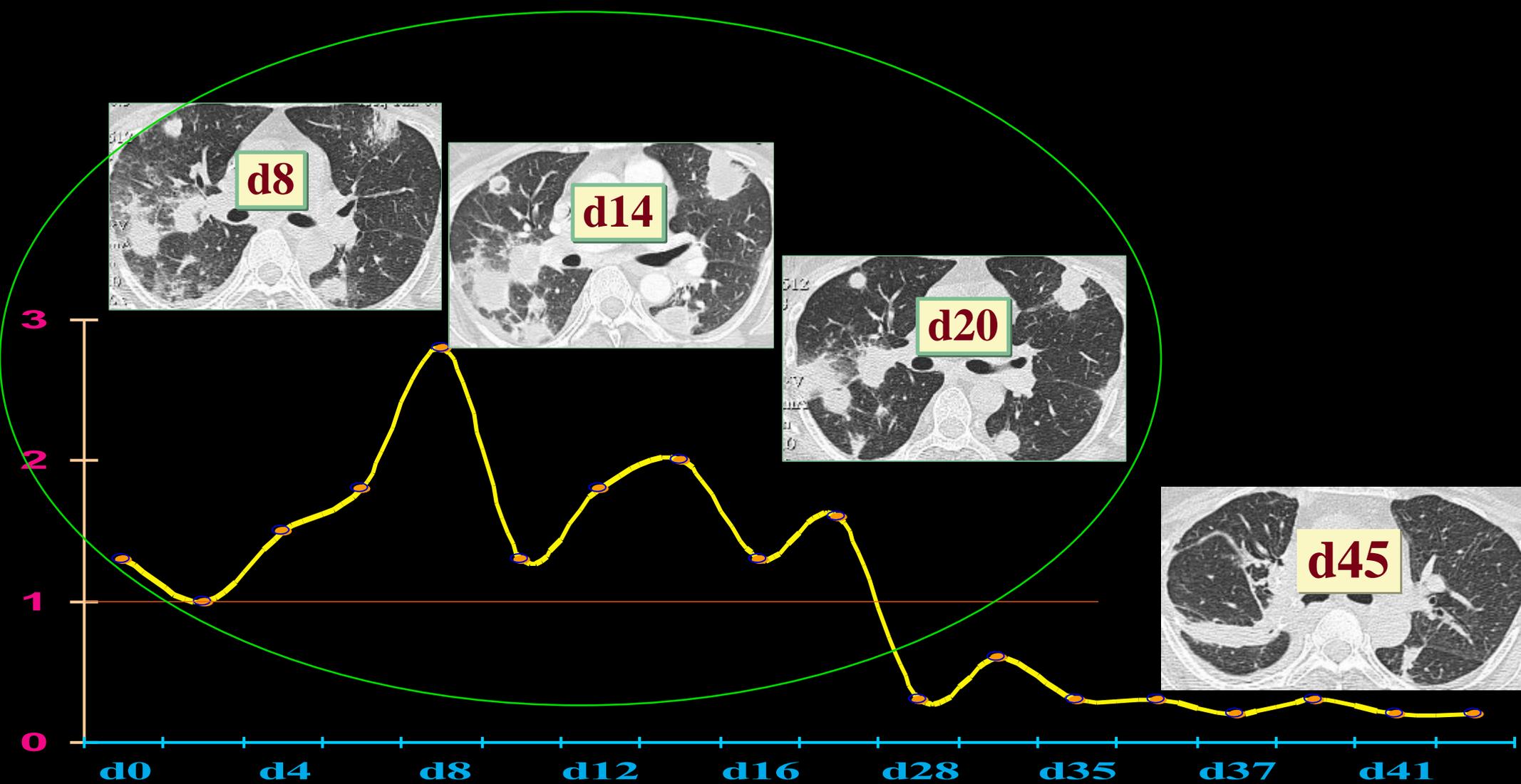
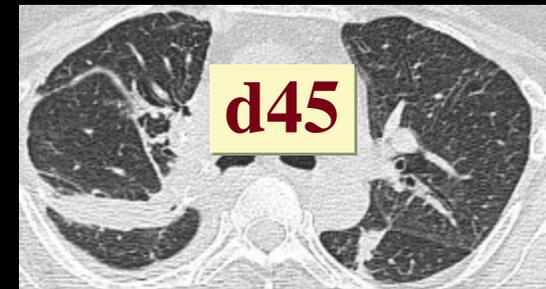
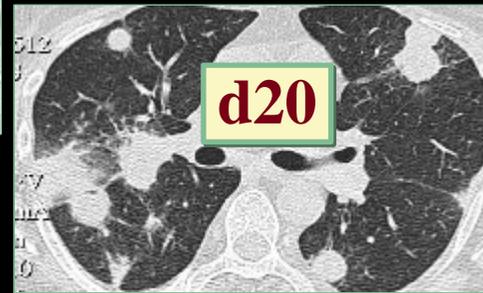
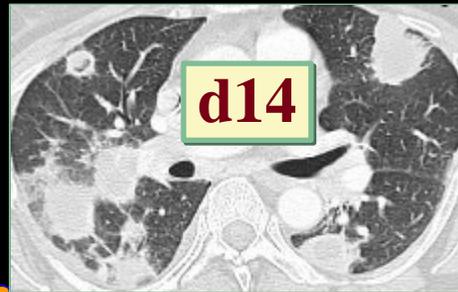
Caillot *et al.* Clin Microb Infect Dis. 2001, 7: 54-61.

47 API  
Testées pour  
Pastorex®  
(15 -20 fois ELISA)



### 3 - Valeur pronostique de l'antigénémie

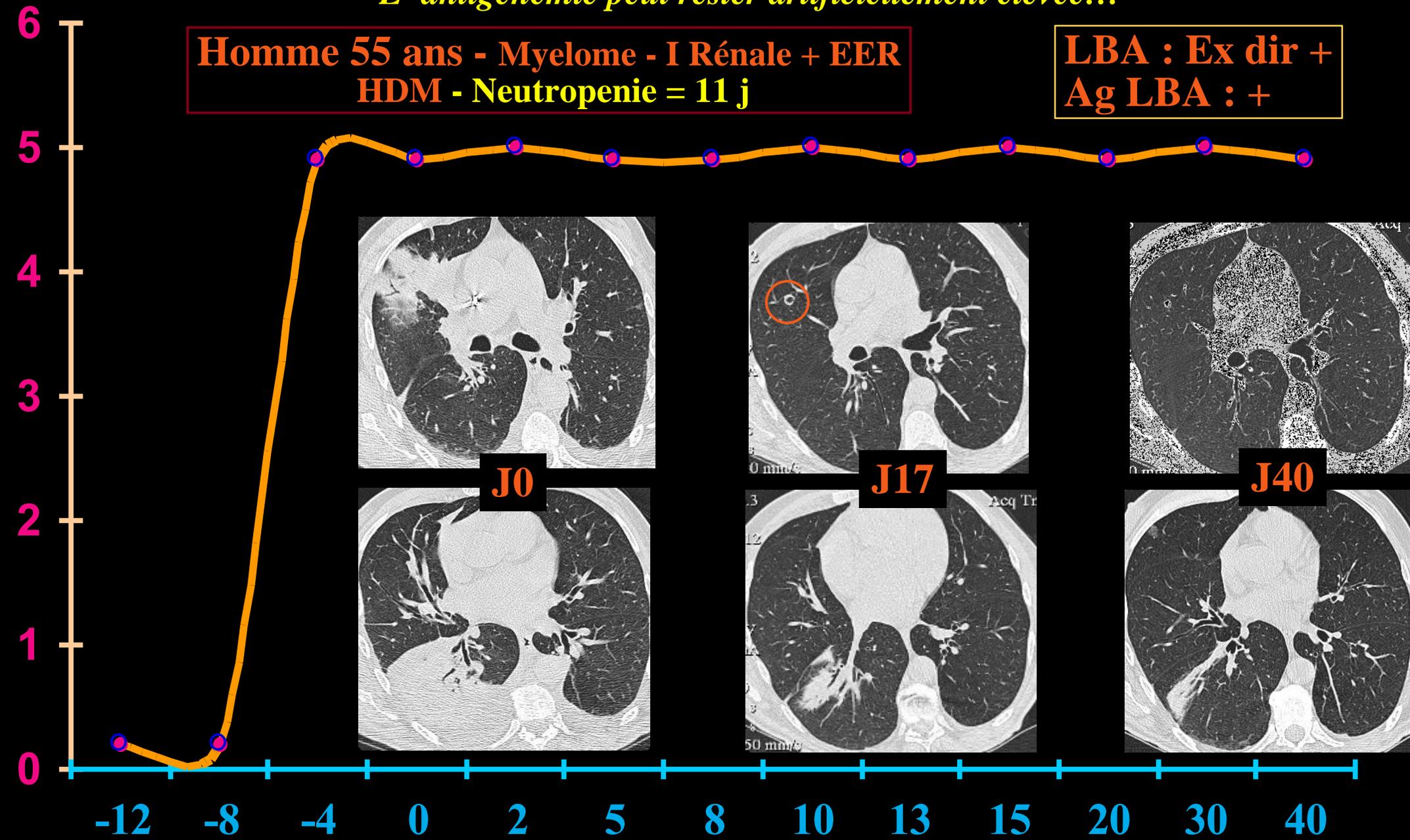
Diminution antigénémie = pronostic favorable



*L'antigénémie peut rester artificiellement élevée...*

**Homme 55 ans - Myelome - I Rénale + EER**  
**HDM - Neutropenie = 11 j**

**LBA : Ex dir +**  
**Ag LBA : +**



*Détection GM*

*LBA*

# LBA et API

Caillot *et al.* Clin Microb Infect Dis. 2001, 7: 54-61.

**Hémato Dijon**  
**(125 LBA)**



**39% Cultures (+)**

**106 LBA testés pour myco et Ag**

**Ag (+) & Myco (-)**

**42%**

**Ag (+) & Myco (+)**

**34%**

**Ag (-) & Myco (+)**

**2%**

**Ag (-) & Myco (-)**

**22%**

**76%**  
**Ag +**

*(1 ng)*

**Interêt Pastorex ++  
(rapidité)**

**Seuil pour Platelia?**

**Il faut combiner  
Ag au au CT.**

*Détection Glucan dans le sérum*

*G-test (Fungitell®)*

**Fungitell®** — Détection  
1, 3  $\beta$ -D-Glucan  
dans le sérum.  
( > 60-80 pg/ml)

**Candida, Aspergillus,  
Fusarium, Pneumocystis.**

Trichosporon, Saccharomyces  
Acremonium, Histoplasma,  
Blastomyces, Coccidioides

**Non producteurs**  
**Cryptococcus**  
**Zygomycetes**

**Z Odabasi *et al.* Clin Infect Dis. 2004, 39: 199-205. (MD Anderson)**

**283 patients  
LAM & MDS**

**7.3 tests / 3 semaines**

**2070 G-test  
(seuil 60 pg)**

	<b>16 Candidémies</b>	<b>3 API probables</b>	<b>1 fusariose Pulm</b>
<b>1 Fungitell +</b>	<b>16/16 (61-3422)</b>	<b>3/3 (81-2105)</b>	<b>1/1</b>
<b>&gt; 2 Fungitell +</b>	<b>12/16</b>	<b>1/3</b>	<b>0/1</b>
<b>Délai positivité</b>	<b>-8.5 j (-32, +2)</b>	<b>-18 j (-23, +1)</b>	<b>-4 j</b>

# Conclusions

**La détection de l'antigénémie aspergillaire :**

**Patients à haut risque d'AI**

**Stratégie globale de prise en charge de l'AI**

**Au moins 2 fois/semaine en dépistage**

**Systematique sur les LBA**

# Stratégie diagnostique de l'API chez les patients à très haut risque d'API

Aplasie Profonde (PN < 100) et Prolongée (> 10-15 j) ou allogreffe CSH

Surveillance biologique : Ag Aspergillaire x 2 à 3 / semaine

