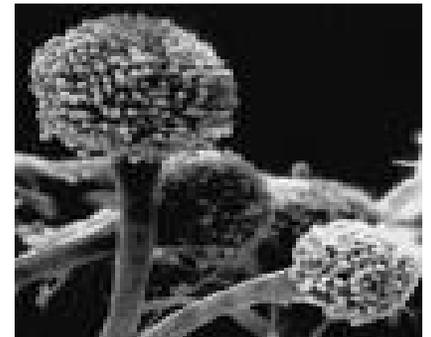
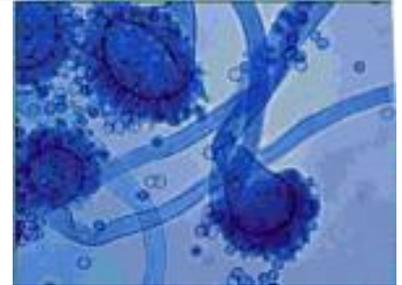


# Infections fongiques invasives : Aspergilloses

Dr Caroline Bonmati  
Service d'hématologie  
CHU Nancy



# Généralités



- Champignon filamenteux
  - *Aspergillus fumigatus* (90%)
  - *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*
  
- Formes pulmonaires 90%
  
- Facteurs de risque
  - Neutropénie >10jours
  - Allogreffe
  - Corticothérapie
  - Immunosuppresseur
  - VIH/SIDA
  - Maladies de système, pathologie pulmonaire chronique

# Diagnostic

- Clinique : pauvre, aspécifique
  - Fièvre persistante malgré ATB, patient neutropénique
  - Toux, douleur thoracique, hémoptysie
- Antigénémie aspergillaire (seuil 0.5)
- LBA
- TDM thoracique



# Diagnostic : 3 situations

- Aspergillose prouvée
  - Nécessité d'une preuve histologique
  - Culture positive d'un site normalement stérile
  - + signes cliniques ou radiologiques d'infection
  
- Aspergillose probable
  - Association de 3 facteurs
    - Hôte
    - 1 critère clinique majeur ou 2 mineurs
    - Critère mycologique
  
- Aspergillose possible
  - 1 facteur hôte
  - + 1 critère clinique sans critère mycologique

Type de critère	Critère
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Hôte</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropénie (&lt; 500 PNN/mm<sup>3</sup>, &gt; 10 j)</li> <li>- Fièvre &gt; 96h malgré une antibiothérapie à large spectre appropriée chez un patient à risque élevé</li> <li>- Température &gt;38°C ou &lt; 36°C ET l'un des éléments suivants <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ neutropénie &gt; 10 j dans les 60j précédants</li> <li>▪ agents immunosuppresseurs dans les 30 j précédants</li> <li>▪ mycose invasive prouvée ou probable lors d'une neutropénie antérieure</li> <li>▪ SIDA symptomatique</li> </ul> </li> <li>- réaction du greffon contre l'hôte symptomatique en particulier si sévère (&gt; grade 2) ou GVH chronique extensive</li> <li>- corticothérapie &gt; 3 semaines dans les 60 j précédants</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Microbiologie</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture d'<i>Aspergillus</i> sp. à partir d'un ECBC ou d'un LBA</li> <li>- Culture ou cytopathologie évoquant une moisissure dans un prélèvement sinusien</li> <li>- Histo/cytologie d'un ECBC, LBA ou prélèvement d'un site stérile évoquant une moisissure</li> <li>- Antigène aspergillaire positif dans le LBA, LCR ou au moins 2 prélèvements sanguins</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Clinique</u></li> </ul>	Doit être en rapport avec le site du prélèvement positif et l'épisode en cours
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <u>Poumon</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Majeur</li> <li>- Mineur</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scanner thoracique : signe du halo, du croissant ou cavité au sein d'un infiltrat (hors mycobactérie, legionelle ou <i>Nocardia</i>)</li> <li>- Signe ou symptôme d'infection respiratoire basse, autres anomalies radiologiques, épanchement pleural</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <u>Nez et sinus</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Majeur</li> <li>- Mineur</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions radiologiques évocatrices : érosion des parois du sinus, extension aux structures voisines, destruction de la base crânienne</li> <li>- Obstruction ou écoulement nasal, ulcération ou escarre nasal, épistaxis, œdème peri-orbitaire, sensibilité maxillaire, lésions nécrotiques ou ulcérées du palais</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ <u>Système nerveux central</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Majeur</li> <li>- Mineur</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésions radiologiques évocatrices : mastoïdite, empyème extradural, masse intracérébrale ou intraspinale</li> <li>- Signes de localisation, altérations des fonctions supérieures, méningisme, anomalies biochimiques ou cytologiques du LCR, en l'absence d'autres pathogènes et de cellules malignes</li> </ul>

# Recommandation pour tt empirique

- IDSA :

- Neutropénie prolongée (>10j) et fièvre persistante sous ATB (5-7jours)

- AmB lipo 3mg/kg ou Caspofungine

Faire rapidement TDM

# Aspergillose pulmonaire invasive : traitement de 1ère ligne

ECIL, IDSA

## ■ Voriconazole IV (AI)

- 6mg/kg/12h J1 puis  
4mg/kg/12h

- IV puis relais PO  
possible

Alternative

## ■ AmB liposomale (AI)

- 3 mg/kg

Pas de place pour les associations en 1ère ligne  
Traitement précoce  
Tenir compte d'une éventuelle prophylaxie primaire

# Aspergillose pulmonaire invasive :

## traitement de 1ère ligne

ECIL, IDSA

- Traitement chirurgical si nécessaire
  - Lésions contiguës cœur et gros vaisseaux, endocardite
  
- Quelle durée??
  - 6 à 12 semaines pour les formes pulmonaires
  - Toute la durée de l'immunodépression + résolution des symptômes
  
- Moyens du suivi
  - TDM fréquents (7 à 10jours)
  - Négativation de Antigénémie insuffisante pour arrêt tt

# Aspergillose, localisations particulières

## ■ SNC

- Voriconazole +/- AmB lipo
- Chirurgie
- Pas de corticothérapie
- Pas d'injection intrathécale d'antifongique

## ■ Endocardite, ostéomyélite

- Voriconazole

# Aspergillose réfractaire

## ■ Définition

- > 7 jours de monothérapie
- Ou intolérance

## ■ Traitement

- Changement de molécule
- Ou association

# Aspergillose, alternatives

## ■ Posaconazole

- 1 étude comparative (n=107) à contrôles externes (=86)
  - 42% de réponse vs 26%

Walsh et al. Clin Infect Dis. 2007;44:2-12

## ■ Caspofungine

- Sauvetage (n=90) 45% réponse

Maertens et al. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71

## ■ Micafungine

- Première ligne (n=12) ou sauvetage (n=22)
  - 44% réponse

Denning et al. J Infect. 2006;53:337-49.

# Associations des antifongiques : recommandations

- ECIL 2007
  - À considérer en sauvetage (grade CII)
- IDSA 2008/2009
  - Pas en 1ère ligne
  - Option si AI réfractaire
- Caspofungine + AmB lipo
- Caspofungine + Vorico

# Conclusion association antifongique et AI

## ■ Indications admises

### □ Localisations d'accès difficile

- SNC
- Ostéo-articulaire
- Endocardite

### □ Échec en 1ère ligne

# Prophylaxie

- Isolement protecteur, chambre flux laminaire
- Alimentation contrôlée
- Prophylaxie antifongique
  - Objectifs prophylaxie primaire
    - ↘ IFI prouvées/probables
    - ↘ TT probabilistes
    - Amélioration survie sans IFI
    - Amélioration survie globale
  - Objectifs secondaires
    - Poursuite calendrier chimio
    - Permettre réalisation greffe malgré AI
    - ↘ API post-greffe

# Recommandations ECIL/IDSA prophylaxie AI

- Primaire : Posaconazole 200mg x 3/j
  - Allogreffe avec GVHc
  - LAM/SMD
    - Induction/consolidation hors secteur protégé
    - Induction en secteur protégé MAIS réinduction/réfractaire
    - Patients sous Vidaza
- Secondaire (Vorico/posaco/itraco/AmB lipo)
  - LA : pendant les cures
  - Allogreffe : jusqu'à 6 mois post greffe voire plus si GVHc

# Nouvelles questions

- Quelle place pour les dosages sériques?
- Quelle attitude si NF sous tt prophylactique?
  - Dosage sérique efficace : pas d'AF en probabiliste
  - Dosage sérique inefficace : AF probabiliste et TDM
- Quelle attitude si IFI sous TT?
  - Dosage sérique efficace : pas d'azolé en curatif?
  - Dosage sérique inefficace : azolé possible?

# Conclusion

- Diagnostic difficile
- Mortalité élevée
- Traitement de référence : Voriconazole
- Pas de place pour les bi thérapies en 1ère ligne