

Pourquoi faire un atelier infection fongique en pleine pandémie de **COVID-19 ?**

François Danion
CHU de Strasbourg

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Gilead
- Intérêts indirects : aucun

Cas clinique 1

- Femme 60 ans
- Motif d'admission au SAU : détresse respiratoire aigue le 01/04/2020
- Antécédents
 - Originaire de Turquie
 - Poids 60 kg, IMC 25,3 kg/m², pas de tabagisme
 - Aucun antécédent

Histoire de la maladie

- Dyspnée d'aggravation progressive depuis 14 jours et expectorations, sans fièvre
- SAU CHU de Strasbourg le 01/04/2020
 - Détresse respiratoire aigue : FR 60 c/min, FC 130 bat/min, TA 120/80 mmHg, sat 80% en AA, 91% sous 15 L/min, tirage sus-claviculaire, balancement thoraco-abdominal
 - Crépitants bilatéraux

- NFS : GB 7000/mm³, PNN 6000/mm³, L 560/mm³, Hb 14,6 g/dL, plaquettes 249 000/mm³
- CRP 116 mg/L, TGO 81, TGP 68, créatinine 37, DGF 112
- Lactates 2,34 mmol/L
- D-Dimères 2700 µg/L, ACC positif
- Frottis naso-pharyngé : PCR SARS-CoV-2 négative
- Hémocultures, antigénurie légionnelle en cours

Radiographie de thorax



Quel est votre hypothèse diagnostique?

Prise en charge initiale

- Transfert en réanimation, score IGS II : 45
- Intubation oro-trachéale, ventilation mécanique, SDRA modéré
ratio PaO₂/FiO₂ 200 mmHg
- Catécholamines : noradrénaline
- Antibiothérapie par cefotaxime et spiramycine
- Anticoagulation préventive puis curative
- Aspiration trachéale : PCR SARS-CoV-2 positive, bactériologie :
culture négative

Vote 1

Quel(s) traitement(s) spécifique(s) instaurez-vous le 01/04/2020 ?

- 1) Hydroxychloroquine
- 2) Lopinavir-ritonavir
- 3) Dexaméthasone
- 4) Protocole thérapeutique
- 5) Aucun

Quel(s) traitement(s) spécifique(s) instaurez-vous le 01/04/2020 ?

A. Hydroxychloroquine



B. Lopinavir-ritonavir



C. Dexaméthasone



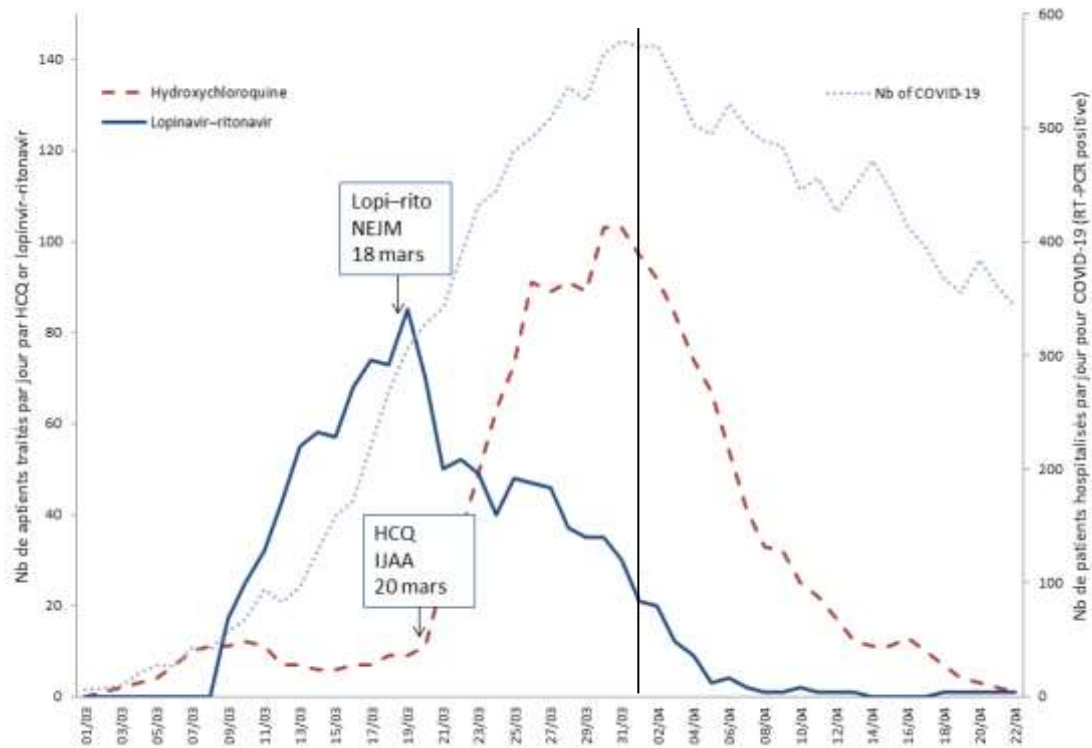
D. Protocole thérapeutique



E. Aucun



Evolution de la prise en charge

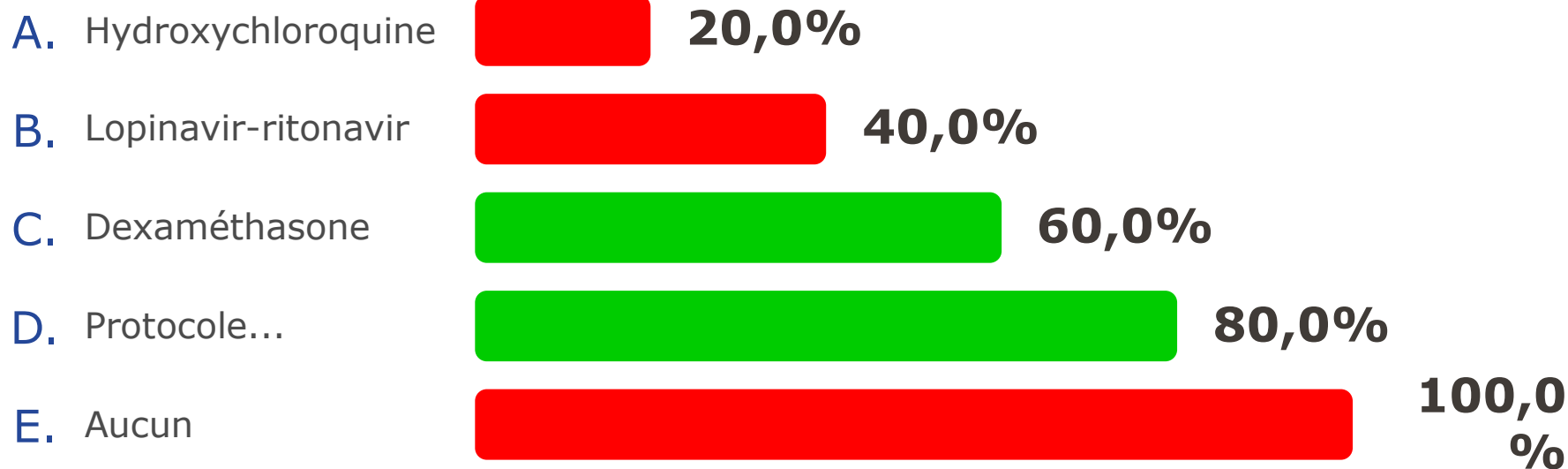


Vote 2

Quel(s) traitement(s) spécifique(s) instaurez-vous aujourd'hui ?

- 1) Hydroxychloroquine
- 2) Lopinavir-ritonavir
- 3) Dexaméthasone
- 4) Protocole thérapeutique
- 5) Aucun

Quel(s) traitement(s) spécifique(s) instaurez-vous aujourd'hui ?



Vote 2 - réponse

Quel(s) traitement(s) spécifique(s) instaurez-vous aujourd'hui ?

1) Hydroxychloroquine

2) Lopinavir-ritonavir

3) Dexaméthasone

4) Protocole thérapeutique

5) Aucun

COVID-19 traitement

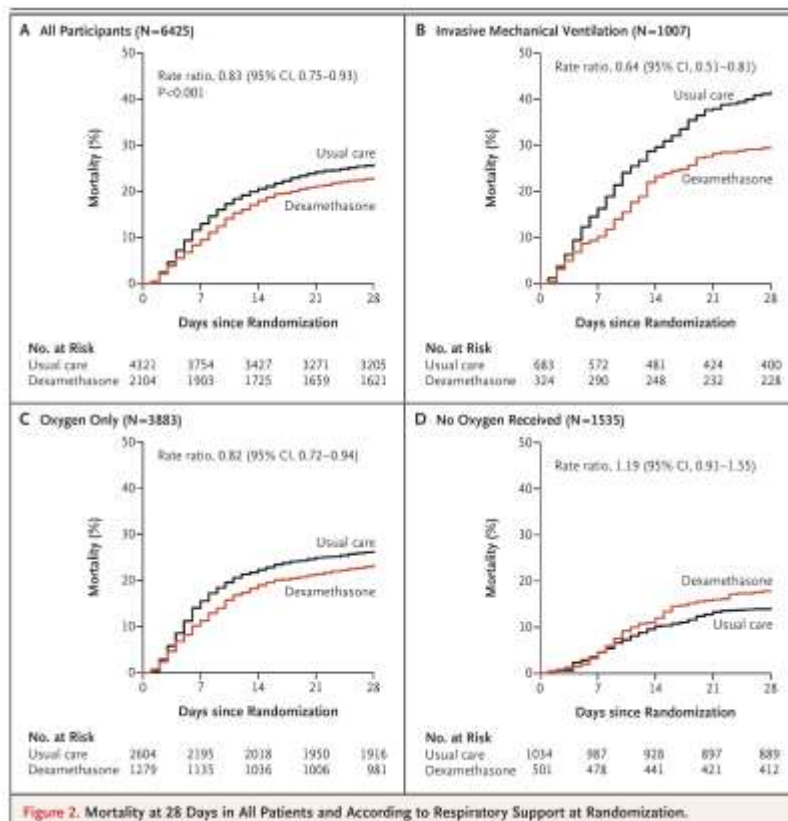


Figure 2. Mortality at 28 Days in All Patients and According to Respiratory Support at Randomization.

RECOVERY NEJM 2020

Evolution

- Passage en VS-AI le 03/04/2020, sevrage des catécholamines
- Transfert en réanimation en clinique à Strasbourg le 03/04/2020
- Le 04/04/2020, aggravation respiratoire
 - Fièvre à 39, aspiration trachéale purulente
 - Aspiration trachéale: *Staphylococcus aureus* méti-S 10^6 et *Candida albicans* 10^6
 - Introduction de pipéracilline-tazobactam

Evolution respiratoire

- Sonde d'intubation obstruée : changement le 05/04
- Trachéotomie le 06/04
- 10/04 : sédation, curarisation, ventilation assistée contrôlée
- Aspiration trachéale le 10/04
 - Bactério : culture négative
 - Myco : ED levures/filaments, culture: *Candida albicans* 10^6
- Hémocultures bactério et myco négatives

Scanner thoracique

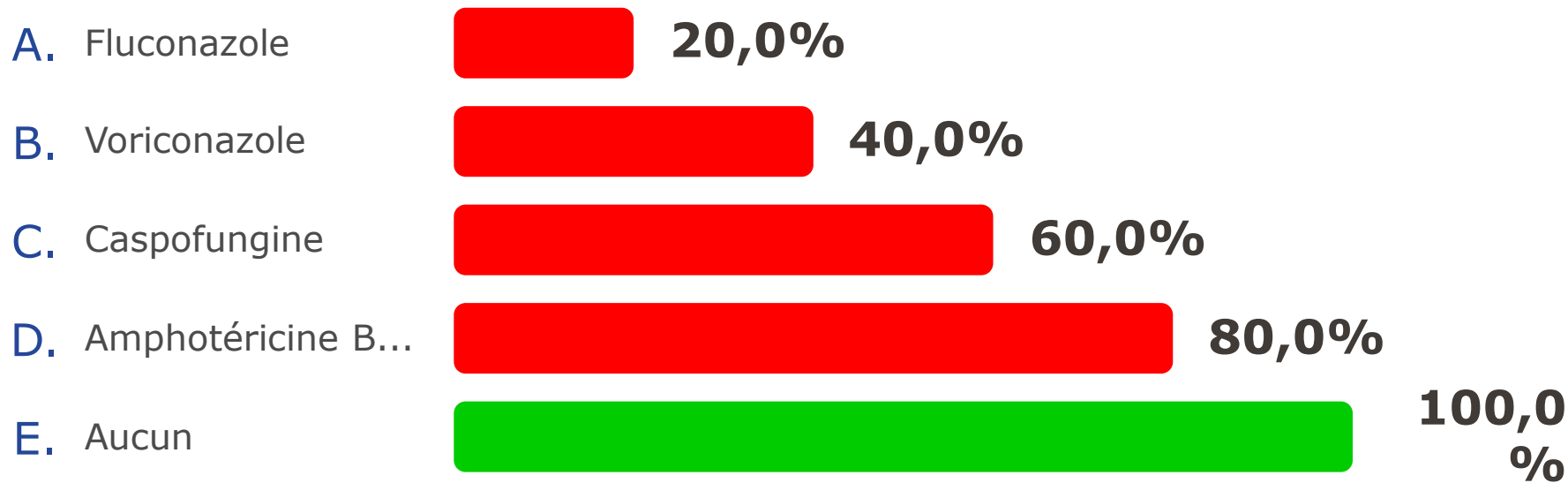


Vote 3

Quel(s) traitement(s) anti *Candida* instaurez-vous ?

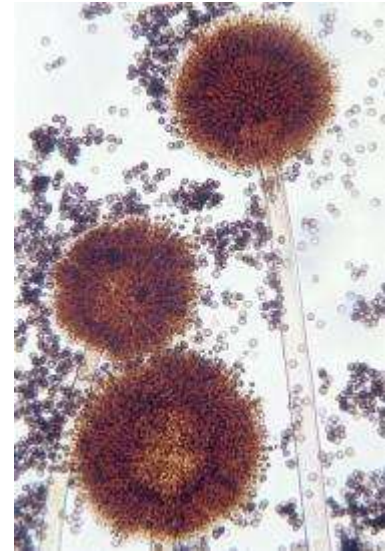
- 1) Fluconazole
- 2) Voriconazole
- 3) Caspofungine
- 4) Amphotéricine B
- 5) Aucun

Quel(s) traitement(s) anti Candida instaurez-vous ?



Evolution

- Appel du laboratoire de mycologie
- AT : rares colonies *Aspergillus niger*
- Quelle est votre conduite à tenir diagnostique ?



mycology.adelaide.edu.au

Prélèvements

- LBA 15/04 :
 - Bactério : culture négative
 - Myco : rares levures/filaments, rares colonies *A. niger*
 - CMI voriconazole 0,19 ; amphotéricine B 0,25
- Antigène galactomannane sérique négatif (0,05)
- Beta-D-glucane négatif

Quel est/sont les facteurs de risque d'aspergillose chez ce patient ?

-EORTC ?

-autres ?

Vote 4

Quel est votre diagnostic ? (plusieurs réponses possibles)

- 1) Aspergillose possible
- 2) Aspergillose probable
- 3) Aspergillose putative (AspICU)
- 4) Colonisation
- 5) Contamination

Quel est votre diagnostic ? (plusieurs réponses possibles)

A. Aspergillose possible



B. Aspergillose probable



C. Aspergillose putative...



D. Colonisation



E. Contamination



Vote 4 - réponse

Quel est votre diagnostic ? (plusieurs réponses possibles)

- 1) Aspergillose possible
- 2) Aspergillose probable
- 3) Aspergillose putative (AspICU)
- 4) Colonisation
- 5) Contamination

Critères EORTC/MSG

Host factors

Recent history of neutropenia ($<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [<500 neutrophils/ mm^3] for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy^a

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Receipt of a solid organ transplant

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days.

Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Clinical features

Pulmonary aspergillosis

The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:

Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign

Air crescent sign

Cavity

Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

Mycological evidence

Any mold, for example, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold

Aspergillosis only

Galactomannan antigen

Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF

Any 1 of the following:

Single serum or plasma: ≥ 1.0

BAL fluid: ≥ 1.0

Single serum or plasma: ≥ 0.7 and BAL fluid ≥ 0.8

Algorithme AspICU

Alternative clinical algorithm

Proven invasive pulmonary aspergillosis

Idem EORTC/MSG criteria

Putative invasive pulmonary aspergillosis (all four criteria must be met)

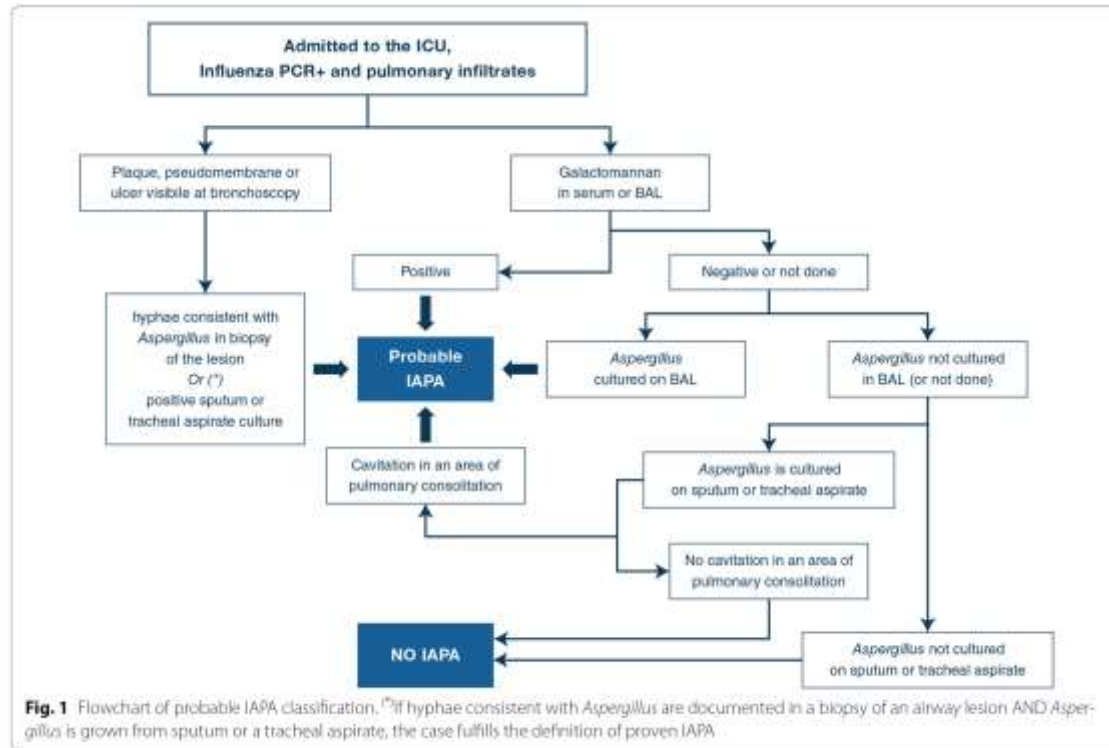
1. *Aspergillus*-positive lower respiratory tract specimen culture (= entry criterion)
2. Compatible signs and symptoms (one of the following)
 - Fever refractory to at least 3 d of appropriate antibiotic therapy
 - Recrudescence fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
 - Pleuritic chest pain
 - Pleuritic rub
 - Dyspnea
 - Hemoptysis
 - Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
3. Abnormal medical imaging by portable chest X-ray or CT scan of the lungs
4. Either 4a or 4b
 - 4a. Host risk factors (one of the following conditions)
 - Neutropenia (absolute neutrophil count $<500/\text{mm}^3$) preceding or at the time of ICU admission
 - Underlying hematological or oncological malignancy treated with cytotoxic agents
 - Glucocorticoid treatment (prednisone equivalent, >20 mg/d)
 - Congenital or acquired immunodeficiency
 - 4b. Semiquantitative *Aspergillus*-positive culture of BAL fluid (+ or ++), without bacterial growth together with a positive cytological smear showing branching hyphae

Aspergillus respiratory tract colonization

When ≥ 1 criterion necessary for a diagnosis of putative IPA is not met, the case is classified as *Aspergillus* colonization.



Aspergillose pulmonaire associée à la grippe



Vote 5

Quel traitement instaurez-vous ?

- 1) Aucun
- 2) Voriconazole
- 3) Amphotéricine B liposomale
- 4) Caspofungine
- 5) Bithérapie voriconazole et caspofungine

Quel traitement instaurez-vous ?

A. Aucun



B. Voriconazole



C. Amphotéricine B liposomale



D. Caspofungine



E. Bithérapie voriconazole et...



Vote 5 - réponse

Quel traitement instaurez-vous ?

- 1) Aucun
- 2) Voriconazole
- 3) Amphotéricine B liposomale
- 4) Caspofungine
- 5) Bithérapie voriconazole et caspofungine

Scanner et LBA a J7 pour nouvel épisode fébrile



LBA

- Bactério : *E. cloacae* 10^3 et *S. marcescens* 10^5
- Myco : *A. niger*, rares colonies

Dosage vori 0,6 mg/L sous vori
200*2/j

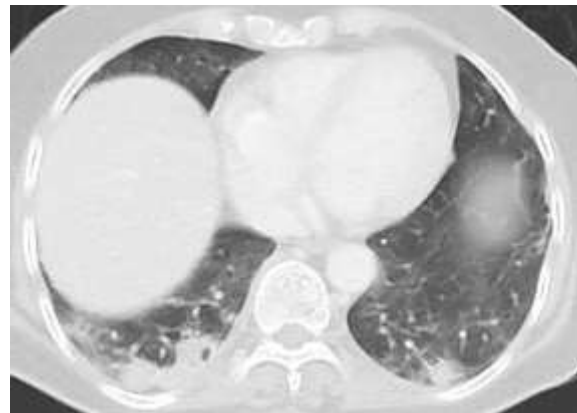
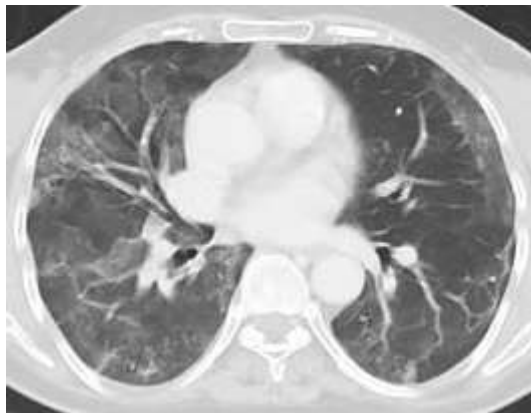
Que faites-vous?

=> Céfépime + vori 250*2/j

Evolution M1

Sevrage de la ventilation le 07/05 (J37)

Que pensez-vous de l'évolution du scanner (M1) et quelle durée de traitement ?



11/05/2020

Question pour un champignon ?



- Prévalence importante [20-35%] de l'AI chez les patients COVID-19 ventilés en Europe
- Est-ce que vous pensez que l'utilisation de la dexaméthasone dans la COVID-19 va faire flamber le nombre de cas d'aspergillose invasive ?

Vote 6

Faut-il envisager une prophylaxie anti-fongique chez les patients COVID-19 intubés et traités par dexaméthasone ?

- 1) oui
- 2) non

Conclusion

- **Importante prévalence de l'aspergillose chez les patients avec une infection sévère à COVID-19**
- **Lésions non spécifiques au scanner**
- **Savoir la rechercher en cas d'aggravation : LBA, marqueurs indirects**
- **Critères diagnostiques**
- **Traitement voriconazole ou isavuconazole**