

Cas clinique infections de l'immunodéprimé (Hors VIH)

Dr François Danion
Service de Maladies Infectieuses
CHU de Strasbourg

Cas clinique

- Un homme de 56 ans est transplanté du foie en mai 2024
- Pour une cirrhose éthylique compliquée d'un CHC multifocal traité par radiofréquence et chimioembolisation
- Meld score à 17
- Le post opératoire est marqué par une instabilité hémodynamique la nécessité de catécholamines et d'épuration extra-rénale
- A J5 post transplantation, il présente de la fièvre et des frissons. Une antibiothérapie par tazocilline est débutée.

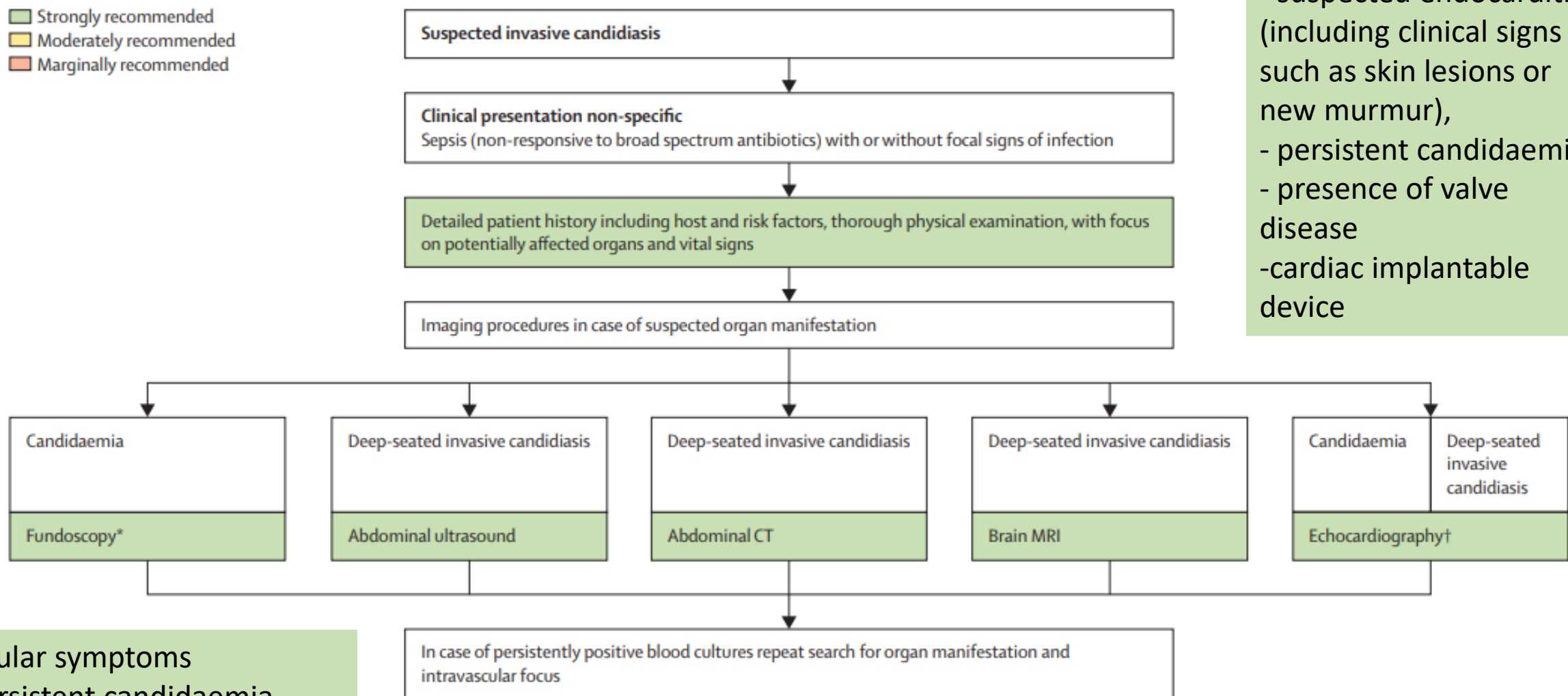
- Le laboratoire vous appelle 24 h plus tard pour des hémocultures positives à levures sur un flacon aérobique prélevé sur la VVC
- Quel traitement instaurez vous?
- Aucun, contamination
- Caspofungine
- Rezafungine
- fluconazole
- voriconazole

- Le laboratoire vous appelle 24 h plus tard pour des hémocultures positives à levures sur un flacon aérobique prélevé sur la VVC
- Quel traitement instaurez vous?
- Aucun, contamination
- Caspofungine
- Rezafungine
- fluconazole
- voriconazole

- Les hémocultures sont positives à *Candida glabrata* sur le catheter artériel, sur la VVC et le catheter de dialyse.
- Quels sont les mesures associées ?
- Retrait des catheters
- Echographie cardiaque
- Echodoppler veineux des axes vasculaires
- Examen ophtalmologique
- Scanner abdominal
- Contrôle des hémocultures par 48H

- Les hémocultures sont positives à *Candida glabrata* sur le catheter arteriel, sur la VVC et le catheter de dialyse.
- Quels sont les mesures associées ?
- Retrait des catheters
- Echographie cardiaque
- Echodoppler veineux des axes vasculaires
- Examen ophtalmologique
- Scanner abdominal
- Contrôle des hémocultures par 48H

- Strongly recommended
- Moderately recommended
- Marginally recommended



- suspected endocarditis (including clinical signs such as skin lesions or new murmur),
- persistent candidaemia,
- presence of valve disease
- cardiac implantable device

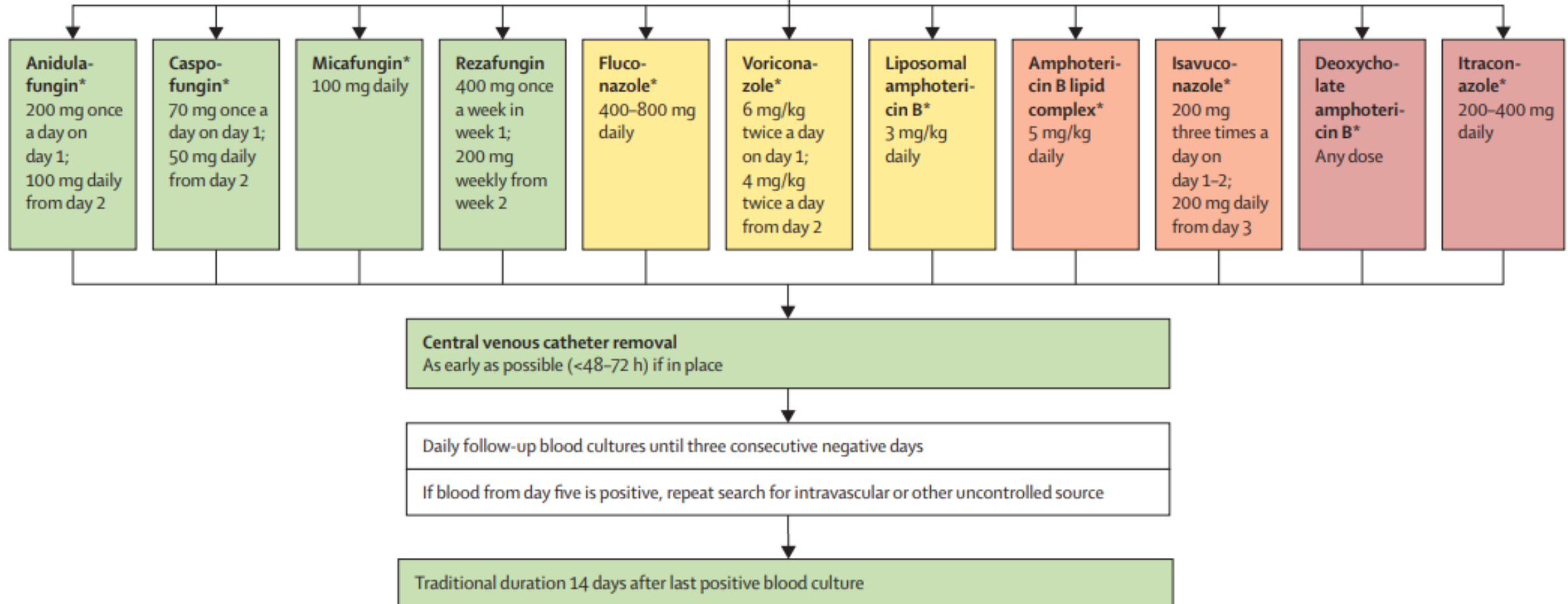
- ocular symptoms
- persistent candidaemia
- immunosuppression
- those who are not able to verbalise complaint

- Strongly recommended
- Moderately recommended
- Marginally recommended
- Recommended against

Candidaemia without organ involvement

Consider local epidemiology and review treatment decisions in light of susceptibility testing results

First-line treatment



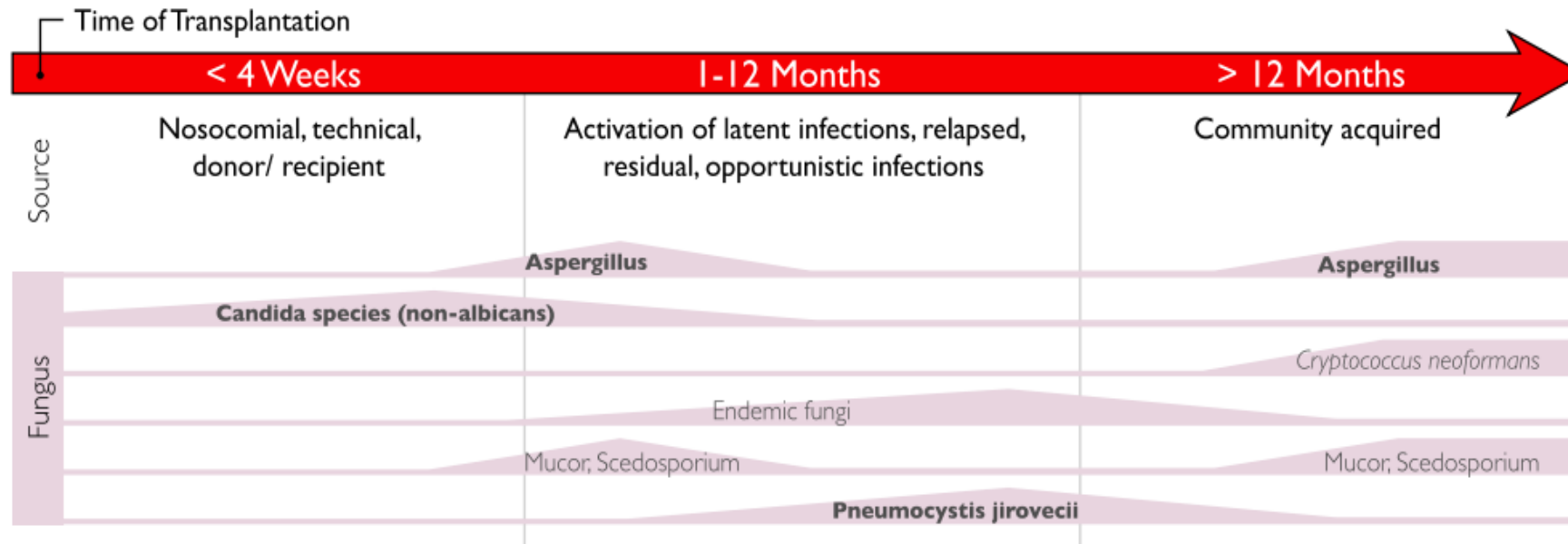
- Quels sont les facteurs de risque de candidémie présentés par le patient?

Timeline of Common Post-Transplant Infections



Infections fongiques post transplantation

Timeline of Common Post-Transplant Infections



Infections fongiques en TH

Cohorte Transnet
USA 2001-2006
16808 SOT, 4468 TH

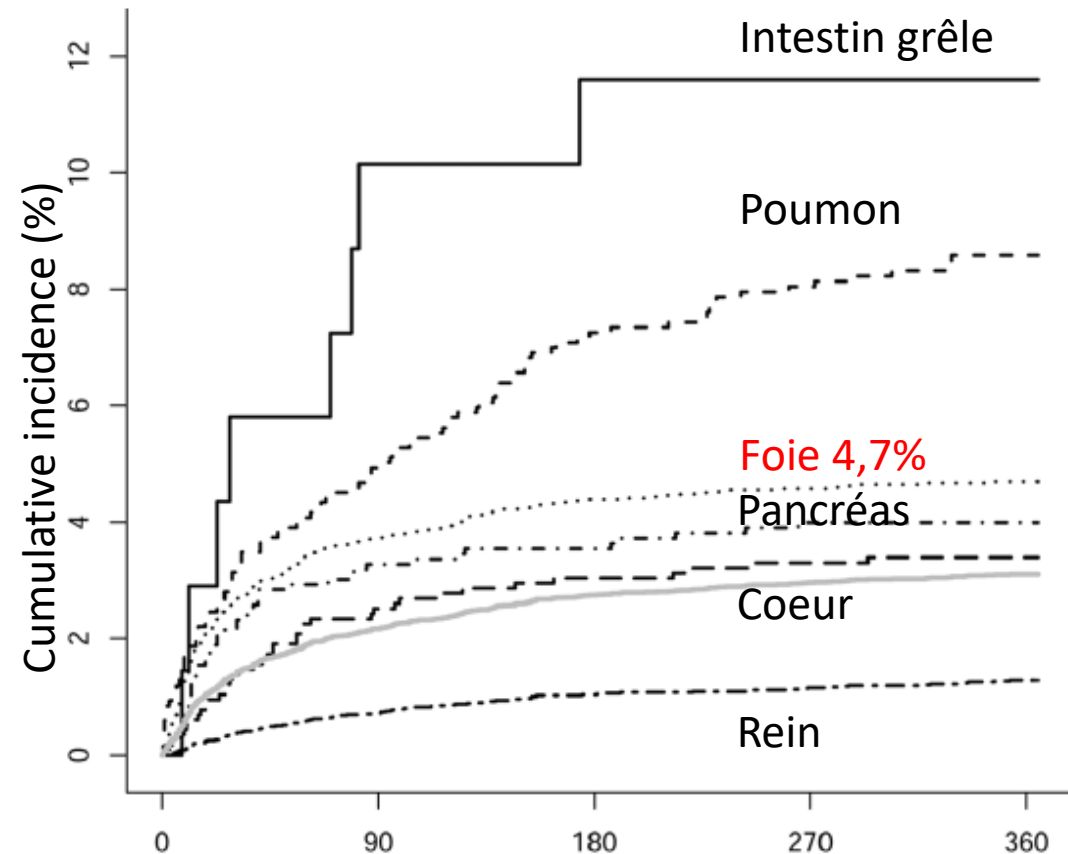
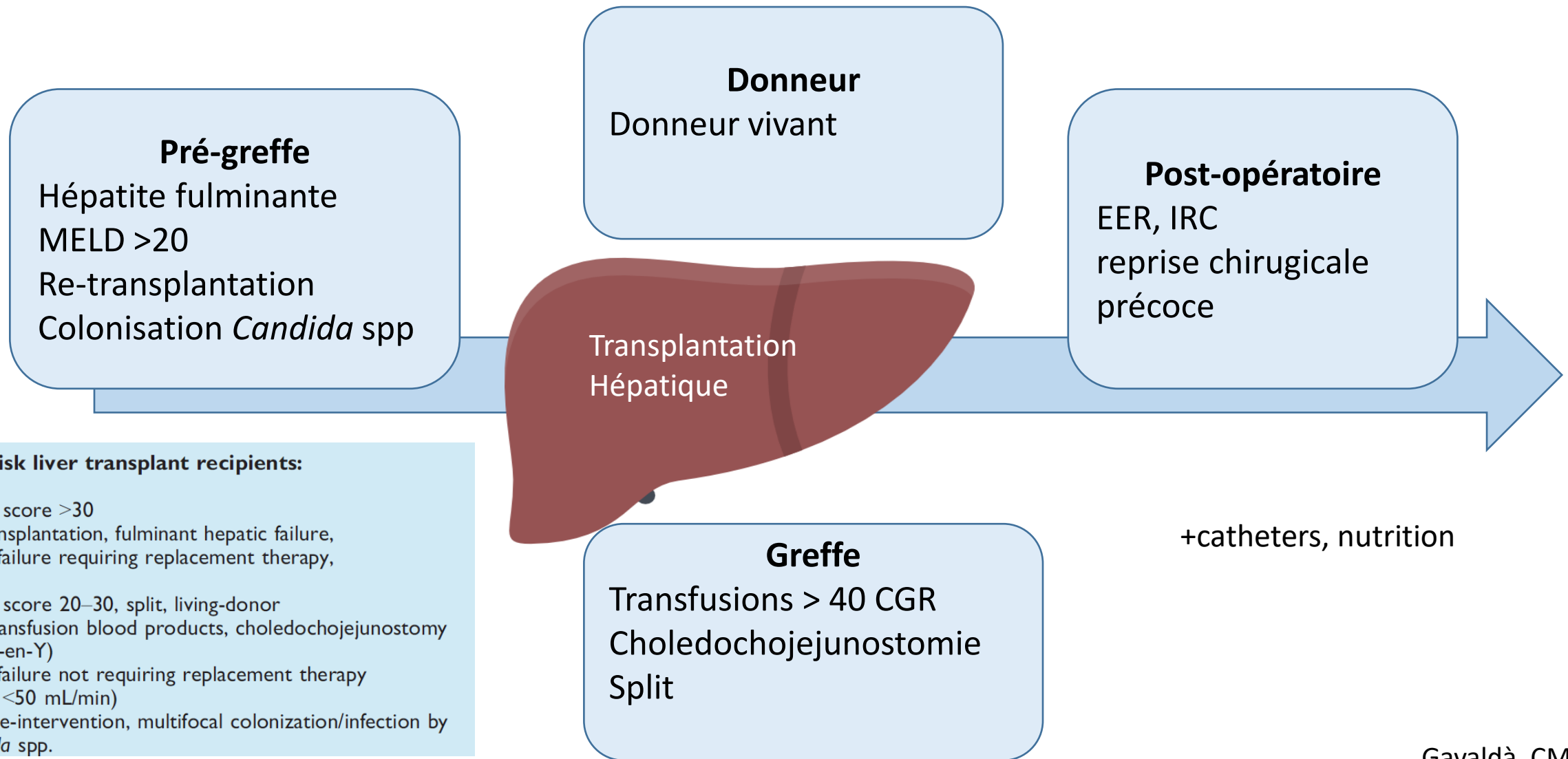
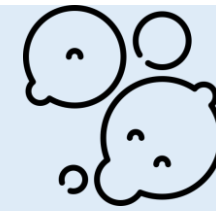


Table 2. No. (%) of Invasive Fungal Infection (IFI) Cases in the Surveillance Type

IFI type	Kidney (n = 332)	Liver (n = 378)	Pancreas (n = 128)	Lung (n = 248)
Candidiasis	164 (49)	255 (68)	97 (76)	56 (23)
Aspergillosis	47 (14)	42 (11)	6 (5)	109 (44)
Zygomycosis	8 (2)	9 (2)	0 (0)	8 (3)
Other mold	10 (3.0)	9 (2.4)	4 (3.1)	49 (19.8)
Unspecified mold	7 (2.1)	8 (2.1)	0 (0.0)	7 (2.8)
Cryptococcosis	49 (15)	24 (6)	6 (5)	6 (2)
Endemic mycoses	33 (10)	17 (5)	8 (6)	3 (1)
Pneumocystosis	5 (1)	0 (0)	1 (1)	4 (2)
Other yeast	6 (1.8)	9 (2.4)	5 (3.9)	0 (0.0)
Unspecified yeast	3 (0.9)	5 (1.3)	1 (0.8)	6 (2.4)

Facteurs de risque de candidose



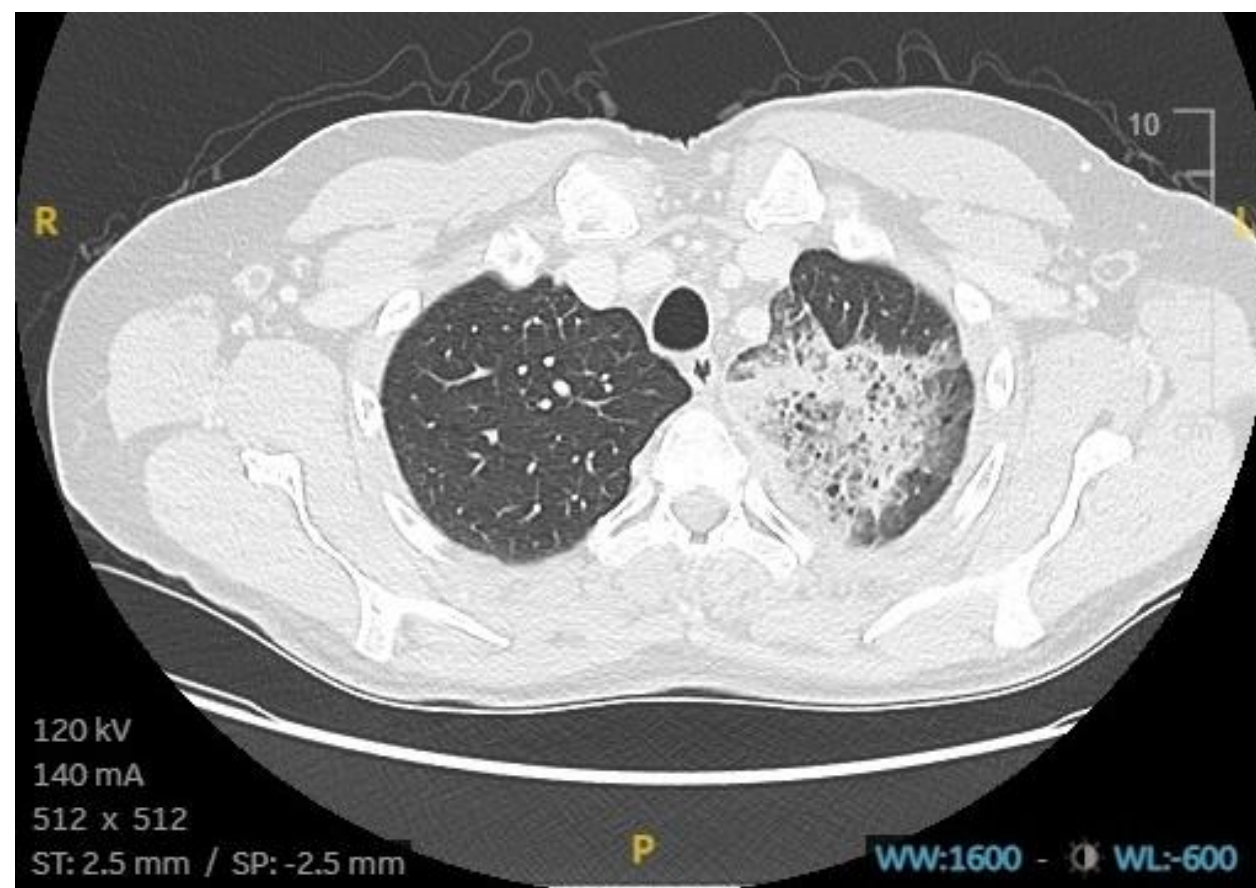
- A J5, l'évolution est favorable. Les différents cathéters ont été retirés. Les hémocultures se sont négativées à H48. Le *Candida albicans* est sensible à la caspofungine, micafungine, fluconazole, voriconazole et amphotéricine B.
- Quel traitement pouvez vous proposer en relai oral?
- Aucun
- Fluconazole
- Voriconazole
- Isavuconazole
- Fungizone

- A J5, l'évolution est favorable. Les différents cathéters ont été retirés. Les hémocultures se sont négativées à H48. Le *Candida albicans* est sensible à la caspofungine, micafungine, fluconazole, voriconazole et amphotéricine B.
- Quel traitement pouvez vous proposer en relai oral?
- Aucun
- Fluconazole
- Voriconazole
- Isavuconazole
- Fungizone

Relai oral à partir de J5 par fluconazole ou voriconazole si

- patient hémodynamiquement stable ;
- clairance documentée de Candida dans les hémocultures;
- absence de neutropénie ;
- contrôle du foyer infectieux effectué (ex. retrait du cathéter veineux central) ;
- capacité à tolérer un traitement oral par azolé ;
- sensibilité de la souche confirmée vis-à-vis de l'azole choisi.

- L'évolution est favorable, le patient rentre au domicile sous corticoïdes, tacrolimus, cellcept, bactrim et valganciclovir.
- L'histologie de l'explant du foie met en évidence: un nodule de 2 cm de cholangiocarcinome pT1N0. Un traitement par xeloda (capecitabine) est réalisé.
- Lors d'une consultation 8 mois plus tard, le patient vous informe qu'il tousse et crache depuis 10 jours, malgré un traitement par augmentin et azithromycine donné par le médecin traitant.
- Vous demandez un scanner thoracique



Quels examens demandez-vous?

- Hémocultures
- LBA: examen direct et culture bacteriologique
- LBA: examen direct et culture mycologique
- LBA: examen direct et culture mycobactérienne
- LBA: Antigène Aspergillaire
- LBA: PCR Mucorales
- Biopsie pulmonaire
- Antigène aspergillaire sang
- PCR aspergillaire sang
- PCR Mucorales sang
- Antigène cryptocoque sang

Quels examens demandez-vous?

- Hémocultures
- LBA: examen direct et culture bacteriologique
- LBA: examen direct et culture mycologique
- LBA: examen direct et culture mycobactérienne
- LBA: Antigène Aspergillaire
- LBA: PCR Mucorales
- Biopsie pulmonaire
- Antigène aspergillaire sang
- PCR aspergillaire sang
- PCR Mucorales sang
- Antigène cryptocoque sang

Imagerie thoracique

Condensation



Bactéries
Virus surinfecté
Nocardia
Actinomyces
Filamenteux aspergillose

Opacité péribronchique



Virus
Mycoplasme, Légionelle
Mycobactéries
Pneumocystose
Aspergillose

Infiltrat interstitiel



Pneumocystose+++
Virus

Nodule(s)



Bactéries
Aspergillus, Mucorales
Cryptocoque
Nocardia, Mycobactéries
CMV (rare)

Diagnostic: marqueurs indirects

Détection du galactomannane sérum, LBA, LCR

Seuil 0,5 dans le sérum

Discuté dans le LBA

	Serum	
	Se	Spe
Global	71-82%	81-89%
AL	70%	92%
HSCT	82%	86%
SOT	22%	84%

LBA	
Se	Spe
90%	94%

Se > culture et ED (50%)

PCR Mucorales

- Etude prospective française, 232 patients suspicion d'IFI
- qPCR ciblant les espèces *Lichtheimia*, *Rhizomucor* et *Mucor/Rhizopus*
- **Sensibilité 85·2%, spécificité 89·8%**
- **Diagnostic précoce:** Positivité 4 jours avant les prélèvements myco/histo and 1 jour avant l'imagerie
- **Marqueur pronostique:** négativité de la PCR Mucorales 7 jours après l'initiation de l'L-AmB associée à une mortalité à J30 inférieure ($p=0·02$).

LBA:

culture bactériologique négative

culture fongique: 40 colonies de *Candida albicans*

antigène 4 ODI et PCR *Aspergillus fumigatus* positive

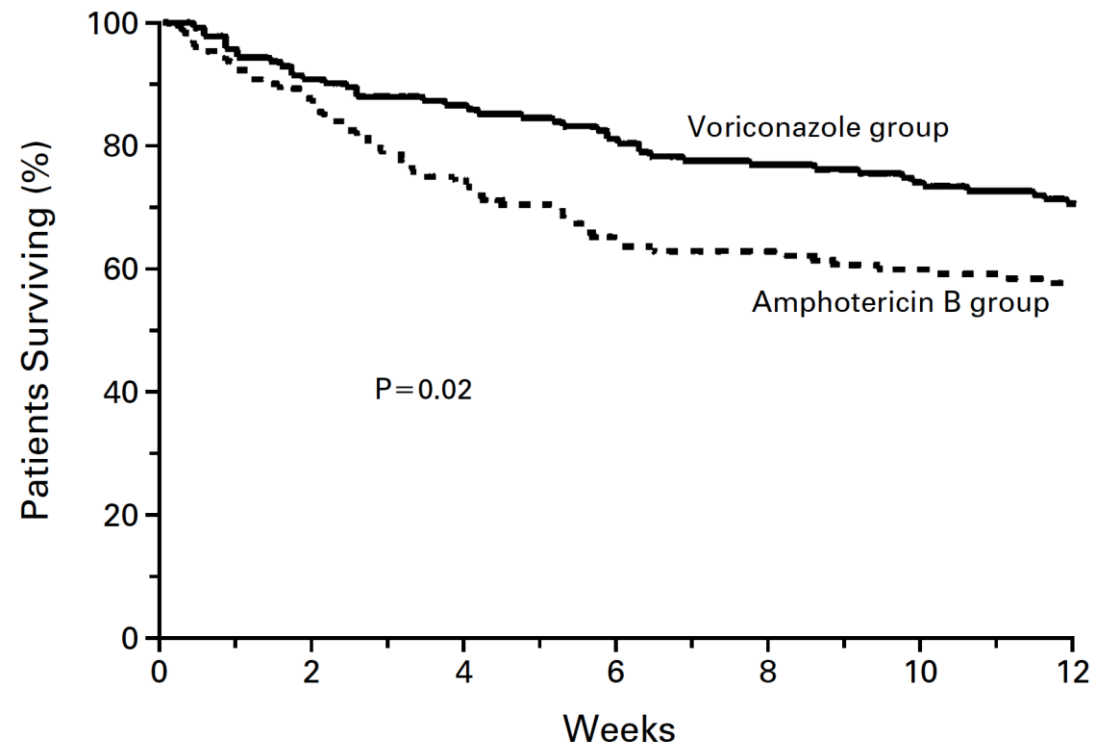
Sérum: antigène GM 0,1 ODI, PCR *Aspergillus* et PCR Mucorales négatives

Quel est votre diagnostic?

- Quel traitement instaurez vous en 1ere intention?
- Voriconazole
- Isavuconazole
- Posaconazole
- Amphotéricine B liposomale
- Caspofungine
- Bithérapie

- Quel traitement instaurez vous en 1ere intention?
- Voriconazole
- Isavuconazole
- Posaconazole
- Amphotéricine B liposomale
- Caspofungine
- Bithérapie

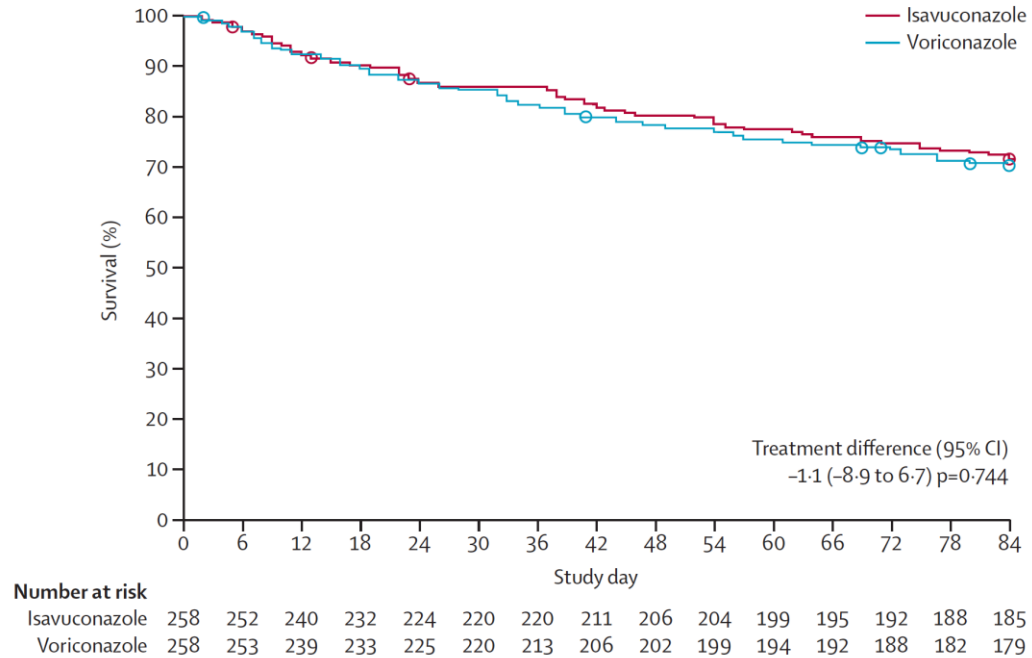
Traitement



No. AT Risk

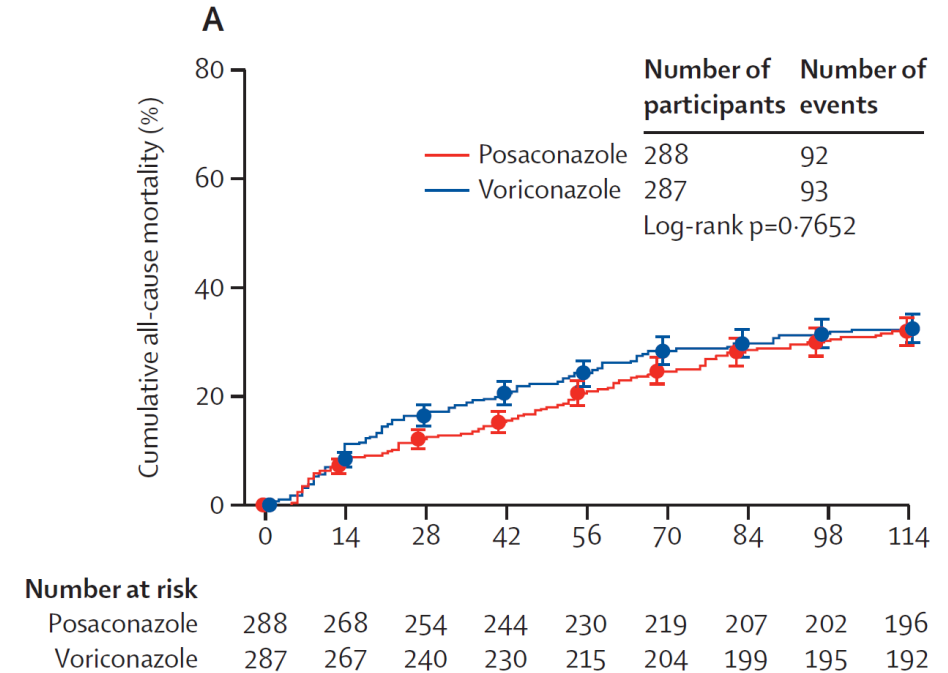
Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

Traitement



Isavuconazole

Moins d'EI cutanés, oculaires et hépatobiliaires



Posaconazole

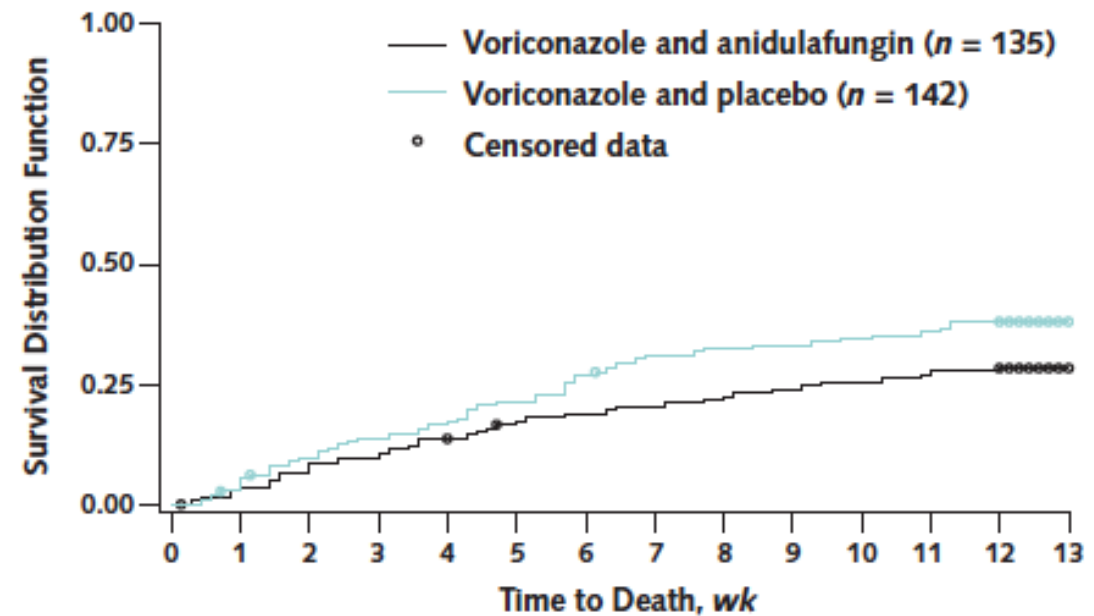
Moins d'EI oculaires, hallucinations, biliaires
Hypokaliémie

Traitement de 1ere ligne de l'AI

Voriconazole + anidulafongine?

- Etude randomisée en double aveugle
- Voriconazole et anidulafungin vs voriconazole
- 454 patients avec HM ou allogreffe avec AI suspectée ou documentée
- 277 patients en mITT avec AI confirmée
- Mortalité S6 :
 - Bithérapie: 19.3%
 - Monothérapie 27.5% (P = 0.087)
- Analyse du sous groupe GM+ : Mortalité à S6 bithérapie 15.7% vs. 27.3% (P = 0.037)

Figure 2. Cumulative incidence of death in the modified intention-to-treat population.



Log-rank, $P = 0.086$.

Traitement

- Interactions médicamenteuses, inhibition du Cytochrome P450
- => adaptations des immunosuppresseurs et dosage++++++

substrats	VORICONAZOLE	ISAVUCONAZOLE	POSACONAZOLE
CYP3A4/5	+	+	+
CYP2B6	+	+	
CYP2C9	+		
CYP2C19	++		
Ciclosporine	Diviser par 2	Pas d'adaptation	Diminuer de 25%
Tacrolimus	Diviser par 3	Pas d'adaptation	Diminuer de 25%-50%

- Amphotéricine B liposomale: surveillance fonction rénale et ionogramme

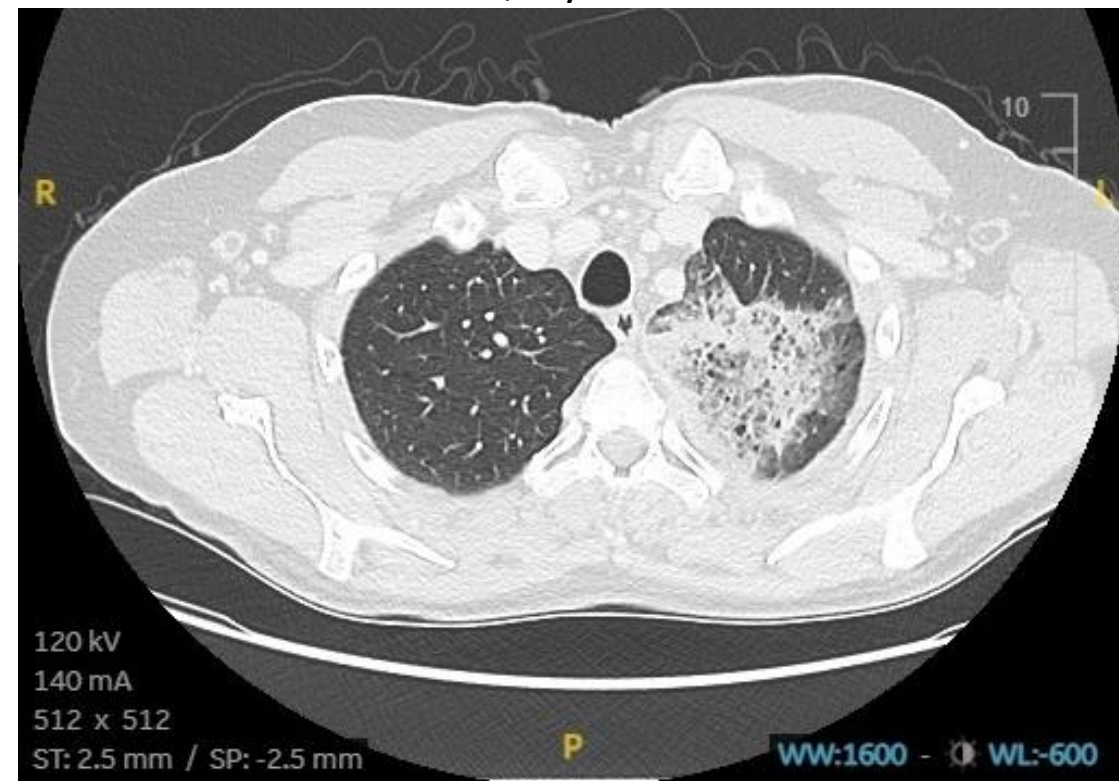
	Indication	Moment de prélèvement (j)	Efficacité en mg/L	Toxicité en µg/mL
Flucytosine	Échec - Toxicité	Pic : 2 h après administration	Curatif > 30 à 80	> 100 Hématologique, gastro-intestinale, hépatique, rash cutané
Isavuconazole	Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses Administration sonde gastrique	•Résiduel : 5 à 7 j avec dose de charge •10 à 14 j sans dose de charge	Non établi en prophylaxie Curatif > 1 à 2 selon avis d'expert	> 4
Itraconazole	Routine dans les 14 jours Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	•Résiduel : 5 à 7 j avec dose de charge •10 à 14 j sans dose de charge	Prophylaxie > 0,5 Curatif > 1	> 3
Voriconazole	Échec - Toxicité Interactions médicamenteuses	Résiduel : 2 – 5 j	Prophylaxie > 1 Curatif > 2 à 5	> 5,5
Posaconazole	Échec – Troubles digestifs Solution buvable +++ Interactions médicamenteuses	Résiduel : Forme buvable : 5 – 7 j Forme comprimés et IV : 3 j	Prophylaxie > 0.5 à 0,7 Curatif > 1 à 2	> 3

- Vous revoyez le patient 3 semaines plus tard,
- Persistance de la toux
- Vous demandez un scanner

- Vous revoyez le patient 3 semaines plus tard,
- Persistance de la toux
- Vous demandez un scanner



Pour mémoire, il y a 3 semaines



- LBA: antigène galactomanne est à 1, PCR *Aspergillus* positive, PCR Mucorales négative

Marqueurs sériques et PCR négatifs dans le sang.

Pas de co-infection

Dosage de l'isavuconazole en attente

Que faites vous?

Poursuite isavuconazole

Amphotéricine B liposomale monothérapie

Caspofungine monothérapie

Bithérapie

Essai clinique

Que faites vous?

Poursuite isavuconazole

Amphotéricine B liposomale monothérapie

Caspofungine monothérapie

Bithérapie

Essai clinique

- Infections fongiques en transplantation d'organe
 - Epidémiologie et facteurs de risques dépendent de l'organe
- Candidémie
 - Echinocandine
 - Bilan d'extension
 - Relai fluconazole si sensible
- Aspergillose
 - Diagnostic et marqueurs sériques/ diag différentiel
 - Traitement voriconazole/isavuconazole
 - Interactions médicamenteuses