

# Aspergillose invasive et hémopathie lymphoïde

Fanny Lanternier

Service de maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Necker Enfants malades

# Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®



# Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®

1/ Sélectionnez la ou les touches correspondant à votre choix.

*Vous pouvez modifier votre choix en appuyant sur la touche "C".*



# Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®

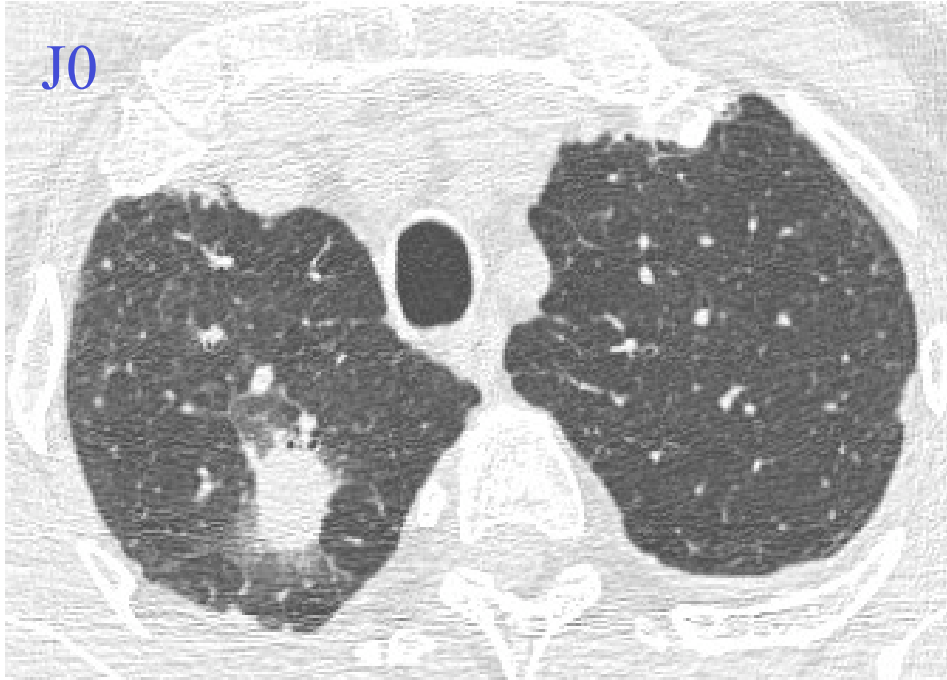
2/ Validez en appuyant sur  
la touche OK.



# TERRAIN

- Patient âgé de 81 ans
- Juillet 2007: diagnostic d'une leucémie prolymphocytaire T
  - GB= 10 100 ( PNN=1200, L=8300)
  - Pl=47 000
- Traitement:
  - 07/06-08/06:Nipent® (pentostatine)
  - Echec Ly=31 400, PNN=0
  - 09/06: Mab-Campath® 4 injections

J0

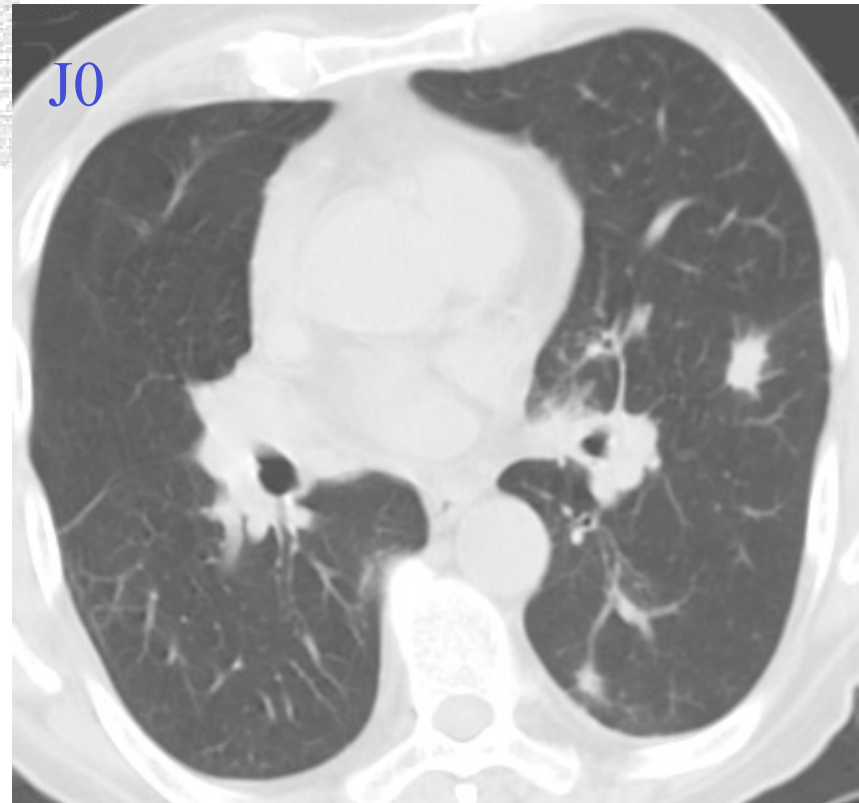


11/09/06: TDM thoracique pour  
fièvre

Nodules parenchymateux pulmonaires  
bilatéraux.

Hyperdensités en verre dépoli sur plus de  
180° autour du nodule (signe du halo)

J0



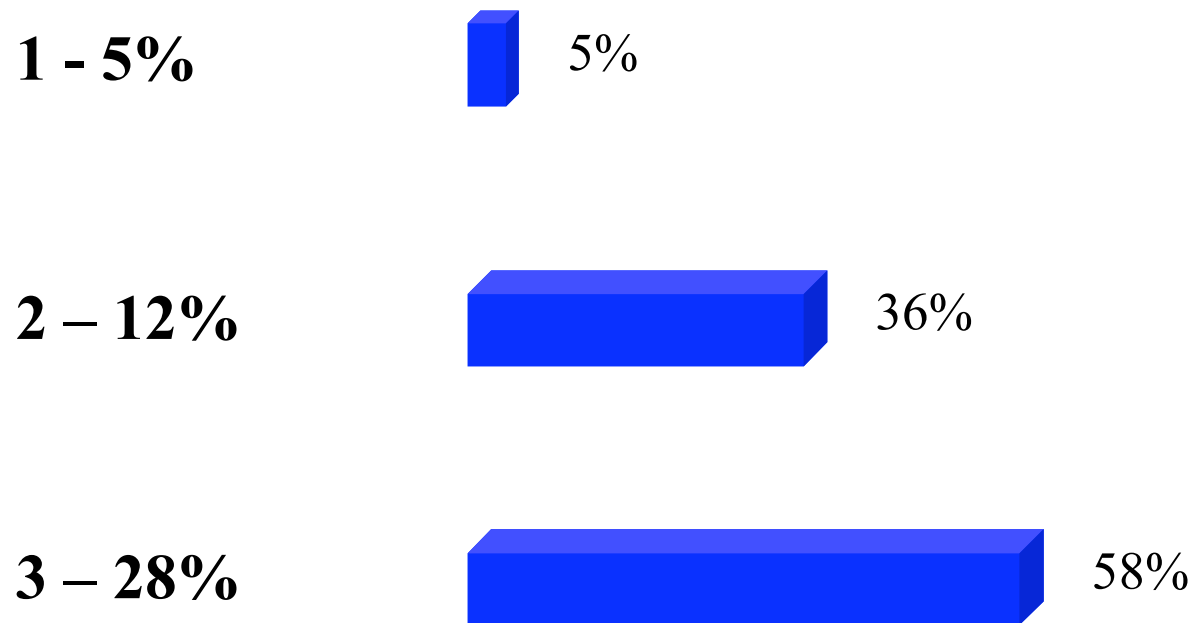
Question 1 : Quelle est la prévalence des hémopathies lymphoïdes parmi les patients développant une AI?

**1 - 5%**

**2 - 12%**

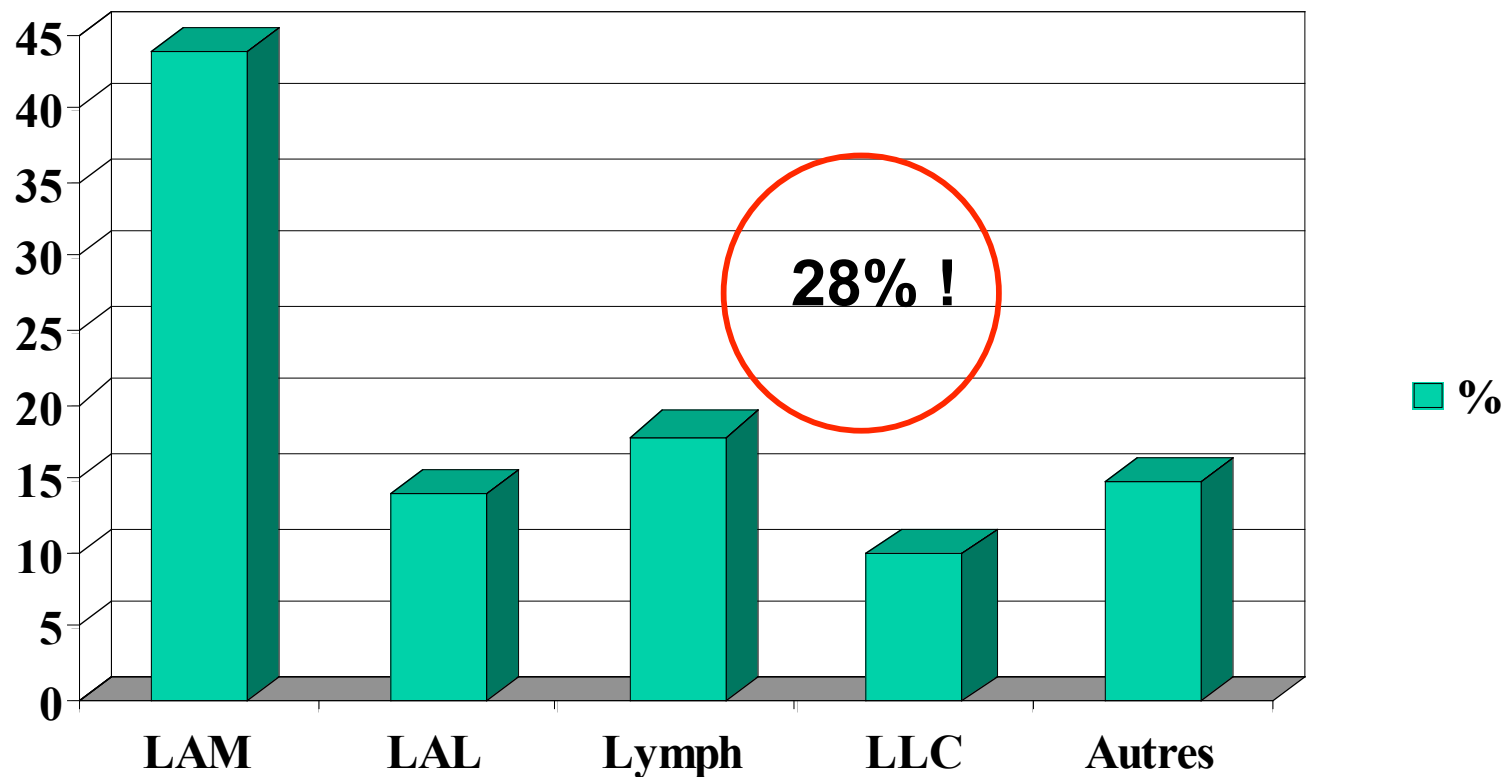
**3 - 28%**

Question 1 : Quelle est la prévalence des hémopathies lymphoïdes parmi les patients développant une AI?



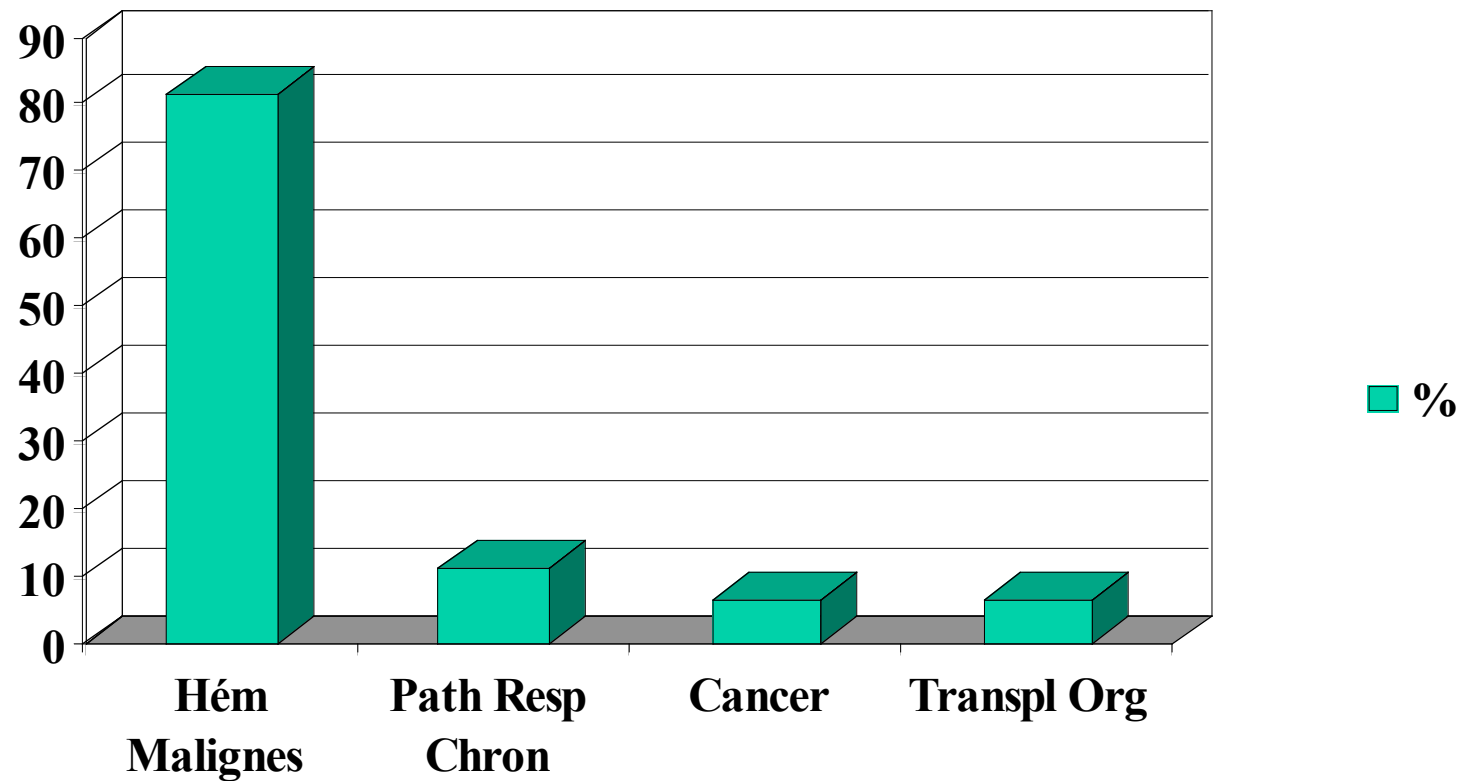


# EPIDEMIOLOGIE DES AI EN France SAIF



2005-2006: 331 cas d'AI prouvées ou probables

# EPIDEMIOLOGIE DES AI EN France SAIF



# EVOLUTION

- Hémoculture périphérique: positive à *Pseudomonas aeruginosa*
- ECBC:  $10^8$  *Pseudomonas aeruginosa* UFC/ml
- Antigénémie aspergillaire: négative
- PCR *Aspergillus fumigatus* sérum: négative

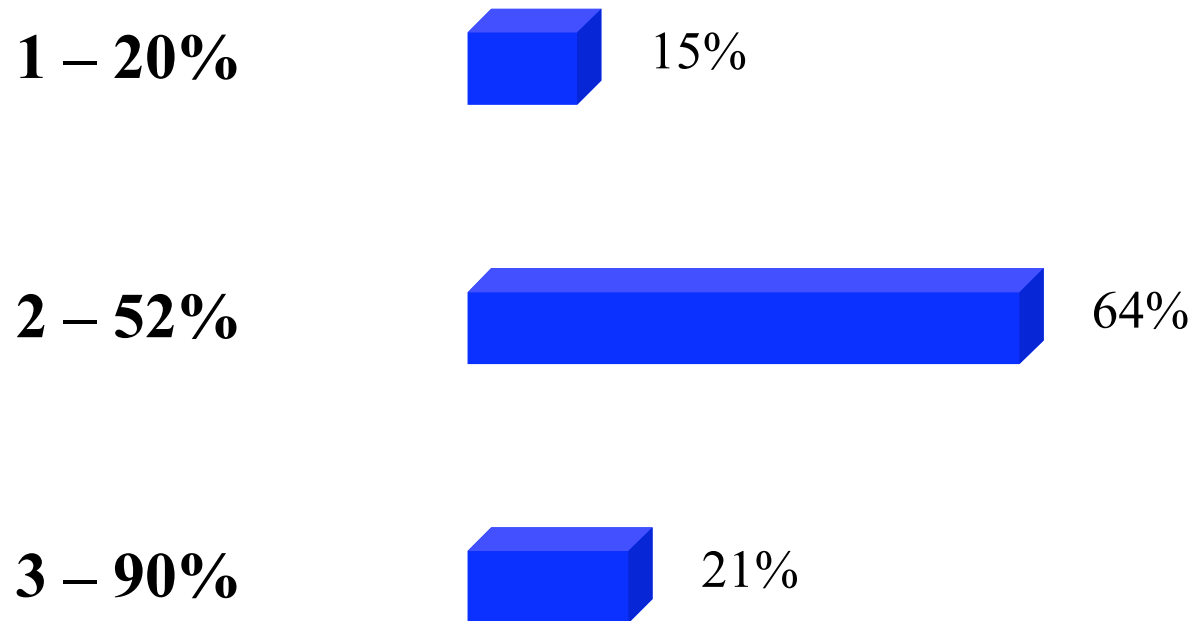
Question 2 : Quelle est la sensibilité de l'Antigène Galactomannane sérique chez les patients neutropéniques?

**1 – 20%**

**2 – 52%**

**3 – 90%**

Question 2 : Quelle est la sensibilité de l'Antigène Galactomannane sérique chez les patients neutropéniques?



# Détection du galactomannane sérique (ELISA)

## Patients avec hémopathies malignes

Études	Pts à risque	Nb échant	Nb AI	Sensib %	Spécif %
<b>Verweij <i>JCM</i> 1995</b>	<b>61</b>	<b>532</b>	<b>10</b>	<b>90</b>	<b>84</b>
<b>Röhrlich <i>P Inf Dis J</i> 1996</b>	<b>37</b>	<b>209</b>	<b>10</b>	<b>100</b>	<b>94</b>
<b>Sulahian <i>EJCMID</i> 1996</b>	<b>215</b>	<b>2 161</b>	<b>25</b>	<b>76</b>	<b>81</b>
<b>Bretagne <i>J Inf</i> 1997</b>	<b>50</b>	<b>310</b>	<b>6</b>	<b>100</b>	<b>88</b>
<b>Machetti <i>BMT</i> 1998</b>	<b>22</b>	<b>364</b>	<b>5</b>	<b>60</b>	<b>82</b>
<b>Maertens <i>JCM</i> 1999</b>	<b>186</b>	<b>2 172</b>	<b>71</b>	<b>92.6</b>	<b>95.4</b>
<b>Sulahian <i>Cancer</i> 2001</b>	<b>797</b>	<b>6 209</b>	<b>53</b>	<b>90,6</b>	<b>94</b>
<b>Pinel <i>JCM</i> 2003</b>	<b>807</b>	<b>3327</b>	<b>34</b>	<b>50</b>	<b>99.6</b>

# Détection du galactomannane sérique (ELISA)

- Patients avec cancer
  - 797 épisodes
  - Se=29,4%, Sp= 94,8%      Herbrecht J Clin Oncol 2002
- Patients transplantés d'organe
  - 154 transplantés hépatiques
    - Sp=87%, Se: non évaluable      Kwak JCM 2004
  - Transplantés pulmonaires
    - Sp=93%, Se=30%      Husain S 2004

# Faux positifs de l'Ag galactomannane

- Piperacilline-tazobactam, amoxicilline,  
amoxicilline-acide clavulanique

Aubry A JCM 2006

- Plasmalyte®

Racil Z, 2007

- Réactions croisées:
  - *Penicillium*
  - *Histoplasma*



# Ag galactommanane dans le LBA

	Se (%)	Sp (%)
Hématologie (1,0)	100%	100%
BMT (0,5)	76%	94%
Transplanté	100%	84%
Transplanté	67%	95%
Réanimation	88%	87%

Becker, BJH 2003, Musher JCM 2004, Clancy JCM 2007,  
Husain Transplantation 2007, Meersseman AJRCCM 2008

# Anomalies du scanner dans l'aspergillose invasive confirmée

## **235 patients API**

≥1 macronodule (94%)

Signe du halo (61%)

Condensation (30%)

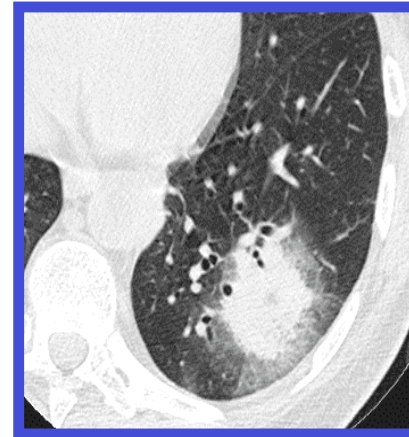
Nodule évocateur infarctus (27%)

Lésion cavitaire (20%)

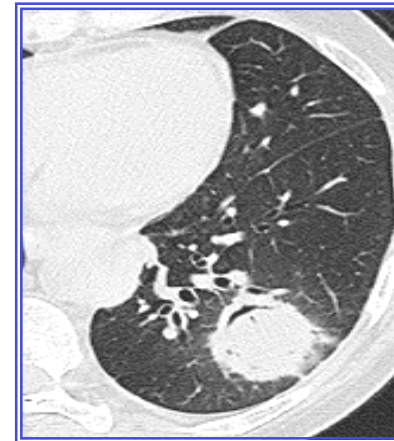
Signe du croissant (10%)

# Imagerie de l'aspergillose invasive pulmonaire en France

- Scanner thoracique fait: 280/331 (85%)
  - Nodules: 130/331 (40%)



Halo:16%



Cavité:  
36%

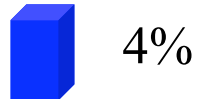
**SAIF, 2005-2006**

## Question 3 : L'Ag $\beta$ -D-glucane est spécifique?

- 1 - Des candidoses invasives
- 2 - Des aspergilloses invasives
- 3 - Des aspergilloses et des candidoses invasives
- 4 - Des aspergilloses invasives, des zygomycoses et des candidoses invasives

# Question 3 : L'Ag $\beta$ -D-glucane est spécifique?

1 - Des candidoses invasives



2 - Des aspergilloses invasives



3 - Des aspergilloses et des candidoses invasives



4 - Des aspergilloses invasives,  
des zygomycoses et des candidoses invasives



# Amélioration du diagnostic? 1-3-beta-D-Glucane

- **190 épisodes de neutropénie (95 patients)**
- **30 IFI prouvées ou probables (13 AI, 15 candidoses, 2 IFI mixtes)**
- **Valeur seuil  $\geq 7$  pg/mL, 2 consécutifs**
  - **Se=63%**
  - **Sp=96%**
- **Délai de positivité: 0,5 jours**

PCR en temps réel :  
 étude prospective 1 an à Necker-Enfants malades,  
 146 épisodes neutropéniques, 20 AI

	Ag (n=1902) 2/sem (%)	RT-PCR (n=925) 1/sem (%)
Sensib	80	95
Spécif	96,8	99,2
VPP	80	95
VPN	96,8	99,2

**PCR + avant/simultanément GM: 13/20**

Suarez, ICAAC 2007

## Question 4 : Le patient a une aspergillose pulmonaire

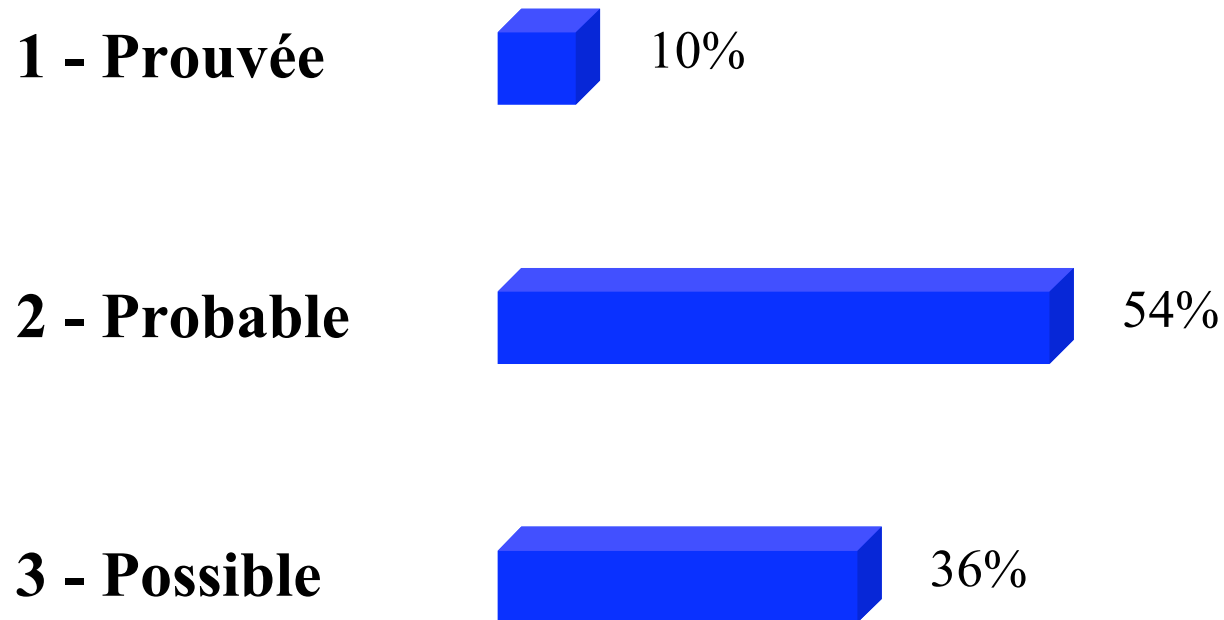
**1 - Prouvée**

**2 - Probable**

**3 - Possible**



## Question 4 : Le patient a une aspergillose pulmonaire



# Critères révisés EORTC/MSG 2008

- Aspergillose prouvée:
  - Histo, cyto ou examen direct d'un prélèvement obtenu par une aspiration à l'aiguille ou une biopsie où sont visibles un hyphe associé à un dommage tissulaire
  - *Aspergillus* en culture d'un échantillon obtenu d'une procédure stérile d'un site normalement stérile avec un processus infectieux (excluant LBA, sinus et urine)

# Critères révisés EORTC/MSG 2008

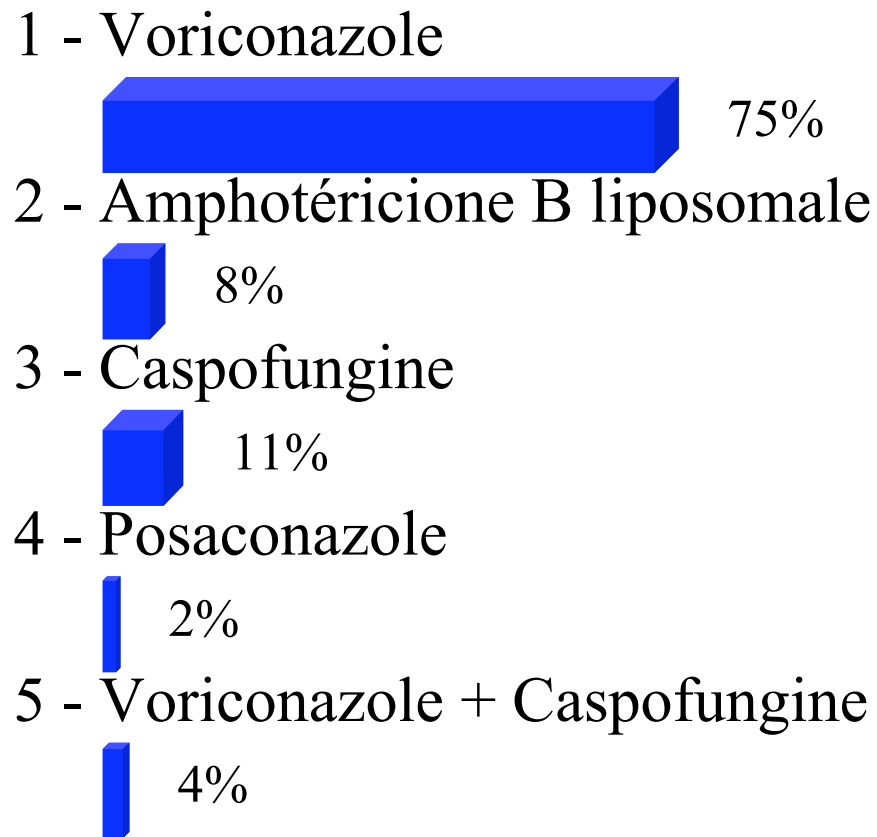
- IFI probable:
  - 1 critère d'hôte ET
  - 1 critère clinique ET
  - 1 critère microbiologique (ED, culture, GM (sang, LBA, LCR),  $\beta$ -D-glucane

- IFI possible:
  - 1 critère d'hôte ET
  - 1 critère clinique

## Question 5 : Quel traitement instituez-vous?

- 1 - Voriconazole
- 2 - Amphotéricine B liposomale
- 3 - Caspofungine
- 4 - Posaconazole
- 5 - Voriconazole + Caspofungine

# Question 5 : Quel traitement instituez-vous?



# Spectre AF

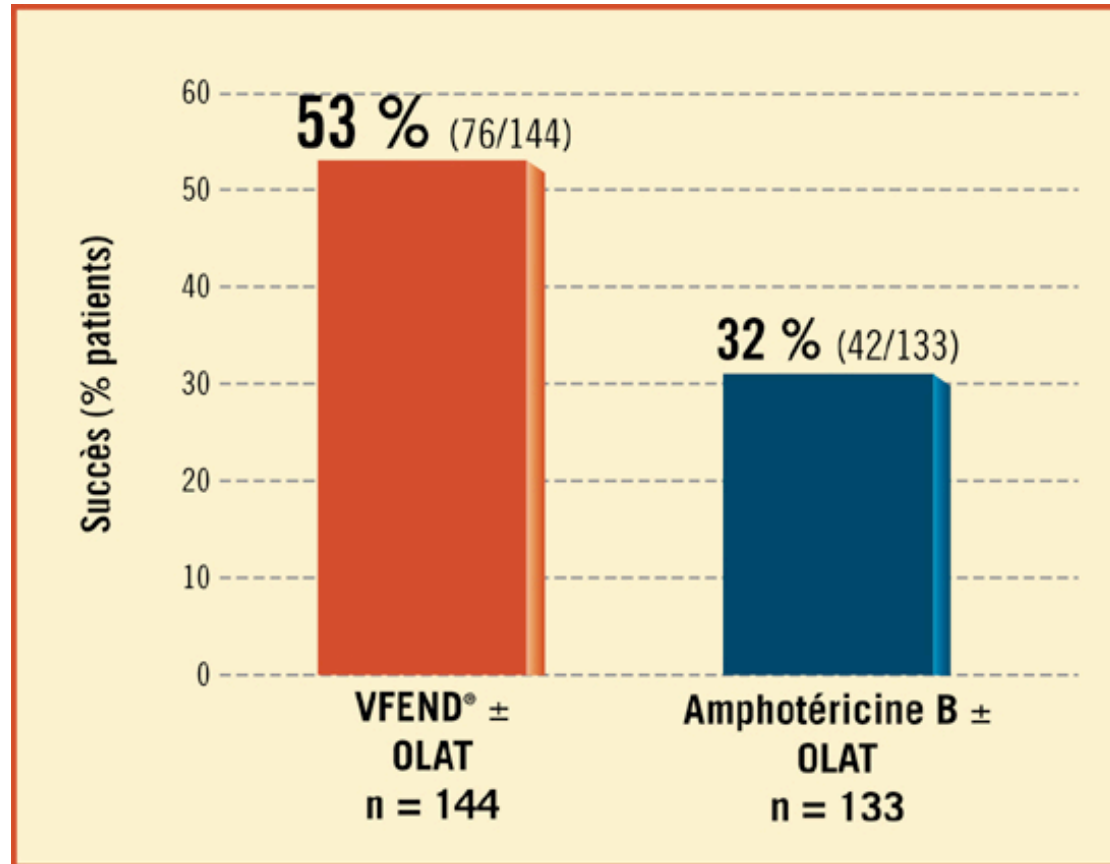
	<i>Polyenes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Posaco</i>	<i>Candins</i>
<i>Aspergillus</i>	+	-	+	+	+	+
<i>A.terreus</i>	+/-	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes</i>	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i>	+/-	-	-	+/-	+/-	-

# VORICONAZOLE

- AI prouvée ou probable, 1997-2000
- Voriconazole IV(n=144)
  - 6mg/kg X 2/j J1
  - 4 mg X 2/j J2
- Amphotericine B deoxycholate (n=133) 1-1,5 mg/kg/j
- Réponses à S12

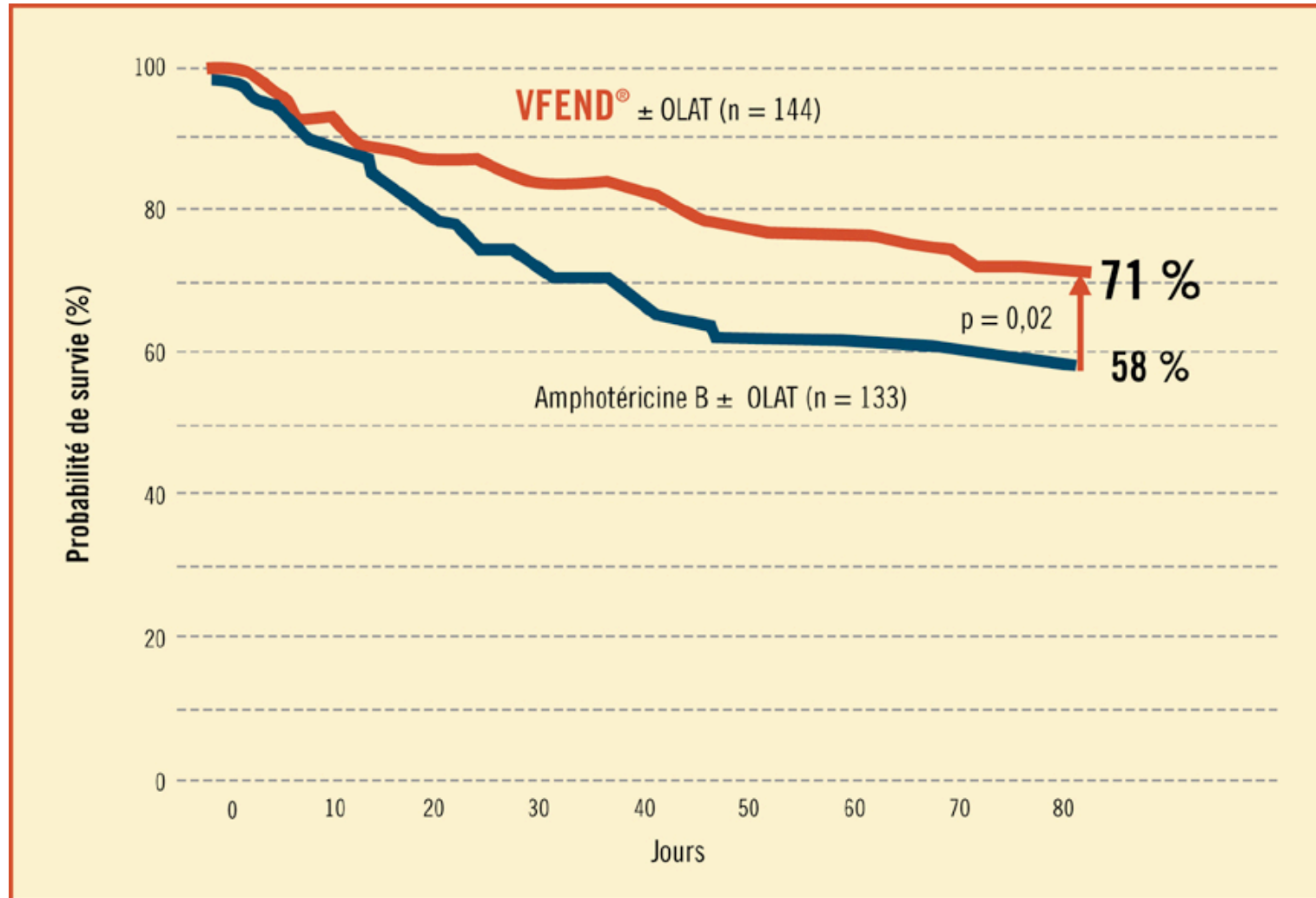
Herbrecht R, NEJM, 2002

- Taux de succès global\* à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT)





# Taux de survie à la 12<sup>e</sup> semaine (MITT)



Différence statistiquement significative entre les 2 traitements (RCP VFEND<sup>®</sup>)

Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002.

# Voriconazole et dosage

- Monitoring taux voriconazole 52 patients avec IFI prouvée, probable ou possible
- $\leq 1$  mg/L:
  - 13 (25%) des patients
  - 6 (46%): échec, réponse après adaptation des doses chez tous les patients
- $> 5,5$  mg/L:
  - 16 (31%)
  - 5 encéphalopathies réversibles

# Etude Ambiload

- Infections fongiques invasives prouvées ou probables (95% AI)
- AmBisome 10 mg/kg vs 3 mg/kg 2S 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

Cornely OA, CID 2007

# Comparaison 2 études

	Voriconazole Herbrecht et al, NEJM	AmBisome 3 mg/kg AmBiload, Cornely et al, CID
Réponse	53% S12	50% EOT
Survie J14	91%	94%
Survie S12	71%	72%

# IDSA guidelines 2008

- Recommendations
  - A. Good evidence to support a recommendation for use
  - B. Moderate evidence to support a recommendation
  - C. Poor evidence to support a recommendation
- Niveau de preuves
  - I 1 étude randomisée, contrôlée
  - II 1 étude non randomisée
  - III Etude descriptive, avis d'experts, expérience clinique

# Traitement 1ère ligne AI (IDSA 2008)

- Voriconazole (AI)
- Alternative thérapeutique:
  - L-AmB 3 mg/kg (AI)

Insuffisance hépatique sévère

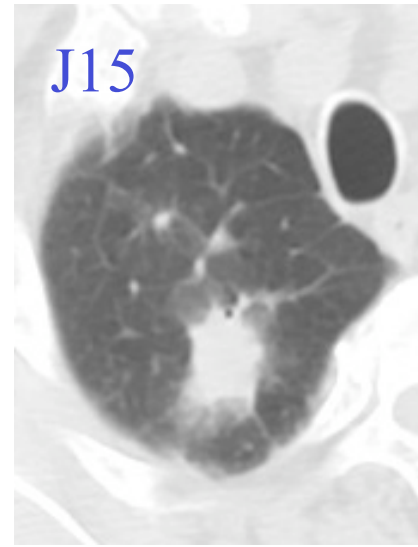
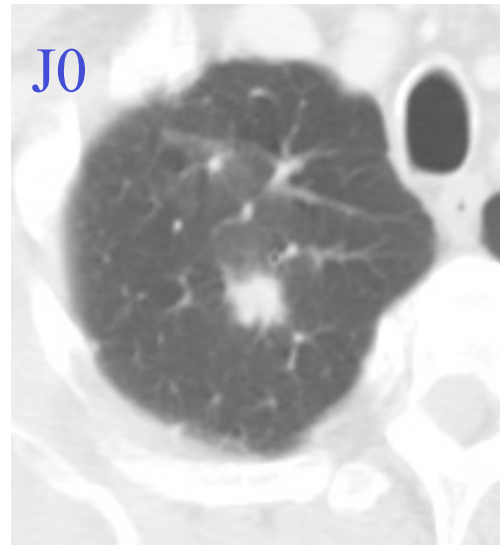
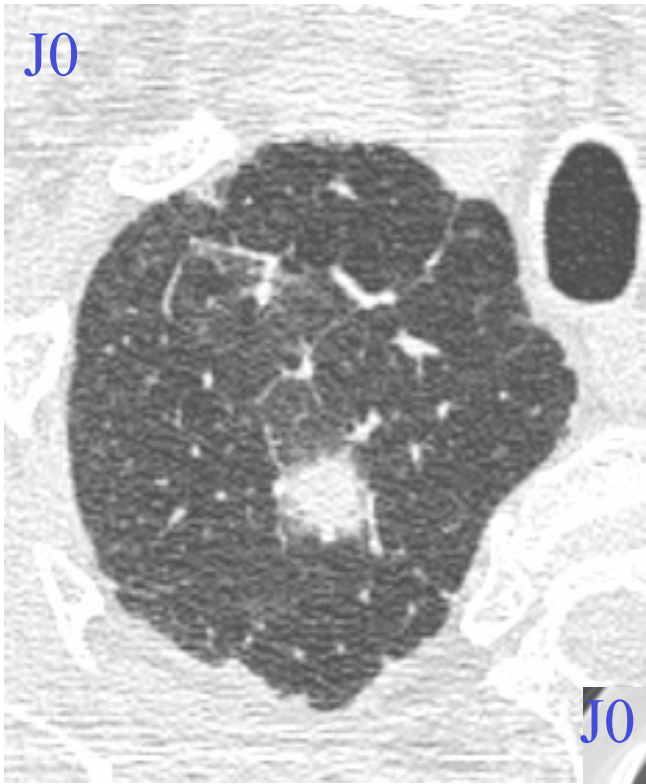
Insuffisance rénale (voie i.v.)

Interaction médicamenteuse majeure

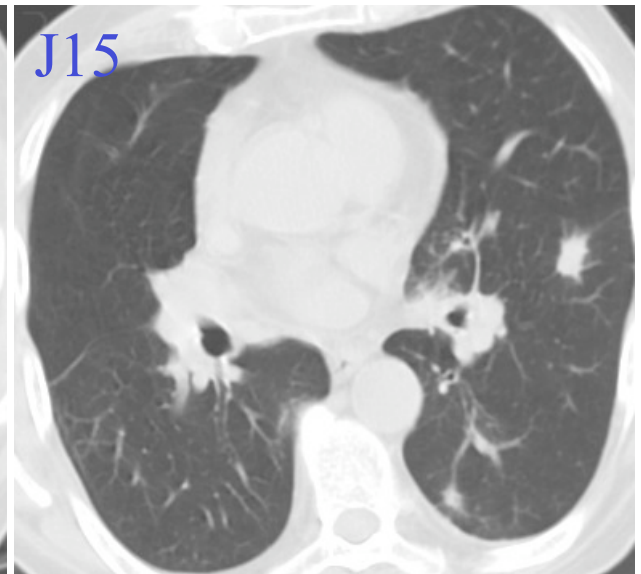
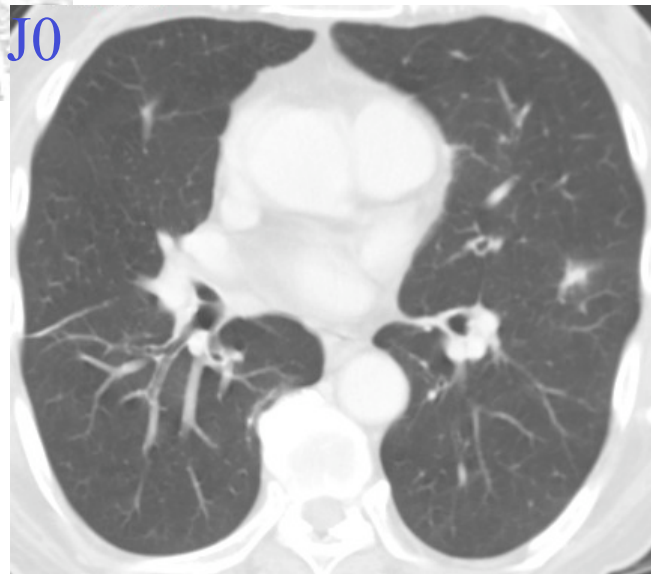
Infections mixtes ( + mucorale)

# Recommandations ECIL 2007

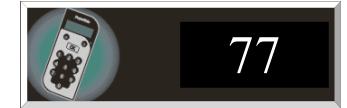
- Voriconazole (AI)
- L-AmB 3 mg/kg (BI)
- Amphotericin B lipid complex (BII)
- Caspofungine (CIII)
- Associations (DIII)



Augmentation de volume  
des nodules



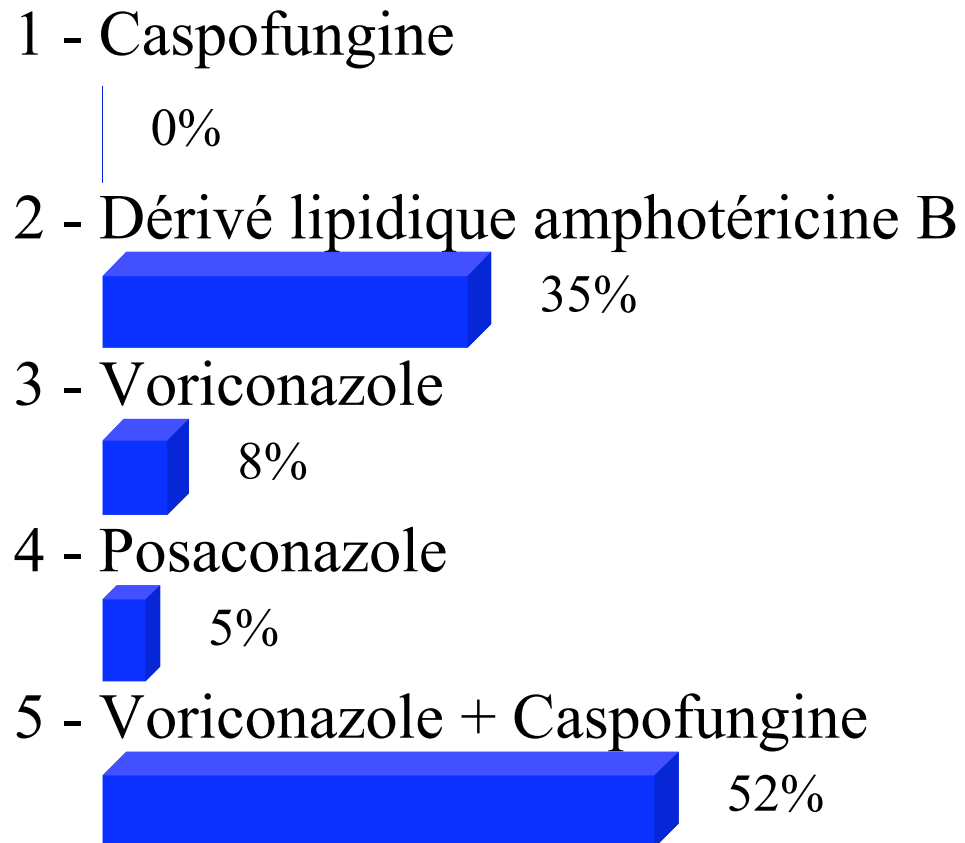




## Question 6 : Quel traitement proposez-vous?

- 1 - Caspofungine
- 2 - Dérivé lipidique amphotéricine B
- 3 - Voriconazole
- 4 - Posaconazole
- 5 - Voriconazole + Caspofungine

# Question 6 : Quel traitement proposez-vous?



- Pas de données de 2ème ligne  
après échec  
du voriconazole

# CASPOFUNGINE: AI 2ème ligne

- AI réfractaires (J7), ou intolérance au traitement
- N=83
  - 86% réfractaires (1 seul patient sous voriconazole)
  - 14% intolérants
- Caspo 70 mg J1, 50 mg/j
- Réponse: 45% EOT

# POSACONAZOLE: AI 2ème ligne

- Aspergilloses probables / prouvées réfractaires (stabilité à J7) ou intolérance au traitement
- Posaconazole 800 mg/j
- Contrôles historiques
- Succès = réponse complète, partielle EOT
- Réponse: 42% vs. 26%
- Survie S12: 74% vs 38%

*Walsh TJ, CID 2007*

## REPONSE ET CONCENTRATION DE POSACONAZOLE

Quartile	N	Cmax (ng/ml)	Réponse
1	17	142	24%
2	17	467	53%
3	17	852	53%
4	16	1480	75%

## Traitement 2ème ligne AI (IDSA 2008)

- Changement de classe
- L-AmB (AII)
- Caspofungine (BII)
- Posaconazole (BII)
- Itraconazole (BII)
- Associations (BII)

# Données sur les bithérapies

Tableau 3 Études chez l'homme des associations antifongiques dans l'aspergillose invasive (1999–2006).

Traitements	Effectifs (patients) terrain	Type d'étude ligne thérapeutique	Posologies	Taux de réponses favorables	Taux de survie	Référence
Caspo+Vorico versus LAmB	87 Greffés d'organes 100%	Prospective 1 <sup>re</sup> ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j j1, puis 50 mg/j LAmB 5–7,4 mg/kg par jour		67,5 versus 51 %  Significatif pour <i>A. fumigatus</i> Insuffisants rénaux	[13]
Caspo+Vorico versus Vorico	47 HM 100%	Rétrospective 2 <sup>e</sup> ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j J1, puis 50 mg/j		63 versus 32 % (p=0,048)	[18]
Caspo+Itraco versus Caspo+Vorico versus Caspo+AmB	53 HM 85%	Prospective 2 <sup>e</sup> ligne		43 versus 60% versus 50%		[19]
Caspo+LAmB	48 HM 100%	Rétrospective 35% 1 <sup>re</sup> ligne 65% 2 <sup>e</sup> ligne	Caspo 70 mg j1, puis 50 mg/j  LAmB 5 mg/kg par jour	53% 1 <sup>re</sup> ligne  35% 2 <sup>e</sup> ligne	65%	[25]
Caspo+LAmB	30 HM 87%	Rétrospective 2 <sup>e</sup> ligne		60%		[27]
Caspo+LAmB versus LAmB	30 HM	Prospective 1 <sup>re</sup> ligne	LAmB 3 mg/kg par jour ou 10 mg/kg	67 versus 27%	100 versus 80% (ns)	[26]
Itraco+AmB	21 HM 76%	Rétrospective 1 <sup>re</sup> ligne	AmB 1 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j	82 versus 50%	73 versus 50%	[15]
Itraco+LAmB	112 HM 100%	Rétrospective 1 <sup>re</sup> ligne	LAmB 5 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j		9 versus 24% (ns)	[30]

HM : hémopathies malignes ; AmB : amphotéricine B ; LAmB : amphotéricine B liposomale ; Caspo : caspofungine ; Mica : micafungine ; Vorico : voriconazole ; Posaco : posaconazole ; Itraco : itraconazole ; ns : non significatif ; vs : versus.



# Place de la chirurgie (IDSA 2008)

## **Hémoptysie au cours d'une neutropénie**

Masse pulmonaire résiduelle avant allo-greffe

Endocardite, péricardite

Endophthalmie

Epidurite compressive

Plaies extensives chez les brûlés

Ostéomyélite

Sinusite

Lésions cérébrales

Lésion cutanée

## Question 7 : Quelle est la durée du traitement?

1 - A vie

2 - Au moins 6 semaines

3 - Temps que persiste l'IS

# Question 7 : Quelle est la durée du traitement?

