





Infections fongiques : quelle prise en charge en 2016 ?

Blandine Rammaert, Serge Alfandari

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

Intervenant : Rammaert Blandine





Titre : Infections fongiques : quelle prise en charge en 2016 ?

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
MSD OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations :
MSD, Pfizer OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

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 : Infections fongiques : quelle prise en charge en 2016 ?

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
Gilead, MSD, Pfizer OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
Astellas, Gilead, MSD, Pfizer OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Répartition des IFI en France

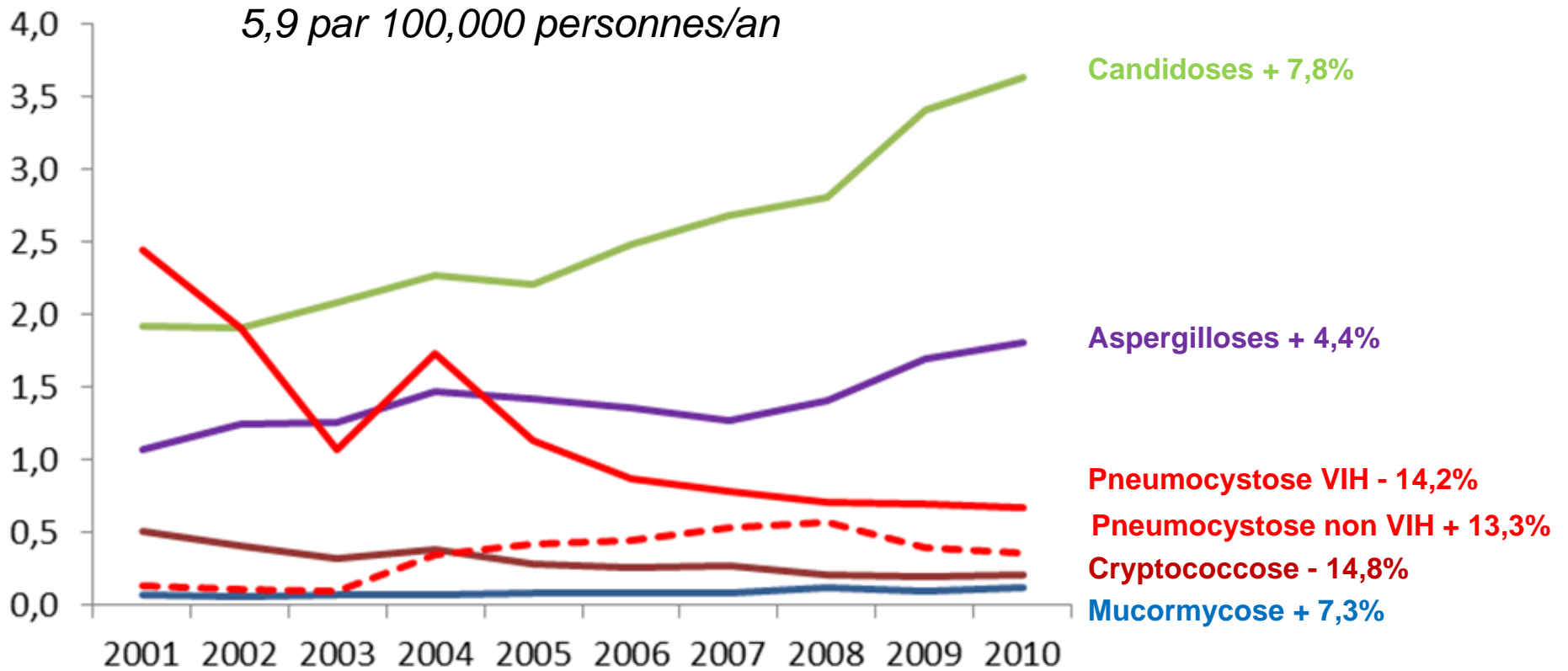
PMSI (2001-2010)

- 25 laboratoires/3990 épisodes
- N1: Fungémie (48.7%)
- N2: Pneumocystose (19.8%)
- N3: Aspergillose invasive (16.4%)

Surveillance prospective/labo « RESSIF » (2012-2014)

- 35,876 épisodes
- N1: Candidémie (43.4%)
- N2: Pneumocystose (26.1%)
- N3: Aspergillose invasive (23.9%)

Incidence IFI (PMSI 2001-2010)



CANDIDOSES

Objectifs globaux et détaillés

- **Savoir prendre en charge une candidose invasive**
 - Connaître les indications de traitement des candiduries
 - Connaître le traitement des candiduries
 - Connaître la prise en charge des fongémies sur cathéter
 - Savoir adapter les posologies d'antifongiques chez l'obèse
 - Connaître la prise en charge des endocardites à Candida

- **Mme P 75 ans**
 - Diabétique type II insulino-requérant
 - Bioprothèse aortique sur bicuspidie
 - Obésité, poids 120 kg pour 1m70 (BMI 41)
- **Hospitalisée en réanimation pendant 10 jours pour pneumonie et SDRA sur grippe. Intubée/ventilée, cathéter veineux sous-clavier droit en place, sonde vésicale.**
- **Les antibiotiques sont arrêtés depuis 24h. Extubée depuis 48h. Nette amélioration clinique. Transférée en maladies infectieuses. Elle redevient fébrile à 38,5° C, stable hémodynamiquement. Pas de point d'appel clinique.**

- **Vous réalisez simultanément une paire d'hémocultures cathéter, deux paires périphériques et un ECBU.**
- **Le lendemain, la patiente est toujours fébrile mais stable. Vous n'avez toujours aucun point d'appel. L'ECBU retrouve :**
 - Leucocytes $10^6/\text{mL}$
 - *Candida parapsilosis* $10^5/\text{mL}$

Q1

- **Quelle est votre attitude ?**
 - Surveillance et attente des résultats des hémocultures
 - Retrait de la sonde vésicale et contrôle de l'ECBU sur miction spontanée ou sur nouvelle sonde
 - Traitement antifongique
 - Aucune de ces propositions

Q1

- **Quelle est votre attitude ?**

- Surveillance et attente des résultats des hémocultures
- Retrait de la sonde vésicale et contrôle de l'ECBU sur miction spontanée ou sur nouvelle sonde
- Traitement antifongique
- Aucune de ces propositions

La candidurie peut témoigner d'une candidémie

- En France, incidence des candiduries en réanimation : 2,4/1000
- Seules 1 à 10% des candiduries donnent des candidémies
- 46-80% des candidémies s'accompagnent de candiduries
- Qd candidurie asymptomatique, peu de chances qu'elle s'accompagne de candidémie

Rechercher activement une candidémie : si patient cliniquement stable, attente des résultats; si instable traitement

Facteurs de risque de candidurie

N=871

Underlying disease or condition	No. (%) of patients ^a
Surgical procedure	450 (52.3)
Diabetes mellitus	336 (39)
Urinary tract disease	325 (37.7)
Neurogenic bladder	105 (12.2)
Prostatism, stones, or other obstructing lesions	100 (11.6)
Renal failure	65 (7.5)
Recurrent infection	32 (3.7)
Intrinsic renal disease	23 (2.7)
Malignancy	191 (22.2)
Malnutrition	146 (17)
Trauma	59 (6.9)
Neutropenia	37 (4.3)
Transplant	30 (3.5)
None	94 (10.9)

^a Most patients had multiple underlying diseases or conditions.

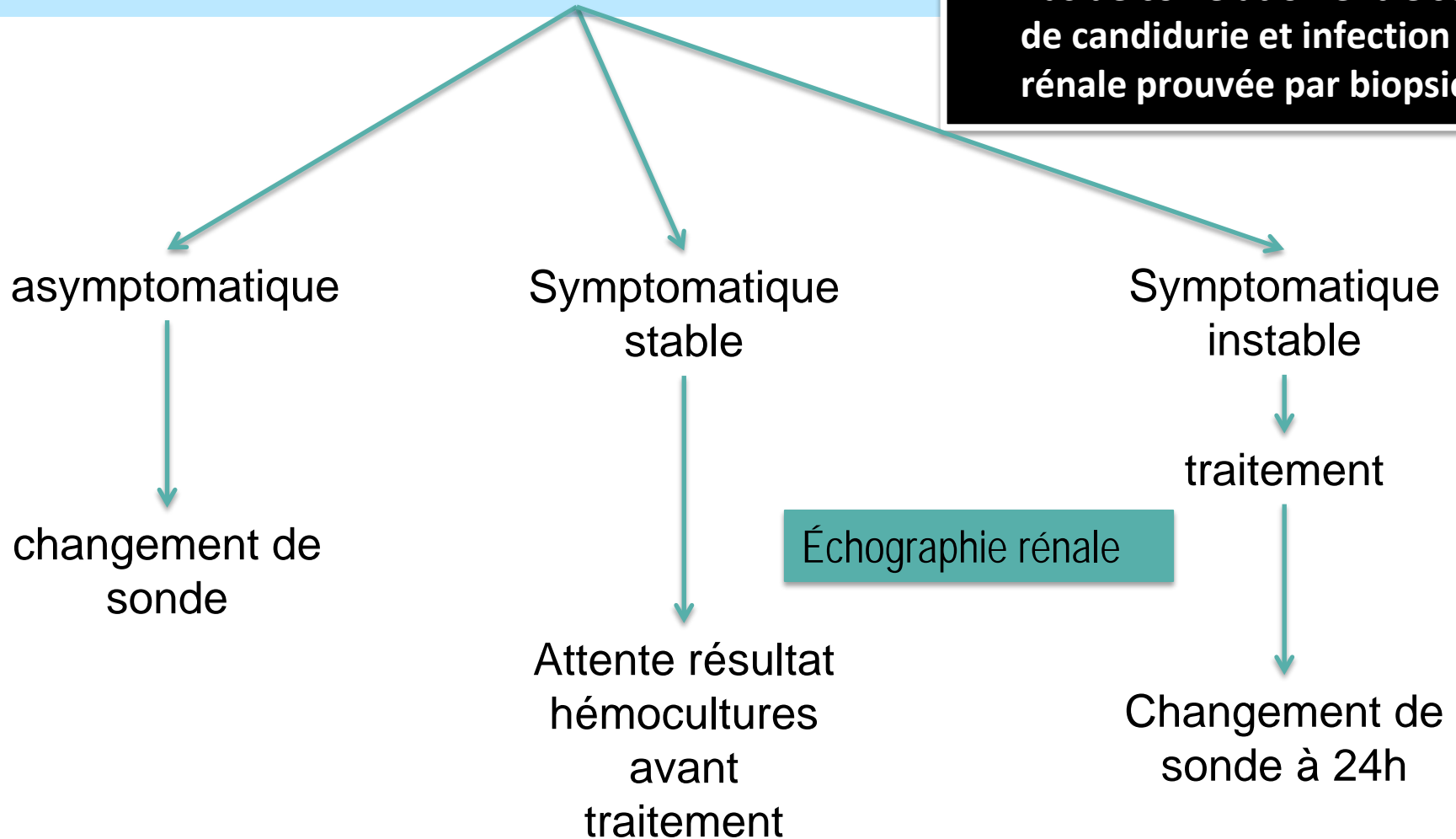
Faut-il traiter ou ne pas traiter les candiduries ?

	traitement	Pas de traitement
Asymptomatique	Geste invasif Neutropénie Prématuré ($<1500g$)	Population générale
Cystite	Quel que soit terrain*	
PNA/prostatite	Quel que soit terrain*	

* Femme : attention contamination qd miction spontanée

Candidurie sur sonde

- Pas de seuil pour définir l'infection
- Pas de corrélation entre seuil de candidurie et infection rénale prouvée par biopsie



Q2

- **La patiente se plaint d'une douleur lombaire droite. L'échographie retrouve des micro-abcès sur le rein droit. Quel(s) traitement(s) ont une bonne pénétration dans le parenchyme rénal ?**
 - Fluconazole
 - Voriconazole
 - Echinocandines
 - Amphotéricine B liposomale
 - Flucytosine

Q2

- **La patiente se plaint d'une douleur lombaire droite. L'échographie retrouve des micro-abcès sur le rein droit. Quel(s) traitement(s) ont une bonne pénétration dans le parenchyme rénal ?**
 - ✓ Fluconazole
 - ✓ Voriconazole
 - ✓ Echinocandines
 - ✓ Amphotéricine B liposomale
 - ✓ Flucytosine

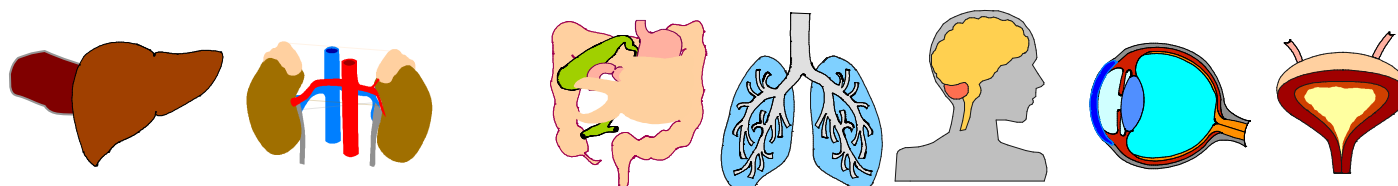
Q3

- **Quel(s) traitement(s) ont une bonne pénétration dans les urines ?**
 - Fluconazole
 - Voriconazole
 - Echinocandines
 - Amphotéricine B liposomale
 - Flucytosine

Q3

- **Quel(s) traitement(s) ont une bonne pénétration dans les urines ?**
 - Fluconazole
 - Voriconazole
 - Echinocandines
 - Amphotéricine B liposomale
 - Flucytosine

Paramètres pharmacocinétiques : distribution/site



	Foie/ Rate	Rein	Intestin/ Vésicule	Pou- mon	SNC	Oeil	Urine/ Vessie
AmB _{deoxycholate}	+	+	+	+	-	-	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	-
POS	+	+	+	+	-	-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

+ ≥50% des concentrations sériques
 - <10% des concentrations sériques

Traitement des infections urinaires à *Candida*

Population	Intention	Intervention
Asymptomatique	Éliminer candidurie	Aucune Retrait de la sonde
		Fluconazole PO 400mg J1 puis 200mg/j 48h avant et après la procédure
		AmB deoxycholate 0.3–0.6 mg/kg/j plusieurs jours avant et après la procédure
Pyélonéphrite	Traitement	Fluconazole 200-400mg/d pdt 14j
		AmB deoxycholate 0.5–0.7 mg/kg/j ou AmB liposomale (ECCMID) +/- 5FC 25 mg/kg x4/j pdt 14j
		Caspofungine 70/50mg /j 14j (recos IDSA et ECCMID)
Cystite	Traitement	Fluconazole 400mg J1 puis 200mg/j pdt 7j, si Sensibilité diminuée fluco 400-800 mg/j ou AmB deoxycholate 0.3–0.6 mg/kg/j pdt 7 j +/- 5FC 25 mg/kg x4/j ou instillations intravésicales d'AmB
Fungus balls	Traitement	chirurgie +/- AmB deoxycholate 0.3–0.6 mg/kg/j +/- 5FC 25 mg/kg x4/j

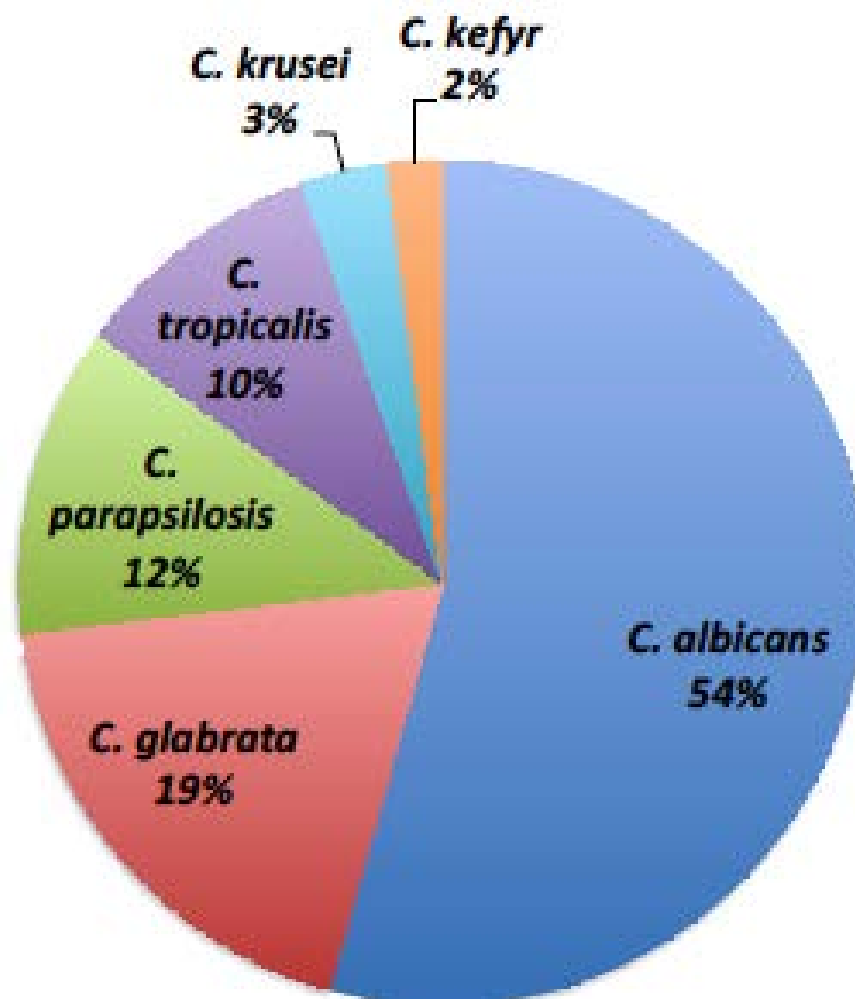
Q4

- Sur les deux paires d'hémocultures prélevées en même temps que l'ECBU, 2 flacons périph et un flacon cathéter reviennent positifs à *Candida parapsilosis* à 48h. Le cathéter est en place et est difficilement changeable.
- Quel traitement débutez-vous ?
 - Echinocandine
 - Fluconazole
 - Amphotéricine B liposomale
 - Amphotéricine B déoxycholate
 - Flucytosine

Q4

- Sur les deux paires d'hémocultures prélevées en même temps que l'ECBU, 2 flacons périph et un flacon cathéter reviennent positifs à *Candida parapsilosis* à 48h. Le cathéter est en place et est difficilement changeable.
- Quel traitement débutez-vous ?
 - Echinocandine
 - Fluconazole
 - Amphotéricine B liposomale
 - Amphotéricine B déoxycholate
 - Flucytosine

Fongémies à levure en France 2002-2014



Sensibilité de *Candida* en France

Espèces étudiées		Valeurs des CMI50 / CMI90 µg/ml pour les antifongiques*						
Nom d'usage en clinique	Nom actuel	AMB	5-FC	Fluco	Vori	Posa	Caspo**	Mica**
<i>C. albicans</i> (n = 2541)		0.06/0.12	≤0.12/0.5	0.25/0.5	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. dubliniensis</i> (n = 75)		0.03/0.06	≤0.12/≤0.12	≤0.12/0.25	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. glabrata</i> (n = 962)		0.12/0.25	≤0.12/≤0.12	16/64	0.25/2	1/2	0.06/0.12	0.03/0.03
<i>C. parapsilosis</i> (n = 578)		0.06/0.12	≤0.12/0.25	0.5/2	≤0.01/0.06	0.06/0.12	0.25/1	0.5/0.5
<i>C. orthopsilosis</i> (n=26)		0.03/0.12	≤0.12/≤0.12	0.5/16	0.03/1	0.12/0.25	0.12/0.25	0.25/0.25
<i>C. metapsilosis</i> (n=22)		0.06/0.12	≤0.12/≤0.12	1/2	0.03/0.06	0.03/0.12	0.12/0.25	0.25/0.25
<i>C. tropicalis</i> (n = 483)		0.06/0.12	≤0.12/64	0.5/4	0.03/0.5	0.06/0.25	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. krusei</i> (n = 227)	<i>Pichia kudriavzevii</i>	0.25/0.25	2/4	32/64	0.25/0.5	0.25/0.5	0.12/0.25	0.06/0.12

Candida parapsilosis : attention car augmentation du nombre d'isolats avec CMI Caspofungine haute (CMI>0,25ug/L).

Faut-il enlever le cathéter veineux central en cas de candidémie ?

- **Chez l'enfant (N=285, réanimation) :**
 - CVC laissé en place associé à mortalité à 30j (OR 2.5 [IC95% 1.06-5.91])
- **Chez l'adulte (N=773, 22% en réanimation):**
 - le retrait du cathéter est un facteur protecteur de mortalité précoce (OR 0.27[IC95% 0.08-0.91])
- **Possibilité d'attendre 24-48h pour changement**
- **Si laissé en place, préférer traitement antibiofilm: AmBL ou echinocandines**

Q5

- **La patiente est obèse. Quel(s) traitement(s) nécessite(nt) une adaptation de dose à cause de l'obésité ?**
 - Caspofungine
 - Micafungine
 - Voriconazole
 - Amphotéricine B liposomale
 - Posaconazole

Q5

- **La patiente est obèse. Quel(s) traitement(s) nécessite(nt) une adaptation de dose à cause de l'obésité ?**
 - Caspofungine
 - Micafungine
 - Voriconazole
 - Amphotéricine B liposomale
 - Posaconazole

Doses d'antifongiques chez l'obèse

	Dose	Ajustement, dose max
Fluconazole	12mg/kg/j	Dose max 1200mg, effet dose-dépendant
Voriconazole	IV:6 puis 4 mg/kg PO: 400 puis 200 mg	Poids idéal, dosage plasmatique, risque surdosage
Posaconazole	300 mgx2/j puis 300 mg/j	Dosage plasmatique
Amphotéricine B liposomale	3-5 mg/kg/j	Pas d'ajustement
Caspofungine	70 mg J1 puis 50 mg/j	*70mg si >80kg Dose max 150 mg
Micafungine	100 mg/j	**dose=poids total +42 qd >66kg, max 250 mg
Anidulafungine	200 mg J1 puis 100 mg/j jusqu'à 150 kg	Pas d'ajustement (sauf si >200 kg, +50%)
Flucytosine	100mg/kg/j	Ajuster au poids idéal, dosage plasmatique

Q6

- **Quel bilan des complications proposez-vous à cette patiente ?**
 - ETT
 - ETO
 - Fond d'oeil
 - Écho-doppler veineux du cathéter
 - TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Q6

- **Quel bilan des complications proposez-vous à cette patiente ?**

ETT

ETO

Fond d'oeil

Écho-doppler veineux du cathéter

TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Bilan des complications des candidémies

- Fond d'oeil
- Echodoppler du catheter à la recherche d'une thrombose
- Poursuite des hémocultures jusqu'à négativation
- ETT/ETO : 6% d'EI post-candidémie, temps median entre ETT/ETO et candidémie : 5j (3-7.5). ETO augmente x2 diagnostic

Q7

- Le FO est normal. L'ETT réalisée 4 jours après montre une végétation de 5 mm appendue à la valve aortique. Cette image est confirmée par l'ETO. La patiente n'est plus fébrile et n'a pas de défaillance cardiaque. *Candida parapsilosis* est sensible à tous les antifongiques.

Q7

- **Quel(s) antifongique(s) pouvez-vous utiliser ?**
 - Fluconazole
 - Micafungine
 - Caspofungine
 - Amphotéricine B liposomale
 - Flucytosine

Q7

- **Quel(s) antifongique(s) pouvez-vous utiliser ?**
 - Fluconazole
 - Micafungine
 - Caspofungine
 - Amphotéricine B liposomale
 - Flucytosine

Facteurs de risque de mortalité intra-hospitalière des endocardites

Factor	OR	95% CI	P
Age	1.02	1.01–1.03	< 0.01
Immunosuppressive therapy	2.61	1.68–4.04	< 0.01
Previous heart surgery (previous to the episode of IE)	1.53	1.17–2.00	.002
CNS event	2.47	1.91–3.19	< 0.01
Atrial fibrillation	1.45	1.09–1.93	.011
S. aureus	2.34	1.75–3.12	< 0.01
Fungi	3.12	1.50–6.49	.002
Intracardiac complication	1.67	1.30–2.14	< 0.01
Heart failure	2.97	2.30–3.83	< 0.01
Septic shock	5.18	3.62–7.40	< 0.01

Endocardite à *Candida*

- mortalité >50% à 1 an
- Indication chirurgicale : toujours et le plus tôt possible surtout si :
 - Fongémie persistante
 - Risque d'embolisation
 - Abscès myocardique
 - Valve prothétique

Traitement de l'endocardite à *Candida*

	médical	chirurgical
USA 2009	AmBL +/- flucytosine Caspofungine 50-150mg Anidulafungine 100-200mg/j ou Micafungine 100-150mg/j Fluconazole en entretien 400-800mg/j	Remplacement valvulaire Si non opéré et prothèse valvulaire : ttt suppressif à vie
UK 2012	Caspofungine 70mg puis 50-100mg/j ou micafungine 200mg/j ou anidulafungine AmBL +/- flucytosine Fluconazole en entretien 400-800mg/j	Remplacement valvulaire si techniquement faisable
Europe 2012	AmBL +/- flucytosine Caspofungine 70/50mg +/- flucytosine Fluconazole en entretien 400-800mg/j	Remplacement valvulaire ds la semaine si native Dans les premiers jours si prothèse

Toxicité des échinocandines à forte dose

- Toxicité mitochondriale de caspofungine et anidulafungine qd administrées via KTC à forte dose
- Micafungine ? (différence lipophilie)

Take home messages

- **Tenir compte de la diffusion de l'antifongique : attention à l'oeil, SNC, urine, prostate**
- **Tenir compte du poids du patient : adaptation des doses de certains antifongiques**
 - Poids idéal
 - Poids observé
- **Le dogme de la chirurgie obligatoire dans l'endocardite n'est plus valable avec les antifongiques anti-biofilm mais toujours se poser la question rapidement**

ASPERGILLOSES

Aspergilloses invasives: populations concernées

- Greffe médullaire
- Hémopathies malignes
- Transplantation d'organe solide (poumons, cœur, foie)
- Corticothérapie prolongée forte dose
- VIH
- Réanimation

Cas clinique

- **Patient de 55 ans**
 - Pas d'antécédents majeurs
 - Détresse respiratoire sur hyperviscosité
- **Découverte LAM**
 - Chimiothérapie d'induction en réanimation
 - Aplasie attendue > 3 semaines

Q1:

- **Quel dépistage des marqueurs biologiques fongiques ?**
 - A. Galactomannane 2/ sem
 - B. β -d-glucane 3/ sem
 - C. Mannane/anti mannane 3/ sem
 - D. PCR aspergillus 1/ sem
 - E. Aucun en systématique

Q1:

- **Quel dépistage des marqueurs biologiques fongiques ?**
 - A. Galactomannane 2/ sem
 - B. β -d-glucane 3/ sem
 - C. Mannane/anti mannane 3/ sem
 - D. PCR aspergillus 1/ sem
 - E. Aucun en systématique

Marqueurs biologiques fongiques

Recommandations ECIL (et niveaux de preuve)

- Galactomannane **AII** (aspergillus)
- Bêta-d-glucane: **BII** (aspergillus et candida)
- Ac/Ag mannane: Candida **BIII** pour CHS, **CII** pour candidémies
- Ag GXM de *Cryptococcus neoformans* (cryptococcose)
- PCR: Manque de standardisation. Non coté
 - Fréquence usuelle: 2/ semaine pendant l'aplasie (3/semaine dans certains centres)

Galactomannane sérique: marqueur d'AI

- **Méta-analyse 27 études entre 1996 -2005.**
 - Performances globales: Se : 71% / Sp : 89%
 - Variations importantes par population de patients
 - Onco-hématologie adulte: 70% / 92%
 - Greffe moelle adulte: 82% / 86%
 - Onco-hématologie et greffe enfant: 89% / 85%
 - Greffe organe: 22% / 84 %
 - Rentabilité médiocre: Patients non immunodéprimés de réanimation
- **faux positifs**
 - Certains solutés IV : Lots de Pip-taz ou augmentin, IgIV
 - Alimentaire: Lait, produits lactés, Thé ?
- **Facteurs d'hôte**
 - Microflore
 - GVH dig et allogreffe: translocation de molécules ?

PCR aspergillus (dans le sérum)

- **Sujet « à la mode »: 2 grosses revues récentes**
 - Standardisation toujours pas aboutie mais
 - Va probablement intégrer les critères diagnostiques EORTC/MSG

Characteristic	GM-EIA to Date	β -D-Glucan to Date	PCR to Date
Sensitivity range ^a , %	Blood: 79.3 BAL: 83.6–85.7	Blood: IA: 56.8–77.1	Blood: 84–88 BAL: 76.8–79.6
Specificity range ^a , %	Blood: 80.5–86.3 BAL: 89.0–89.4	Blood: 81.3–97.0	Blood: 75–76 BAL: 93.7–94.5
False positives	Yes	Yes	Yes
False negatives	Yes	Yes	Yes
Clinical utility	Yes ^{b,c,d}	No	Yes ^{b,c,d}

BDG et hémopathies en réanimation

- **737 patients**
 - 60% VM / 37% DC
- **1 dosage à l'admission**
- **IFI: 10,6%**
 - Taux 144 vs 50 (ifi vs pas ifi): $p < 0,0001$
 - Sens: 72%
 - Spe: 65%
 - VPP: 21%
 - VPN: 94%

Q2: LAM avec chimiothérapie d'induction

Faut il une prophylaxie des infections fongiques ?

- A. Amphotéricine B liposomale
- B. Caspofungine
- C. Voriconazole
- D. Posaconazole
- E. Non

Q2: LAM avec chimiothérapie d'induction

Faut il une prophylaxie des infections fongiques ?

- A. Amphotéricine B liposomale
- B. Caspofungine
- C. Voriconazole
- D. Posaconazole**
- E. Non

La prophylaxie des infections fongiques

- **Traiter des patients qui n'ont pas d'IFI en espérant qu'ils n'en feront pas**
 - Utilité très difficile à démontrer si faible fréquence de l'évènement
 - Intérêt de cibler des sous populations de patients
 - A risque élevé lié à l'immunodépression et à risque d'exposition

Fréquence de l'aspergillose invasive en hématologie

- Incidence 0,27/1000 admissions (0,07 -0,9 selon hôpitaux)
 - France
- Greffe
 - 8,1% pour allogreffe
 - 0,8% pour autogreffe
- LAM
 - ~8%

Lortholary CMI 2011

Cornet JHI 2002
Pagano Haematologica 2006

Autres populations à risque

- **Greffe d'organes :**
 - Risque élevé : greffe poumon ou coeur
 - Risque intermédiaire : greffe de foie, rein, pancréas, intestin en cas de complications post opératoires ou de séjour prolongé en réanimation
 - Risque faible : greffe de foie rein, pancréas, intestin sans complication postopératoire ou de séjour prolongé en réanimation
- **Réanimation**
 - Risque difficilement évaluable à ce jour.
 - Risque spécifique faible lié à la réanimation. Pour évaluer le risque infectieux exogène du patient, se référer au risque de la pathologie sous-jacente.
- **Autres populations de patients**
 - Risque élevé : déficit immunitaire cellulaire congénital sans prophylaxie antifongique
 - Risque intermédiaire : déficit immunitaire cellulaire congénital avec prophylaxie antifongique
 - Risque faible : pathologie pulmonaire chronique, infection par le VIH évoluée (CD4<200/mm³), corticothérapie à durée prolongée, Ac monoclonaux et autres-biothérapies

Posaco et prophylaxie: LAM/SMD acutisés

*Randomisée – non aveugle
Evaluation à J100*

	Posaco (200 x3)	Fluco ou Itra	P
Patients	304	298	-
IFI prouvée/probable	2%	8%	0.0009
Aspergillose invasive	1%	7%	0.0001
Décès « fongiques »	2%	5%	0.012
Décès toutes causes	16%	22%	0,048

Médiane de traitement/posaco: 23 j

Fréquence des effets indésirables comparable

Prophylaxie antifongique: ECIL 2013

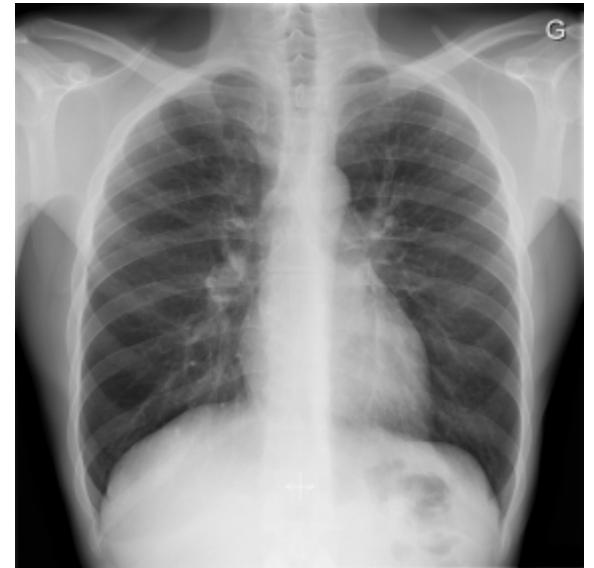
- **Inductions de LAM et SMD jusqu'à sortie d'aplasie:**
 - Posaconazole : 200 mg/8h sol (cp 300 mg/j): **AI** si haute incidence IFI
 - Itra: 2,5 mg/kg/12h **BI** si haute incidence IFI
 - Fluco **BI** si faible incidence IFI et stratégie préemptive
 - Vori **BII** si haute incidence IFI
 - Aérosols ambisome + fluconazole oral: **BI**
 - (polyenes iv – candines no data)
- **Allogreffe de moelle :**
 - **Du conditionnement à la prise de greffe**
 - Fluconazole : 400 mg/j : **AI** (sauf risque élevé moisissures: **AIII contre**)
 - Itraconazole 200 mg x2: **BI**
 - Voriconazole 200 mg x2 oral: **BI**
 - Mica **BI** (sauf risque élevé moisissures: **CI**)
 - Aérosols ambisome + fluco oral: **CIII** (sauf risque élevé moisissures: **BII**)
 - Posa **BII** – Ambisome **CII**
 - **Si GVH**
 - Posaconazole : 200 mg/8h sol (cp 300 mg/j): **AI**
 - Itraconazole 200 mg x2: **BI**
 - Voriconazole 200 mg x2: **BI**
 - (mica/ambisome **CII**)

[Slides kobe.com/ecil](http://slides.kobe.com/ecil)

Prophylaxie non recommandée
Myélome
SMD sans chimio intensive
LMC
LAL
LNH
LLC (à discuter si neutropénie > 6 mois,
maladie évoluée réfractaire)

Q3: J13

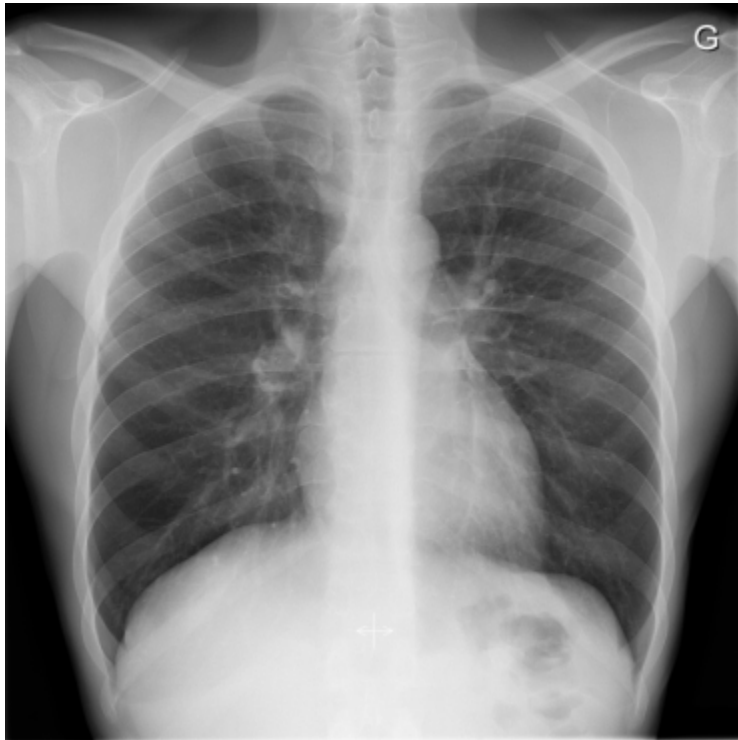
- A J8 d'aplasie, le patient présente un sepsis grave
- Le SG est rapidement contrôlé mais il reste fébrile à J5 malgré une antibiothérapie bien conduite
- Le bilan μ biologique est négatif
- Le thorax est normal
- Il a une prophylaxie antifongique
 - Quel examen faites vous ?



Q3: Un scanner !

Une RP normale n'élimine pas l'API:

Les 2 images ci-dessous viennent du même patient, le même jour



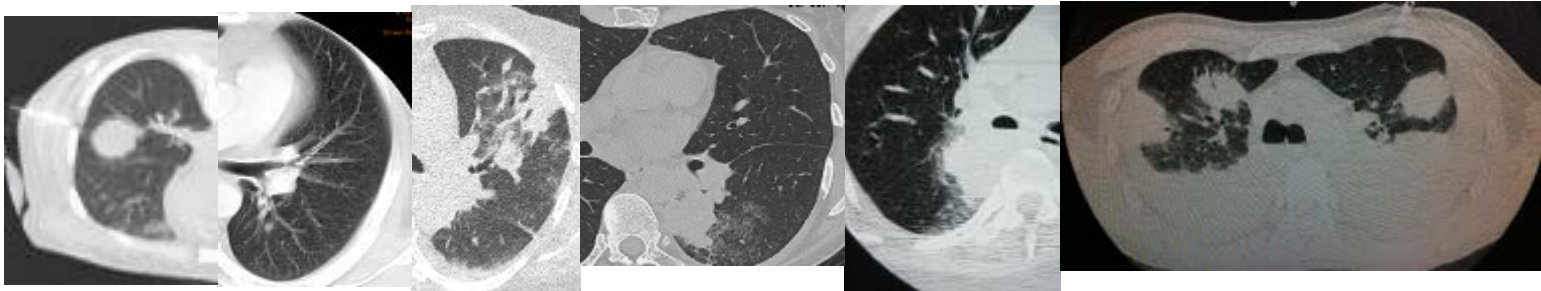
Q4: Quel(s) diagnostic(s) évoquer ?

- A. Nocardiose
- B. Aspergillose
- C. *P. aeruginosa*
- D. Mucormycose
- E. *P. jiroveci*



Q4: Quel(s) diagnostic(s) évoquer ?

- **Le plus probable: aspergillose pulmonaire invasive**
 - 10x plus fréquente que autres diagnostics
- **Causes plus rares de nodules:**



Nocardia

S. aureus

PJP

BK

P. aeruginosa

BK + aspergillose

En pratique

- **Nouveau tour de marqueurs fongiques**
- **LBA**
 - Direct/culture/marqueurs
 - Etudes : GM/LBA

Auteurs	patients	Prévalence AI	Cut off	Se.	Sp.
Bergeron	101	33%	0,5	57,6%	95,6%
Maertens	99	30%	1	91,3%	87,8%
Affolter	568	8,6%	0,5	50%	73%
Fortun	135 (non hémato)	14,4%	0,5	86,4%	83,9%

- Seuil GM/LBA pas validé (>0,5 ? > 1 ?)

Bergeron Chest 2010
Maertens CID 2009
Affolter AJRCCM 2014
Fortun J Inf 2016

Q5: J13

- **Le patient est sous**
 - Pipéracilline / tazobactam
- **Vous recevez ces résultats:**
 - Sang: Galactomannane: 0,9 ng/ml
 - LBA: Galactomannane 0,3 ng/ml
- **Quel traitement débutez vous ?**
 - A. Amphotéricine B liposomale
 - B. Voriconazole
 - C. Caspofungine
 - D. Isavuconazole
 - E. Rien c'est un faux positif

Quel antifongique ?

- **Les antifongiques c'est comme les antibiotiques**
- **Il faut tenir compte du:**
 - Du spectre
 - De la diffusion et du PK/PD
 - Des résistances

Spectre des antifongiques

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Isavuco	Candines
<i>A. fumigatus</i>	+	-	+	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	-	-	+	+	+	+	+
<i>Mucorales</i>	+	-	-	-	+	+	-
<i>Fusarium</i>	+	-	+	+/-	+/-	+/-	-
<i>S. apiospermum</i>	+	-	+	+/-	+/-	+/-	-
<i>S. prolificans</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+
<i>C. krusei</i>	+	-	-	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+	+/-
<i>Cryptococcus</i>	+	+	+	+	+	+	-

Diffusion et PK/PD

- **LCS**
 - Bonne: vori, AmB-L
 - Médiocre: candine, AmB-D
- **HD:**
 - Non dialysables: azolés, AmB

Famille	Paramètre	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	Effet Post ATB
Azolés	AUC/CMI	Fongicide	Fongistatique	Oui
Candines	C_{\max} /CMI	Fongistatique	Fongicide	Oui
Polyènes	C_{\max} /CMI	Fongicide	Fongicide	Oui

Traitement curatif de l'API

- **Essais randomisés contrôlés API prouvées/probables et survie à S12**

- Voriconazole vs ampho B: 71 vs 58% S
- Ambisome 3 vs 10mg/kg: 72 vs 59% S
- Isavuconazole vs voriconazole: 70 vs 63% NS

Herbrecht NEJM 2002.

Cornely CID 2007

Maertens Lancet 2016

- **Première ligne**

- Vorico IV: 6 mg>/kg/12h J1 puis 4 mg/kg/12h
- Ambisome: 3 mg/kg/j
- Isavuconazole (AMM si ClCR > 50 ml/mn), place à déterminer

- **Comment choisir ?:**

- Toxicités
- TT antérieurs
- Pathogène suspecté

Traitement de 1^{ère} ligne de l'API

Durée mal définie: variable selon évolution, Min 15j

• Première ligne

- Vorico: **AI** ECIL
- L-Amb: **BI** ECIL
- ABLC: **BII**
- Caspo: **CII**
- Itra: **CIII**

• Sauvetage

- L-Amb: **B2**
- Caspo/Posaco/Vorico: **B2**
- Itra: **C3**

• Associations

- 1^{er} ligne: **CI**
- Sauvetage
 - Caspo + L-AmB: **B2**
 - Caspo + vori: **B2**

• Chirurgie: **C3**

Ecil 5 -2013
Herbrecht. Eur J Cancer 2007
Maertens. BMT 2011

Isavuconazole **AII**
ESCMID 2014

Dosage du taux sérique résiduel des azolés

- **Efficacité: résiduel, borne minimum**

- Voriconazole
- Posaconazole
- Itraconazole

- **Toxicité: résiduel, borne maximum**

- Voriconazole

	Minimum prophylaxie	Minimum curatif	Maximum	1 ^{er} dosage (avec dose de charge)
Itraconazole	>0,5 mg/l	> 1 mg/l	<4 mg/l	J5-7
Posaconazole	>0,7 mg/l	>1 mg/l		J3 (cp) – J5-7 (solution)
Voriconazole	>1-2 mg/l	>1-2 mg/l*	<5-6 mg/l	J2-5 ou 5 ^{ème} dose
Isavuconazole	Pas de données	Si échec/R	ou int med	

* si forme sévère viser taux > 2

Quel impact pratique des dosages ?

- **Quel antifongique en curatif devant une aspergillose chez un patient sous prophylaxie par un azolé ?**
 - Taux bas ou indétectable
 - On est en situation de « non prophylaxie »
 - Peu de risque d'aspergillose résistante aux azolés?
 - 1er choix préférentiel: voriconazole ?
 - Taux efficace:
 - Aspergillose se développant sous un azolé
 - Risque aspergillose résistante aux azolés
 - 1er choix préférentiel: ampho B liposomale ?
 - Pas de dosage
 - Plutôt à considérer comme un échec de prophylaxie

Isavuconazole pro/con

- **Avantages potentiels**
 - Forme IV active sur mucor (jusque là, que ambisome)
 - Pas d'adaptation/toxicité chez l'insuffisant rénal
 - Absorption PO indépendante des repas
 - Pas de monitoring nécessaire en routine (à vérifier)
 - Possible efficacité sur souches aspergillus posaco-R
 - Moins d'interaction med que voriconazole (mais rifabutine CI)
 - Moins d'effets 2nd cutanés, neuro et hépatiques que voriconazole
- **Inconvénients**
 - Moins actif
 - que voriconazole sur *A flavus* et *niger*
 - Que posaconazole sur mucor
 - Résistance croisée avec voriconazole

Quid des résistances chez *Aspergillus*

- **Etude Pays bas**

- Patients réanimation et hématologie
- 105 souches *Aspergillus*
 - 5 API prouvée/48 API probable/52 sans infection invasive
- 20% de résistance à au moins 1 azolé
 - 16,2% R au voriconazole:
 - + fréquent en hémato (25%) vs 4,5% en réa

- **Données françaises/ 2 CHU**

- 166 souches / 134 patients
- 3 souches résistantes aux azolés (2,2%)
 - Résistance croisée itra/ vori/posa

Aspergillose et réanimation

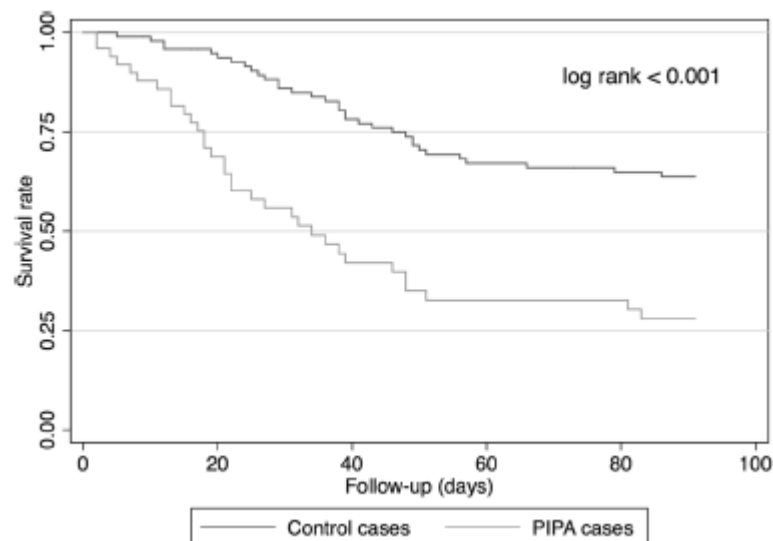
- **Différentiation colonisation/infection difficile chez BPCO évoluée**
 - Critères EORTC/MSG peu adaptés
 - Gold standard: histologie, difficile à multiplier
- **Proposition algorithme / aspergillose putative (PIPA)**
 - Culture VRI +
 - Imagerie +
 - Critère hôte ou « culture semi quanti LBA: asperg sans bactérie et avec filaments septés au direct »
 - Un des signes suivants
 - Fièvre malgré 3j ATB / reprise T sous ATB sans autre cause/ douleur pleurale/ frottement pleural/ dyspnée/ hémoptysie/ aggravation respiratoire malgré ATB adapté et support ventilatoire

Aspergillose et réanimation

- **Eude cas témoin impact aspergillose putative**
 - Réa Lille et Lyon
- **50 cas appariés à 100 BPCO témoin non colonisés**
 - Mortalité plus élevée si PIPA
 - Non modifiée si TT AF
 - Mortalité en réa: 62,5 vs 64,7%)

Table 2 Risk factors for mortality in ICU in multivariable analysis

Risk factor	All patients (n = 150)		
	OR	CI	p Value ^a
PIPA	7.4	2.9–18.9	<0.001
Vasopressor therapy	5.6	2.1–15.1	0.001
RRT	5.3	1.6–17.3	0.005
Duration of mechanical ventilation	1	1–1.1	0.004



Take home messages

- **Populations à haut risque aspergillaire**
 - Suivi galactomannane systématique / période à risque
 - Scanner thoracique facile
 - Si posaco/vori: monitoring taux sérique
 - Si échec 1^{ère} ligne, penser aux résistances/ autres moisissures
- **BPCO sévère en réanimation**
 - Savoir y penser
 - Ce n'est pas toujours de la colonisation