

Prise en charge médicale des aspergilloses invasives

Docteur Anne THIEBAUT

Hématologie, Grenoble

Y PENSER!

- **Chez qui?**
- **Comment?**
- **Pour faire quoi?**

Facteurs de risque

- **Neutropénie profonde et prolongée**
- **Corticothérapie**
- **CMV**
- **Environnement**
- **Allogreffe de CSH / maladie du greffon**
 - **Types de greffe : conditionnement**
 - **Allogreffe conventionnelle**
 - **Allogreffe à conditionnement réduit**
 - **Sources cellulaires**
 - **Moelle osseuse**
 - **Cellules souches périphériques**
 - **Sang placentaire**
- **Transplantés d'organes solides**

Allogreffe de cellules souches périphériques

- **Martino, BJH, 2002**
 - 395 allogreffes,
 - greffon = cellules souches périphériques,
 - donneurs apparentés
- **Réduction de la durée de neutropénie mais GVHD**
- **2 facteurs de risque indépendants :**
 - **Corticoïdes en prophylaxie de la GVHD**
 - **GVHD grade 2 à 4**
- **Probabilité de développer une AI selon ces facteurs de risque:**
 - **0 facteurs : 4%**
 - **1 facteur : 11% (GVHD > corticoïdes)**
 - **2 facteurs : 33%**

Allogreffe à conditionnement d'intensité réduite

- **Fukuda, Blood, 2003**
- **173 patients Incidence AI = 14%**
- **Médiane de survenue : J107**
- **Facteurs de risque / analyse univariée**
 - **GVHD aiguë > grade 2**
 - **GVHD chronique**
 - **Corticothérapie (≥ 2 mg/kg/j)**
 - **Maladie à CMV**
 - **lymphopénie**
- **Facteurs de risque / analyse multivariée**
 - **GVHD aiguë sévère**
 - **GVHD chronique**
 - **Maladie à CMV**

Allogreffe à conditionnement d'intensité réduite

- **Mortalité**
 - **Survie 1 an : 32%**
 - **Corticothérapie forte dose diminue le pronostic**
 - **Mortalité non imputée à la rechute: 22%**
 - **39% de mortalité fongique soit 9% de la mortalité globale**
- **Pas de comparaison possible avec les allogreffes conventionnelles : comparaisons historiques**
 - **Populations différentes : âge, comorbidités, antécédents hémato...**
 - **Pas d'essai prospectif réalisé**

Nouvelles populations à risque

- **Critères diagnostiques EORTC/MSG 2008**

Critères d'hôtes

- Neutropénie < 500G/l pendant + de 10j
- Allogreffes de CSH
- Corticoïdes > 0.3 mg/kg/j pendant + de 3 sem
- **Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 j avant (ciclo, anti TNF, Ac monoclonal Campath)**
- Déficit immunitaire constitutionnel

Nouvelles populations à risque (2)

- **LEAD (Lebeaux, Presse Médicale, 2009)**
 - **28/40 cas d'IFI rapportés (70%)**
 - **Cause de Mortalité dans 15% d'une série autopsique (n = 130)**
- **Infections chez les patients traités par anti-TNF (Wallis, CID 2004)**

Infections chez des patients traités par infliximab/etanercept

Infection	Nb. patients (nb. patients pour 100,000 patients traités)		<i>P</i>
	Infliximab	Etanercept	
Aspergillose	17 (8.63)	7 (6.19)	.243
Candidoses	20 (10.15)	6 (5.31)	.061
Bartonelloses	1 (0.51)	0 (0)	.563
Coccidioidomycoses	11 (5.58)	1 (0.88)	.013
Cryptococcoses	10 (5.08)	8 (7.08)	.179
Histoplasmoses	37 (18.78)	3 (2.65)	!.0001
Legionelloses	1 (0.51)	0 (0)	.563
Lepre	1 (0.51)	0 (0)	.563
Listerioses	17 (8.63)	1 (0.88)	.0006
Mycobactérioses non BK	2 (11.17)	7 (6.19)	.066
Nocardioses	7 (3.55)	1 (0.88)	.090
Pneumocystoses	1 (0.51)	0 (0)	.563
Salmonelloses	0 (0)	2 (1.77)	.031
Toxoplasmoses	4 (2.03)	0 (0)	.101
Tuberculoses	106 (53.81)	32 (28.32)	!.0001
Total	255 (129.44)	68 (60.18)	!.0001

Difficultés de prise en charge

- **Retard diagnostique**
- **Similitudes/pathologie sous-jacente**
- **Moindre contribution des outils diagnostiques**
 - **Ag aspergillaire**
 - **Aspects scannographiques**
- **Recours aux biopsies**
- **Médecine interne, hépato gastro, dermato, rhumato**

Comment?

Evolution scannographique de API

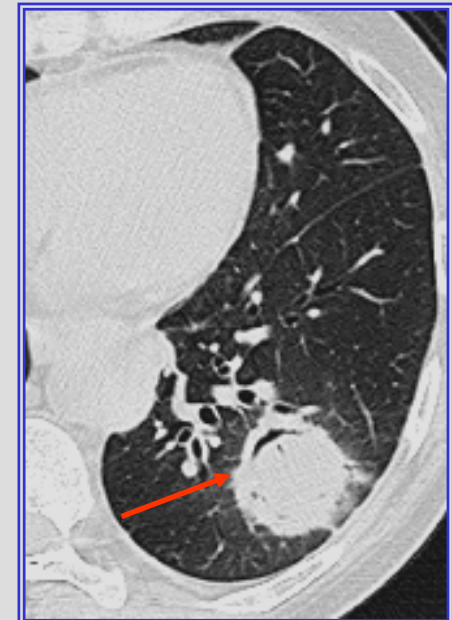
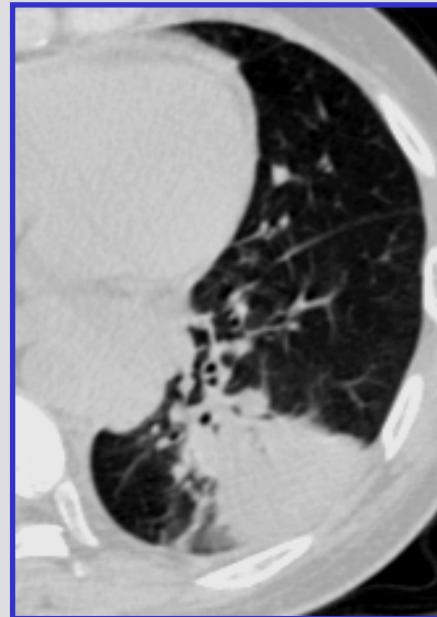
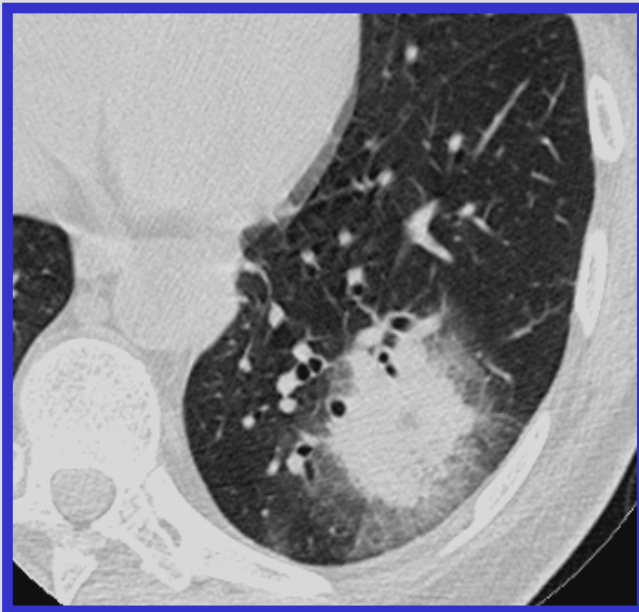
halo

excavation

J0 - J5

J5 - J10

J10 - J20



Neutropénie

PNN >> 500

Diagnostic précoce

- **Scanner thoracique Caillot D., JCO 1997, 15 : 139-147**
 - **Signe du halo (82%)**
 - **Excavation (18%)**
- **Corrélation entre diagnostic précoce et survie**
 - **Scanner précoce : délai de diagnostic réduit : 1.9 j vs 7j**
 - **Amélioration de la survie**
- **Evolution scannographique Caillot D., JCO 2001, 19 : 253-259**
 - **Augmentation du volume des lésions dans les 7 jours post-diagnostic # mauvais pronostic**

Moyens diagnostiques

- **Expectorations** se : 30%
- **LBA** se : 30 à 50%
- **Huaringa, BMT 2000**
- **Biopsies transbronchiques** se : 67%
- **Denning, J Infect 1998**
- **Biopsies à l'aiguille fine** se : 70 à 80%
- **Jantunen, BMT 2000**
- **Biopsies par voie chirurgicale** se : 100%
- **Sérologies anti fongiques** se : 20 à 80%

Détection du galactomannane

- **Test ELISA : Platelia Aspergillus**

	se	sp	FP
Verweij, 1995	90%	84%	-
Bretagne, 1997	100%	88%	12%
Maertens, 1999	93%	95%	8%
Sulahian, 2001	91%	94%	2.5-10%
Maertens, 2001	90%	98%	14%

- **Positivité**

- - 5 j (clinique) (Maertens)
- - 8.4 j (radio) ; - 6.9 j (clinique) (Sulahian)

Etude antigène/scanner

- **Etude prospective multicentrique :**
évaluation de la précocité du diagnostic par détection systématique de l'antigénémie aspergillaire (Platelia Aspergillus)
- **Antigénémie 2X/sem et congélation d'un tube/jour pour étude rétrospective**
- **Scanner thoracique**
 - **Si antigénémie positive**
 - **Si point d'appel clinique**

Résultats

- **450 patients, 689 épisodes de neutropénie**
- **60 API diagnostiquées (8.5%)**
- **1012 antigénémies réalisées**

Se : 50% (30/60)

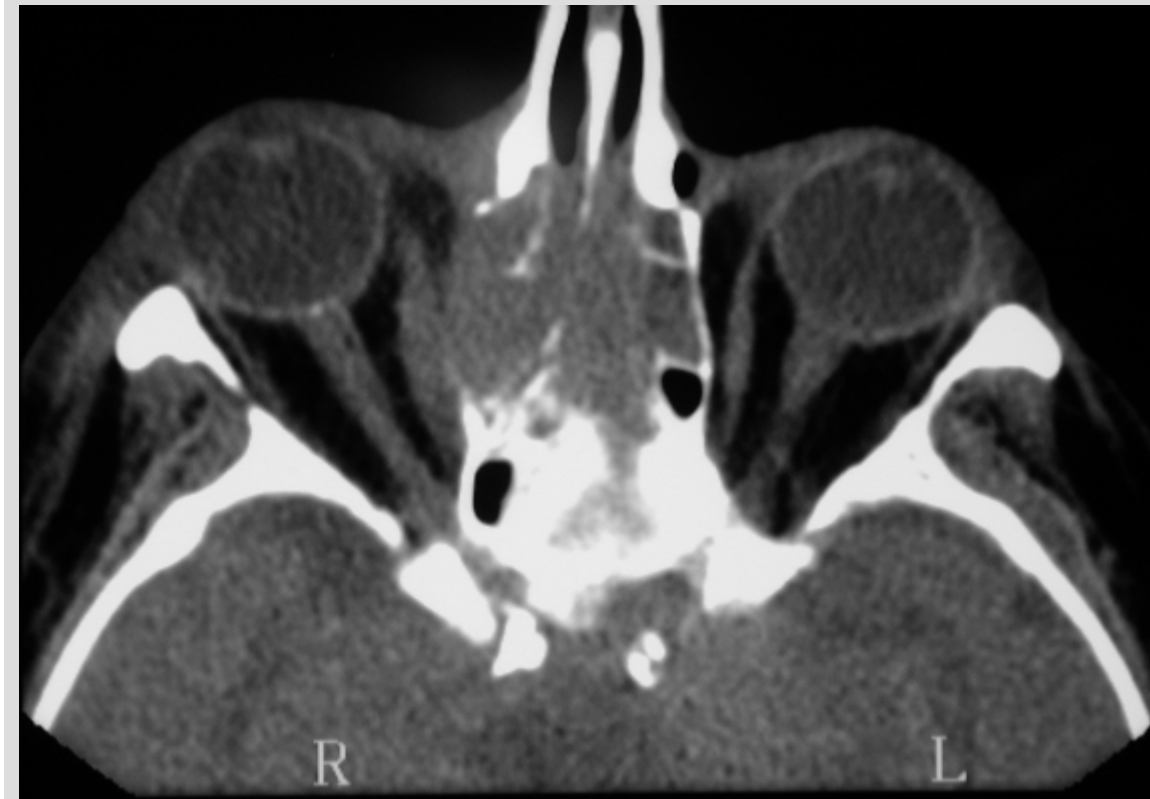
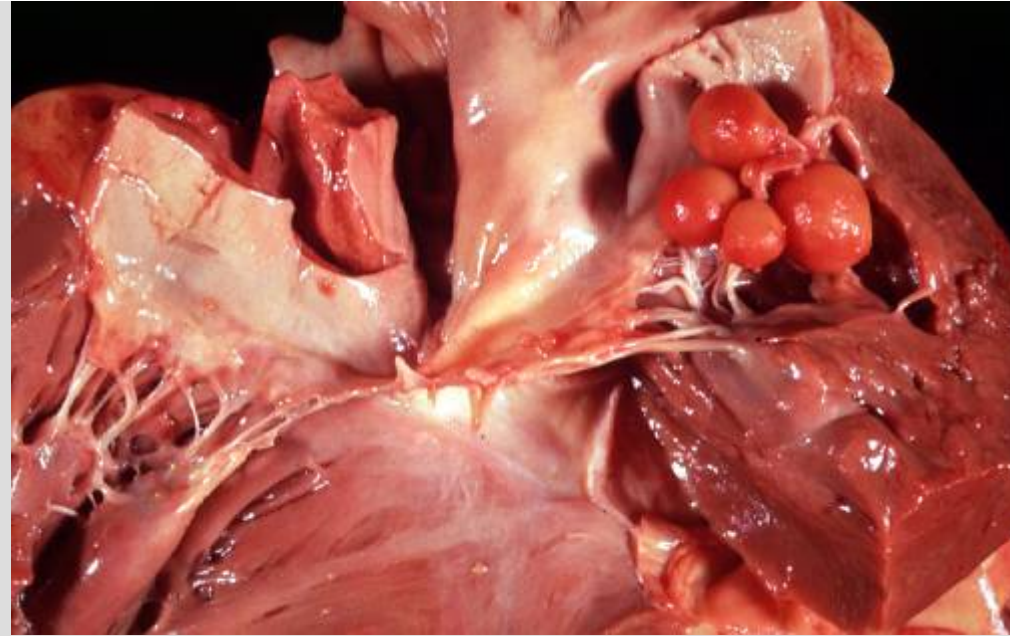
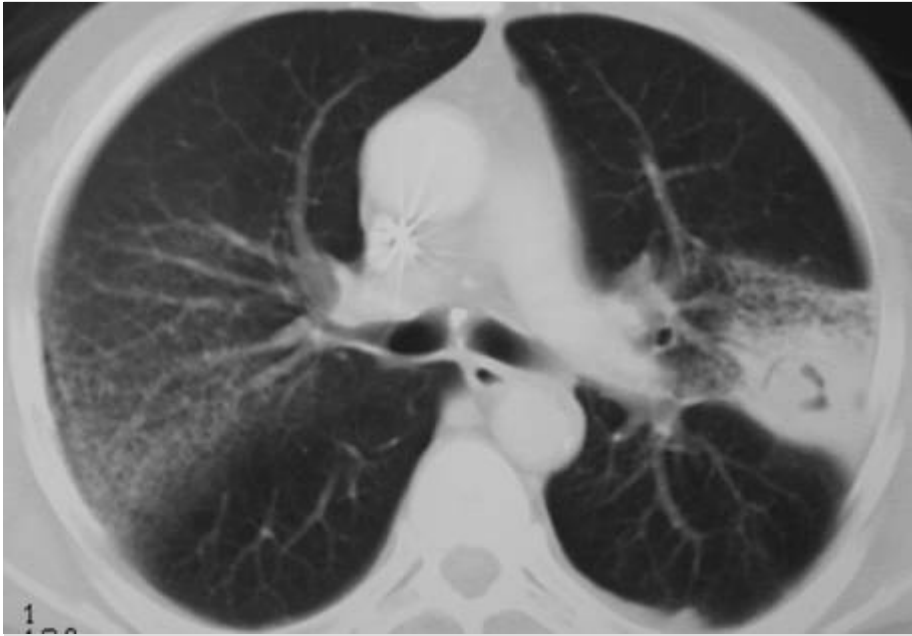
VPP : 64% (30/47)

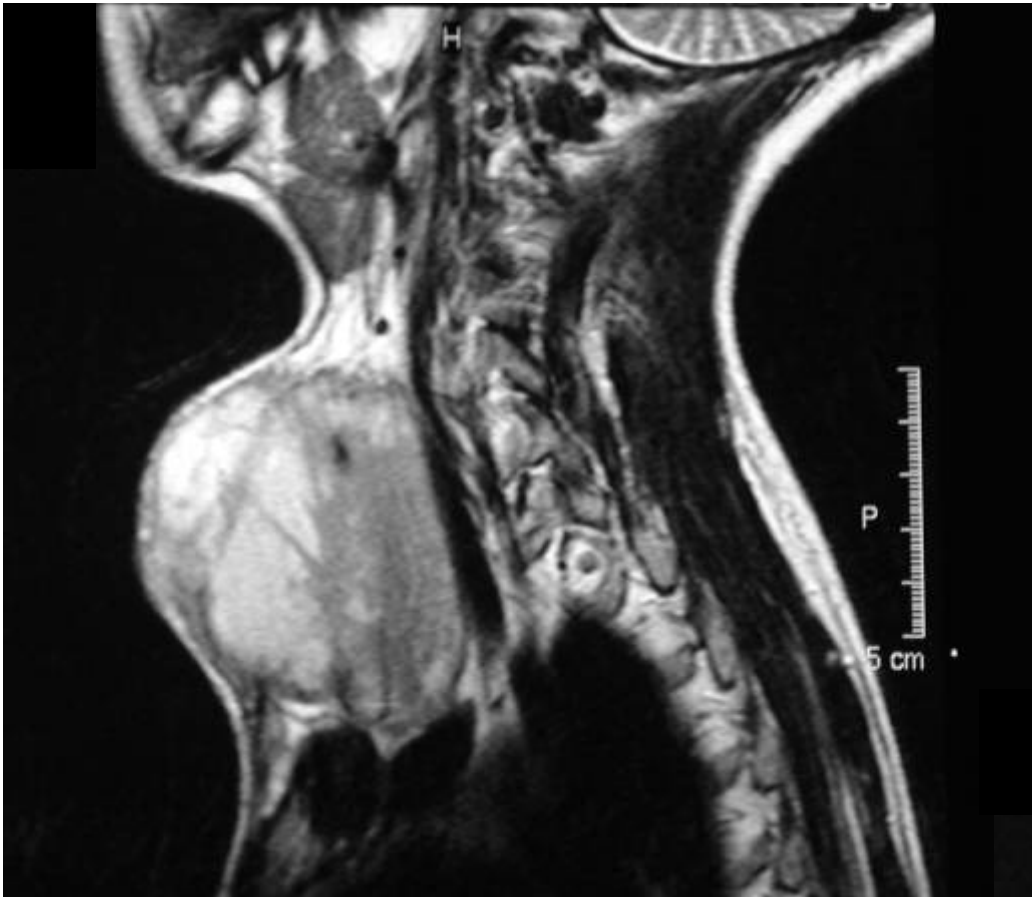
Sp : 97% (612/629)

VPN : 95% (612/642)

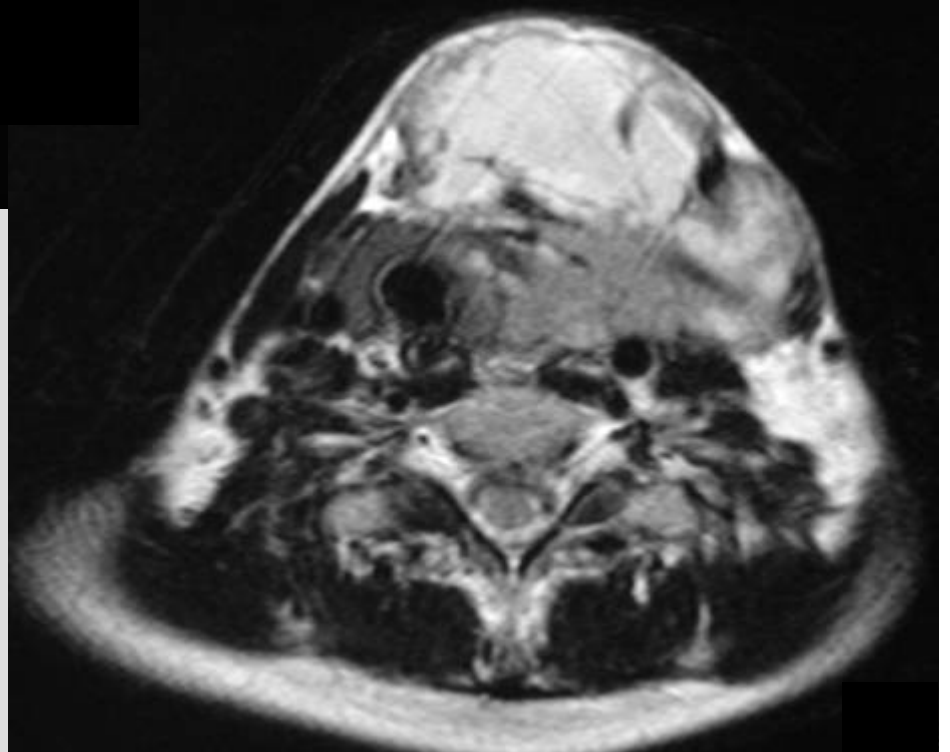
FP : 2.5%

- **Délai médian entre Platelias + et halo**
 - **en prospectif: - 1 (-18; +19)**
 - **en rétrospectif : - 4**





**Aspergillose
thyroïdienne :
maladie coeliaque et
32ème semaine de
grossesse**

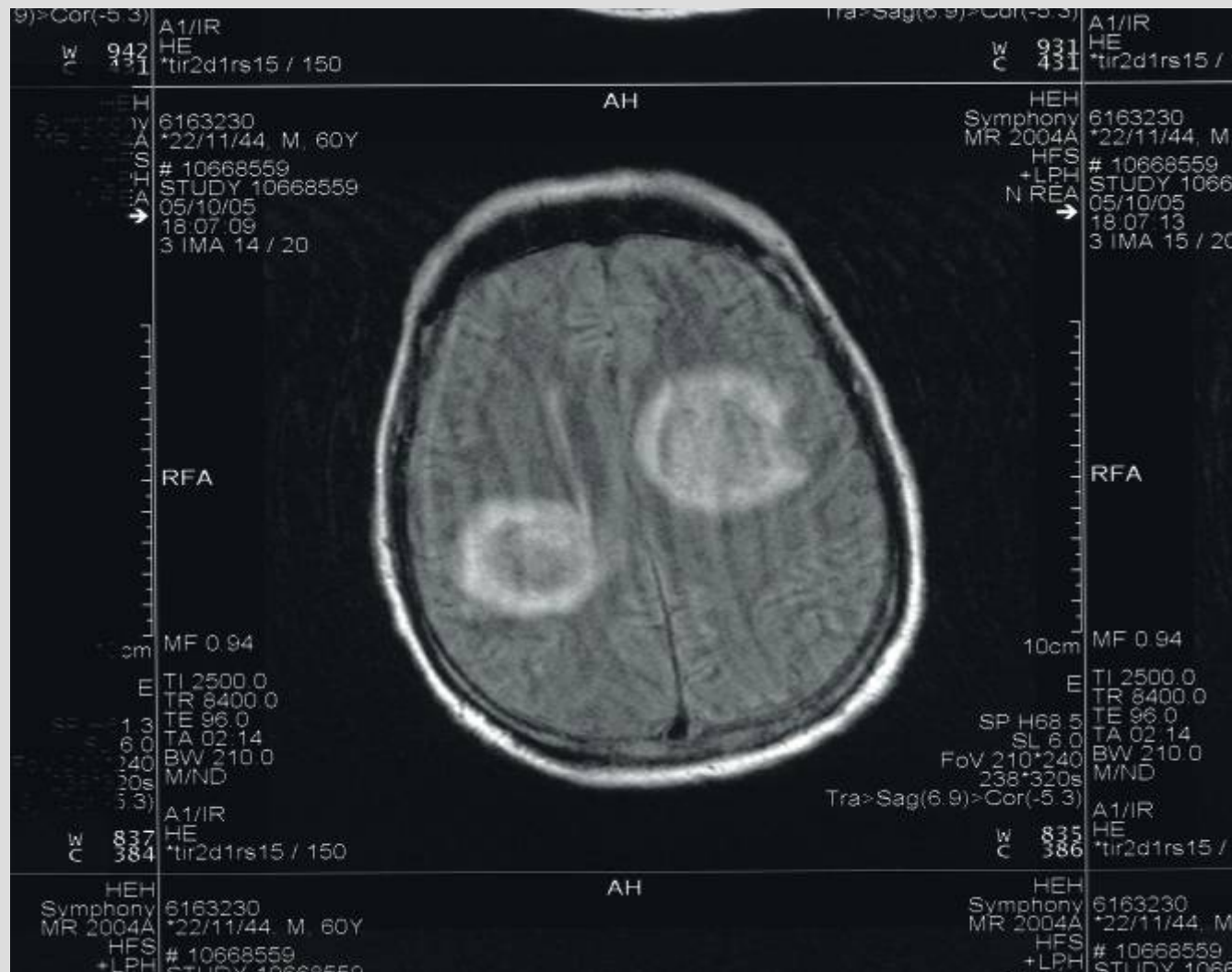


Aspergillose cutanée





Aspergillose cérébrale inaugurale



Prise en charge multidisciplinaire

- **Cliniciens**
- **Mycologues**
- **Anapath**
- **Radiologues**
- **Chirurgiens**
- **Hygiénistes**

Quoi faire?

Traitement curatif première ligne

- **Voriconazole, Herbrecht NEJM 2002**
 - **Survie 12 sem : 71%**

- **L-AMB 3 mg/kg/j, Cornely, CID, 2007 :**
 - **Survie à sem 12 : 72%**

Traitement curatif de 2^o ligne

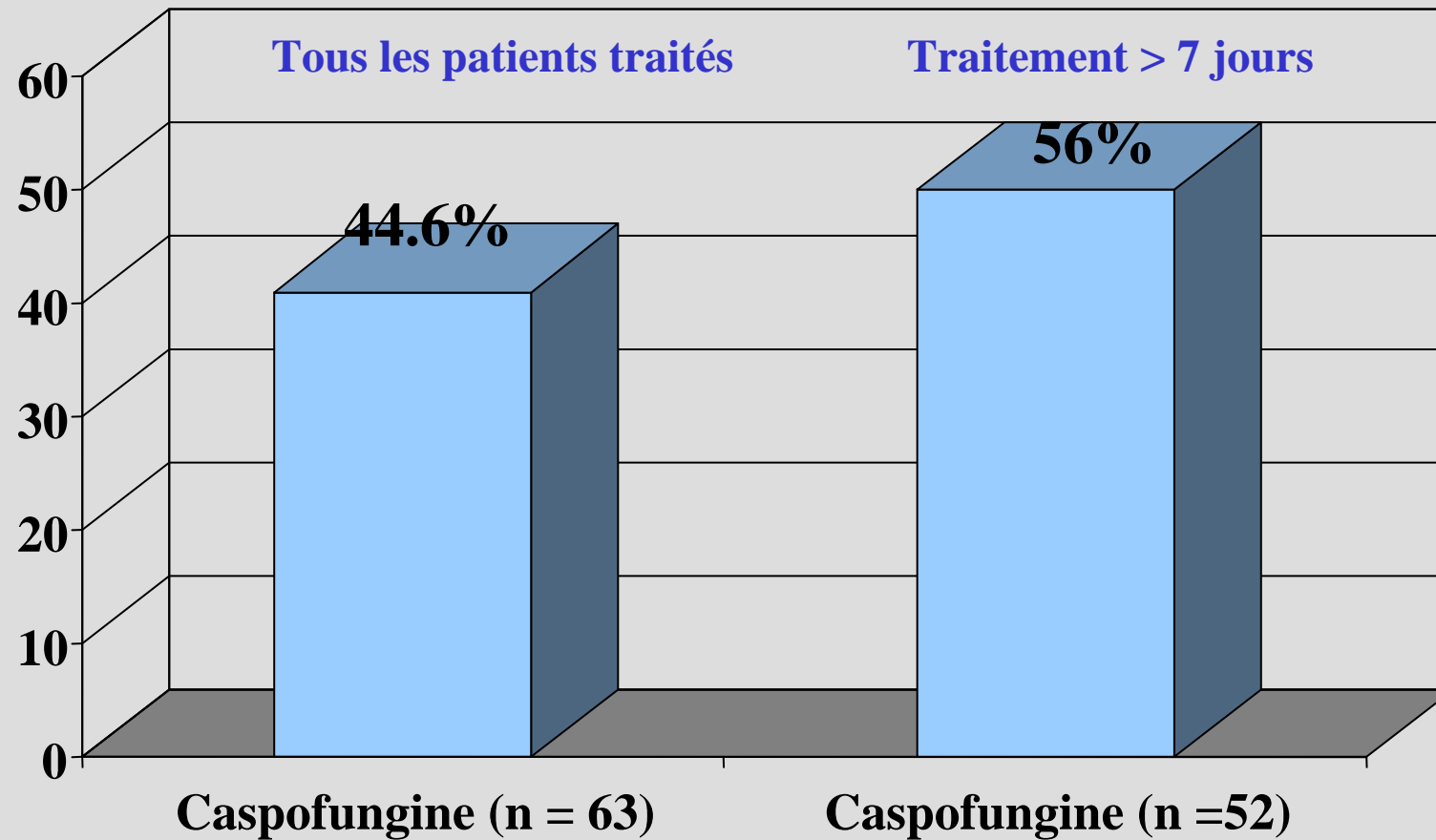
Traitement curatif 2° ligne

Caspofungine

Maertens, CID, 2004

- Etude multicentrique, ouverte, non comparative
- N = 83
 - Intolérants 12 (14%)
 - Réfractaires 71 (86%)
 - Hémopathies 60 (72%)
 - Allogreffe 21 (25%)
- Réponses favorables : 37 (44%)
 - Réfractaires 28/71 (39%)
 - Intolérants 9/12 (75%)
 - Hémopathie 25/60 (41%)
 - Allogreffe 3/21 (14%)

Efficacité clinique



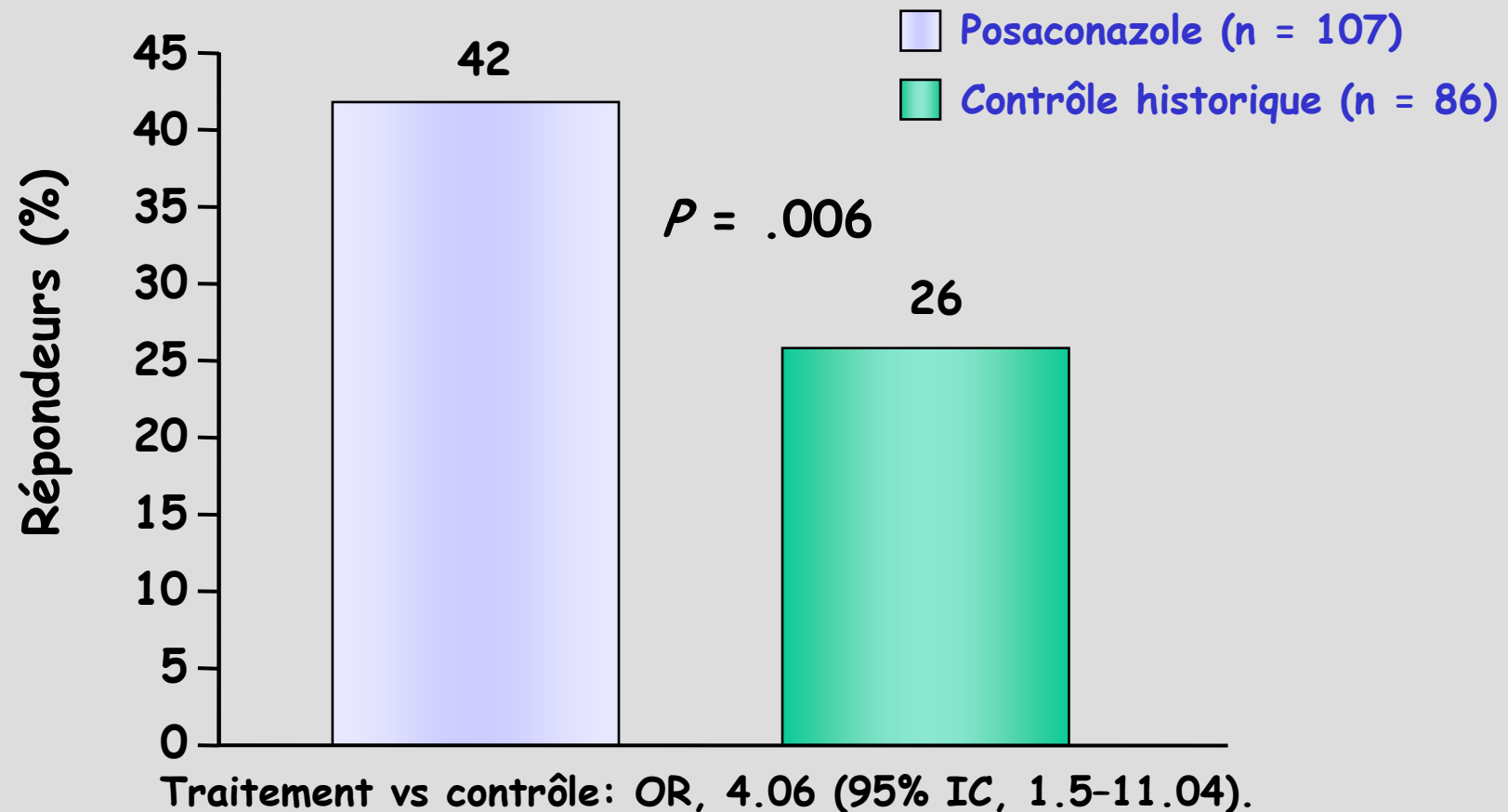
Traitement curatif 2° ligne Posaconazole

Raad I. ICAAC 2004

- **Patients réfractaires, intolérant, 1° ligne**
- **IFI probables / prouvées**
- **Posa vs autre traitement**
- **Comité d'expert indépendant**
- **Succès = réponse complète, partielle**

Réponse globale fin du traitement

Sous-population ITTM* *Aspergillus*



Analyse du critère principal d'efficacité (régression logistique).

ITTM indique un intent-to-treat modifié; OR, odds ratio; IC, intervalle de confiance.

Walsh et al. ASH 2003. Abstract 682; Raad et al. ICAAC 2004. Abstract M-669

Association / Caspofungine:

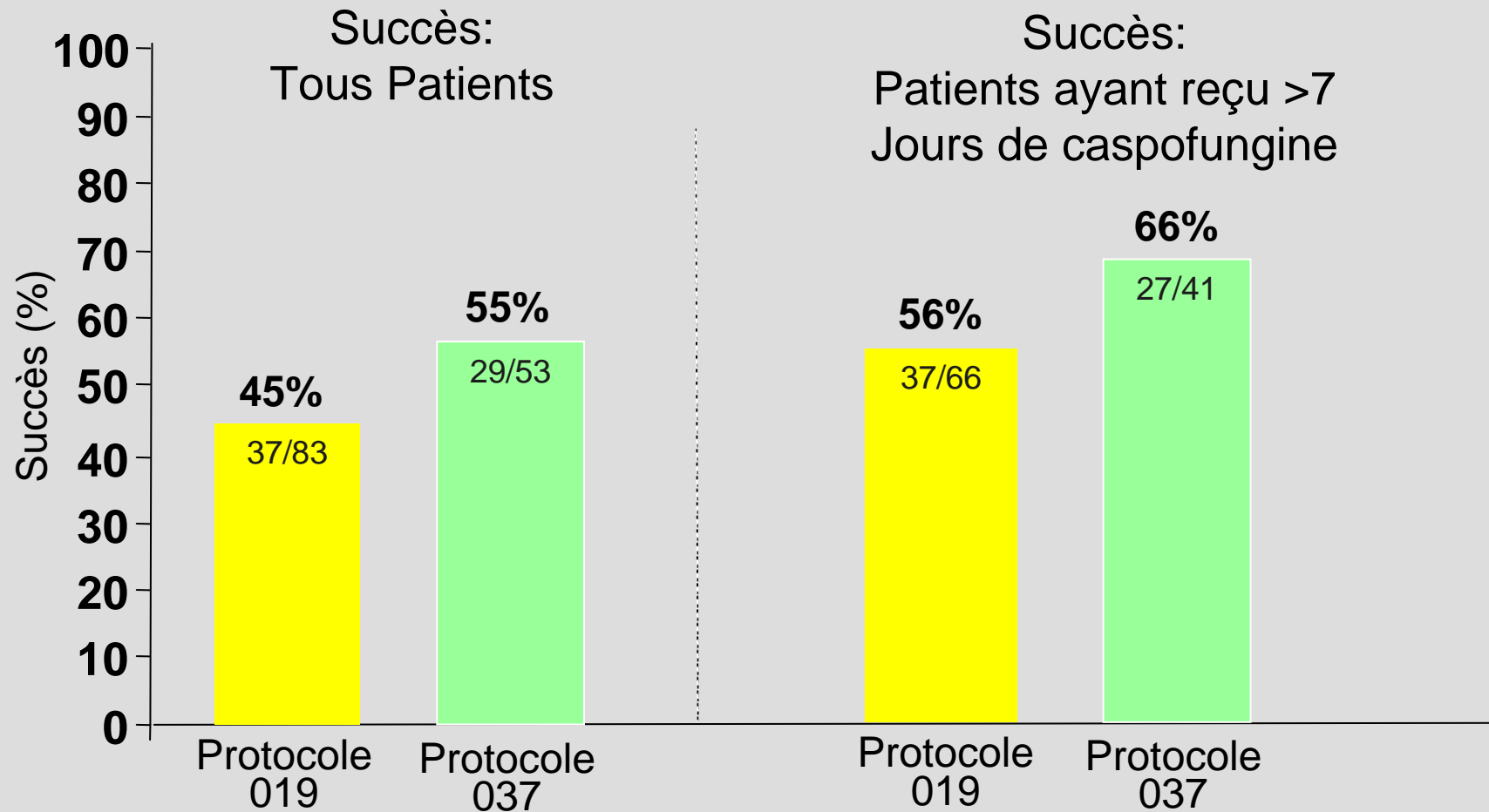
Maertens J., Cancer Nov 2006

- Essai ouvert, non comparatif évaluant la caspofungine en association avec d'autres AF en sauvetage de l'aspergillose invasive (AI)
- Patients >16 ans ; AI prouvée ou probable (critères EORTC/MSG)
 - **Tous réfractaires ou intolérants à un traitement antifongique standard**
- Caspofungine : posologie de 70 mg/J
- **Tous les dossiers ont fait l'objet d'une Adjudication pour le diagnostic de l'AI, les raisons de leur inclusion et la réponse au traitement par un Expert Indépendant**

Modalités thérapeutiques

- 53 patients
- Distribution des combinaisons antifongiques
 - Caspofungine + AmB/L-AmB : 16 (30%)
 - Caspofungine + itraconazole : 7 (13%)
 - Caspofungine + voriconazole : 30 (57%)

Evaluation de l'Efficacité: Comparaison des 2 essais Caspofungine



Traitement curatif

- **1° ligne**
 - Voriconazole : **VFEND®**
 - AmBisome mg/kg/j
 - Protocole association Vfend/anidulafungine en cours
- **2° ligne**
 - Aucune donnée après échec du vorico
 - Caspofungine : **CASPOFUNGINE®**
 - Posaconazole : **NOXAFIL®**
 - Amphotéricine B formulations lipidiques
 - ABELCET®
 - Associations antifongiques
 - Vorico + caspo > caspo + L amphoB (Raad, ICAAC 2007)