

ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE

Rédacteur : J. ORTOLO (interne en pharmacie) Relecteur : F. MEYER (pharmacien) Approbateur : A. CHARMILLON (Infectiologue coordinateur - Equipe Transversale en Infectiologie)- G. ROTH-GUEPIN (Hématologue)

- ⇒ Mortalité élevée → **Urgence diagnostique et thérapeutique**
- ⇒ Fréquence des espèces isolées : ① **Aspergillus fumigatus** (> 80%) ② **Aspergillus flavus, terreus et niger**

FACTEURS DE RISQUE PRINCIPAUX

- ⇒ **Neutropénie profonde et prolongée**
- ⇒ Corticothérapie et chimiothérapies prolongées
- ⇒ Traitement immunosuppresseurs (anti-TNF...)
- ⇒ Hémopathies malignes
- ⇒ Transplantés de CSH
- ⇒ Déficit immunitaire congénital
- ⇒ Existence de lésions bronchiques pré-existantes

DIAGNOSTIC

Diagnostic à évoquer chez tout patient immunodéprimé présentant une fièvre persistante ≥ 72h d'une antibiothérapie à large spectre



PROUVÉ

- Histologique OU
- Culture positive, PCR + d'un site stérile

POSSIBLE

- Terrain à risque ET
- Signes cliniques et radiologiques ET
- Arguments microbiologiques



PROBABLE

- Terrain à risque ET
- Signes cliniques et/ou radiologiques

SIGNES RADIOLOGIQUES : SCANNER THORACIQUE

Précocement : infiltrat pulmonaire associé au « signe du halo » = Image fugace, visible quelques jours pendant la phase d'aplasie ou associé à des nodules pulmonaires

Plus tardivement : signe du croissant gazeux ou d'une excavation traduisant une nécrose centrale au sein d'une aire de consolidation.

SIGNES CLINIQUES : NON SPECIFIQUES

Signes de pneumopathie fébrile : Toux, dyspnée, hypoxie, hémoptysies et douleurs thoraciques.

ARGUMENTS MICROBIOLOGIQUES

ED, cultures, Ag GM ; βD glucane, PCR aspergillaire

La recherche d'Ag soluble GM dans sérum est à renouveler si positivité car faux positifs possibles par alimentation IV, tazocilline IV, Ig IV

! Attention Hémocultures négatives !

Bilan d'extension systématique → Recherche localisations secondaires : TDM thorax IV + TDM sinus + IRM cérébral

TRAITEMENT PAR ANTIFONGIQUE

URGENCE THERAPEUTIQUE

Indication chirurgie principalement dans la prévention de complications hémorragiques

1^{ère} intention : **VORICONAZOLE** à débiter en IV

	Voie IV	Voie Orale (à distance des repas)	
		Patients > 40kg	Patients < 40kg
DC à J1	6 mg/kg toutes les 12h	400mg toutes les 12h	200mg toutes les 12h
DE à partir de J2	4 mg/kg toutes les 12h	200 mg 2 fois par jour	100mg 2 fois par jour

Dosage résiduel entre J2 et J5 et S1 et si changement de voie d'administration (exemple : relais PO)
Objectifs : **2-6mg/L**

Alternative si Contre-indication : **ISAVUCONAZOLE IV** : DC à 200mg toutes les 8h pendant 48h puis DE à 200mg/j

2^{ème} intention : **Amphotéricine B liposomale** par voie IV à 3mg/kg/j

En cas de prophylaxie antérieure par ATF azolés, d'intolérance ou d'échec thérapeutique du traitement de référence

Durée de traitement : 6 à 12 semaines minimum.
A moduler en fonction de la vitesse et la qualité de réponse, de l'immunodépression et de l'indication d'une prophylaxie secondaire (avis d'expert à solliciter)

SURVEILLANCE

- ⇒ Scanner thoracique à partir de J14 sauf en cas d'aggravation clinique (hémoptysie, hypoxie)
- Une aggravation transitoire est attendue au cours de la 1^{ère} semaine de ttt ou dans la semaine suivant la sortie d'aplasie
- ⇒ Ag aspergillaire (GM) sérique 2 fois par semaine
- ⇒ Pas nécessaire de surveiller le βD glucane

Abréviations :
 Ag GM : Antigène galactomannane = Antigène aspergillaire
 ED : Examen Direct
 DC : Dose de Charge
 DE : Dose d'Entretien
 CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
 Ig : Immunoglobuline
 TDM : Tomodensitométrie

Bibliographie : APHP (2018) : Recommandations de bon usage des Antifongiques [consulté en ligne : <http://ageps.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/68/files/2019/01/Recommandations-sur-le-bon-usage-des-antifongiques-dec-2018.pdf>], SFAR - Le Congrès Conférence d'actualisation © 2018 : Indication des traitements antifongiques (hors hématologie). Que montrent les données ?, IDSA (2016) : Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, ANTIBIOGARDE 5H CHU : guide d'antibiothérapie d'urgence de l'adulte: <https://webhopital.antibiogarde.org>, ANTIBIOEST, Réseau Lorrain d'Antibiotique. Antibioguide V10-2020. Référentiel d'antibiotique en établissements de santé du Grand-Est, Antibioguide, ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients (2017), ANOFEL 2014 : Aspergillose et autres champignons filamenteux opportunistes

