

Aspergillose invasive et hémopathie lymphoïde

Fanny Lanternier

Service de maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Necker Enfants malades

Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®



Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®

1/ Sélectionnez la ou les touches correspondant à votre choix.

Vous pouvez modifier votre choix en appuyant sur la touche "C".



Mode d'emploi des boîtiers PowerVote®

2/ Validez en appuyant sur
la touche OK.



TERRAIN

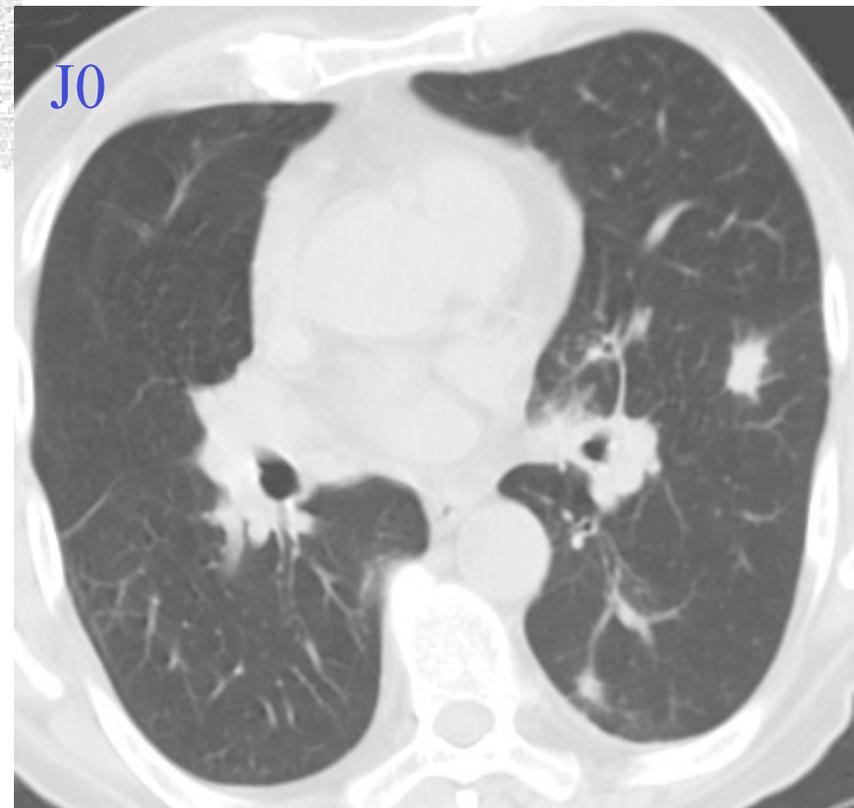
- Patient âgé de 81 ans
- Juillet 2007: diagnostic d'une leucémie polymphocytaire T
 - GB= 10 100 (PNN=1200, L=8300)
 - Pl=47 000
- Traitement:
 - 07/06-08/06:Nipent® (pentostatine)
 - Ehec Ly=31 400, PNN=0
 - 09/06: Mab-Campath® 4 injections



11/09/06: TDM thoracique pour
fièvre

Nodules parenchymateux pulmonaires
bilatéraux.

Hyperdensités en verre dépoli sur plus de
180° autour du nodule (signe du halo)



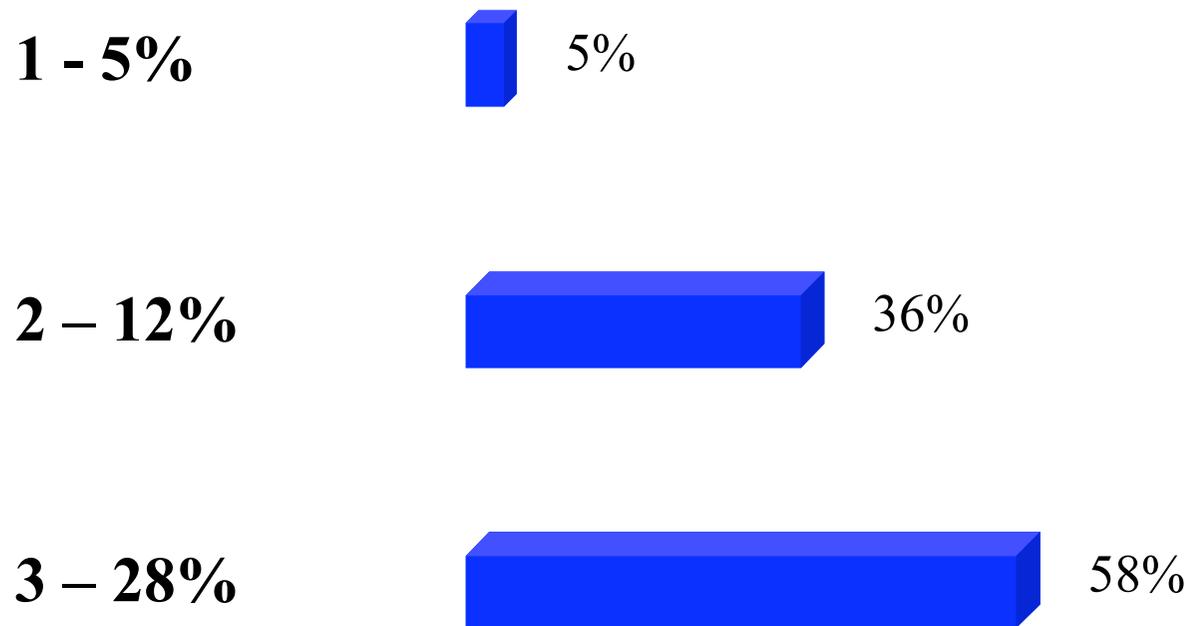
Question 1 : Quelle est la prévalence des hémopathies lymphoïdes parmi les patients développant une AI?

1 - 5%

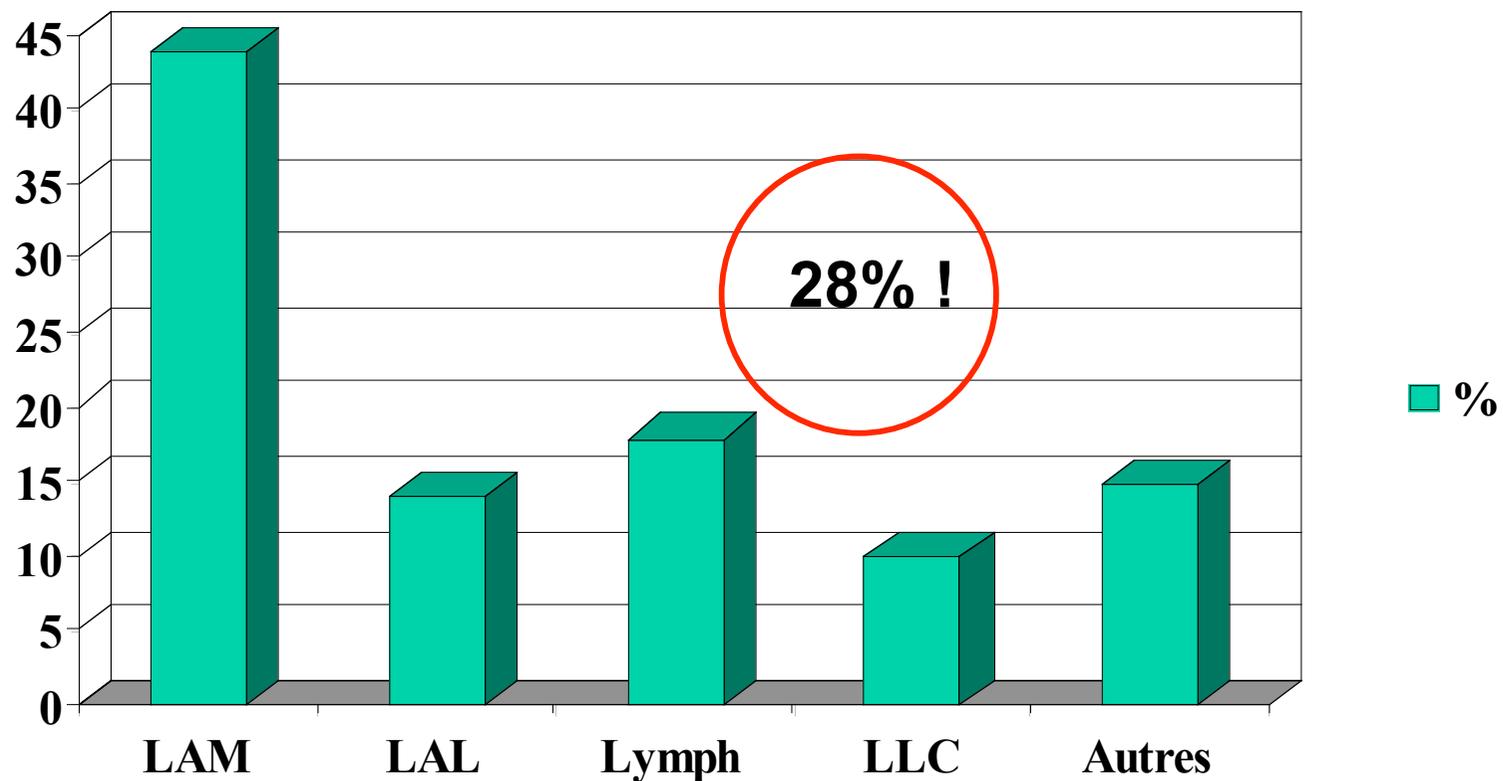
2 - 12%

3 - 28%

Question 1 : Quelle est la prévalence des hémopathies lymphoïdes parmi les patients développant une AI?

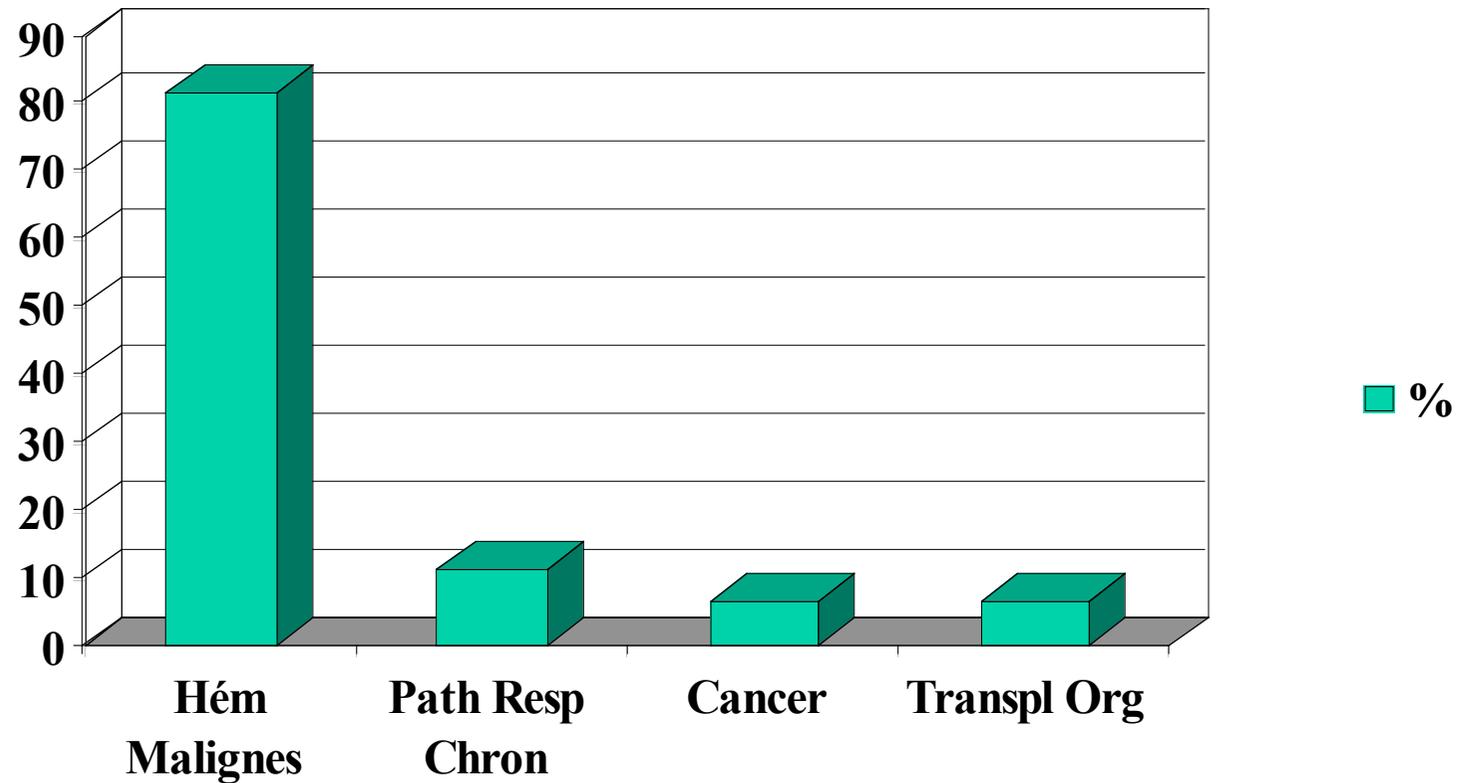


EPIDEMIOLOGIE DES AI EN France SAIF



2005-2006: 331 cas d'AI prouvées ou probables

EPIDEMIOLOGIE DES AI EN France SAIF



EVOLUTION

- Hémoculture périphérique: positive à *Pseudomonas aeruginosa*
- ECBC: 10^8 *Pseudomonas aeruginosa* UFC/ml
- Antigénémie aspergillaire: négative
- PCR *Aspergillus fumigatus* sérum: négative

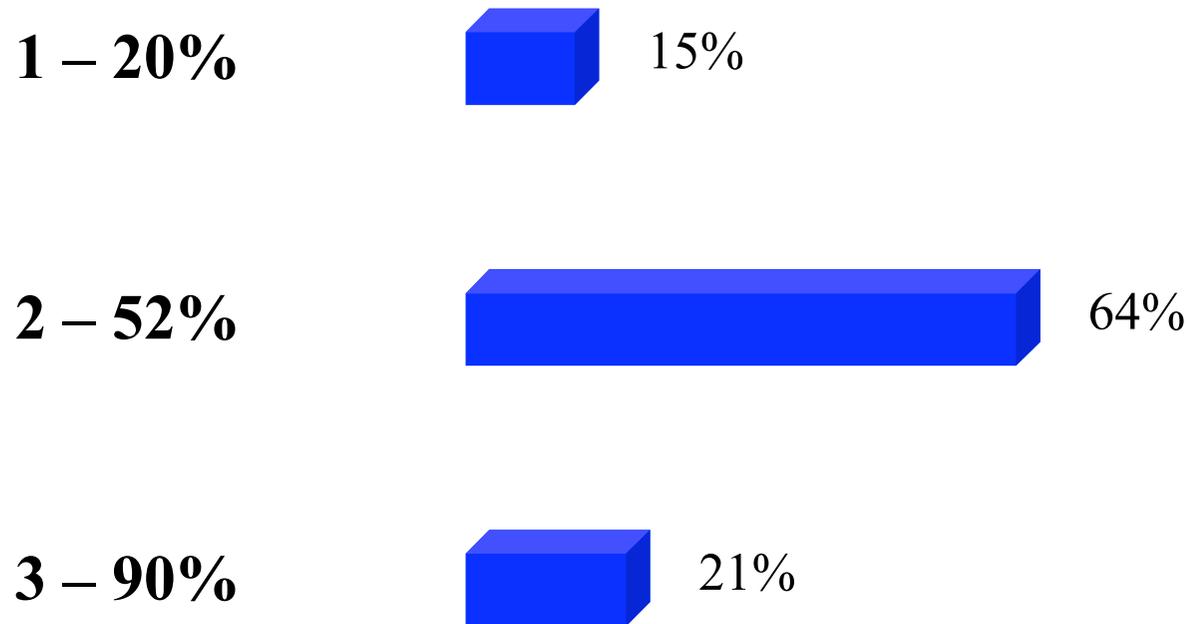
Question 2 : Quelle est la sensibilité de l'Antigène Galactomannane sérique chez les patients neutropéniques?

1 – 20%

2 – 52%

3 – 90%

Question 2 : Quelle est la sensibilité de l'Antigène Galactomannane sérique chez les patients neutropéniques?



Détection du galactomannane sérique (ELISA)

Patients avec hémopathies malignes

Études	Pts à risque	Nb échant	Nb AI	Sensib %	Spécif %
Verweij <i>JCM</i> 1995	61	532	10	90	84
Röhrlich <i>P Inf Dis J</i> 1996	37	209	10	100	94
Sulahian <i>EJCMID</i> 1996	215	2 161	25	76	81
Bretagne <i>J Inf</i> 1997	50	310	6	100	88
Machetti <i>BMT</i> 1998	22	364	5	60	82
Maertens <i>JCM</i> 1999	186	2 172	71	92.6	95.4
Sulahian <i>Cancer</i> 2001	797	6 209	53	90,6	94
Pinel <i>JCM</i> 2003	807	3327	34	50	99.6

Détection du galactomannane sérique (ELISA)

- Patients avec cancer
 - 797 épisodes
 - Se=29,4%, Sp= 94,8% Herbrecht J Clin Oncol 2002
- Patients transplantés d'organe
 - 154 transplantés hépatiques
 - Sp=87%, Se: non évaluable Kwak JCM 2004
 - Transplantés pulmonaires
 - Sp=93%, Se=30% Husain S 2004

Faux positifs de l'Ag galactomannane

- Piperacilline-tazobactam, amoxicilline,
amoxicilline-acide clavulanique

Aubry A JCM 2006

- Plasmalyte®

Racil Z, 2007

- Réactions croisées:
 - *Penicillium*
 - *Histoplasma*

Ag galactommanane dans le LBA

	Se (%)	Sp (%)
Hématologie (1,0)	100%	100%
BMT (0,5)	76%	94%
Transplanté	100%	84%
Transplanté	67%	95%
Réanimation	88%	87%

Becker, BJH 2003, Musher JCM 2004, Clancy JCM 2007,
Husain Transplantation 2007, Meersseman AJRCCM 2008

Anomalies du scanner dans l'aspergillose invasive confirmée

235 patients API

≥1 macronodule (94%)

Signe du halo (61%)

Condensation (30%)

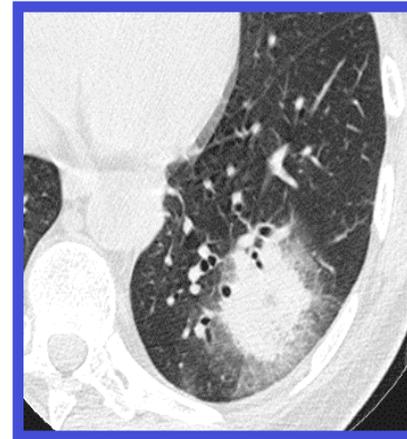
Nodule évocateur infarctus (27%)

Lésion cavitaire (20%)

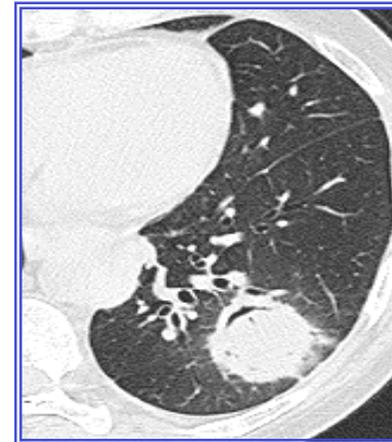
Signe du croissant (10%)

Imagerie de l'aspergillose invasive pulmonaire en France

- Scanner thoracique fait: 280/331 (85%)
 - Nodules: 130/331 (40%)



Halo:16%



Cavité:
36%

SAIF, 2005-2006

Question 3 : L'Ag β -D-glucane est spécifique?

- 1 - Des candidoses invasives
- 2 - Des aspergilloses invasives
- 3 - Des aspergilloses et des candidoses invasives
- 4 - Des aspergilloses invasives,
des zygomycoses et des candidoses invasives

Question 3 : L'Ag β -D-glucane est spécifique?

1 - Des candidoses invasives



2 - Des aspergilloses invasives



3 - Des aspergilloses et des candidoses invasives



4 - Des aspergilloses invasives,
des zygomycoses et des candidoses invasives



Amélioration du diagnostic? 1-3-beta-D-Glucane

- **190 épisodes de neutropénie (95 patients)**
- **30 IFI prouvées ou probables (13 AI, 15 candidoses, 2 IFI mixtes)**
- **Valeur seuil ≥ 7 pg/mL, 2 consécutifs**
 - **Se=63%**
 - **Sp=96%**
- **Délai de positivité: 0,5 jours**

PCR en temps réel :
 étude prospective 1 an à Necker-Enfants malades,
 146 épisodes neutropéniques, 20 AI

	Ag (n=1902) 2/sem (%)	RT-PCR (n=925) 1/sem (%)
Sensib	80	95
Spécif	96,8	99,2
VPP	80	95
VPN	96,8	99,2

PCR + avant/simultanément GM: 13/20

Suarez, ICAAC 2007

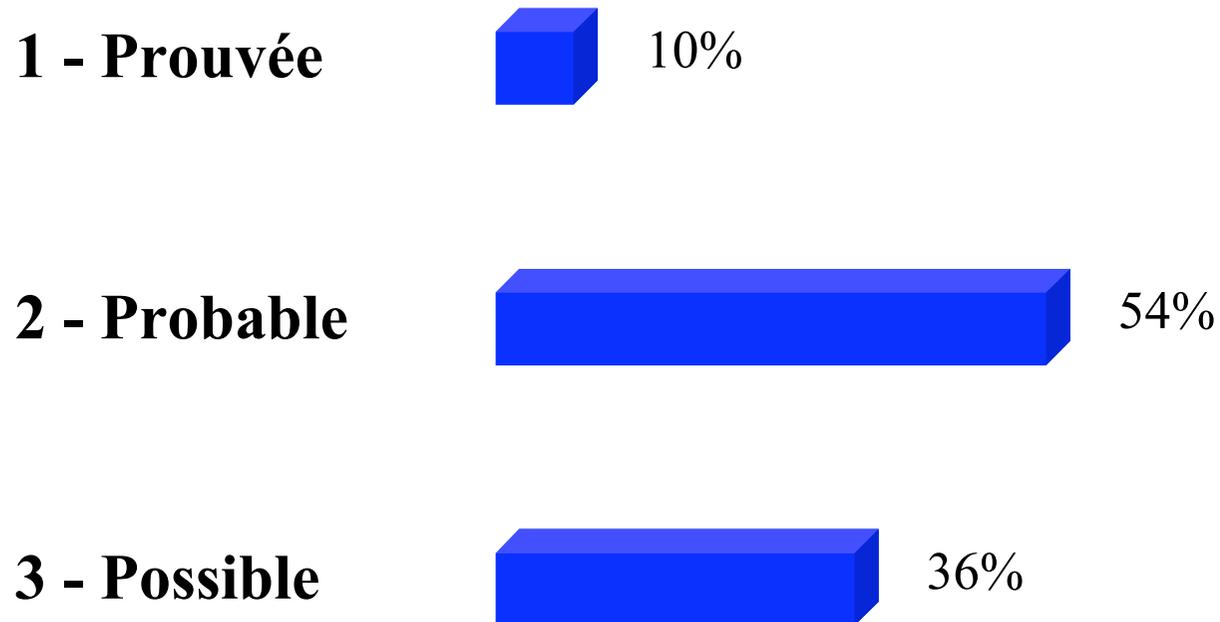
Question 4 : Le patient a une aspergillose pulmonaire

1 - Prouvée

2 - Probable

3 - Possible

Question 4 : Le patient a une aspergillose pulmonaire



Critères révisés EORTC/MSG 2008

- Aspergillose prouvée:
 - Histo, cyto ou examen direct d'un prélèvement obtenu par une aspiration à l'aiguille ou une biopsie où sont visibles un hyphe associé à un dommage tissulaire
 - *Aspergillus* en culture d'un échantillon obtenu d'une procédure stérile d'un site normalement stérile avec un processus infectieux (excluant LBA, sinus et urine)

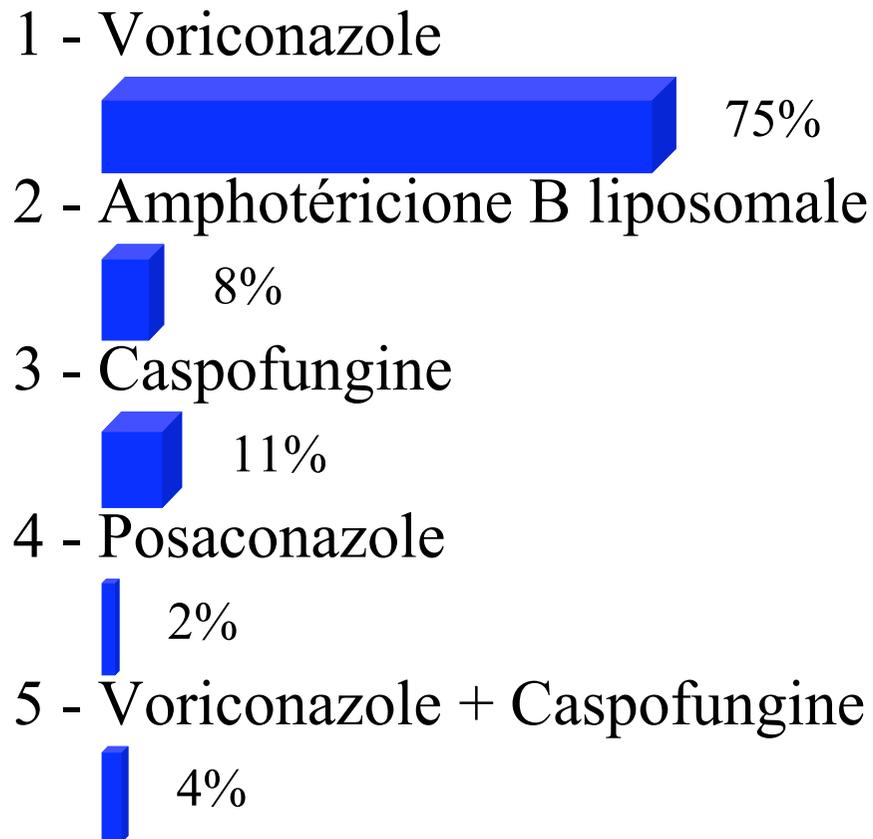
Critères révisés EORTC/MSG 2008

- IFI probable:
 - 1 critère d'hôte ET
 - 1 critère clinique ET
 - 1 critère microbiologique (ED, culture, GM (sang, LBA, LCR), β -D-glucane
- IFI possible:
 - 1 critère d'hôte ET
 - 1 critère clinique

Question 5 : Quel traitement instituez-vous?

- 1 - Voriconazole
- 2 - Amphotéricine B liposomale
- 3 - Caspofungine
- 4 - Posaconazole
- 5 - Voriconazole + Caspofungine

Question 5 : Quel traitement instituez-vous?



Spectre AF

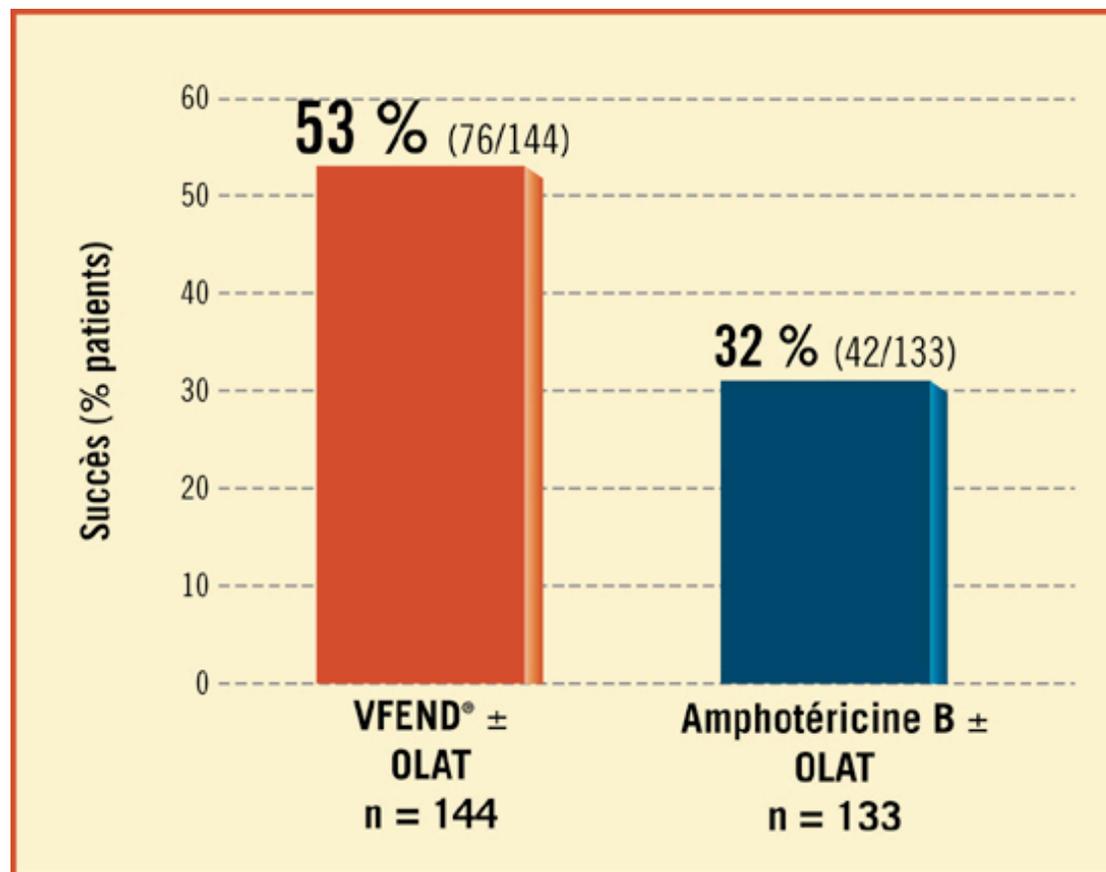
	<i>Polyenes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Posaco</i>	<i>Candins</i>
<i>Aspergillus</i>	+	-	+	+	+	+
<i>A.terreus</i>	+/-	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes</i>	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i>	+/-	-	-	+/-	+/-	-

VORICONAZOLE

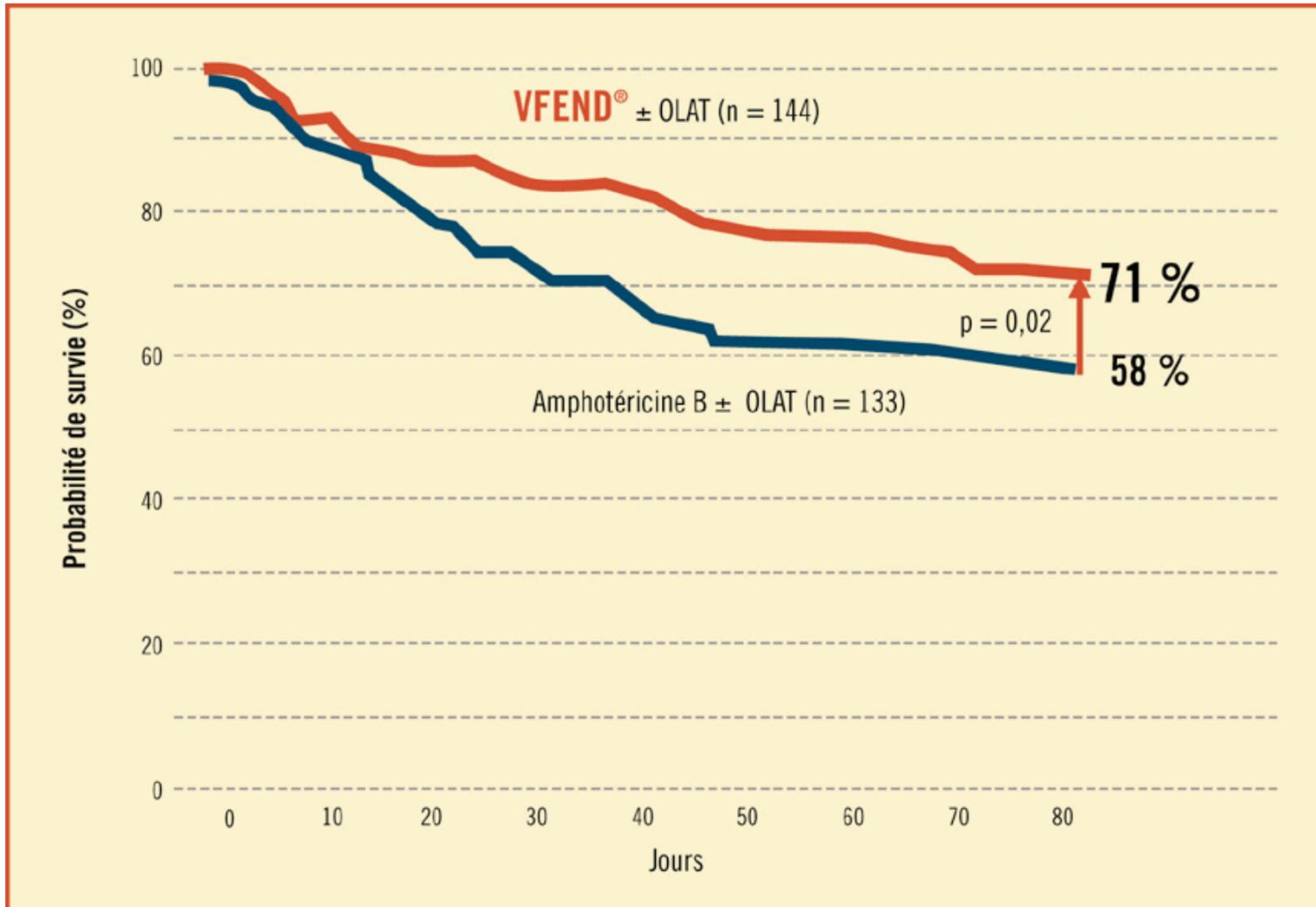
- AI prouvée ou probable, 1997-2000
- Voriconazole IV(n=144)
 - 6mg/kg X 2/j J1
 - 4 mg X 2/j J2
- Amphotericine B deoxycholate (n=133) 1-1,5 mg/kg/j
- Réponses à S12

Herbrecht R, NEJM, 2002

- Taux de succès global* à la 12^e semaine (MITT)



Taux de survie à la 12^e semaine (MITT)



Différence statistiquement significative entre les 2 traitements (RCP VFEND®)

Herbrecht R et al. *N Engl J Med* 2002.

Voriconazole et dosage

- Monitoring taux voriconazole 52 patients avec IFI prouvée, probable ou possible
- ≤ 1 mg/L:
 - 13 (25%) des patients
 - 6 (46%): échec, réponse après adaptation des doses chez tous les patients
- $> 5,5$ mg/L:
 - 16 (31%)
 - 5 encéphalopathies réversibles

Etude Ambiload

- Infections fongiques invasives prouvées ou probables (95% AI)
- AmBisome 10 mg/kg vs 3 mg/kg 2S puis 3 mg/kg
- 10 mg/kg (n=94), réponse=46%
- 3 mg/kg (n=107), réponse= 50% Néphrotoxicité et hypokaliémie plus fréquentes dans le bras 10 mg/kg

Cornely OA, CID 2007

Comparaison 2 études

	Voriconazole Herbrecht et al, NEJM	AmBisome 3 mg/kg AmBiload, Cornely et al, CID
Réponse	53% S12	50% EOT
Survie J14	91%	94%
Survie S12	71%	72%

IDSA guidelines 2008

- Recommendations
 - A. Good evidence to support a recommendation for use
 - B. Moderate evidence to support a recommendation
 - C. Poor evidence to support a recommendation
- Niveau de preuves
 - I 1 étude randomisée, contrôlée
 - II 1 étude non randomisée
 - III Etude descriptive, avis d'experts, expérience clinique

Traitement 1ère ligne AI (IDSA 2008)

- Voriconazole (AI)
- Alternative thérapeutique:
 - L-AmB 3 mg/kg (AI)

Insuffisance hépatique sévère

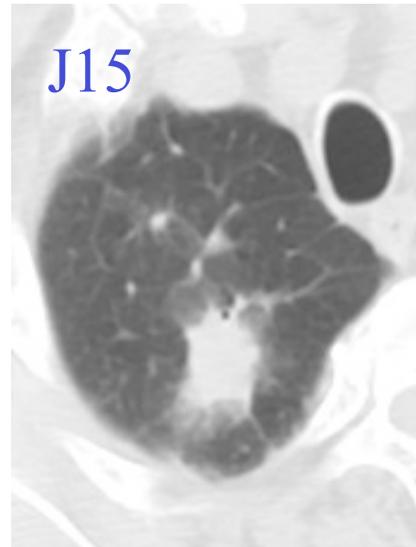
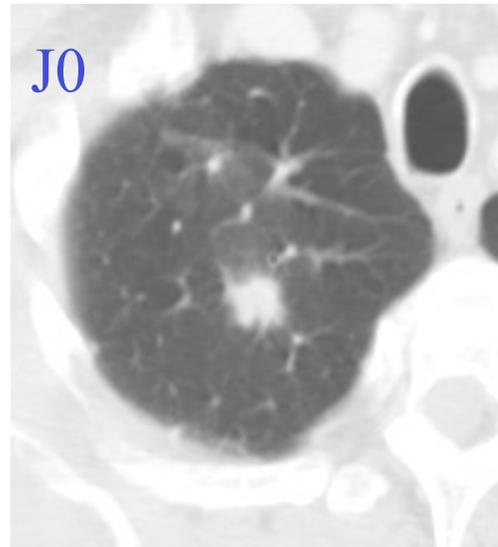
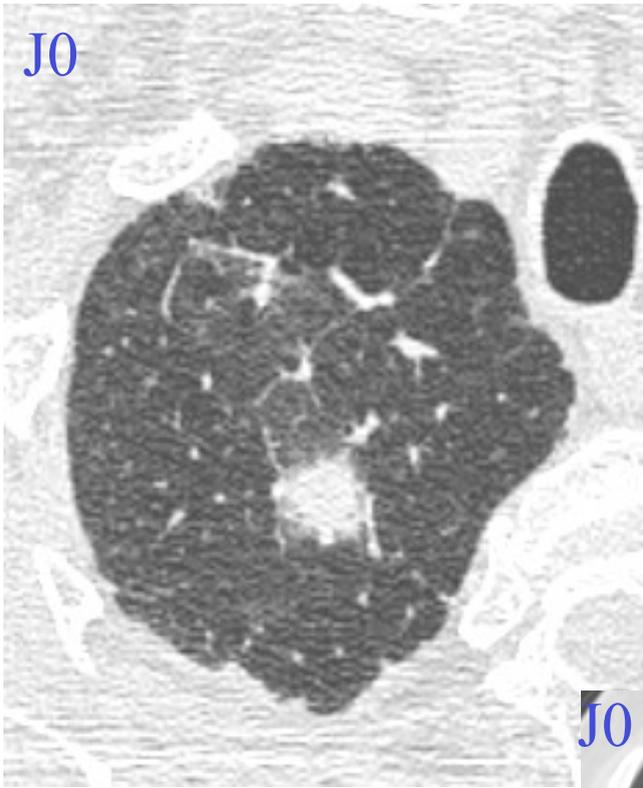
Insuffisance rénale (voie i.v.)

Interaction médicamenteuse majeure

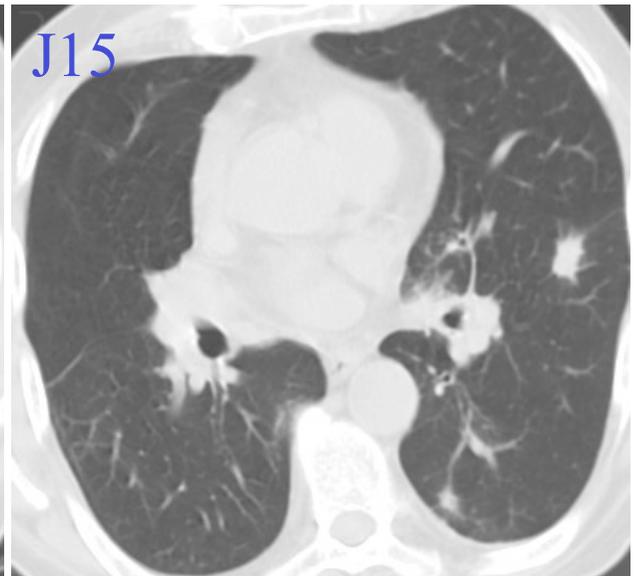
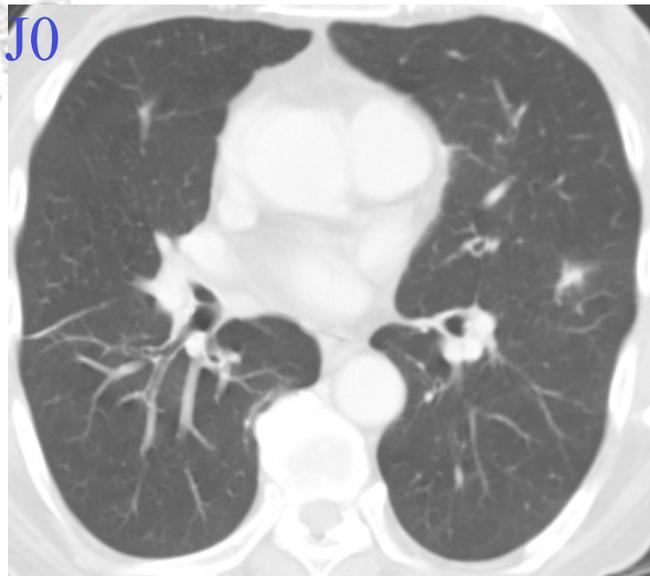
Infections mixtes (+ mucorale)

Recommandations ECIL 2007

- Voriconazole (AI)
- L-AmB 3 mg/kg (BI)
- Amphotericin B lipid complex (BII)
- Caspofungine (CIII)
- Associations (DIII)



Augmentation de volume
des nodules

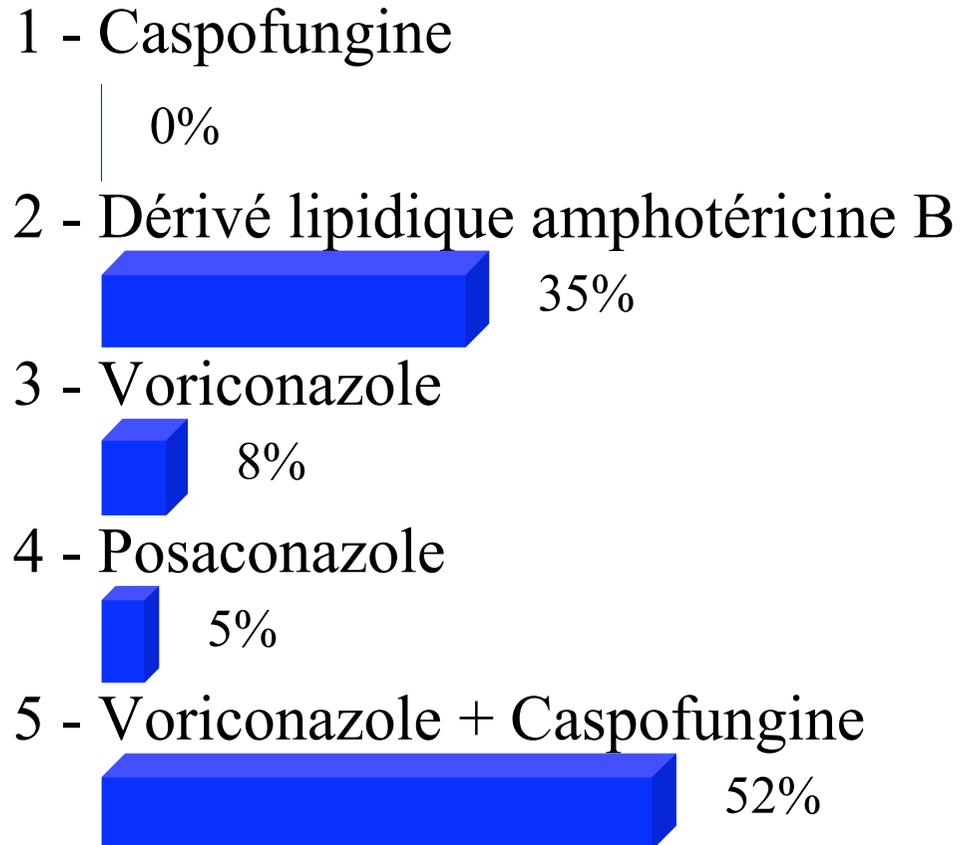




Question 6 : Quel traitement proposez-vous?

- 1 - Caspofungine
- 2 - Dérivé lipidique amphotéricine B
- 3 - Voriconazole
- 4 - Posaconazole
- 5 - Voriconazole + Caspofungine

Question 6 : Quel traitement proposez-vous?



- Pas de données de 2ème ligne
après échec
du voriconazole

CASPOFUNGINE: AI 2ème ligne

- AI réfractaires (J7), ou intolérance au traitement
- N=83
 - 86% réfractaires (1 seul patient sous voriconazole)
 - 14% intolérants
- Caspo 70 mg J1, 50 mg/j
- Réponse: 45% EOT

POSACONAZOLE: AI 2ème ligne

- Aspergilloses probables / prouvées réfractaires (stabilité à J7) ou intolérance au traitement
- Posaconazole 800 mg/j
- Contrôles historiques
- Succès = réponse complète, partielle EOT
- Réponse: 42% vs. 26%
- Survie S12: 74% vs 38%

Walsh TJ, CID 2007

REPONSE ET CONCENTRATION DE POSACONAZOLE

Quartile	N	Cmax (ng/ml)	Réponse
1	17	142	24%
2	17	467	53%
3	17	852	53%
4	16	1480	75%

Traitement 2ème ligne AI (IDSA 2008)

- Changement de classe
- L-AmB (AII)
- Caspofungine (BII)
- Posaconazole (BII)
- Itraconazole (BII)
- Associations (BII)

Données sur les bithérapies

Tableau 3 Études chez l'homme des associations antifongiques dans l'aspergillose invasive (1999–2006).

Traitements	Effectifs (patients) terrain	Type d'étude ligne thérapeutique	Posologies	Taux de réponses favorables	Taux de survie	Référence
Caspo+Vorico versus LAmB	87 Greffés d'organes 100%	Prospective 1 ^{re} ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j j1, puis 50 mg/j LAmB 5–7,4 mg/kg par jour		67,5 versus 51 % Significatif pour <i>A. fumigatus</i> Insuffisants rénaux	[13]
Caspo+Vorico versus Vorico	47 HM 100%	Rétrospective 2 ^e ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j J1, puis 50 mg/j		63 versus 32 % (p=0,048)	[18]
Caspo+Itraco versus Caspo+Vorico versus Caspo+AmB	53 HM 85%	Prospective 2 ^e ligne		43 versus 60 % versus 50 %		[19]
Caspo+LAmB	48 HM 100%	Rétrospective 35 % 1 ^{re} ligne 65 % 2 ^e ligne	Caspo 70 mg j1, puis 50 mg/j LAmB 5 mg/kg par jour	53 % 1 ^{re} ligne 35 % 2 ^e ligne	65 %	[25]
Caspo+LAmB	30 HM 87 %	Rétrospective 2 ^e ligne		60 %		[27]
Caspo+LAmB versus LAmB	30 HM	Prospective 1 ^{re} ligne	LAmB 3 mg/kg par jour ou 10 mg/kg	67 versus 27 %	100 versus 80 % (ns)	[26]
Itraco+AmB	21 HM 76 %	Rétrospective 1 ^{re} ligne	AmB 1 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j	82 versus 50 %	73 versus 50 %	[15]
Itraco+LAmB	112 HM 100%	Rétrospective 1 ^{re} ligne	LAmB 5 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j		9 versus 24 % (ns)	[30]

HM : hémopathies malignes ; AmB : amphotéricine B ; LAmB : amphotéricine B liposomale ; Caspo : caspofungine ; Mica : micafungine ; Vorico : voriconazole ; Posaco : posaconazole ; Itraco : itraconazole ; ns : non significatif ; vs : versus.

Place de la chirurgie (IDSA 2008)

Hémoptysie au cours d'une neutropénie

Masse pulmonaire résiduelle avant allo-greffe

Endocardite, péricardite

Endophthalmie

Epidurite compressive

Plaies extensives chez les brûlés

Ostéomyélite

Sinusite

Lésions cérébrales

Lésion cutanée

Question 7 : Quelle est la durée du traitement?

1 - A vie

2 - Au moins 6 semaines

3 - Temps que persiste l'IS

Question 7 : Quelle est la durée du traitement?

