

# 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 ( $\geq 2$  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

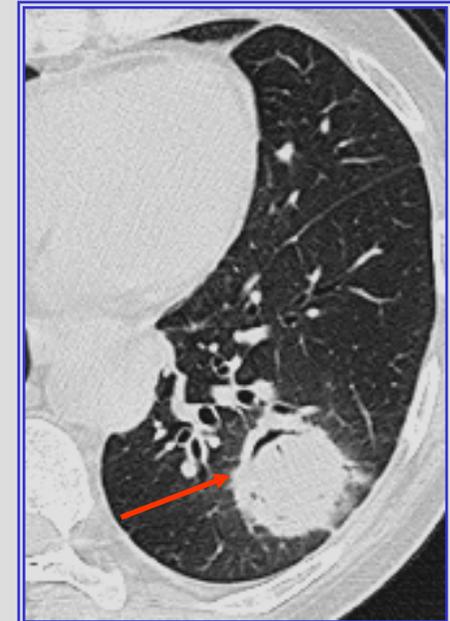
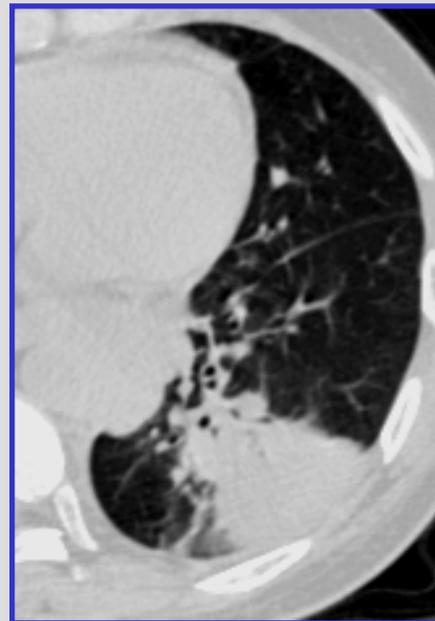
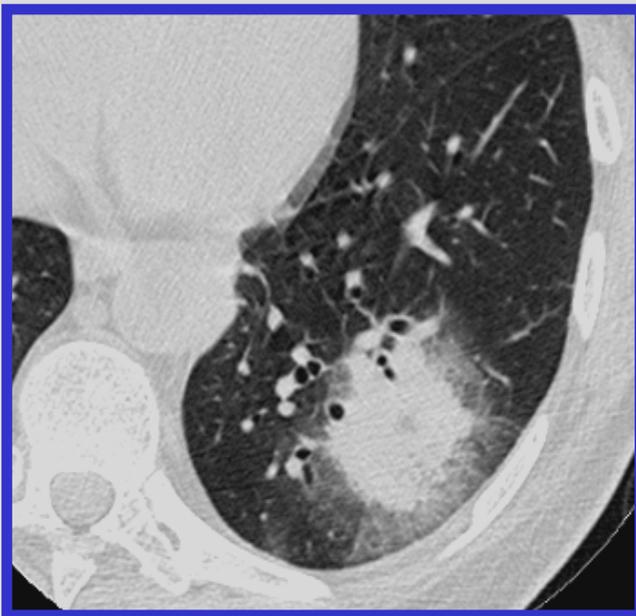
halo

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**

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

- **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)**

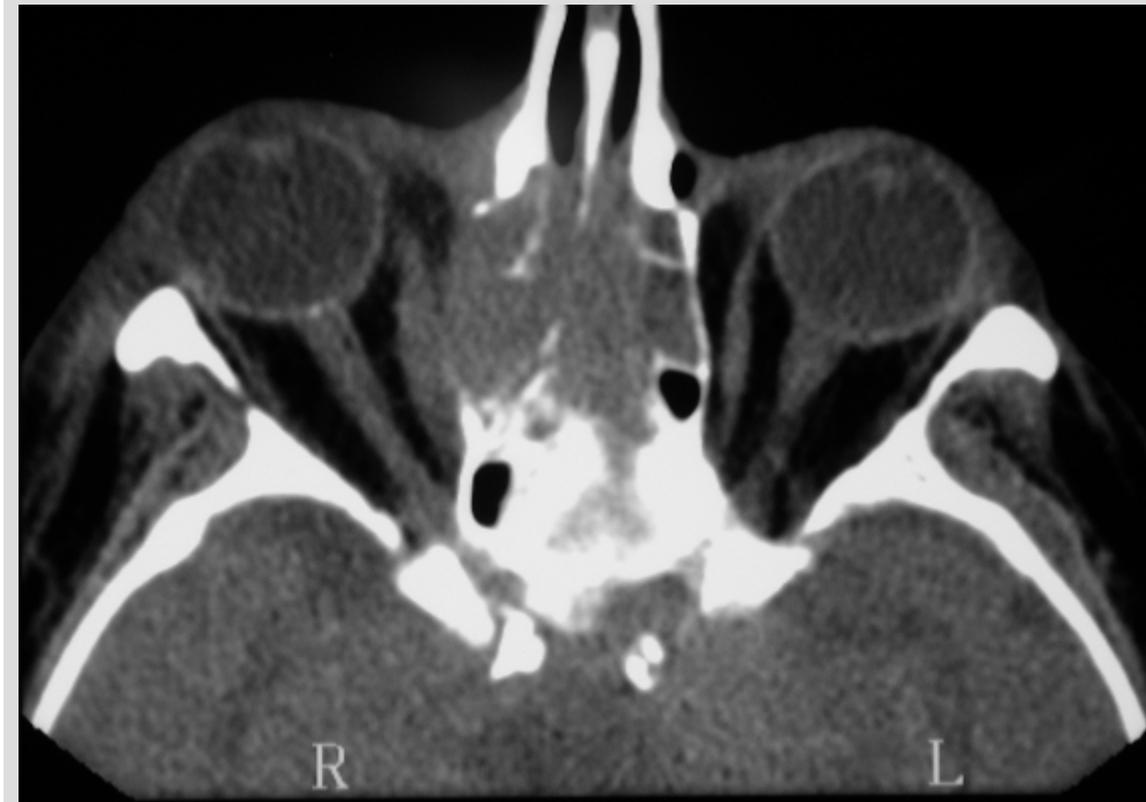
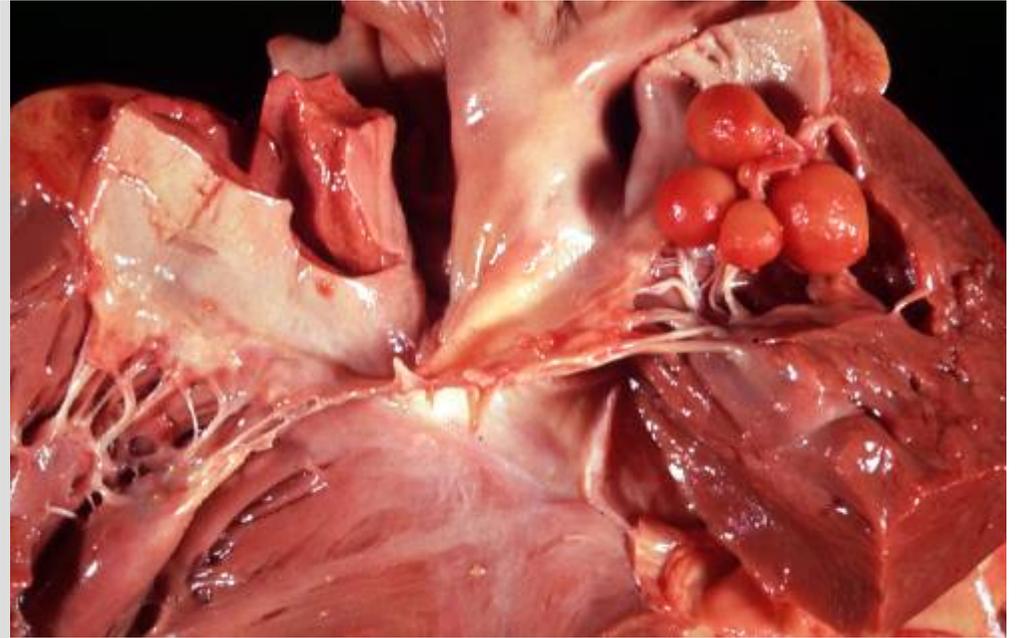
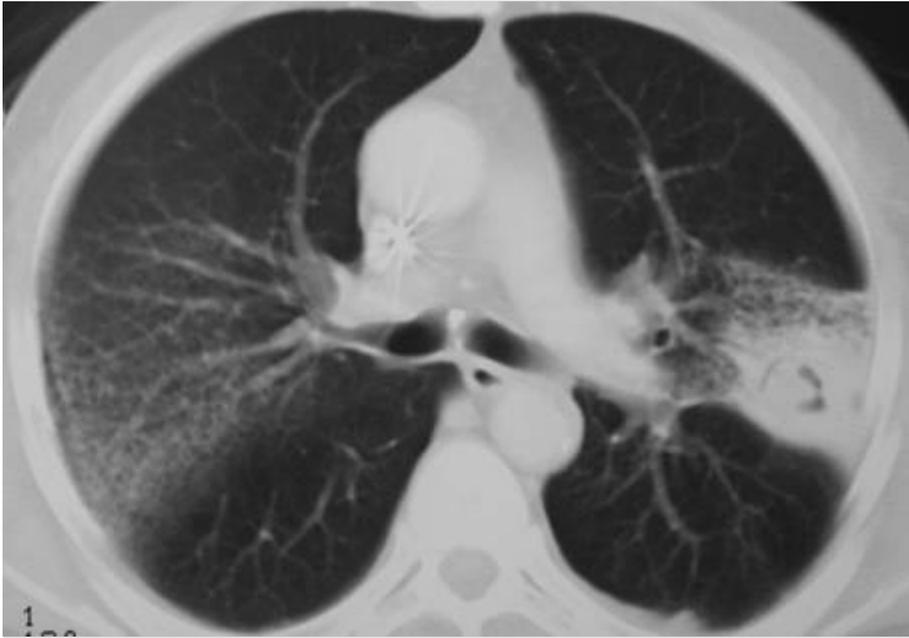
**VPP : 64% (30/47)**

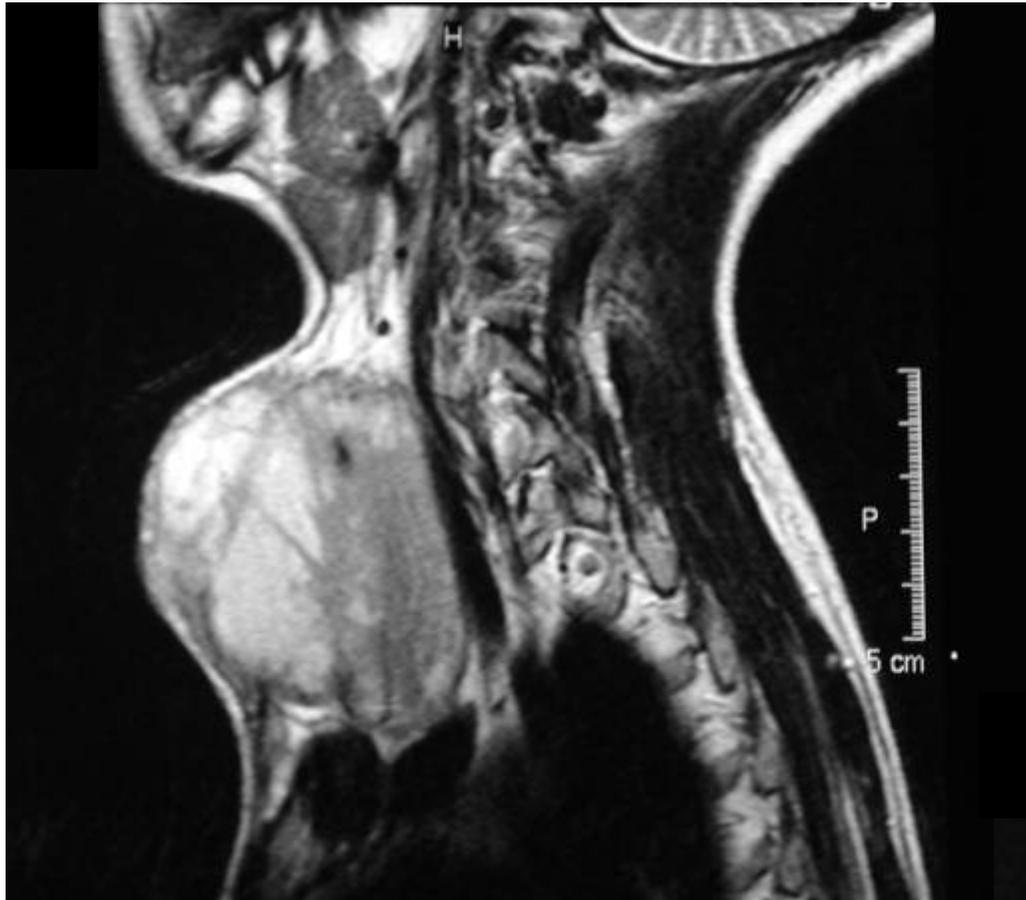
**Sp : 97% (612/629)**

**VPN : 95% (612/642)**

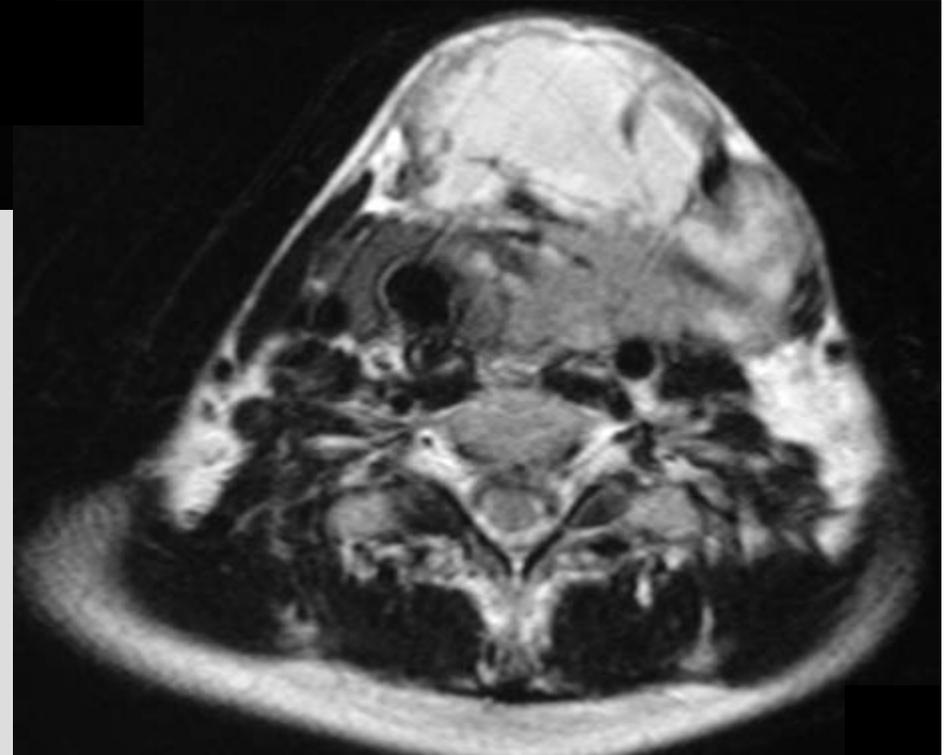
**FP : 2.5%**

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





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

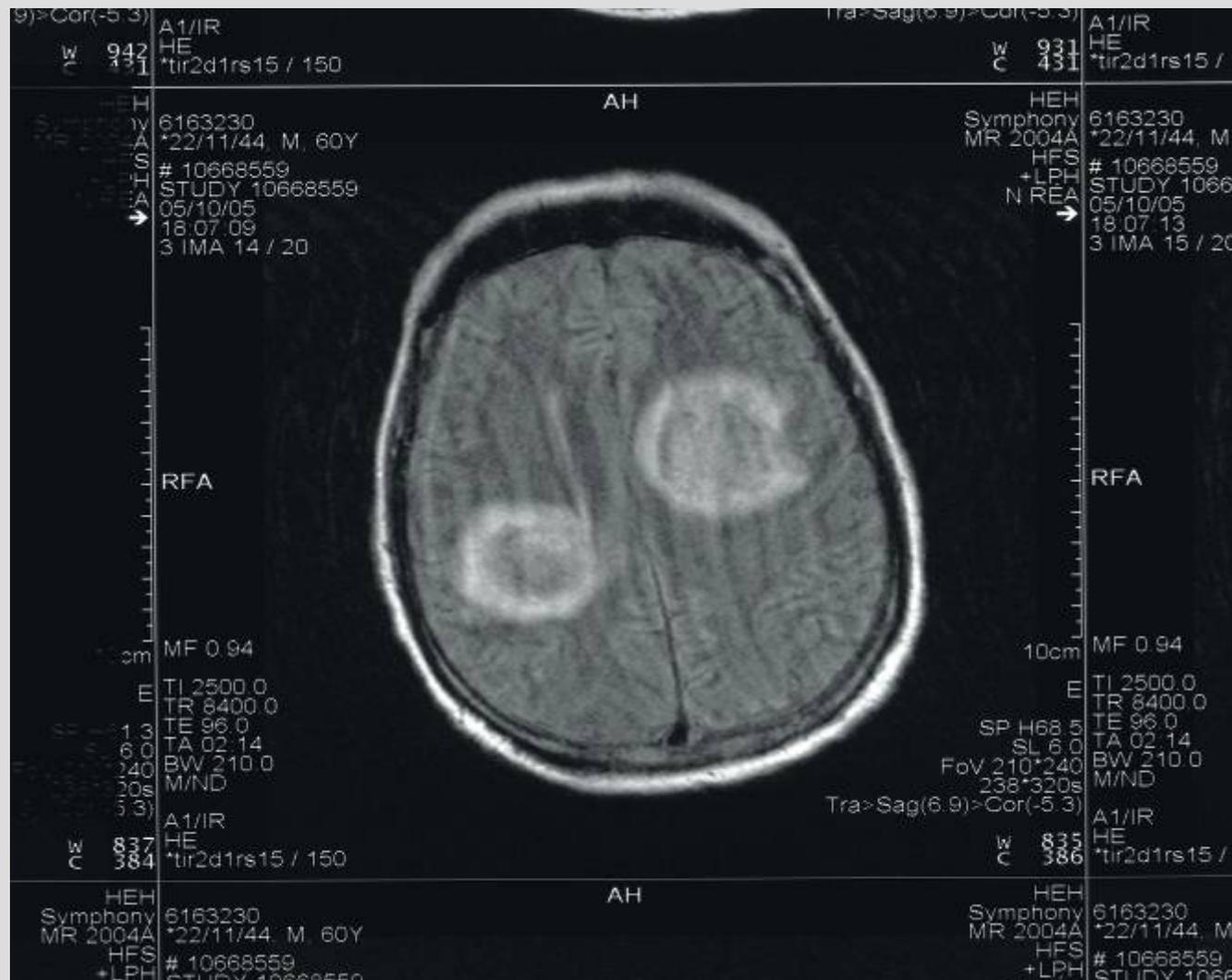


## Aspergillose cutanée





# 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<sup>o</sup> ligne**

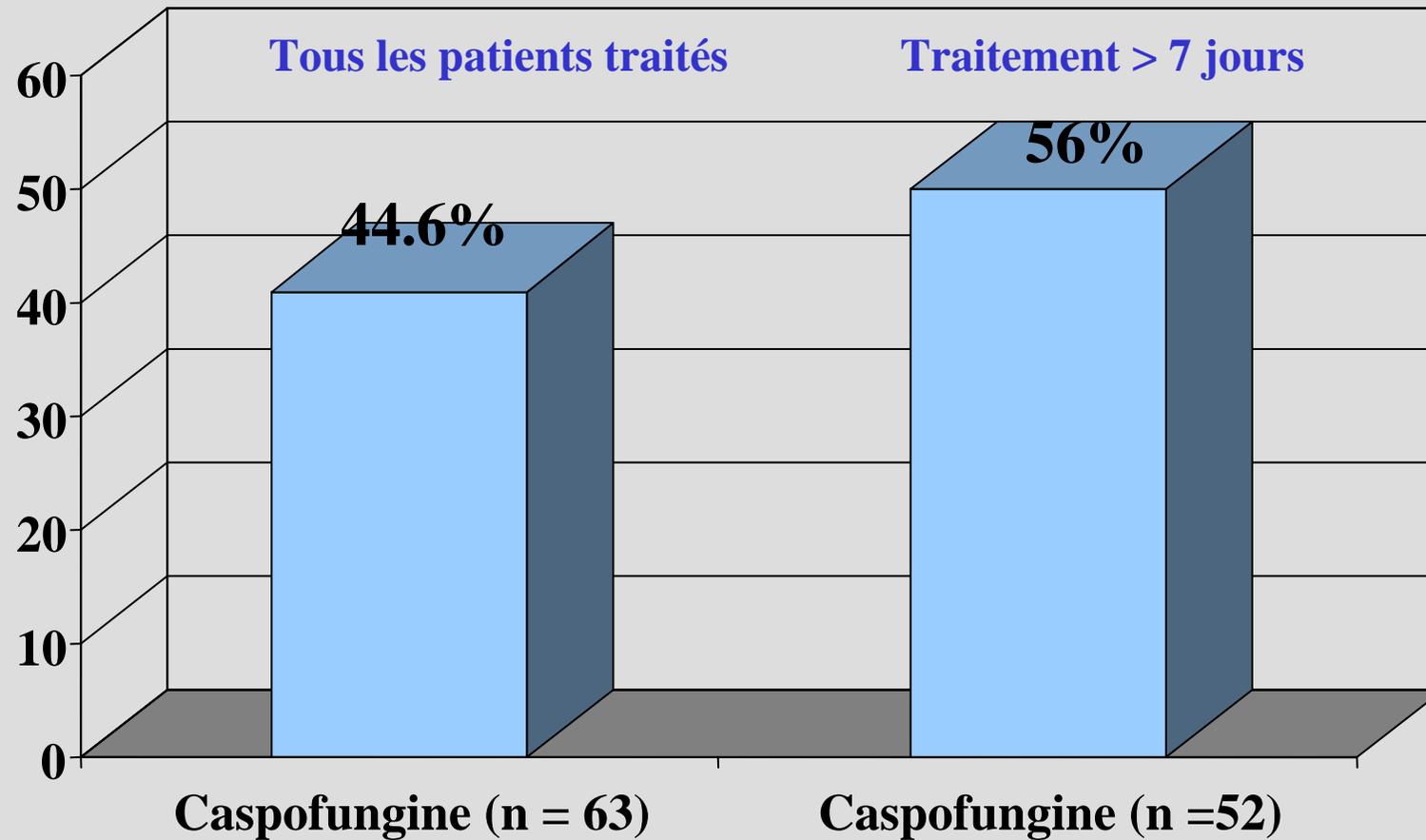
# Traitement curatif 2° ligne

## 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



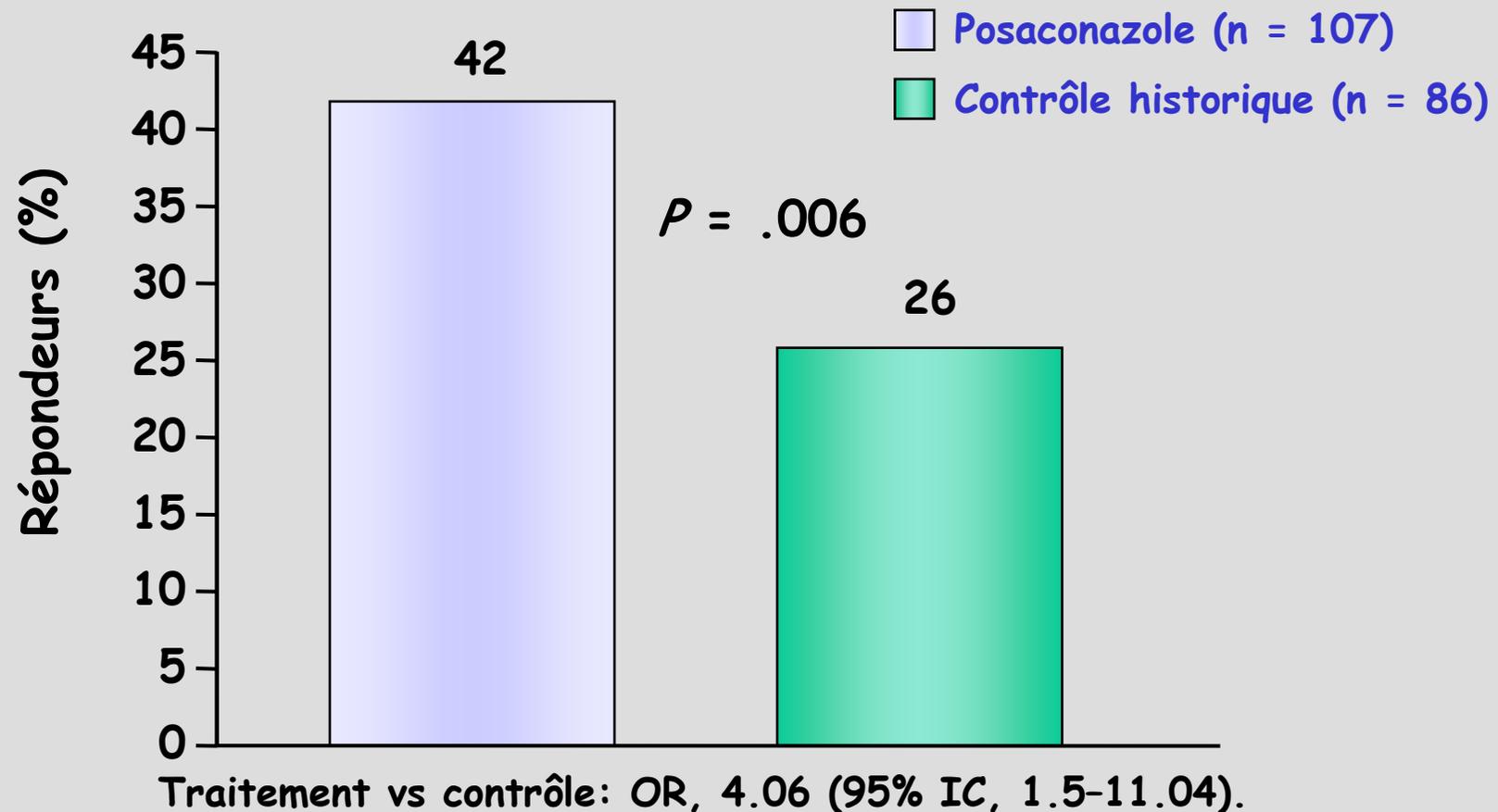
# Traitement curatif 2° ligne Posaconazole

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:

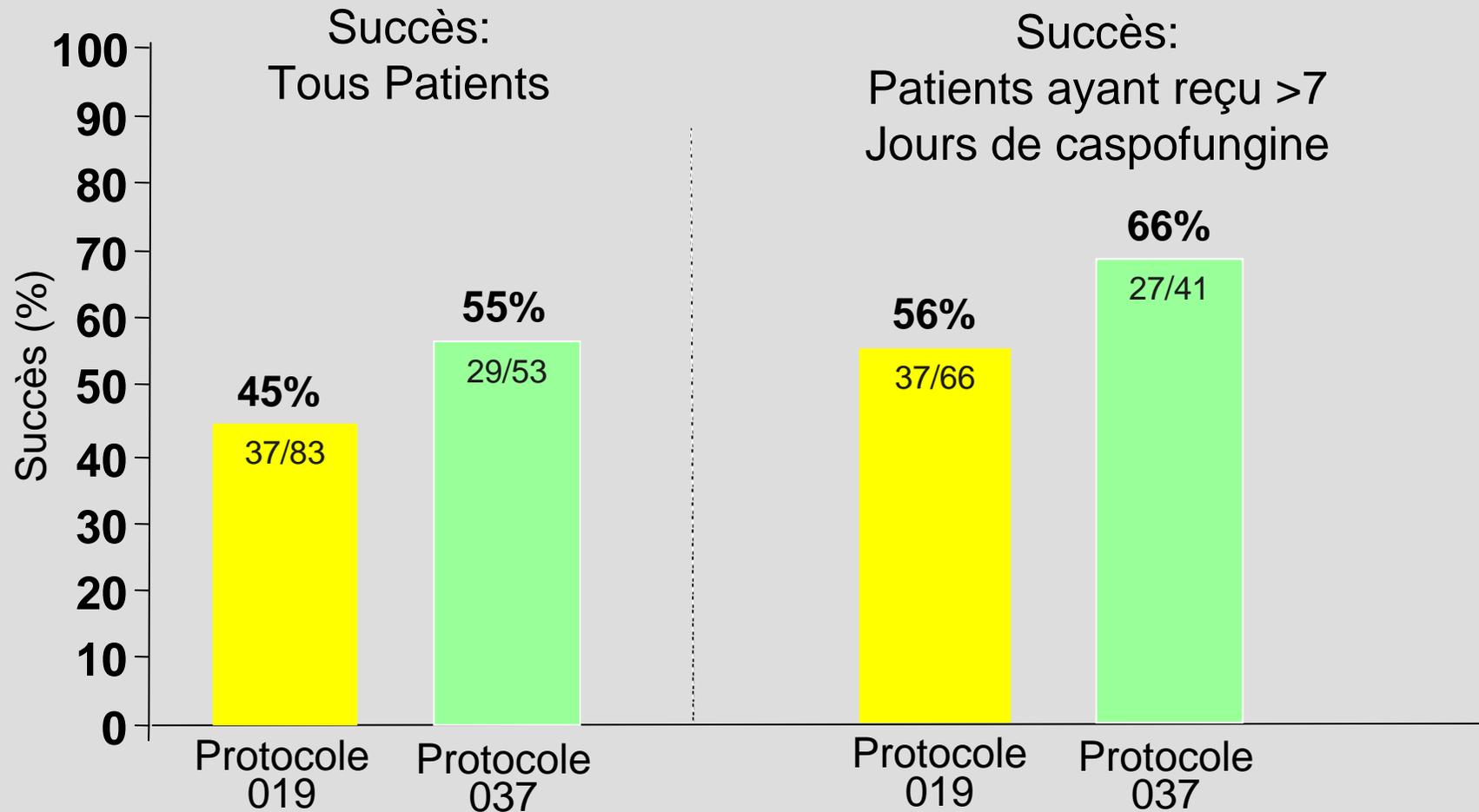
## Maertens J., Cancer Nov 2006

- 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)