

Nouveautés en diagnostic mycologique

Séroimmunologie et infections fongiques : quel bilan au 21e siècle ?

Dr Serge Alfandari, Infectiologue
CH Tourcoing & service des Maladies du Sang, CHU Lille







www.gilar.org

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Alfandari Serge

Titre : Séroimmunologie et infections fongiques : quel bilan au 21e siècle ?

- | | | |
|---|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Astellas (2018), Gilead (2018, 2019), Novex (2017) | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Gilead (2017, 2019), MSD (2019), Pfizer (2018) | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Le diagnostic sérologique des IFI

- On va parler d'antigènes et un peu d'anticorps
- Via le prisme des patients immunodéprimés, et tout particulièrement ceux d'hématologie
- Surtout pour *Aspergillus*
- Et avec la vision d'un clinicien

Infections fongiques en France en 2014

- ~1 million
- Près de 5000 à risque vital aigu

Infection	Number of infections per underlying disorder per year					Rate/100K	Total burden
	None/other	HIV/AIDS	Respiratory	Cancer/Tx	ICU		
ABPA	—	—	95,331	—	—	145	95,331
SAFS	—	—	124,678	—	—	189	124,678
Chronic pulmonary aspergillosis	—	—	3450	—	—	5.24	3450
Invasive aspergillosis	151	17	97	800	120	1.8	1185
Mucormycosis	10	—	—	69	—	0.12	79
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	61	449	4	144	—	1	658
Candidaemia	533	28	85	1134	590	3.6	2370
<i>Candida peritonitis</i>	249	—	—	—	237	0.74	486
Oesophageal candidiasis	—	9075	—	?	—	13.8	9075
Recurrent vaginal candidiasis (4 × /year +)	730,690	—	—	—	—	2220 ^a	730,690
Cryptococcosis	32	76	2	21	—	0.2	131
Total burden estimated	731,726	9645	223,647	2168	947		968,143

Intérêts potentiels du diagnostic sérologique des IFI

- **Non invasif**
- **Rapide**
- **Préemptif**
- **Diagnostic précoce**
- **Réponse au traitement**

Sérologies d'intérêt clinique

- **Galactomannane**
- **Beta-D-glucane**
- **Mannane/anti mannane**
- Ag cryptocoque
- Ag *Histoplasma*
- Ac *Coccidioides*

Les facteurs qui jouent sur le diagnostic

- **L'accessibilité des tests**
 - Technique
 - Financière
- **La doctrine d'emploi**
 - En dépistage systématique
 - A visée diagnostique
- **Quels seuils pour quels prélèvements ?**

Des aides à la décision

- **Les définitions des IFI chez les immunodéprimés par l'EORTC/MSG 2002/2008/2020**
 - Définitions faites pour homogénéiser les inclusions dans des essais cliniques
 - Mais qui ont rapidement été détournées en critères diagnostics
- **Les recommandations de l'ECIL 2012**
- **Les recommandations de l'ESCMID 2018**

EORTC/MSG: infection possible

- **2002**
 - Aspergillose: Galactomannane LBA, LCS ou 2x sang, **seuil 1**
- **2008**
 - Aspergillose: GM dans LBA, LCS ou sang. **Seuil «fabriquant»**
 - IFI sauf crypto/mucor: B-d-glucane sérum
- **2020**
 - Aspergillose: **GM ≥ 1 : sang, LBA, LCS ($\geq 0,7$ sang et 0,8 LBA si 2+)**
 - Disparition du BDG
 - Candidoses: Béta D glucane sérique: au moins 2 tests > seuil (si pas d'autre diagnostic)
 - Pneumocystose: B-d-glucane: au moins 2 tests > seuil (si pas d'autre diagnostic)

Une vraie
révolution

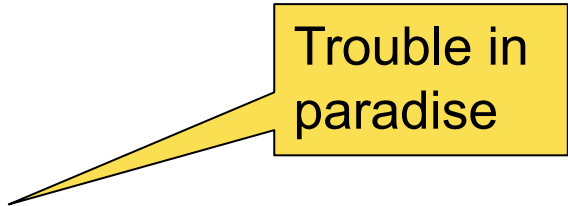
Ascioglu S, et al. Clin Infect Dis 2002;34:7-14
De Pauw, et al., Clin Infect Dis 2008; 46:1813-21
Donnelly et al Clin Infect Dis 2020;71:1367-76

- **Galactomannane /Aspergillose: Gradé All**
 - LBA/LCS ou sang, 1 test $\geq 0,7$ ou 2 tests consécutifs $>0,5$
 - Persistance GM élevé: facteur de mauvais pronostic
- **B-d-glucane sérum IFI sauf crypto/mucor: Gradé All**
 - Nombreuses incertitudes
- **Ag/Ac Mannane/anti-mannane Gradé BIII/CHS et CII/candidémie**
 - Nombreuses incertitudes

Marchetti et al, BMT 2012;47:846-54

ESCMID 2018: Aspergillose - galactomannane

- **Gradation par population de patients**
 - Seuil $\geq 0,5$ (double prélèvement, ou double passage recommandé)
- **Diagnostic:**
 - Sang Onco-hémato neutropéniques **AII**, non neutropéniques **BII**, autres **CII**
 - LBA **AII** – LCS **BII** – biopsies pulm **BII**
- **Dépistage**
 - Neutropénie prolongée, allo HSCT sans prophylaxie: **AI**
 - Neutropénie prolongée, allo HSCT avec prophylaxie: **DIII**
- **B-D-glucane: diagnostic et dépistage: CII à CIII**
- **Lateral flow device: Diagnostic: BII**



Trouble in paradise

Ullmann et al, CMI 2018;24:e1-28

Performance du galactomannane dans le sérum

Subgroup	Effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Prevalence (median, range)
Cut-off 0.5	Sensitivity 0.78 (0.70 to 0.85)	394 proven or probable	Median 11% (IQR 6.5% to 16%)
	Specificity 0.85 (0.78 to 0.91)	3549 possible or no IA (27)	
Cut-off 1.0	Sensitivity 0.71 (0.63 to 0.78)	145 proven or probable	Median 13% (IQR 4.2% to 31%)
	Specificity 0.90 (0.86 to 0.93)	1246 possible or no IA (8)	
Cut-off 1.5	Sensitivity 0.63 (0.49 to 0.77)	209 proven or probable	Median 7.4% (IQR 4.3% to 16%)
	Specificity 0.93	2412 possible or no IA	

Leeflang et al, Cochrane Database Syst Rev 2015;12:cd007394

Différence de sensibilité selon les sous populations

- **Meilleur chez les patients neutropéniques 78%**
 - Mécanisme angioinvasif
- **Transplantés d'organe solide 51%**
- **Patients de réanimation 42%**
- **Médiocre au cours des CAPA 3-20%**

Leeflang et al, Cochrane Database Syst Rev 2015;12:cd007394

Gioia et al., Mycoses, 2021

Meersseman *et al.*, Am J Respir Crit Care Med, 2008;177:27-34

Bartoletti et al, Clin Infect Dis 2021; 73: e3606-14

White et al, Clin Infect Dis 2021;73:e1634-44

Performance du galactomannane dans le LBA

Subgroup	Sensitivity	Specificity
Cutoff		
0.5 ODI	0.82–0.87	0.89–0.92
1.0 ODI	0.75–0.86	0.94–0.95
1.5 ODI	0.70–0.92	0.95–0.98
2.0 ODI	0.61–0.84	0.95–0.96
Hematologic malignancy		
Yes	0.85	0.91
No	0.87	0.89
Antifungal therapy or prophylaxis		
Yes	0.76–0.85	0.89
No	0.91	0.88

Impact de la prophylaxie antifongique

- **121 patients pour 262 épisodes à risque en 4 ans**
 - Prophylaxie posaconazole et Dosage GM 2/sem
 - 2972 prélèvements
 - 5 API diagnostiquées avec GM +
 - 30 épisodes avec GM+ dont 26 faits en surveillance

Scenario 1: GM screening of all cases^e

Negative predictive value, % 100^c

Positive predictive value, % 11.8^c

Scenario 2: Diagnosis of IFD suspicion only^f

Negative predictive value, % 100^c

Positive predictive value, % 89.6^c

Duarte et al, Clin Infect Dis 2014;59:1696-1702

Tests rapides: pas une vraie solution

- **2 marqueurs**
 - LFD: mannoprotéine
 - LFA: galactomannane
- **Un vrai avantage pratique**
 - Accessible sans plateau de mycologie
- **Avec lecture manuelle ou, mieux, lecteur numérique**
- **Spécificité globalement moins bonne que GM sanguin**
- **Test d'orientation demandant confirmation**

Mikulska M et al, CID 2021;73:a1783-4

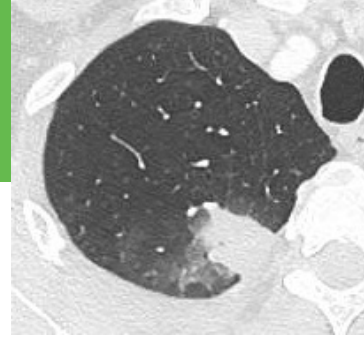
Les leçons du COVID: impact de la probabilité « pré test »

- **Exemple: API au cours des inductions de LAM**
 - Probabilité ~5%
- **Si on a un test avec**
 - 100% de sensibilité et 95% de spécificité
- **Sur 100 patients**
 - 5 API attendues
 - Mais 10 tests positifs: 5 vrais +; 5 faux +

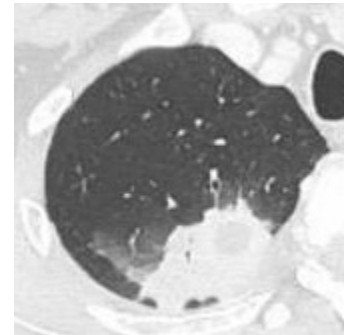
Comment gérer les incertitudes ?

- **Mail des mycologues aux cliniciens les plus impliqués (mal inf, hémato, réa)**
- **Demandant notre avis sur modalités de communication des résultats de GM**
 - 20% de faux positifs analytiques (dans population à très haut risque), en dépistage ou en diagnostic
- **Faut il annoncer le 1^{er}, ou attendre la vérification sur une 2^{ème} série ?**

Le GM ne suffit pas toujours



- **Patient de 44 ans, rechute LAM post allogreffe**
 - 12/4: hyperthermie – TDM: nodule LSD – LBA – GM 2,6
 - Apparaît sous IZV: mis sous AMB-L
 - 12/5: hyperthermie – SIB – TDM: progression / AMB-L
 - Ponction sous scan plutôt que nouveau LBA
 - Pas de matériel pour culture (tout est dans le formol)
 - PCR *A. fumigatus* (Ct 27)
 - Mutation TR34/L98H



Conclusions

- **Un test n'est pas une preuve absolue**
- **Toujours utile en test diagnostic devant des symptômes ou une imagerie**
- **A prendre avec précautions en dépistage chez l'asymptomatique**
 - Ce sont, par définition des patients à haut risque
 - Lancer AF et TDM et rediscuter selon TDM et contrôle GM ?
- **Discuter entre cliniciens et mycologues**
- **Le test facile, rapide, fiable, reproductible reste à trouver**