Ne cherchez pas ailleurs, l'ennemi est dans l'air...

Dr Ben Abdeljelil N (Unité de Greffe de Moelle Osseuse, CNGMO, Tunis)
Dr Kallel A (Laboratoire de parasitologie et de mycologie, la Rabta)

Mr MF âgé de 47 ans, sans antécédents pathologiques

 Hospitalisé au service d'hématologie en Mai 2013 pour prise en charge d'une leucémie aigue (secteur conventionnel)

 Cure de chimiothérapie (CT) d'induction débutée le 9/5/13 avec entrée en aplasie à J₃ de la chimiothérapie (PNN< 500/mm³)

○ A J₁₀ CT: fièvre isolée à 39° → Tazocilline +Amiklin empiriques

Evolution: persistance de la fièvre à H₇₂ ATB, association du Targocid devant un aspect inflammatoire et douloureux de l'orifice du CVC et la présence d'un Staph Hominis méti ® sur le prélèvement de l'orifice, apyrexie à H₄₈ du Targocid

 A J18 de la chimiothérapie (j8 Tazo+Amiklin, j5 Targocid): douleur basi-thoracique droite et toux sèche.

 L'examen clinique: Fièvre à 38°, polypnée, auscultation pulmonaire normale, absence d'autre point d'appel infectieux.

o NFS:

CRP= 80 mg/l

GB= 100/mm3 (PNN=0/mm3) OBilan rénal et hépatique: normaux

Hb = 9g/dI

Plaquettes =45 000/mm3

Quels examens complémentaires demanderiez-vous ?

- 1. Hémocultures
- 2. Radiographie du thorax
- 3. TDM thoracique
- 4. ECBC
- 5. Tous les examens cités

Quels examens complémentaires demanderiez-vous ?

0%

0%

0%

- 1. Hémocultures
- 2. Radiographie du thorax
- 3. TDM thoracique
- 4. ECBC
- 5. Tous les examens cités

Résultats (1)

Hémocultures: négatives

Radio thorax: pas de foyer évident

TDM thoracique:

condensation du lobe supérieur droit entourée d'une

image en verre dépoli (signe de halo)





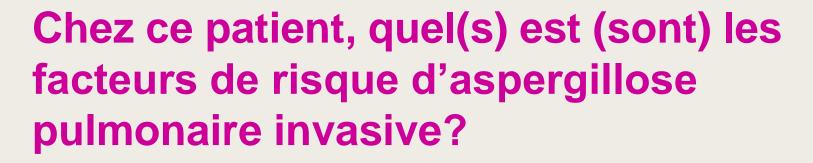
ECBC: examen direct et culture négatives

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

- 1. Pneumopathie bactérienne
- 2. Aspergillose pulmonaire invasive
- 3. Fongémie avec pneumopathie
- 4. Pneumopathie virale
- 5. Pneumocystose

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

- 1. Pneumopathie bactérienne
- 2. Aspergillose pulmonaire invasive
- 3. Fongémie avec pneumopathie
- 4. Pneumopathie virale
- 5. Pneumocystose





- 1. Neutropénie profonde prolongée (<500/mm3 et >10 jours)
- 2. Corticothérapie
- 3. Hospitalisation en secteur non protégé
- 4. Lymphopénie
- Cathéter veineux central

Chez ce patient, quel(s) est (sont) les facteurs de risque d'aspergillose pulmonaire invasive?



0%

0%

0%

0%

2. Corticothérapie

3. Hospitalisation en secteur non protégé

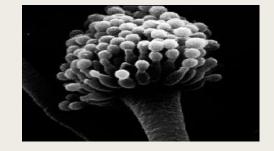
4. Lymphopénie

5. Cathéter veineux central

Aspergillus: Réservoir et transmission (1)

Champignon cosmopolite et ubiquitaire

Réservoir:



Air, endroits humides, surfaces (plafond, systèmes de ventilation), sol, aliments en

décomposition

Contamination: Inhalation de spores ++

Réservoir et transmission (2)

La concentration en spores dans l'atmosphère augmente avec :

- La température
- Les travaux de rénovation
- Le manque d'entretien des conduits et des filtres
- Dysfonctionnement du système de ventilation



Mesures de prévention (1)

- Un secteur protégé: chambre à flux laminaire.
- Mise en place des procédures pour l'entrée des biens et des personnes à l'intérieur de la chambre.
- O Changement réguliers des filtres (tous les 6 mois).
- Prélèvements mycologiques réguliers (filtres, matériels...).
- Mesures de protection du secteur en cas de travaux et brumisation de l'environnement

Autres facteurs de risque: Facteurs liés à l'hôte

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- GVH chronique
- Corticothérapie (≥0.3 mg/kg/j d'équivalent prédnisone pour > 3 semaines).
- Traitement par immunosuppresseurs durant les
 90 jours précédents (cyclosporine, anti-TNF, analogues...)

Quel(s) autre(s) bilan(s) demander?



- 1. Lavage broncho-alvéolaire avec prélèvement distal protégé
- 2. Hémocultures sur milieu de sabouraud
- 3. Antigénémie aspergillaire
- 4. Sérologie aspergillaire

Quel(s) autre(s) bilan(s) demander?

- 1. Lavage broncho-alvéolaire avec prélèvement distal protégé
- 2. Hémocultures sur milieu de sabouraud
- 3. Antigénémie aspergillaire
- 4. Sérologie aspergillaire

Résultats (2)

- LBA non fait (inefficacité des transfusions de plaquettes)
- Antigénémie aspergillaire à 1,65 (seuil de positivité=0,5)
- Hémocultures sur milieu de sabouraud: négatives

Diagnostic retenu:

Aspergillose pulmonaire invasive

(API)

API: Définition

- Pneumopathie aiguë extensive nécrosante
- Complication redoutable chez l'immunodéprimé (mortalité 50%++)
- Incidence: 5-24% (leucémie aigue), 4-11% (allogreffe de moelle osseuse)
- Pronostic: précocité du diagnostic + traitement antifongique efficace.

Les signes cliniques que présentent ce patient sont-ils:



00

1. Spécifiques?

2.Non spécifiques?

Les signes cliniques que présentent ce patient sont-ils:

1. Spécifiques?

0%

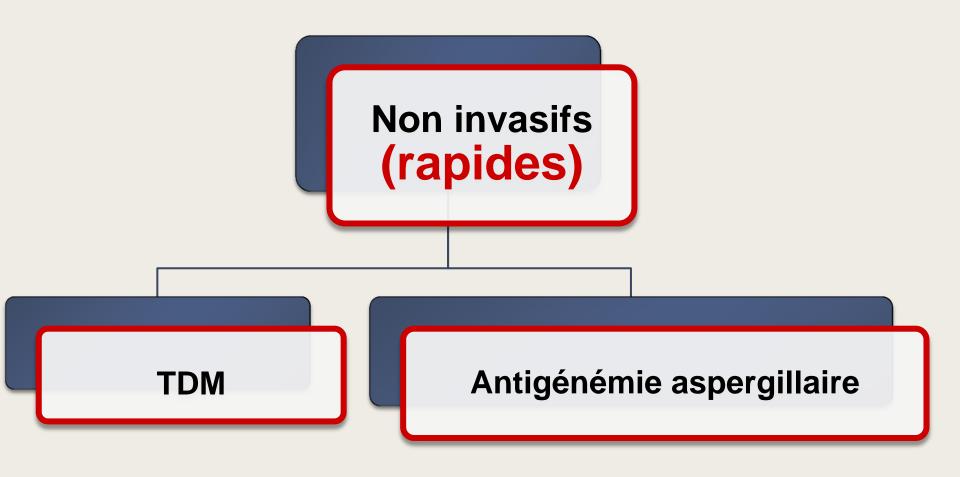
2.Non spécifiques?

Signes cliniques (API)

Non spécifiques:

- Fièvre: inconstante: 50%
- Toux: 96%
- Douleur thoracique: 76%
- Dyspnée
- Anomalie auscultatoire pulmonaire
- Hémoptysie

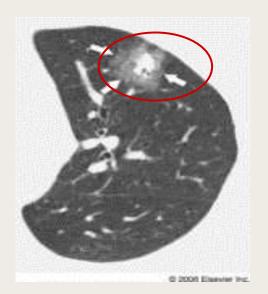
Chez ce patient, le diagnostic d'API a été retenu grâce à des examens indirects



Données TDM (1)

1) Signe du HALO:

- Signe précoce
- Phase de neutropénie
- Transitoire+++ (fugace)



- Hémorragie alvéolaire autour du foyer nécrotique
- Macro-nodule entouré d'un verre dépoli
- Non spécifique: autres infections fongiques (*Zygomycètes*, *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*) ou bactérienne (*Pseudomonas aeruginosa*)

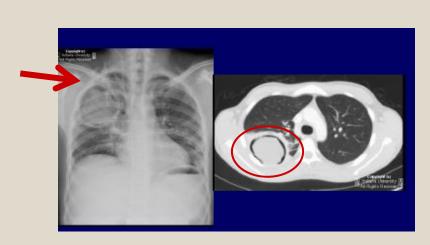
Données TDM (2)

2) CROISSANT GAZEUX:

- Très évocateur d'une Al
- Après sortie d'aplasie
- Signe tardif
- Correspond à la détersion du centre de la lésion par les cellules phagocytaires





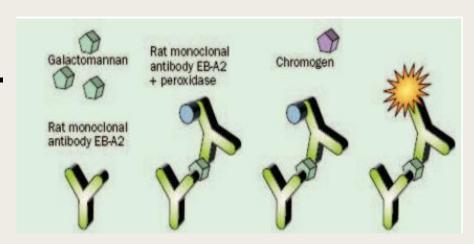


RECHERCHE D'ANTIGENEMIE ASPERGILLAIRE (Antigène galactomannane: GM) (1)

•Polysaccharide de la paroi d'Aspergillus.

 Sécrété par le champignon pendant la phase de croissance et la phase d'invasion du champignon.

•ELISA sandwich (Platelia®).



RECHERCHE D'ANTIGENEMIE ASPERGILLAIRE (Antigène galactomannane: GM) (2)

- Sérum, LBA: validé
- ·LCR, urine : en cours de validation
- Validé chez les neutropéniques++
- Seuil de positivité ou galactomannan index (GMI):
 0,5 ng/ml (EORTC)
- •Sensibilité : 76,3% → 97,4%
- Spécificité: 84-95%
- •VPP: 53%
- •VPN: 98%

Chez ce patient, l'antigénémie aspergillaire à 1,65:

1. Est fortement évocatrice d'Al dans ce contexte

2. Peut être en rapport avec la prise de Tazocilline

Chez ce patient, l'antigénémie aspergillaire à 1,65:

1. Est fortement évocatrice d'Al dans ce contexte

2. Peut être en rapport avec la prise de Tazocilline

Antigène galactomannane (3)

Faux positifs

- 5-15%
- Réaction croisée avec:
- >d'autres champignons: Penicillium, Histoplasma...
- Pipéracilline/Tazobactam (génériques++)

Mikulska et al. J Antimicrob Chemother, 2012

- Origine alimentaire (galactofuranose)
- > Nutrition parentérale
- > Enfants

Antigénémie aspergillaire Intérêts

- □ Diagnostic
- □ Surveillance

- hebdomadaire chez les malades à haut risque
- Peut se positiver plusieurs jours avant l'apparition des signes cliniques et radiologiques. *G. Desoubeaux. Med Mal Infect 2014.*
- □ Pronostic

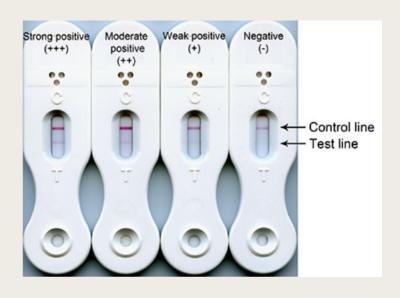
AUTRES MOYENS DIAGNOSTIQUES La biologie moléculaire (PCR)

- Technique sensible et très rapide.
- Distinction délicate entre colonisation et infection réelle
- Manque de standardisation des techniques
- Optimisation :
- PCR en temps réel: (cible : 28 S rRNA)
- visque de contamination : LBA, sang total, sérum
- Sensibilité :95%
- Spécificité : 72,8%
- VPP : 56,76%
- VPN:97,73%

AUTRES MOYENS DIAGNOSTIQUES

Aspergillus lateral-flow device (LFD)

- Technique d'immunochromatographie : immunoglobuline monoclonale (JF5) → Détection d'une glycoprotéine extracellulaire sécrétée par Aspergillus durant sa phase de croissance.
- Rapide (15-20 min)



	LFD
Se (%)	S: 81,82
	M: 59,1
Sp (%)	S: 84,75
	M: 98
VPP (%)	S: 66,67
	M: 93
VPN (%)	S: 92,59
	M: 86,57

AUTRES MOYENS DIAGNOSTIQUES

Association de techniques

	PCR+GM	PCR+LFD	PCR ou LFD	PCR ou GM
Se (%)	77,3	77,3	100	95,5
Sp (%)	100	100	57,6	54,2
VPP (%)	100	100	46,8	43,8
VPN (%)	92,2	92,2	100	97

Si la Fibroscopie bronchique était pratical chez ce patient, quelles techniques auraient [être faites sur le LBA?

- 1. Examen direct
- 2. Culture sur milieu Sabouraud
- 3. Recherche d'antigène aspergillaire
- 4. Recherche d'anticorps
- 5. Recherche de l'ADN aspergillaire

Si la Fibroscopie bronchique était praticable chez ce patient, quelles techniques auraient pu être faites sur le LBA?

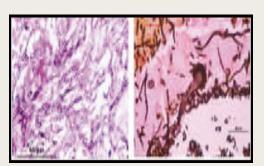
- 1. Examen direct | 0%
- 2. Culture sur milieu Sabouraud
- 3. Recherche d'antigène aspergillaire
- 4. Recherche d'anticorps
- 5. Recherche de l'ADN aspergillaire

0%

Invasifs (directs): LBA/PDP Intérêt chez le non neutropénique (car l'angio-invasion et la charge fongique sont faibles) **Autres examens:** Cytologie/histol **Examen** mycologique ogie PCR Aspergillaire, Antigène Aspergillaire, LFD **Examen direct:** Culture: identification de l'agent fongique filaments mycéliens filaments mycéliens







A. fumigatus >80% Sfax: A. flavus 79,2%

Performances des praticables sur le LBA

différentes techniques

	GM (GMI>1)	GM (GMI>0,5)	Culture	LFD	PCR
Se (%)	70	80	50	80	70
Sp (%)	98	98	95	95	100
VPP (%)	88	89	71	80	100
VPN (%)	93	95	89	95	93



- 1. Aspergillose pulmonaire certaine?
- 2. Aspergillose pulmonaire probable?
- 3. Aspergillose pulmonaire possible?

Quel est le degré de certitude de L'API chez ce patient?

- 1. Aspergillose pulmonaire certaine?
- 2. Aspergillose pulmonaire probable?
- 3. Aspergillose pulmonaire possible?

Classification de l'aspergillose invasive

Aspergillose certaine

Aspergillose probable

Aspergillose possible

MAJOR ARTICLE

Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

Ben De Pauw,* Thomas J. Walsh,* J. Peter Donnelly,* David A. Stevens, John E. Edwards, Thierry Calandra,
Peter G. Pappas, Johan Maertens, Olivier Lortholary, Carol A. Kauffman, David W. Denning, Thomas F. Patterson,
Georg Maschmeyer, Jacques Bille, William E. Dismukes, Raoul Herbrecht, William W. Hope, Christopher C. Kibbler,
Bart Jan Kullberg, Kieren A. Marr, Patricia Muñoz, Frank C. Odds, John R. Perfect, Angela Restrepo,
Markus Ruhnke, Brahm H. Segal, Jack D. Sobel, Tania C. Sorrell, Claudio Viscoli, John R. Wingard,
Theoklis Zaoutis, and John E. Bennett^b

Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1813–21 2008 by the Infectious Diseases Society of America.

Classification EORTC/MSG 2008

API Certaine:

- 1 preuve histopathologique formelle <u>ET</u>
- 1 culture mycologique positive issue d'un prélèvement d'un site normalement stérile (LBA non stérile)

En absence de culture: IFI certaine à champignons filamenteux

API Probable:

- ⊃ 1 facteur(s) d'hôte (précédemment décrits)
- ≥ 1 critère(s) clinique(s): nodules+/-signe de halo, croissant gazeux, cavitation,

API Possible:

- ≥ 1 facteur(s) d'hôte
- ≥ 1 critère(s) clinique(s)
- PAS de critère mycologique



1. Amphotéricine B

2. Fluconazole

3. Voriconazole

4. Caspofungine

5. Association de deux antifongiques

Quel traitement proposez-vous à ce patient?

1. Amphotéricine B | 0%

2. Fluconazole

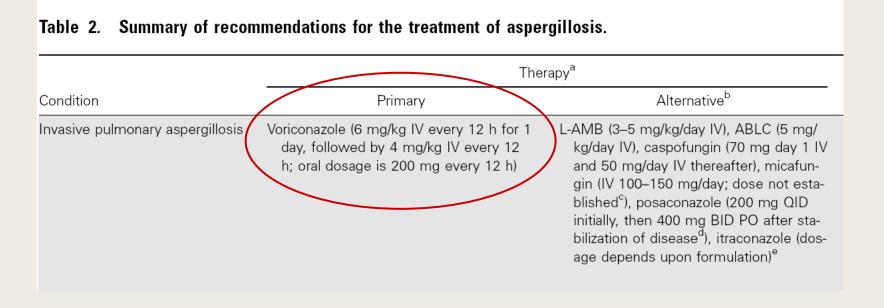
3. Voriconazole | 0%

4. Caspofungine 0%

5. Association de deux antifongiques

0%

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America



1-Taux de réponse en fonction du site de l'infection, du terrain, du statut de neutropénie et du degré de certitude du diagnostic

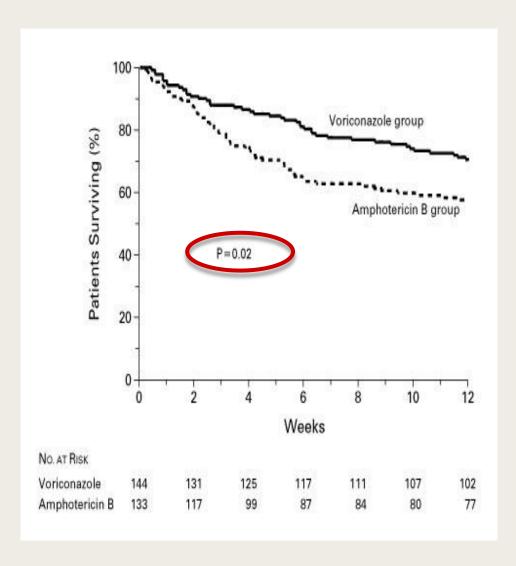
	Voriconazole	Amphotericin B
	group	group
Successful outcome	52.8	31.6
Pulmonary infection only	54.5	34.2
Extra pulmonary infection	42.9	12.5
Allogeneic HSCT	32.4	13.3
Neutropenic hematologic condition	63	38.1
Other immunocompromised condition	50	31.6
Neutropenia	50.8	31.7
No neutropenia	54.3	31.5
Definite aspergillosis	44.8	19.5
Probable aspergillosis	49.7	27.8

2-Effets indésirables sévères potentiellement dûs au traitement initial

VORICONAZOLE GROUP (N = 194)	AMPHOTERICIN B GROUP (N=185)	P Valuet
2	19	< 0.00
0	6	0.01
1	7	0.03
0	4	0.06
4	1	0.37
1	0	
2	1	
1	0	
	GROUP (N=194) 2 0 1 0 4 1 2	GROUP (N=194) GROUP (N=185) 2 19 0 6 1 7 0 4 4 1 1 0 2 1

^{*}The 12 patients (3 in the voriconazole group and 9 in the amphotericin B group) who did not receive any treatment were excluded from the analysis.

3-Survival Curves according to Treatment Group



[†]P values are given for events for which there was sufficient frequency to permit a comparison between groups.

→ Le traitement de l'Al par voriconazole:

- Induit une meilleure réponse,
- > Améliore la survie
- S'associe à de moindres effets indésirables sévères

Doses recommandées chez l'adulte

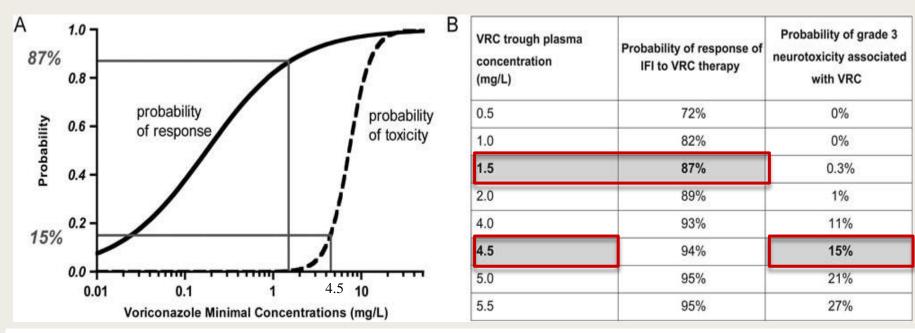
et adolescents 12-14 ans ≥ 50kg)

	Voie intraveineuse	Voie orale (≥ 40kg)	Voie orale (<40 kg)
Dose de charge (24 premières heures)	6mg/kg toutes les 12 h	400 mg toutes les 12h	200 mg toutes les 12h
Dose d'entretien (après 24 heures)	4mg/kg toutes les 12 h	200 mg toutes les 12 h	100 mg toutes les 12 h

Doses recommandées chez l'enfant Revisitée en 2012

	Voie intraveineuse	Voie orale (≥ 40kg)
Dose de charge (24 premières heures)	9 mg/kg toutes les 12 h	Non recommandée
Dose d'entretien (après 24 heures)	8mg/kg toutes les 12 h	9 mg/kg toutes les 12 h (dose maximale 350mg x2/j)

Probabilité de la réponse thérapeutique et de la toxicité selon la concentration plasmatique du voriconazole



Challenging Recommended Oral and Intravenous Voriconazole Doses for Improved Efficacy and Safety: Population Pharmacokinetics—Based Analysis of Adult Patients With Invasive Fungal Infections

Andres Pascual,^{1,a} Chantal Csajka,^{2,4,a} Thierry Buclin,² Saskia Bolay,¹ Jacques Bille,³ Thierry Calandra,¹ and Oscar Marchetti¹

Probability of Achieving Different Voriconazole Trough Plasma Concentrations Targets With Twice-Daily Oral and Intravenous Dosing Regimens

	Probability, by Dosing Regimen and Route of Administration					
	200 mg	Twice Daily	300 mg Twice Daily		400 mg	wice Daily
VRC Trough Concentration Target (mg/L)	Oral (%)	Intravenous (%)	Oral (%)	Intravenous (%)	Oral (%)	ntravenous (%)
1	60	86	78	95	95	97
1.5 ^a	49	<u>70</u>	68	<u>87</u>	<u>78</u>	92
2	35	56	55	77	67	86
4	11	22	22	43	35	56
4.5 ^a	8	18	<u>19</u>	<u>37</u>	29	50
5	4.5	15	16	26	26	44

Quels sont les moyens de surveillance de l'efficacité du ttt AF administré chez ce patient?

- 1) Evaluation clinique régulière
- 2) Monitoring de l'antigénémie aspergillaire
- 3) Monitoring du dosage du voriconazole
- 4) TDM tous les 3 mois

Quels sont les moyens de surveillance de l'efficacité du ttt AF administré chez ce patient?

- 1) Evaluation clinique régulière
- 2) Monitoring de l'antigénémie
- aspergillaire
- 3) Monitoring du dosage du voriconazole
- 4) TDM tous les 3 mois

Evaluation clinique et radiologique

ATTENTION:

- Possibilité d'aggravation clinique à la sortie d'aplasie (SDRA)
- Mécanisme: Sd inflammatoire de reconstitution immunitaire
- Ces signes ne traduisent pas une résistance au traitement.
- Sur le plan radiologique:
- Les images peuvent augmenter de taille la première semaine du ttt AF et se stabilisent à la deuxième semaine chez les patients répondeurs

Rôle de la surveillance de l'antigénémie aspergillaire

 Une ascension sous traitement de l'antigénemie aspergillaire est de mauvais pronostic. (Maertens. Blood 2001; 97:1604, Boutboul. CID 2002; 34:939).

 Des taux de réponse élevés sont observés chez les patients avec une antigénémie qui redevient négative sous traitement. (Micelli. CID 2008; 46:1412).

La négativation de l'antigénémie n'est pas un critère suffisant pour décider
 l'arrêt du traitement antifongique. (Nouer. CID 2011;53:671).

Durée du traitement

Mal définie

 2 à 6 semaines pour la réponse clinique et 10 à 12 semaines pour la réponse complète

 Durant la période de l'immunosuppression et jusqu'à disparition des signes cliniques et radiologiques et négativation de l'Ag Asp Le patient est sortie d'aplasie après la cure d'induction.

 Il a continué la prise du voriconazole par voie orale, les différentes Antigénémies Aspergillaires étaient négatives et il est resté asymptomatique sur le plan respiratoire.

 Ré hospitalisé pour un cure de consolidation (durée d'aplasie estimée de 15 jours)

Quelle est votre attitude?



1. Vous faites un scanner thoracique de contrôle, et vous arrêtez le voriconazole si disparition des lésions radiologiques

2. Vous continuez le voriconazole quelque soit le résultat du scanner thoracique

Quelle est votre attitude?

1. Vous faites un scanner thoracique de contrôle, et vous arrêtez le voriconazole si disparition des lésions radiologiques

2. Vous continuez le voriconazole quelque soit le résultat du scanner thoracique

Prophylaxie secondaire (PS)

 La PS implique l'administration d'un traitement AF à un patient qui a déjà présenté une AI et qui va être soumis à une période d'immunodépression.

- Risque de rechute + élevé chez les patients ne recevant pas de PS par rapport aux patients qui reçoivent une PS (62% vs 16%). (Sipsas; CID 2006).
- Mortalité plus élevée si rechute de l'Al allant de 88 à 100%. (Offner F, CID 1998, Fukuda T,. Biol Blood Marrow Transplant 2004).

Prophylaxie secondaire: quelle molécule?

> VORICONAZOLE:

- Traitement idéal pour PS chez les patients ayant présenté une Al et qui nécessitent une chimiothérapie ultérieure ou une greffe de CSH:
- Efficace
- Bonne tolérance
- Disponibilité de 2 formes orale et intraveineuse

Take Home message

- o API: pathologie fréquente et grave chez l'immunodéprimé
- Neutropénie profonde et prolongée (≥10 jours) et persistance de la fièvre sous antibiothérapie à large spectre:→

TDM thoracique précoce + antigénémie aspergillaire

- Classification EORTC/MSG 2008
- Traitement de référence : voriconazole
- Surveillance: GMI, monitoring du dosage plasmatique du Voriconazole, radiologique
- Prophylaxie secondaire si un un autre épisode de neutropénie prolongée et profonde

Ne cherchez pas ailleurs, l'ennemi est dans l'air...

