



Ateliers pratiques: infections fongiques

B. Henry-Maladies Infectieuses, Bicêtre
Cours d'automne de chimiothérapie anti infectieuse

Veyrier-du-Lac-14 novembre 2023



Liens d'intérêt

Aucun

Atelier No 1

Situation clinique

Une patiente de 55 ans consulte en cabinet de médecine générale pour arthralgies évoluant depuis un mois. Elle a un antécédent d'asthme traité par fluticasone/formétérol et actuellement stable.

Les arthralgies sont globalement symétriques, atteignent les IPD et les genoux, et sont d'horaire inflammatoire. La patiente a utilisé des comprimés de Cortancyl qu'elle avait gardés d'une précédente exacerbation d'asthme pour auto-traiter ses arthralgies, avec un certain succès. Elle consulte pour ses arthralgies qui l'inquiètent.

En l'examinant, vous observez ceci:



Candidose orale: facteurs de risque

Locaux

Appareils dentaires (mal entretenus ou mal adaptés)

Corticothérapie inhalée

Xérostomie

Antibiothérapie systémique

Tabagisme

Radiothérapie

Généraux

VIH

Cancer actif

Transplantation

Corticothérapie systémique

Âges extrêmes

Diabète, hypothyroïdie

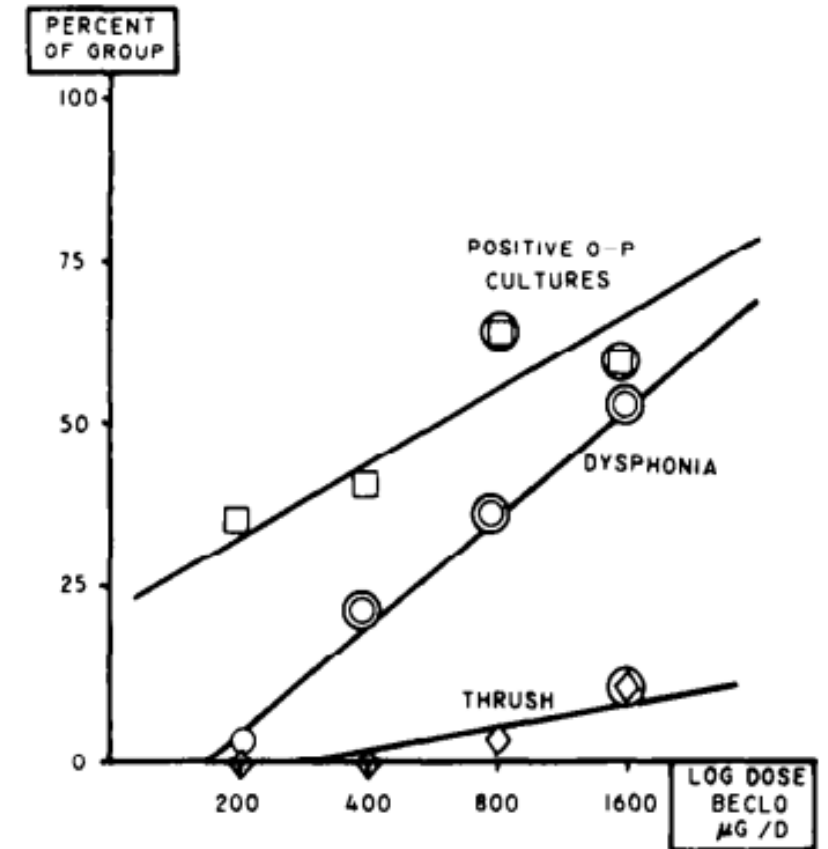
Corticoïdes inhalés et candidose orale

Beclomethasone Dipropionate and Oropharyngeal Candidiasis

L. J. R. MILNE, G. K. CROMPTON

British Medical Journal, 1974, 3, 797-798

Corticosteroid Treatment	No. of Patients	No. (%) with Symptoms	No. (%) with Symptoms and Candida
None	283	6 (2.1)	2 (0.7)
Prednisolone	143	1 (0.7)	1 (0.7)
Beclomethasone	177	14 (7.9)	10 (5.6)
Beclomethasone and prednisolone ..	333	29 (8.7)	18 (5.4)



Candidose orale environ 5%, colonisation + fréquente

Effets de:

- dose: 9.9% à 800 microg de betamethasone Sahay *et al.* Br J Dis Chest 1979
- rythme: x 2 < x 4/jour Toogood J *et al.* Eur J Respir Dis 1984
- mode d'inhalation? Un peu moins si chambre d'inhalation Salzman G *et al.* JACI 1988
- molécule? fluticasone > béclométasone Fukushima C *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003

Cofacteurs: lactose monohydrate, sécheresse iatrogène

Rinçages buccaux: niveau de preuve faible

Quels tableaux correspondent à une COP?



Quels tableaux correspondent à une COP?



Pour cette candidose oropharyngée

Demandez-vous un prélèvement oral mycologique?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP



Pour cette candidose oropharyngée

Demandez-vous un prélèvement oral mycologique?

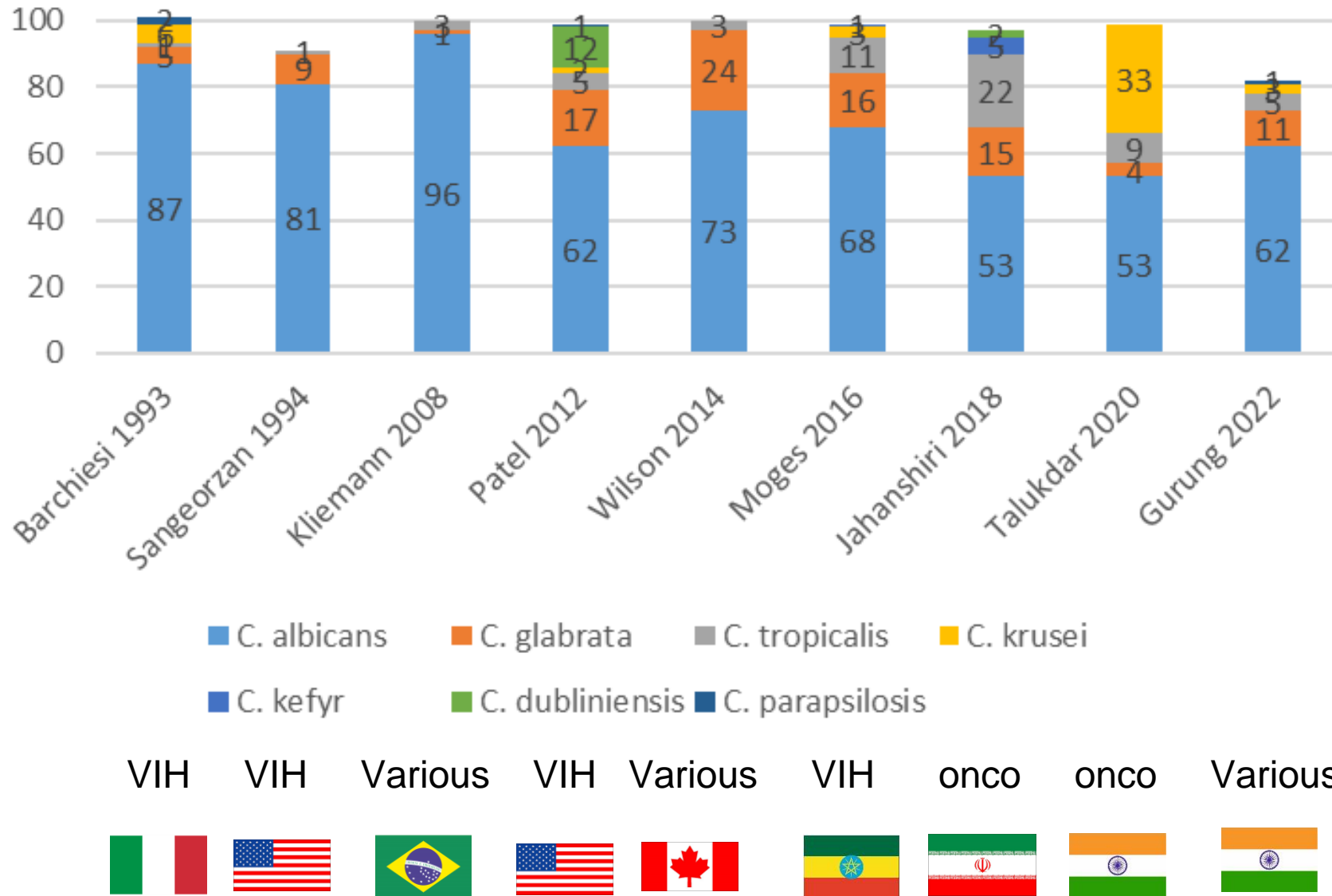
A. Oui

B. Non

C. NSP



Candidose oropharyngée: espèces fongiques



Barchiesi F *et al.* Eur J Epidemiol 1993; Sangeorzan J *et al.* Am J Med 1994; Patel P *et al.* AIDS Res Treat 2012; Moges B *et al.* Int J Microbiol 2016; Jahanshiri Z *et al.* J Mycol Med 2018

Situation clinique

Quel traitement de première intention?

- A. Amphotéricine B susp buv
- B. Amphotéricine B IV
- C. Fluconazole po
- D. Caspofungine IV
- E. Miconazole mucoadhésif



Situation clinique

Quel traitement de première intention?

A. Amphotéricine B susp buv

B. Amphotéricine B IV

C. Fluconazole po

D. Caspofungine IV

E. Miconazole mucoadhésif

Fluconazole 87% guérison vs nystatine 52% Pons V *et al.* CID 1997



Traitement de la candidose oesophagienne

Candidose oropharyngée

Minime-moderée

Modérée-sévère

Miconazole mucoadhésif

FCZ po

(nystatine orale)



Réfractaire

De préférence

A la rigueur

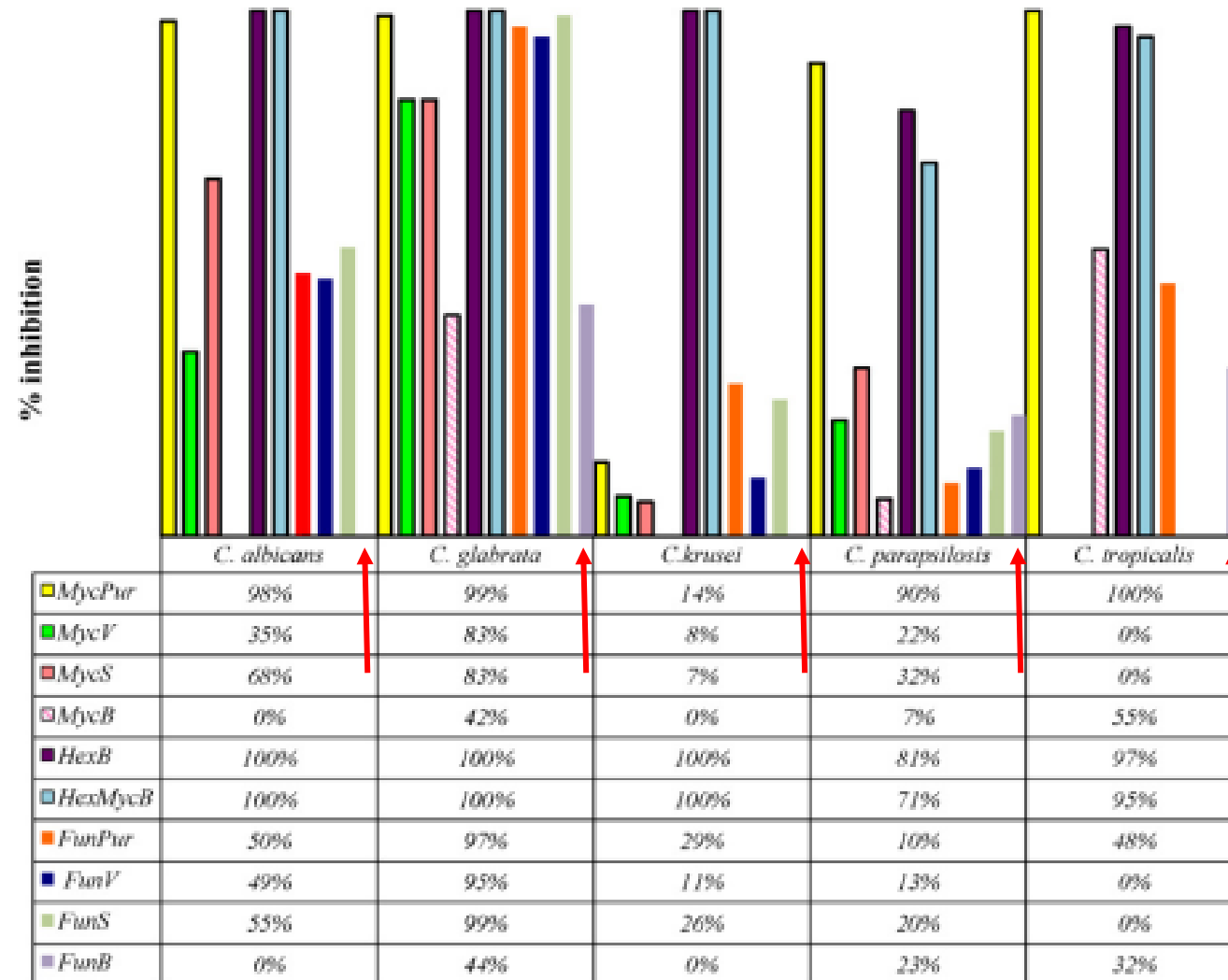
Moins souvent

ITCZ sol buv
PCZ

VCZ
AmBd

Echinocandines
AmBd IV

Bains de bouche: ne pas associer Fungizone[®] et bicarbonates!



Situation clinique

Votre patiente est envoyée en consultation de rhumatologie et le diagnostic final est celui de rhumatisme psoriasique.

En raison d'un contrôle insuffisant après 6 mois de méthotrexate, son rhumatologue a prescrit du brodalumab. Elle reconsulte à votre cabinet: ses arthralgies sont nettement améliorées mais elle décrit depuis 5 jours une dysphagie rétrosternale. Elle vous indique avoir été traitée 2 ou 3 fois au cours de l'année précédente pour candidose orale.

Son examen retrouve ceci:



Demandez-vous une FOGD?

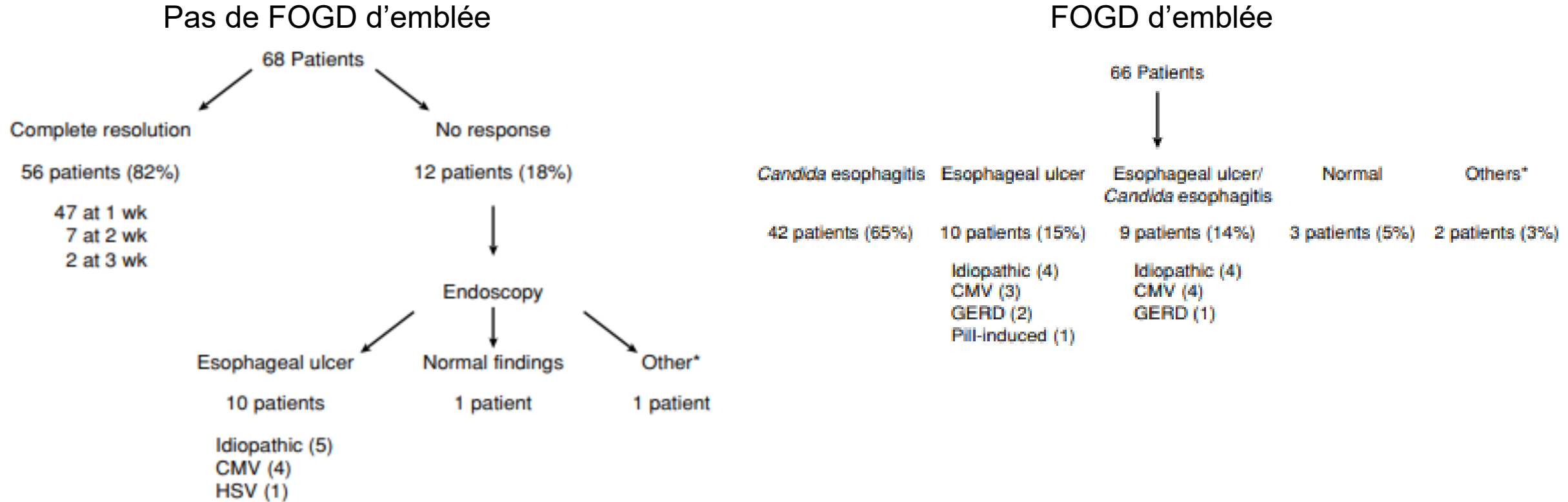
- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Demandez-vous une FOGD?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Candidose oesophagienne: place de la FOGD

n=134, VIH+, suspicion clinique d'oesophagite



Oropharyngeal and oesophagic candidiasis	Swab	Culture	Essential investigation	NA
	Biopsy ^b	In-house PCR	No recommendation	No data
		Direct microscopy and histopathology	Essential investigation	NA
		Culture	Essential investigation	NA
		In-house PCR	No recommendation	No data

Vous servez vous des biomarqueurs?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Vous servez vous des biomarqueurs?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Candidose oesophagienne: beta D glucane?

Probablement non: faux positifs liés à la colonisation

Table 3 (1-3)- β -D-glucan and *Candida* mannan levels in serum samples of different groups of patients

Colonization Status	No. of patients	No. of samples	BDG (pg/ μ l)			GM \pm SD	Mannan (ng/ml)			GM \pm SD
			≥ 80	$< 80 - \geq 60$	< 60		≥ 0.5	$< 0.5 - \geq 0.25$	< 0.25	
Colonized	20	36	8	5	23	46.98 \pm 30.22	-	2	34	0.166 \pm 0.044
Persistently colonized	10	20	3	5	12	46.60 \pm 29.30	-	1	19	0.169 \pm 0.046
One-time colonized	10	16	5	-	11	47.45 \pm 32.30	-	1	15	0.164 \pm 0.044
Non-colonized	9	11	-	-	11	36.77 \pm 9.96	-	1	10	0.161 \pm 0.06

GM, Geometric mean; SD, Standard deviation

Quelle est votre traitement de 1^{ère} intention?

- A. Caspofungine IV
- B. Voriconazole PO
- C. Posaconazole PO
- D. Fluconazole PO
- E. Amphotéricine B suspension buvable

Quelle est votre traitement de 1^{ère} intention?

- A. Caspofungine IV
- B. Voriconazole PO
- C. Posaconazole PO
- D. Fluconazole PO
- E. Amphotéricine B suspension buvable

Candidoses oesophagiennes: FCZ en 1^{ère} intention

	Clinical response		Endoscopic response	
	Fluconazole	amphotericin	Fluconazole	amphotericin
Number evaluable	13	12	6	5
Cure	11	6	4	2
Improvement	1	4	2	3
Failure	1	2		

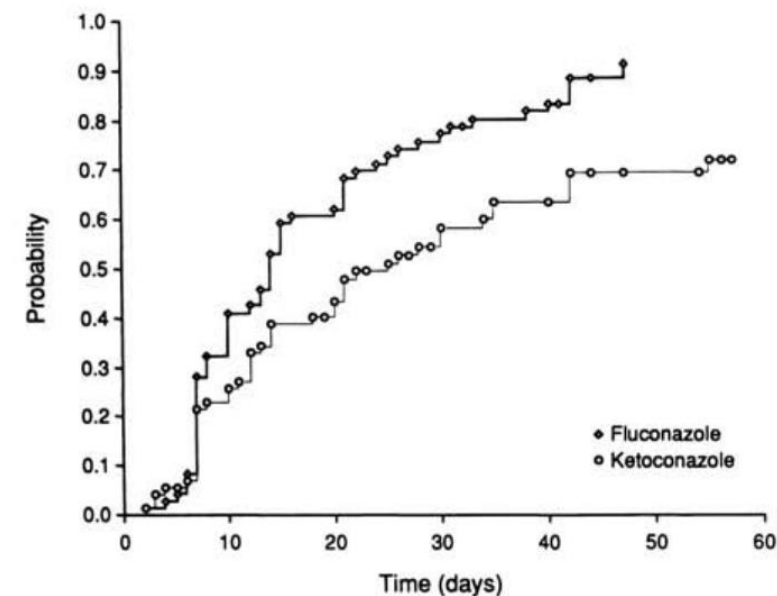


Table 3. Endoscopic assessment and mycologic eradication rates at end of therapy.

	Itraconazole oral solution (n = 49)	Fluconazole (n = 51)	95% confidence interval
Endoscopic assessment			
Cured	44 (90)	41 (80)	(-0.044 to 0.232)
Cured or improved	46 (94)	48 (94)	(-0.096 to 0.091)
Mycological eradication	45 (92)	40 (78)	(-0.002 to 0.271)

Endoscopic and clinical grades observed in the different times of follow-up	Fluconazole (%)	Itraconazole (%)	95% CI for the difference (%)	Relative risk (95% CI)	P value*
Week 2^b					
Endoscopic grade 0	882 (81.2)	713 (65.6)	11.9 to 19.3	1.24 (1.18 - 1.30)	0.0001
Endoscopic grade I	204 (18.8)	374 (34.4)	-19.3 to -11.9	0.55 (0.47 - 0.63)	0.0001
Clinical grade 0	885 (81.5)	817 (75.2)	2.8 to 9.8	1.08 (1.04 - 1.13)	0.0001
Clinical grade I	201 (18.5)	270 (24.8)	-9.8 to -2.8	0.75 (0.63 - 0.88)	0.0001
Month 6^c					
Endoscopic and clinical grade 0	1033 (97)	1026 (96)	-6 to 2.6	1.01 (0.99 - 1.03)	0.255
Endoscopic and clinical grade I	32 (3)	42 (4)	-2.6 to 6	0.76 (0.49 - 1.20)	0.255
Month 12 (on-treat analysis)^d					
Endoscopic and clinical grade 0	869 (96)	859 (95.6)	-1.5 to 2.3	1.00 (0.98 - 1.02)	0.759
Endoscopic and clinical grade I	37 (4)	40 (4.4)	-2.3 to 1.5	0.92 (0.59 - 1.02)	0.759
Month 12 (intention-to-treat analysis)^e					
Endoscopic and clinical grade 0	1011 (93.6)	1006 (93.3)	-1.8 to 2.4	1.00 (0.98 - 1.03)	0.846
Endoscopic and clinical grade I	69 (6.4)	72 (6.7)	-2.4 to 1.8	0.96 (0.70 - 1.32)	0.846

Candidoses oesophagiennes: ITCZ capsules un peu moins bien?

Table II. *Endoscopic assessment of esophageal candidiasis and clinical response in the 2 study groups at the end of pharmacological treatment*

Endoscopic and clinical grades	Fluconazole ^a (n = 54)	Itraconazole ^b n = 53)	Risk ratio (95% confidence interval (CI))	p value
Endoscopic grade 0	40	25	1.57 (1.38–2.26)	< 0.01
Endoscopic grade I	10	17	0.58 (0.27–0.77)	n.s.
Endoscopic grade II	3	11	0.27 (– 0.044–0.49)	n.s.
Clinical grade 0	42	40	1.03 (0.87–1.13)	n.s.
Clinical grade I	11	10	1.07 (0.51–1.15)	n.s.
Clinical grade IIa	1	3	0.33 (– 0.48–0.70)	n.s.

Candidoses oesophagiennes et triazolés « récents »

Author	Journal	Year	Background	N	Treatment	Treatment response	Comparator	Comparator response
Ally R	CID	2001	HIV 94%	391	VCZ	98.3%	FCZ po	95,1%
Viljoen J	AAC	2015	Various	160	Isavuconazole	96-97%	FCZ po 200 puis 100	94.6%

Candidoses oesophagiennes et échinocandines

Author	Journal	Year	Background	N	Treatment	Ttt response	Comparator	Comparator response
Villanueva A	CID	2001	HIV 80%	128	Caspofungin	74-89%	AmBd IV 0,5	63%
Arathoon E	AAC	2002	HIV 98%	140	Caspofungin	74-91%	AmBd IV 0.5	63%
Villanueva A	Am J Med	2002	HIV 87%	177	Caspofungin 50	81%	FCZ IV 200	85%
Krause D	CID	2004	VIH 75%	601	Anidulafungin	97,2%	FCZ po	98,8%
De Wet N	CID	2004	VIH	245	Micafungin	83,5%	FCZ po	86,7%
De Wet N	Aliment Pharmacol Ther	2005	HIV 94%	523	Micafungin 150	87.7%	FCZ IV 200	88%

Situation clinique

Vous revoyez votre patiente après 10 jours de fluconazole 200 mg/jour. Son odynophagie persiste. Demandez-vous une FOGD?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

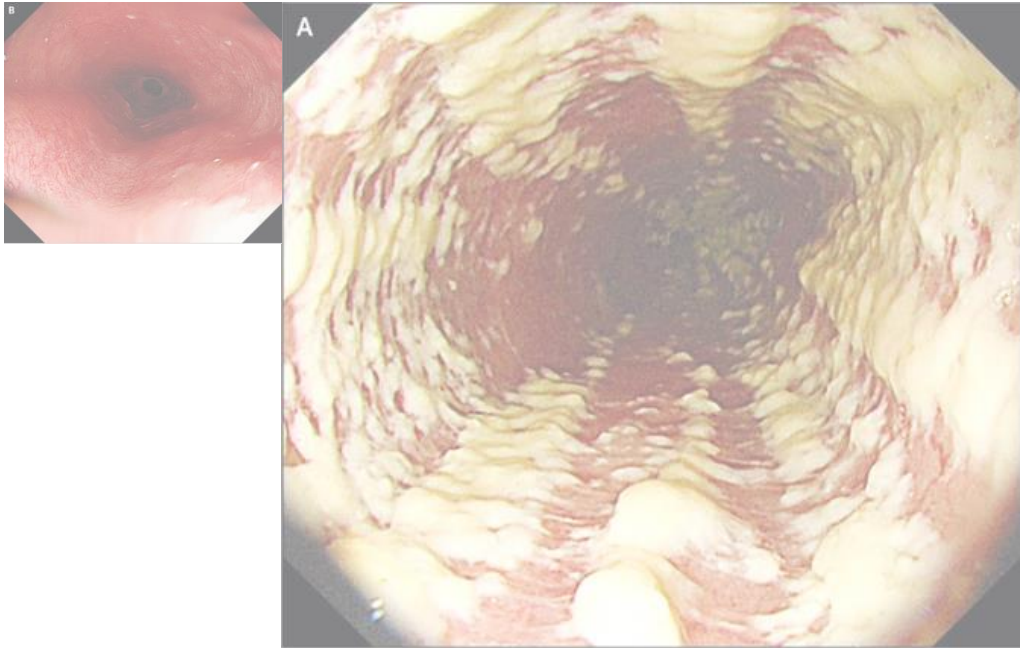
Situation clinique

Vous revoyez votre patiente après 10 jours de fluconazole 200 mg/jour. Son odynophagie persiste. Demandez-vous une FOGD?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Candidose oesophagienne: place de la FOGD

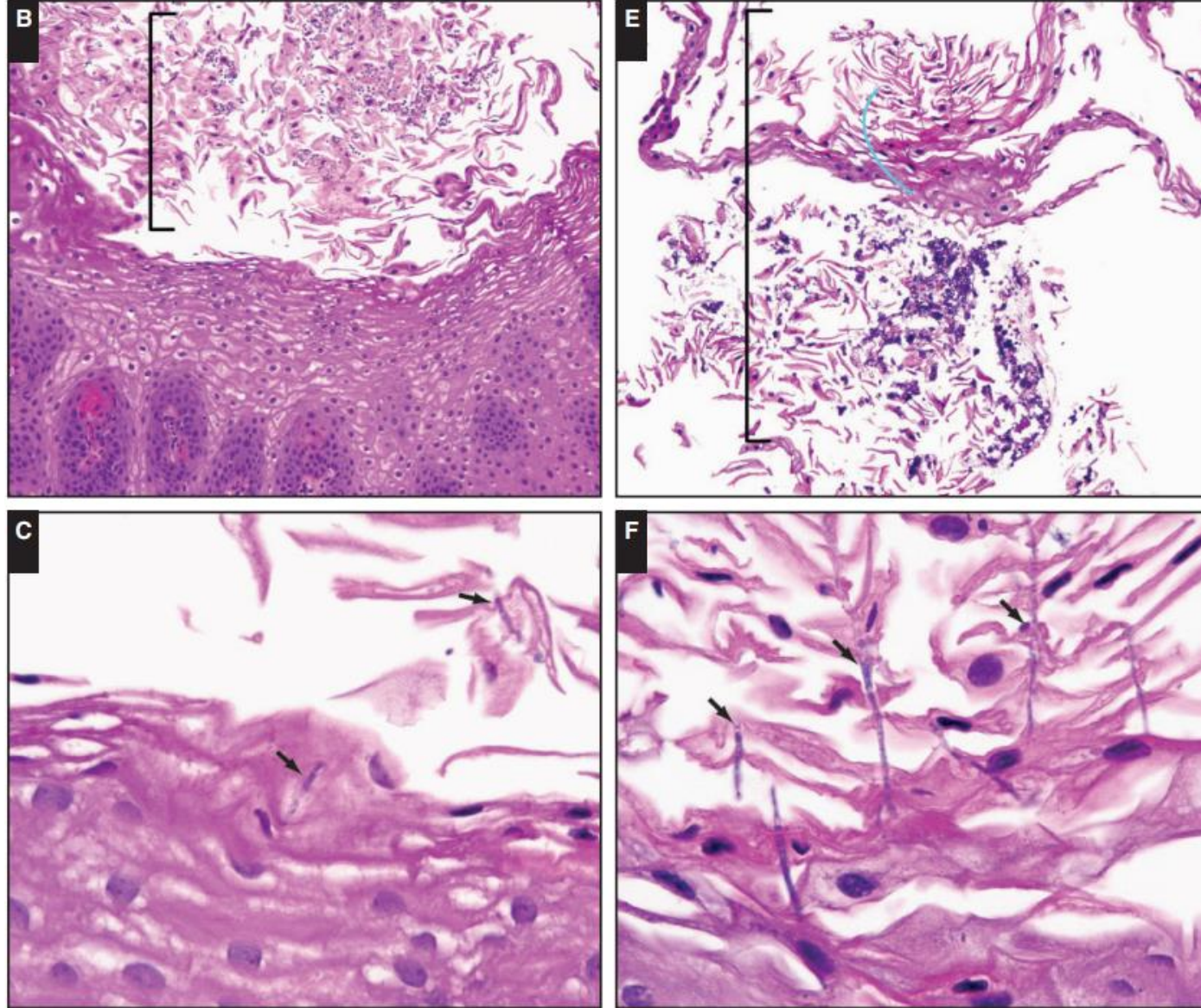
Candida



HSV



Candidose oesophagienne: histologie



Culture et antifongigramme

Diffusion en milieu gélosé

Bandelettes Etest®
(bioMérieux)



Neo-Sensitabs®
(Rosco Diagnostica)



Microdilution en milieu liquide

Vitek2 AST Card®
(bioMérieux)



SensititreYeastOne®
(TREK Diagnostic Systems)



On isole *Candida glabrata*...



Molécule	CMI	Catégorie
Fluconazole	32 mg/l	R
Itraconazole	8 mg/l	?
Voriconazole	0.125 mg/l	?
Posaconazole	1 mg/l	?
Amphotéricine B	0.125 mg/l	S

Résistance de *Candida* en France

Espèces étudiées		Valeurs des CMI50 / CMI90 mg/L pour les antifongiques*					
Nom d'usage en clinique (nbre d'isolats testés)	AMB	5-FC	Fluco	Vori	Posa	Caspo**	Mica**
<i>Candida albicans</i> (n=3621)	0.06/0.12	≤0.12/0.5	0.25/0.5	≤0.01/≤0.01	≤0.01/0.06	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. dubliniensis</i> (n=162)	≤0.014/0.03	≤0.12/≤0.12	≤0.12/0.25	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.015/0.03	0.015/0.03
<i>C. glabrata</i> (n=1420)	0.12/0.25	≤0.12/≤0.12	16/64	0.25/1	0.5/2	0.06/0.12	0.015/0.03
<i>C. nivariensis</i> (n=17)	0.12/0.25	0.5/1	4/8	0.06/0.12	0.12/0.25	0.03/0.12	0.015/0.03
<i>C. parapsilosis</i> (n=943)	0.06/0.12	≤0.12/0.25	0.5/2	≤0.01/0.06	0.06/0.12	0.25/1	0.25/0.5
<i>C. orthopsilosis</i> (n=70)	0.03/0.06	≤0.12/≤0.12	0.5/8	0.03/1	0.06/0.12	0.06/0.25	0.12/0.25
<i>C. metapsilosis</i> (n=57)	0.06/0.12	≤0.12/≤0.25	1/2	0.03/0.06	0.03/0.12	0.06/0.12	0.12/0.25
<i>C. tropicalis</i> (n=707)	0.06/0.12	≤0.12/32	0.5/4	0.03/0.25	0.06/0.25	0.03/0.06	0.03/0.03

Species	Drug	ECOFF (mg/L)	Clinical Breakpoints (mg/L)			
		WT ≤	S ≤	I	R >	ATU
<i>C. glabrata</i>	Amphotericin B	1	1		1	
	Anidulafungin	0.06	0.06		0.06	
	Micafungin	0.03	0.03		0.03	
	Rezafungin	0.016	ND		ND	
	Fluconazole	16	0.001	≤16	16	
	Isavuconazole	ND	ND		ND	
	Itraconazole	2	ND		ND	
	Posaconazole	1	ND		ND	
	Voriconazole	1	ND		ND	

Résistance naturelle de *Candida*

	Ampho B	5FC	FCZ	ITCZ	VCZ	PCZ	IVCZ	Caspo	Anidula	Mica
<i>C. albicans</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. glabrata</i>	Green	Green	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green
<i>C. krusei</i>	Green	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. parapsilosis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow
<i>C. dubliniensis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. tropicalis</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. guilliermondii</i>	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. lusitaniae</i>	Yellow Rapid acquisition of R	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>C. auris</i>	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Green

Oesophagite à *Candida glabrata*: traitement?

Vous proposez:

- A. Fluconazole 800 mg/jour
- B. Voriconazole
- C. Itraconazole
- D. Caspofungine
- E. Amphotéricine B liposomale

Oesophagite à *Candida glabrata*: traitement?

Vous proposez:

A. Fluconazole 800 mg/jour

B. Voriconazole

C. Itraconazole

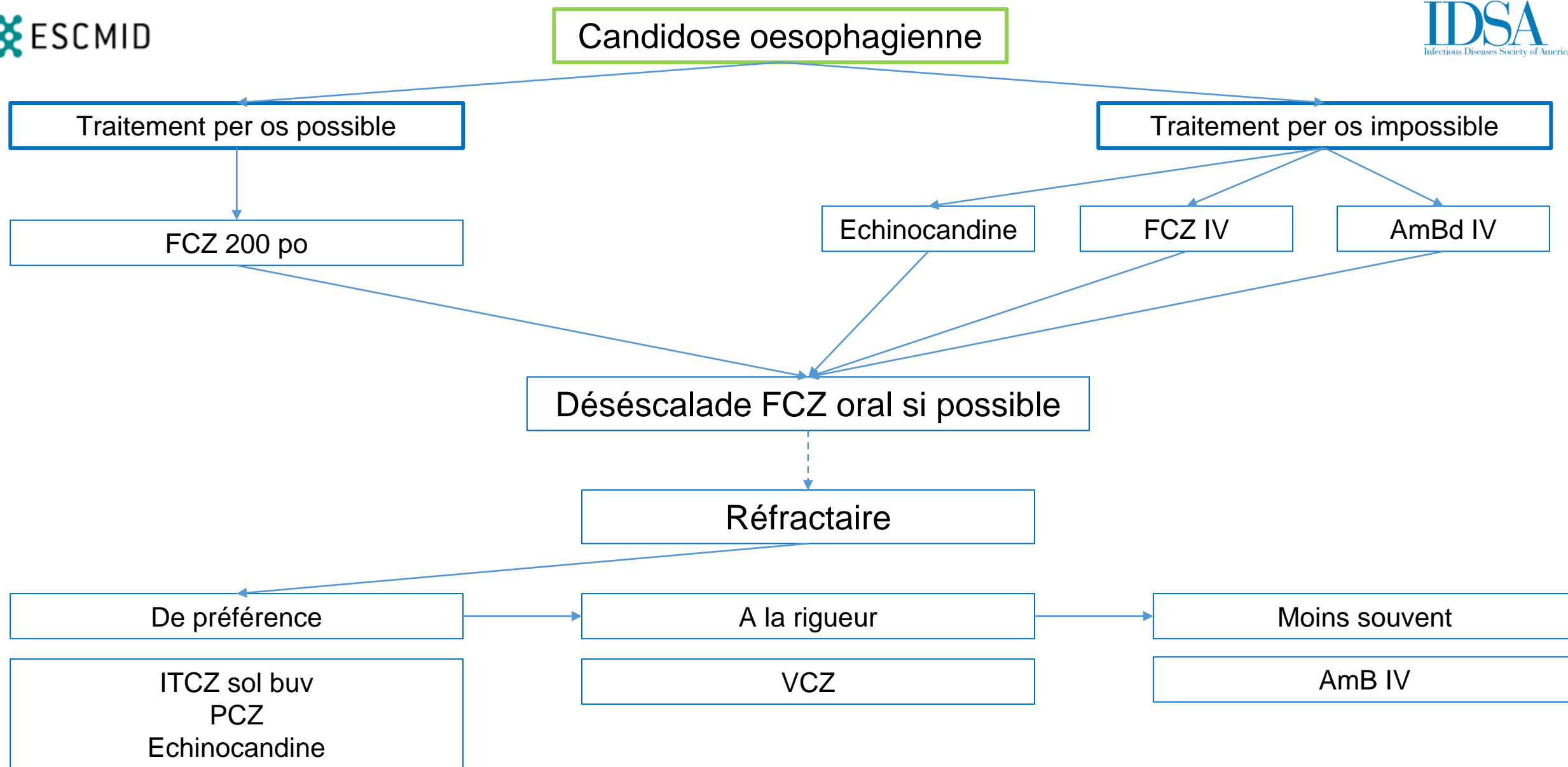
D. Caspofungine

E. Amphotéricine B liposomale

Candidoses oesophagiennes réfractaires au FCZ: traitement

Author	Journal	Year	Population	N	Treatment	Comparator	Success rate
Fichtenbaum C	AIDS	2000	HIV	58	AmBd susp orale	None: open, single arm	42.6%
Saag M	AIDS Res Hum Retroviruses	1999	HIV	74	ITCZ solution	None	55% mais OP
Eichel M	Mycoses	1996	HIV	49	ITCZ solution	None: open, single arm	79.6%
Philips P	AIDS	1996	HIV	36	ITCZ solution	None: open label single arm	65%
Skiest D	CID	2007	HIV	176	PCZ po	None: open, single arm	75%
Skiest D	CID	2007	HIV	176	PCZ po	None: open, single arm	75%
Vazquez J	HIV Clin Trials	2007	HIV	100	PCZ po 400 x 2	None: open label single arm	85.6%
Kartsonis N	J Acquir Immune Defic Syndr	2002	HIV	11	Caspofungin	None	64%
Vasquez J	J Acquir Immune Defic Syndr	2008	HIV 89%	19	Anidulafungin	None	95%

Traitement de la candidose oesophagienne



Cette candidose oesophagienne était-elle prévisible?

- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Cette candidose oesophagienne était-elle prévisible?

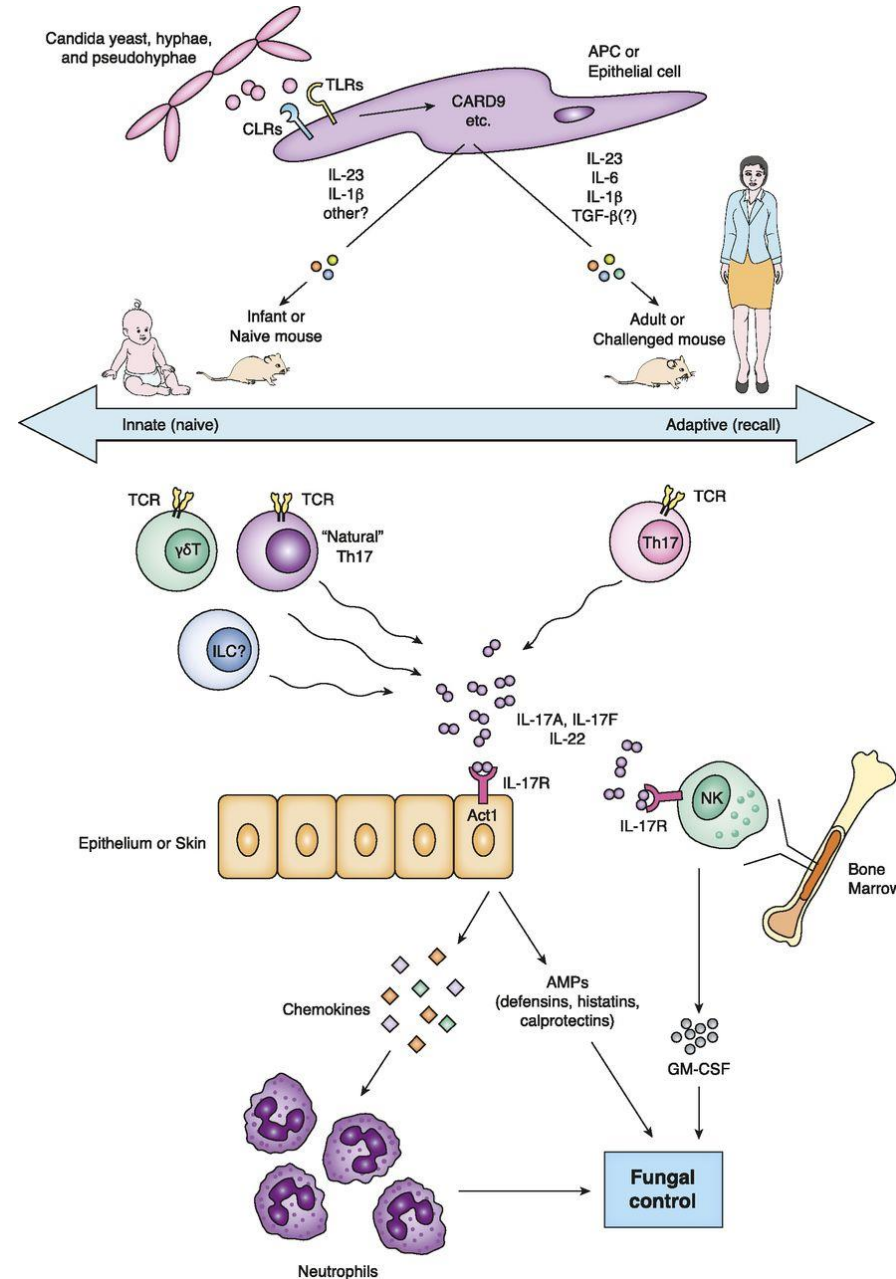
- A. Oui
- B. Non
- C. NSP

Candidoses sous anti IL17

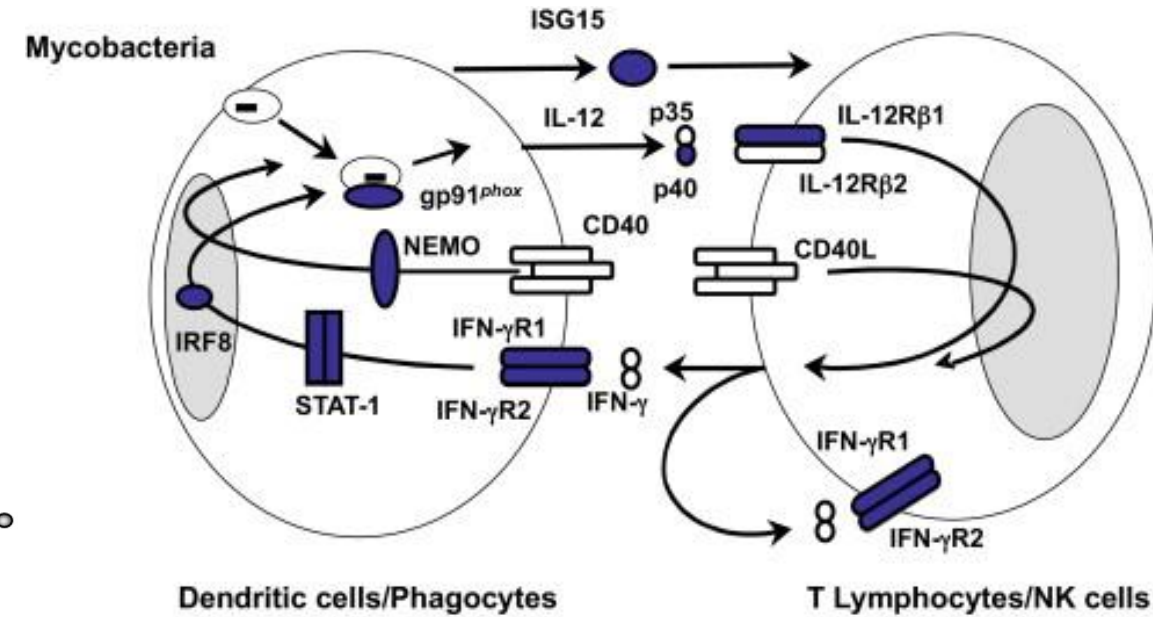
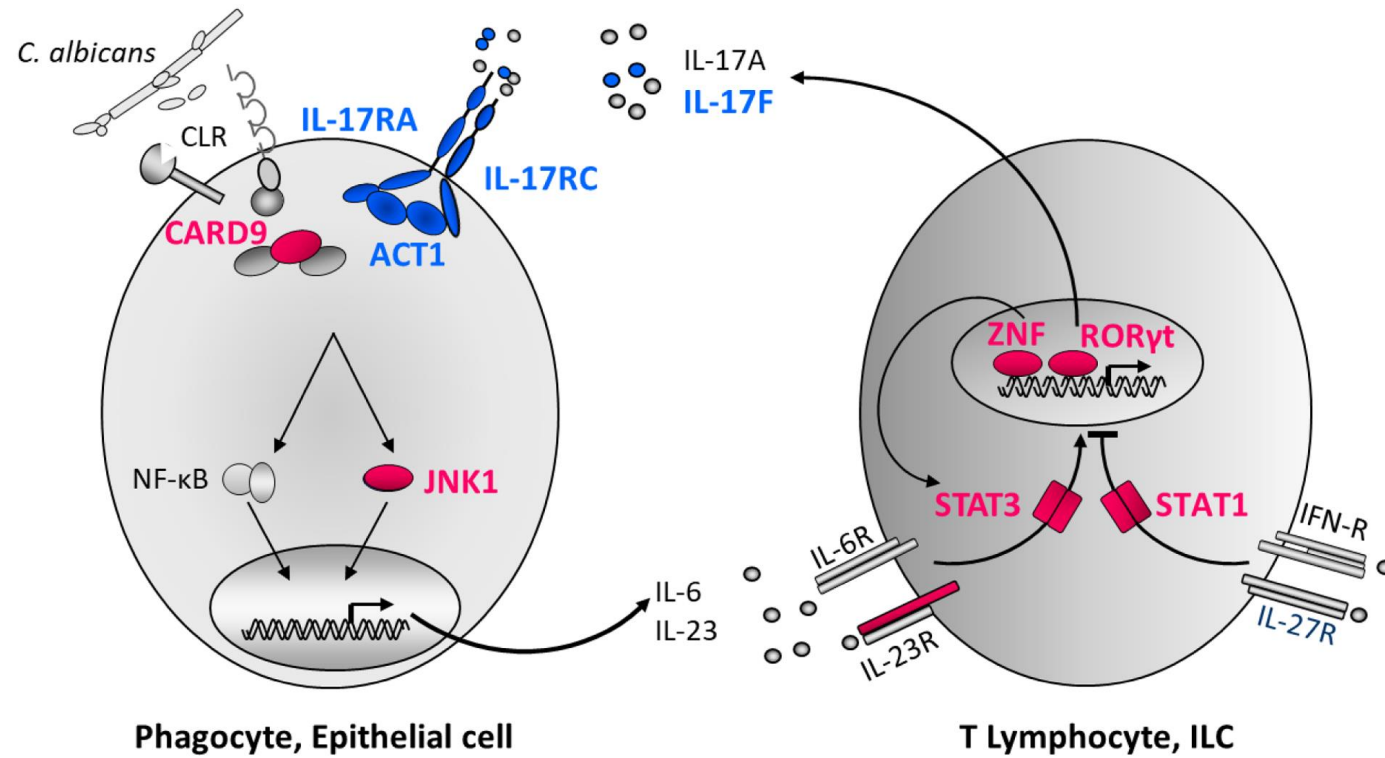
Reference group for all indications		Risk relative to full database (N = 16,343,451) ^a			Risk relative to TNF- α inhibitors (N = 887,002)	
Index group Biologics for all indications		Anti-IL17 (N = 17,398)	Anti-IL12/23 (N = 17,398)	Anti-TNF α (N = 887,002)	Anti-IL17 (N = 17,398)	Anti-IL12/23 (N = 17,398)
Proven or probable <i>Candida</i> infection ^b	no. <i>Candida</i> ICSR	no. <i>Candida</i> ICSR ROR (95% CI) ^c	no. <i>Candida</i> ICSR ROR (95% CI)	no. <i>Candida</i> ICSR ROR (95% CI)	no. <i>Candida</i> ICSR ROR (95% CI)	no. <i>Candida</i> ICSR ROR (95% CI)
All <i>Candida</i> infections	33,735	356 10.20 (9.18-11.33)	63 1.76 (1.37-2.25)	3514 2.03 (1.96-2.10)	356 5.26 (4.71-5.87)	63 0.91 (0.71-1.17)
Mucocutaneous candidiasis ^d	12,910	232 17.39 (15.26-19.82)	37 2.70 (1.96-3.73)	1496 2.29 (2.17-2.41)	232 8.01 (6.97-9.20)	37 1.26 (0.91-1.75)
Cutaneous candidiasis	3,182	41 12.28 (9.02-16.71)	19 5.64 (3.59-8.86)	532 3.50 (3.19-3.84)	41 3.94 (2.86-5.41)	19 1.82 (1.15-2.88)
Oropharyngeal candidiasis	8,211	163 19.18 (16.41-22.41)	12 1.37 (0.78-2.42)	797 1.87 (1.74-2.02)	163 10.54 (8.90-12.48)	12 0.77 (0.43-1.36)
Esophageal candidiasis	1,769	39 21.20 (15.43-29.13)	6 3.19 (1.43-7.12)	194 2.15 (1.85-2.49)	39 10.27 (7.28-14.49)	6 1.58 (0.70-3.55)
Onychomycosis	1,821	12 6.23 (3.53-10.99)	4 2.07 (0.77-5.51)	467 6.01 (5.41-6.68)	12 1.31 (0.74-2.32)	4 0.44 (0.16-1.17)
Vulvovaginal candidiasis	5,603	30 5.06 (3.53-7.24)	10 1.68 (0.90-3.12)	662 2.34 (2.15-2.53)	30 2.31 (1.60-3.33)	10 0.77 (0.41-1.44)
Candidemia and deep-seated candidiasis	1,678	3 1.68 (0.54-5.22)	1 N/A	49 0.52 (0.39-0.70)	3 3.12 (0.97-10.01)	1 N/A

Table 1: Reporting odds ratios of proven and probable *Candida* infections for biologics for all indications, calculated from WHO VigiBase

Rôle de l'IL17 dans l'immunité anti *Candida*



Rôle de l'IL17 dans l'immunité anti *Candida*



Résumé

Les candidoses muqueuses sont opportunistes mais pour des déficits cellulaires peu sévères parfois

Terrain typique: infection à VIH

C. albicans reste prédominant

FOGD non systématique dans la forme oesophagienne

Place des traitements topiques réduite

Attention sous anti IL17

Penser aux DIP si pas d'explications simples

Atelier No 2

Situation clinique

Un patient de 28 ans est vu en HDJ de transplantation pour majoration de la dyspnée.
Antécédent: mucoviscidose compliquée d'insuffisance pancréatique externe et d'insuffisance respiratoire chronique. Transplantation bi pulmonaire 6 ans plus tôt.

Colonisation pré transplantation: *P. aeruginosa*, *A. fumigatus*

A reçu des corticoïdes en bolus 2 mois plus tôt pour rejet aigu cellulaire

Traitement actuel: Cortancyl 5 mg/j, Cellcept, ciclosporine, cotrimoxazole, Créon, amlodipine

Dyspnée stade I-II habituellement, actuellement NYHA III, toux productive

Température 37,8°C, SpO₂ 89% en AA, auscultation: crépitants des 2 bases D > G

EFR: VEMS 65%

TDM thoracique



Quel bilan complémentaire?

- A. PCR *Pneumocystis* sur expectoration
- B. Sérologie *Aspergillus*
- A. Fibroscopie bronchique + LBA
- B. Antigénurie pneumocoque
- C. Ecouvillon nasopharyngé pour recherche de virus respiratoires

Quel bilan complémentaire?

- A. PCR *Pneumocystis* sur expectoration
- B. Sérologie *Aspergillus*
- C. Fibroscopie bronchique + LBA
- D. Antigénurie pneumocoque
- E. Ecouvillon nasopharyngé pour recherche de virus respiratoires

Examens complémentaires: premiers résultats

Sang

PNN 4500, lymphocytes 980, Hb 12,8,
plaquettes 356000

Créatinine 100 micromol/l (habituel)

Bilan hépatique normal

Hémocultures négatives

Galactomannane négatif

Voies aériennes

Ecouvillon nasopharyngé: pas de virus

LBA:

Culture bactériologique: *S. epidermidis*

Culture mycobactériologique: en cours

PCR virus respiratoires + CMV: négatives

Urines

Antigénurie *Legionella* négative

Situation clinique

Quels tests diagnostiques demandez-vous à votre laboratoire de mycologie?

- A. Galactomannane dans le sang
- B. Galactomannane dans le LBA
- C. Beta D glucane dans le sang
- D. Beta D glucane dans le LBA
- E. PCR *Aspergillus* dans le sang
- F. PCR *Aspergillus* dans le LBA
- G. Aucun

Situation clinique

Quels tests diagnostiques demandez-vous à votre laboratoire de mycologie?

- A. Galactomannane dans le sang
- B. Galactomannane dans le LBA
- C. Beta D glucane dans le sang
- D. Beta D glucane dans le LBA
- E. PCR *Aspergillus* dans le sang
- F. PCR *Aspergillus* dans le LBA
- G. Aucun

Examens complémentaires: la suite

Sang

Galactomannane: 0.3

PCR *Aspergillus*: négative

Voies aériennes

LBA:

Culture mycologique: en cours

Galactomannane: 1.2

PCR *Aspergillus*: positive

SOT & aspergillose

Parmi les transplantations d'organe suivantes, laquelle est la plus à risque d'aspergillose?

A. Rein

B. Foie

C. Cœur

D. Poumon

E. Pancréas

SOT & aspergillose

Parmi les transplantations d'organe suivantes, laquelle est la plus à risque d'aspergillose?

A. Rein

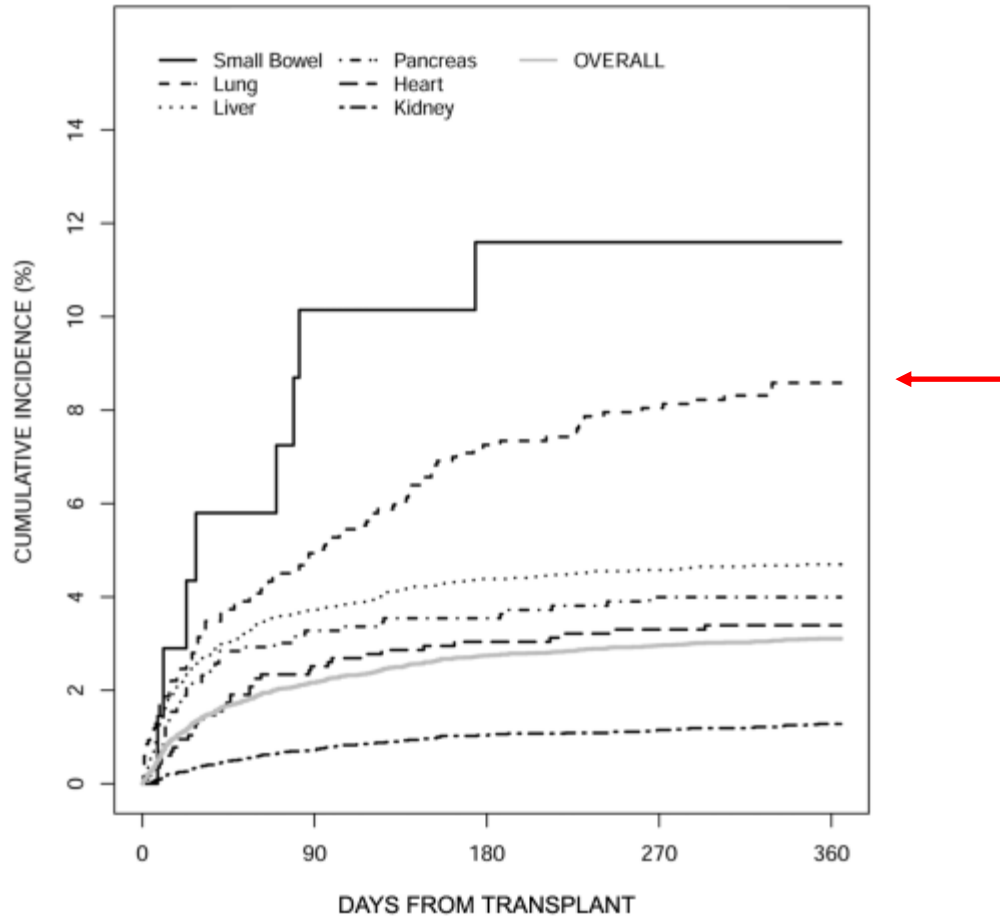
B. Foie

C. Cœur

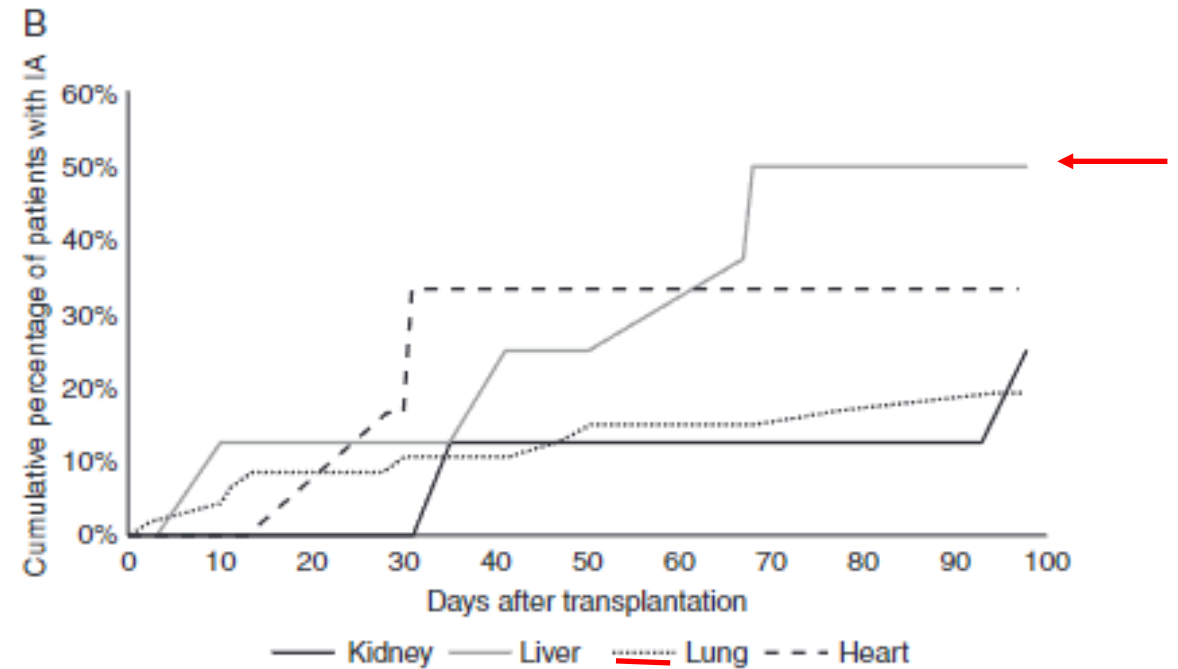
D. Poumon

E. Pancréas

SOT & aspergillose



Toutes IFI, n=1063



Aspergilloses, n=429

IFI & Tx pulmonaire

Continuous contact
with pathogens

Higher state of
immunosuppression

Airways colonization

Pulmonary stent

The native lung

Respiratory viruses



Denervation

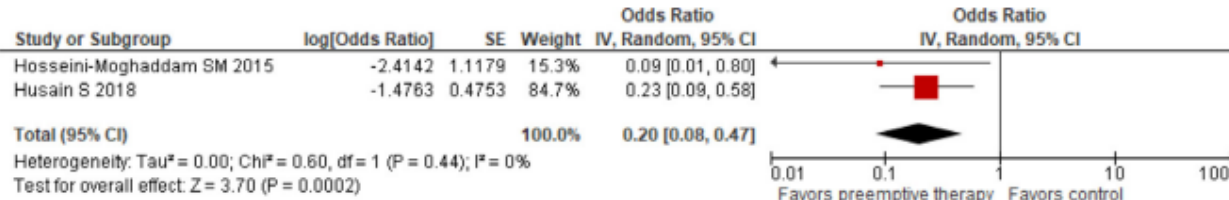
Impaired cough reflex

Decrease mucociliary
clearance

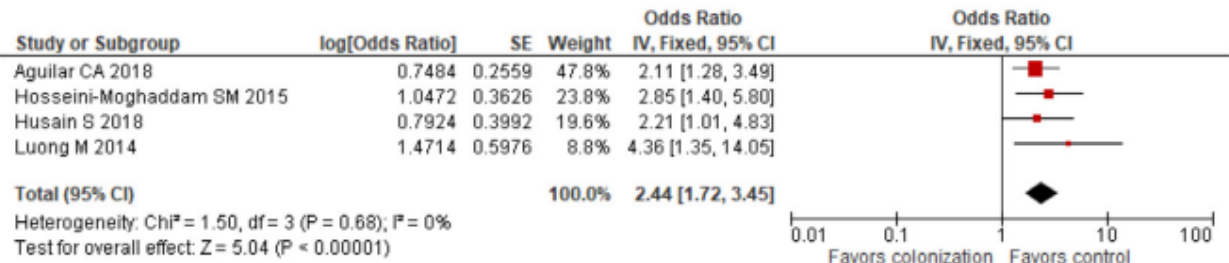
Ischemic reperfusion
injury

Acquired hypogamma

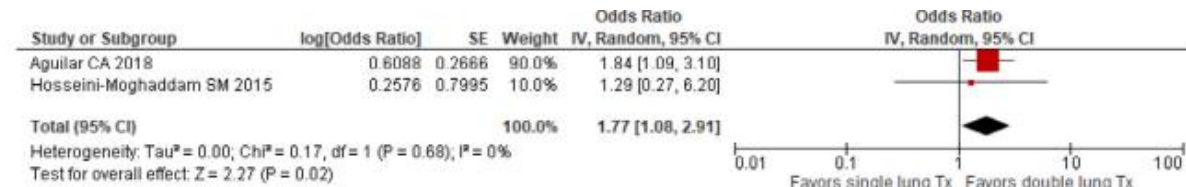
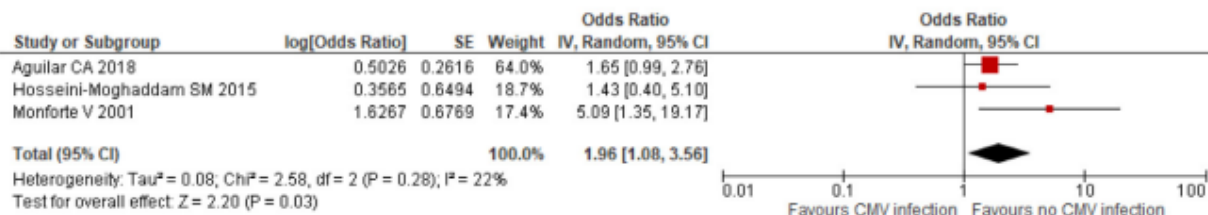
Aspergillose & Tx pulmonaire: facteurs de risque



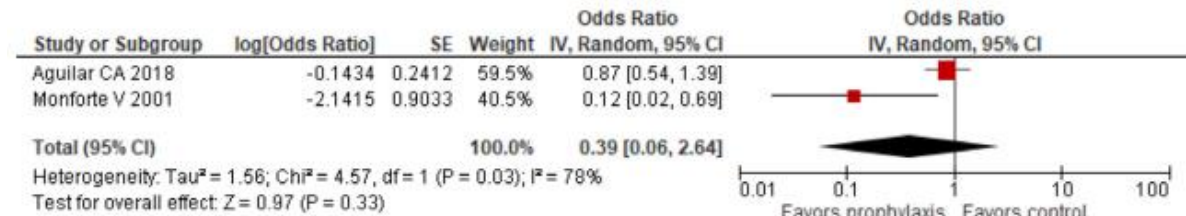
A. Pre-emptive antifungal therapy



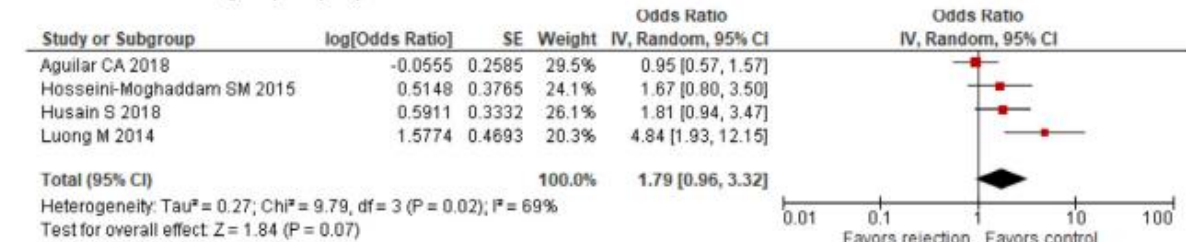
B. Previous fungal colonization



D. Single lung transplant



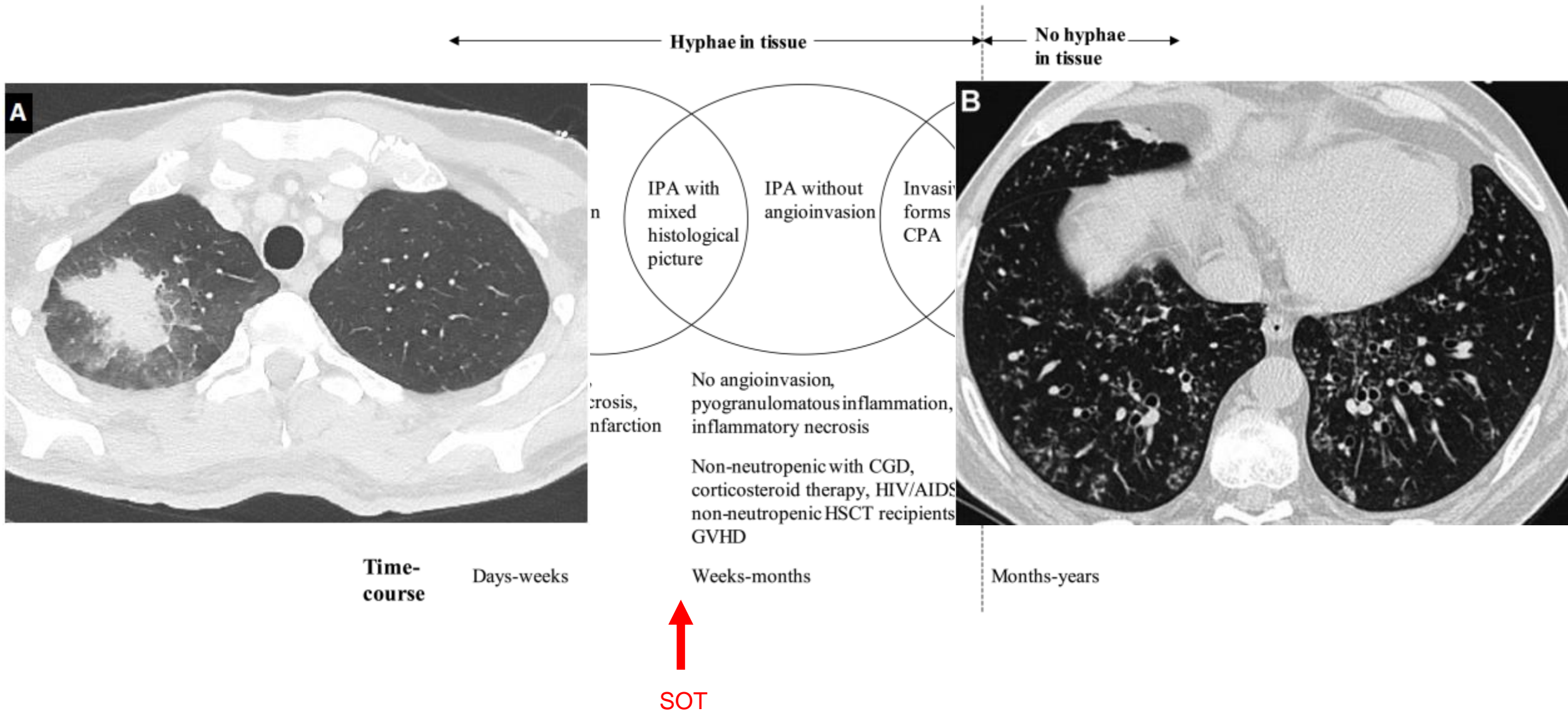
E. Antifungal prophylaxis



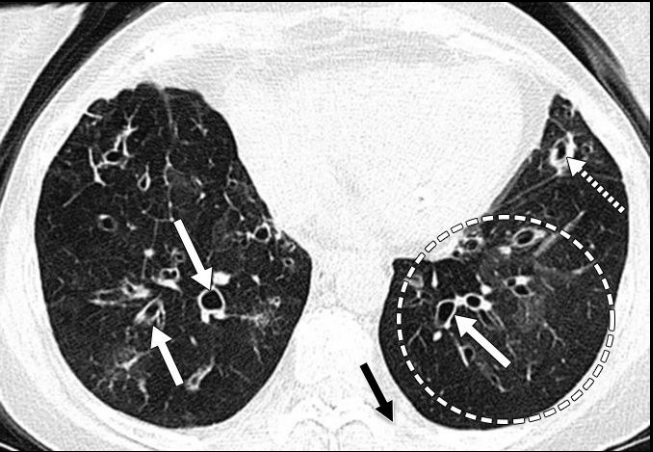
F. Acute rejection

CMV

Aspergilloses pulmonaires: le spectre



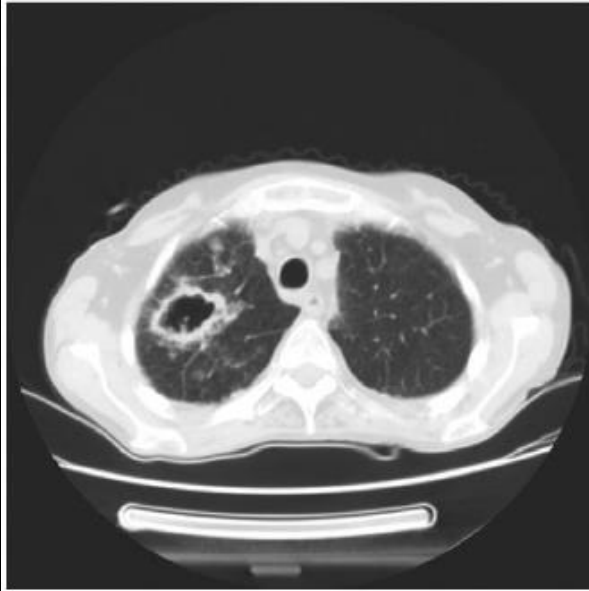
Aspergilloses pulmonaires en transplantation pulmonaire



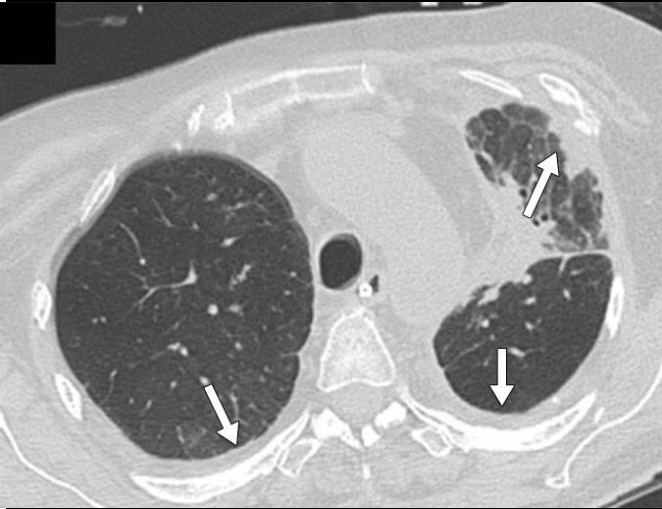
BOS



C)



D)



RAS

Situation clinique

Cette aspergillose pulmonaire invasive est:

A. Possible

B. Probable

C. Prouvée

D. Rien de tout cela

E. NSP

Situation clinique

Cette aspergillose pulmonaire invasive est:

A. Possible

B. Probable

C. Prouvée

D. Rien de tout cela

E. NSP

Critères diagnostiques API 2020

Host

- Neutropenia ($<500/\text{mm}^3$ > 10 d)
- *HM*
- Allogeneic SCT
- Steroids (>0.3 mg/kg/d, >8 w)
- Other T cell immunosuppressants > 90 d or B cell IS
- Severe PID
- *Steroid-refractory aGVHd*

Clinical

- Dense, well circumscribed lesion +/- halo sign
- Air-crescent sign
- Cavity
- *Wedge-shaped, segmental/lobar consolidation*
- Tracheobronchitis (endoscopy)

Microbiological

Direct microscopy or culture showing molds
Galactomannan positivity in serum, BAL, CSF (*with thresholds*)
Aspergillus PCR positivity in plasma/serum/whole blood (≥ 2)

Proven IA

Histopathological diagnosis
Or Culture/PCR from a **sterile** site

Probable IA

Host criteria



Clinical criteria



Microbiological criteria

Possible IA

Host criteria



Clinical criteria

Critères diagnostiques API: Tx thoraciques

Clinical

- Fever or hypothermia
- New purulent sputum OR
- Qualitative/quantitative changes in secretions OR
- New/worsening cough/dyspnea/tachypnea/pleural rub/rales/b. breath sounds
- Hypoxemia
- Pleural effusion
- Leukocytes > 12000 or < 4000

Proven IA

Histopathological diagnosis
Or Culture/PCR from a **sterile** site

Radiology (CT/Xray)

- New/progressive/persistent infiltrate
- Consolidation
- Cavitation
- Nodule

Probable IA

Clinical criteria



Radiology criteria



Microbiological criteria

Microbiological

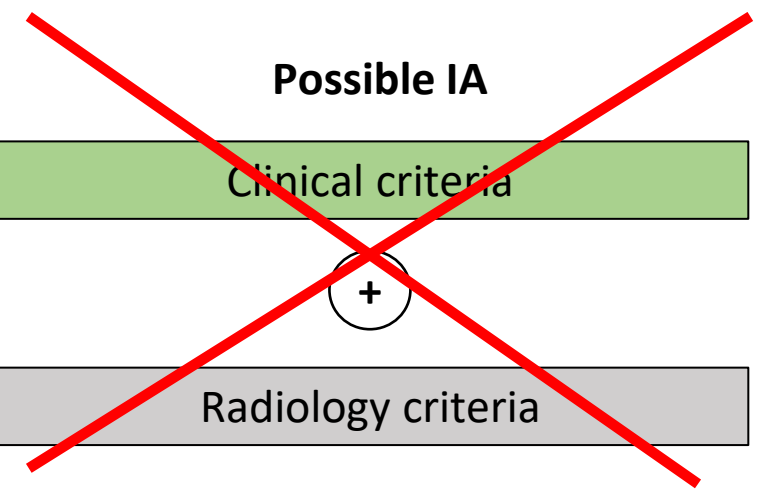
- Culture positive in blood/BAL for molds
- Galactomannan positivity in BAL
- PCR positive in blood/BAL
- Cultures/PCR positive in sputum > 2

Possible IA

Clinical criteria



Radiology criteria



Critères diagnostiques CAPA in SARS-CoV2 related ARDS

Clinical

- Fever, refractory
- Pleural rub
- Chest pain
- Haemoptysis

Radiology (CT/Xray)

- Pulmonary infiltrate
- Cavitory infiltrate
- Both

Microbiological

Direct microscopy or culture positive in blood/BAL for Aspergillus
Galactomannan positivity in blood/BAL
PCR positive in blood/BAL > 2
Cultures/PCR positive in sputum > 2

European Confederation of Medical Mycology



Confédération Européenne de Mycologie Médicale



Proven IA

Histopathological diagnosis
Or Culture/PCR from a **sterile** site

Probable IA

Clinical criteria



Radiology criteria



Microbiological criteria

Possible IA

Clinical criteria



Radiology criteria



Microbiological criteria (non-bronchosopic lavage)

Conséquences des nouveaux critère EORTC/MSG

Bursa Turkey

Bronchoscopy for suspected IPA
2004-2019

	Pre 2020	Post 2020
No IPA	22	22
Possible	0	53
Probable	194	141
Proven	9	9

Varsaw Poland

HM with positive GM
2017-2019
N=35

Table 4. Characteristics of pulmonary findings.

HRCT findings	% (n = 35)*
Nodules with halo	88.5 (31)
Nodules	37.1 (13)
<u>Wedge-shape or lobar consolidations</u>	<u>48.6 (17)</u>
Ground glass opacities	31.4 (11)
Cavity	–
Air crescents sign	–
Pleural effusion	34.3 (12)
Septal thickening	14.3 (5)
Enlarges lymph nodes	11.4 (4)

*each patient could have more than one type of lesion.

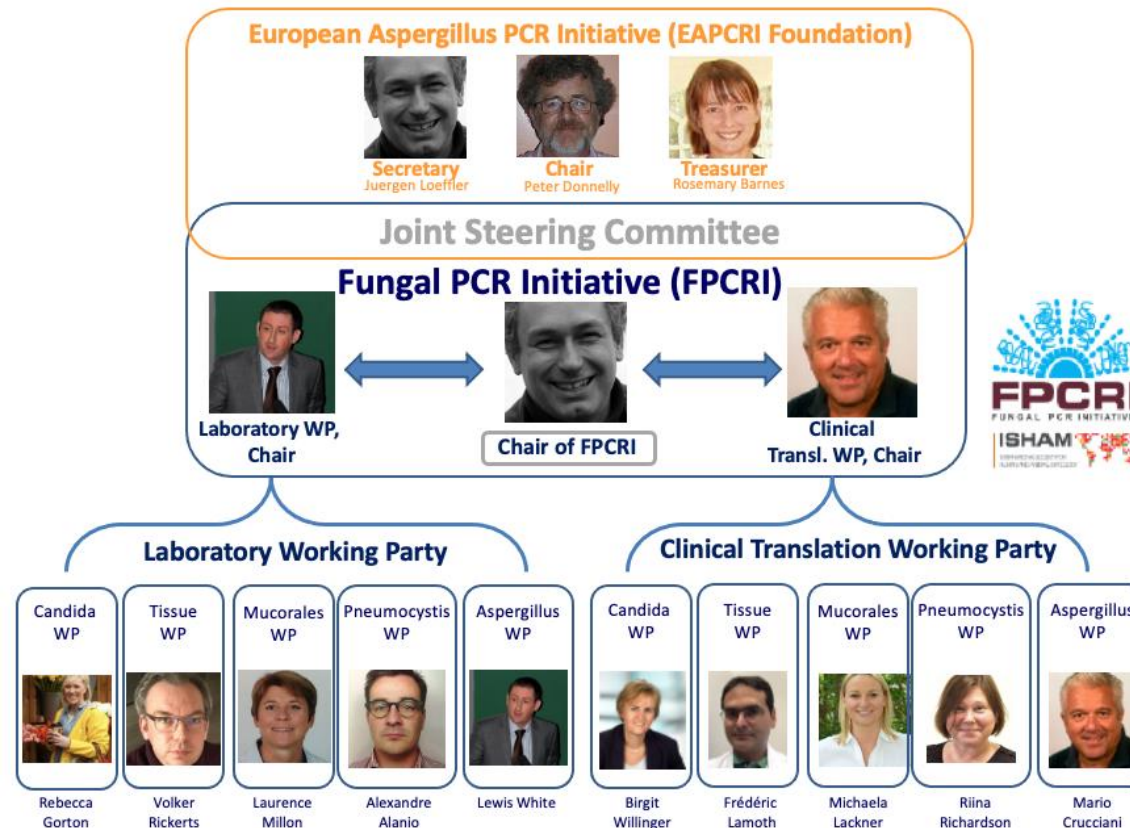
4 Greek centres

HM
2017-2019
N=93

	Pre 2020	Post 2020
No IPA		
Possible	24	25
Probable	9	8
Proven	0	0

Aspergillus PCR: One Step Closer to Standardization

P. Lewis White^{1,*}, Stéphane Bretagne², Lena Klingspor³, Willem J. G. Melchers⁴, Elaine McCulloch⁵, Bettina Schulz⁶, Niklas Finnstrom⁷, Carlo Mengoli⁸, Rosemary A. Barnes⁹, J. Peter Donnelly⁴, Juergen Loeffler¹⁰, on behalf of the European *Aspergillus* PCR Initiative



SOT & aspergillose

Etes-vous surpris(e) de la négativité du galactomannane dans le plasma?

A. Oui, c'est inhabituel

B. Non, cela arrive

C. NSP

D. Cette question est idiote, si vous demandez c'est qu'il ne faut pas être surpris

SOT & aspergillose

Etes-vous surpris(e) de la négativité du galactomannane dans le plasma?

A. Oui, c'est inhabituel

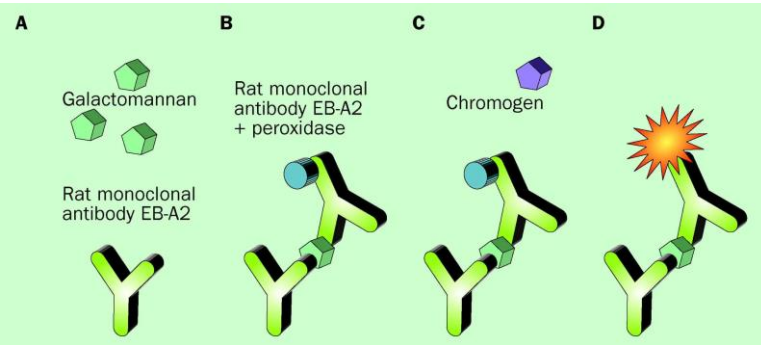
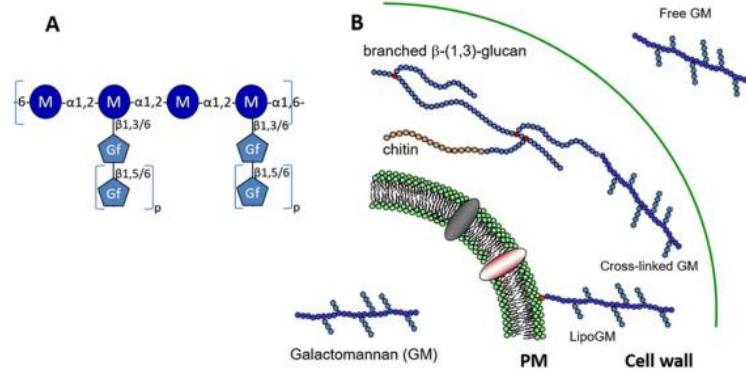
B. Non, cela arrive

C. NSP

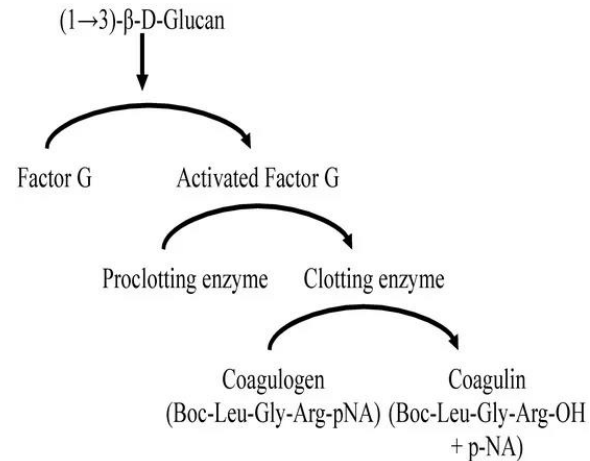
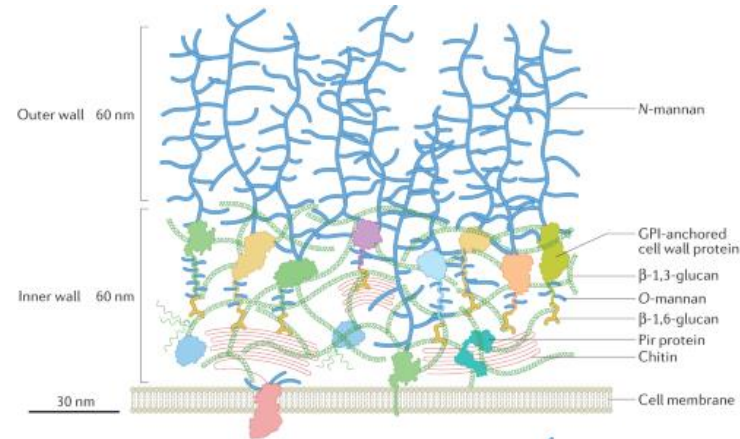
D. Cette question est idiote, si vous demandez c'est qu'il ne faut pas être surpris

Biomarqueurs diagnostiques de l'AI

Galactomannane



β D Glucane



PCR



Galactomannane dans le sang

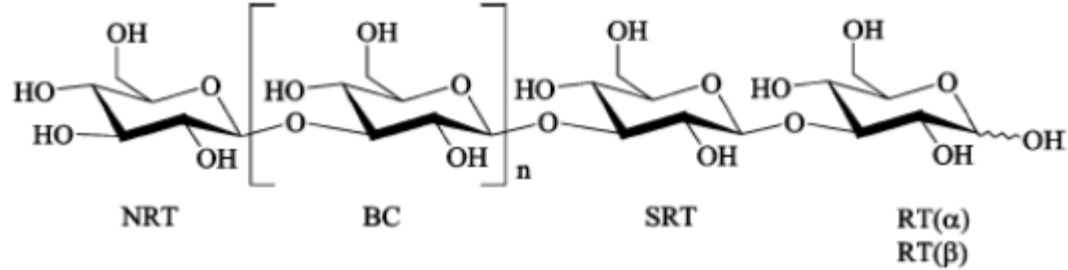
Réactivité croisée: *Histoplasma*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*

	Sensibilité (95% CI)	Spécificité (95% CI)
Global	71% (68-74)	89% (88-90)
Hémopathies malignes	70% (62-77)	92% (90-93)
Greffe de CSH	82% (70-90)	86% (83-88)
Transplantation d'organe	22% (3-60)	84% (78-88)

Galactomannane dans le LBA: SOT

Auteur	Journal-Année	Transplantation	N	Seuil	Sensibilité (95% CI)	Spécificité (95% CI)
Clancy C	JCM 2007	Toutes SOT	81	1	100%	90.8%
Husain S	Transplantation 2007	Poumon	116	1	60%	98%
Luong ML	CID 2011	Poumon	150	1	67% (38-88)	97% (92-99)
				0.5	93% (68-100)	89% (82-93)
Pasqualotto A	Transplantation 2010	Poumon	60	1	100%	80.8%
				0.5	100%	40.4%

Beta D glucane & aspergillose SOT: bof



Absent si: mucorales, *Cryptococcus* (LCR?)
Faux pos: mb cellulose, compresses chir, Ig IV, amoxiclav

Le kit importe peu Alanio A *et al.* Med Mycol 2021

Study	Type of transplantation	BDG testing method	BDG cut-off (pg/mL)	No. of total enrolled patients	No. of patients with invasive fungal disease (IC/IA)	Invasive fungal disease according to ^{a)}	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Akamatsu et al. (2007) [17]	Liver	Fungitec G test	40	180	7/5	EORTC/MSG 2002 criteria [26]	58	83	35	93
Alexander et al. (2010) [18]	Lung	Fungitell	60	73	6/6	EORTC/MSG 2008 criteria [9]	64	9	14	50
Levesque et al. (2015) [19]	Liver	Fungitell	146	52	4/0	EORTC/MSG 2008 criteria [9]	100	61	25	100
Mutschlechner et al. (2015) [20]	Various ^{b)}	Fungitell	100	135	0/23	EORTC/MSG 2008 criteria [9]	79.2	81.8	69.2	83.1
Levesque et al. (2017) [21]	Liver	Fungitell	80	271	11/7	EORTC/MSG 2008 criteria [9]	75	65	17	96

Chez le tx pulmonaire, BDG LBA n'apporte rien de plus à GM + culture Boutin CA *et al.* Transpl Infect Dis 2023

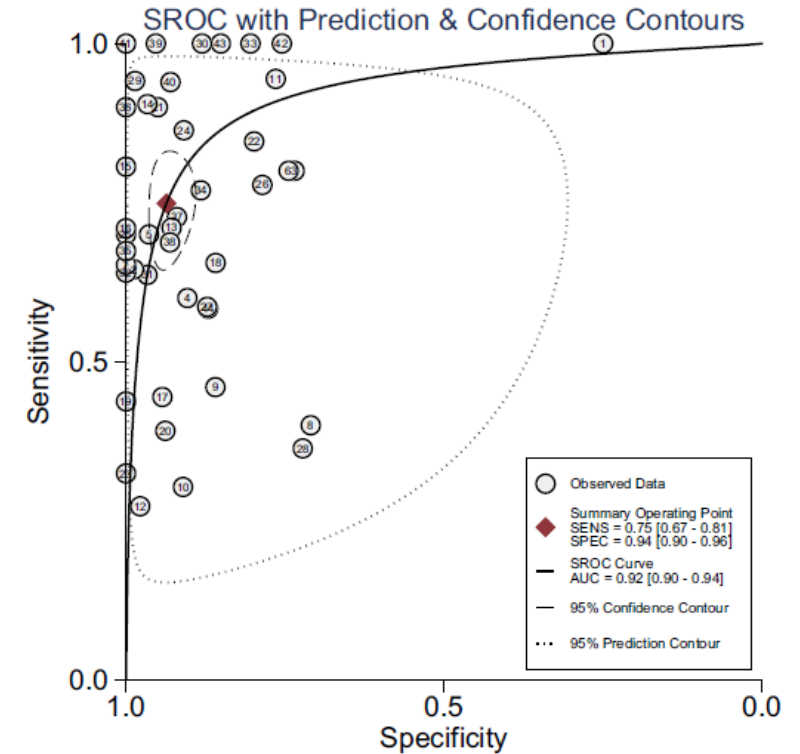
Rôle restant controversé: sensibilité assez proche de GM mais spécificité très inférieure

PCR *Aspergillus* dans sang/LBA

Sang

Index Test: interpretative criteria to define a test as positive	Effect (95% CI)	No. of studies	Mean prevalence (range)
1 Single PCR specimen	sensitivity: 79.2% (71.0% to 85.5%) specificity: 79.6% (69.9% to 86.6%)	27 studies	16.3% (2.5% to 57.1%)
≥ 2 PCR specimens	sensitivity: 59.6% (40.7% to 76.0%) specificity: 95.1% (87.0% to 98.2%)	9 studies	16.3% (2.5% to 57.1%)

LBA



	DOR (95% CI)	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Patients with HM and HSCT/SOT	33 (16–69)	0.89 (0.86–0.92)	0.68 (0.58–0.76)	0.94 (0.89–0.97)
Patients with COPD, solid tumor, prolonged use of corticosteroids, etc	88 (33–237)	0.96 (0.94–0.97)	0.88 (0.75–0.95)	0.92 (0.83–0.96)

Biomarqueurs diagnostiques de l'AI: BDG et GM

Pre-test probability		BDG / GM testing (serum)	Post-test probability	Comments
IA Prevalence	Clinical suspicion			
Hematologic cancer / Neutropenia / HSCT	Lung nodules with halo or air-crescent sign	High (++)	+++	IA highly probable
			+ to ++	IA suspicion remains high (sensitivity of the test not optimal)
Solid-organ transplantation	Aspecific lung nodules	Moderate (+)	+ to ++	IA possible, but possibly false positive result (limited specificity)
			+ / -	IA not excluded (low sensitivity in this setting)
Auto-immune diseases / Solid cancer / corticoid therapy	Aspecific lung infiltrate	Low (+/-)	+ / -	Test uninterpretable. Sensitivity and specificity are both low (or unknown) in this setting
			+ / -	

Situation clinique

Quel traitement antifongique de cette aspergillose pulmonaire invasive probable proposez-vous?

- A. Fluconazole
- B. Voriconazole
- C. Posaconazole
- D. Itraconazole
- E. Isavuconazole
- F. Amphotéricine B liposomale
- G. Caspofungine
- H. Voriconazole + Caspofungine

Situation clinique

Quel traitement antifongique de cette aspergillose pulmonaire invasive probable proposez-vous?

- A. Fluconazole
- B. Voriconazole
- C. Posaconazole
- D. Itraconazole
- E. Isavuconazole
- F. Amphotéricine B liposomale
- G. Caspofungine
- H. Voriconazole + Caspofungine

Les grands essais thérapeutiques de l'AI

Auteur	Journal	N	% hémato	Experimental	Standard	Primary EP	Exp	Ref	Types AI
Herbrecht R	NEJM 2002	277	84%	VCZ	AmBd	Réponse w12	52.8%	31.6%	Prov/Prob
Bowden R	CID 2002	174	75%	ABCD	AmBd	Réponse w12	52%	51%	Prov/Prob
Caillot D	Cancer 2007	30	100%	AmBL + Caspo	AmBL 10	Réponse EOT	67%	27%	Prov/Prob
Marr K	Ann Intern Med 2015	454	100%	VCZ+Anidula	VCZ+ placebo	Mortalité à w6	19,3%	27,5%	Poss/Prob/Prov
Maertens J	Lancet 2016	527	> 82%	IVCZ	VCZ	Mortalité à w6	19%	20%	Poss/Prob/Prov
Maertens J	Lancet 2021	575	? (> 90%)	PCZ	VCZ	Mortalité à w6	15%	21%	Poss/Prob/Prov

NB:

SOT: zéro essai contrôlé

VIH: zéro essai contrôlé

Traitement de l'AI en 1^{ère} ligne

IDSA 2016

VCZ (strong, high QoE)

Alternative
AmBL (Strong, moderate QoE)
IVCZ (strong, moderate QoE)

ESCMID/ECMM/ERS 2018

VCZ (strong, high QoE)
IVCZ (strong, high QoE)

Alternative
AmBL (moderate, moderate QoE)

ECIL 2016

VCZ (strong, high QoE)
IVCZ (strong, high QoE)

Alternative
AmBL (moderate, high QoE)
AmBLC (moderate, moderate QoE)

AST ID COP 2019

VCZ

Alternative
IVCZ
AmBL/ AmBLC

Situation clinique

Vous choisissez de traiter par voriconazole. Quelles mesures associées vous paraissent adaptées?

- A. Surveiller le pic de concentration plasmatique de VCZ
- B. Faire une IRM cérébrale
- C. Diminuer la ciclosporine
- D. Surveiller le bilan hépatique
- E. Surveiller la créatinine

Situation clinique

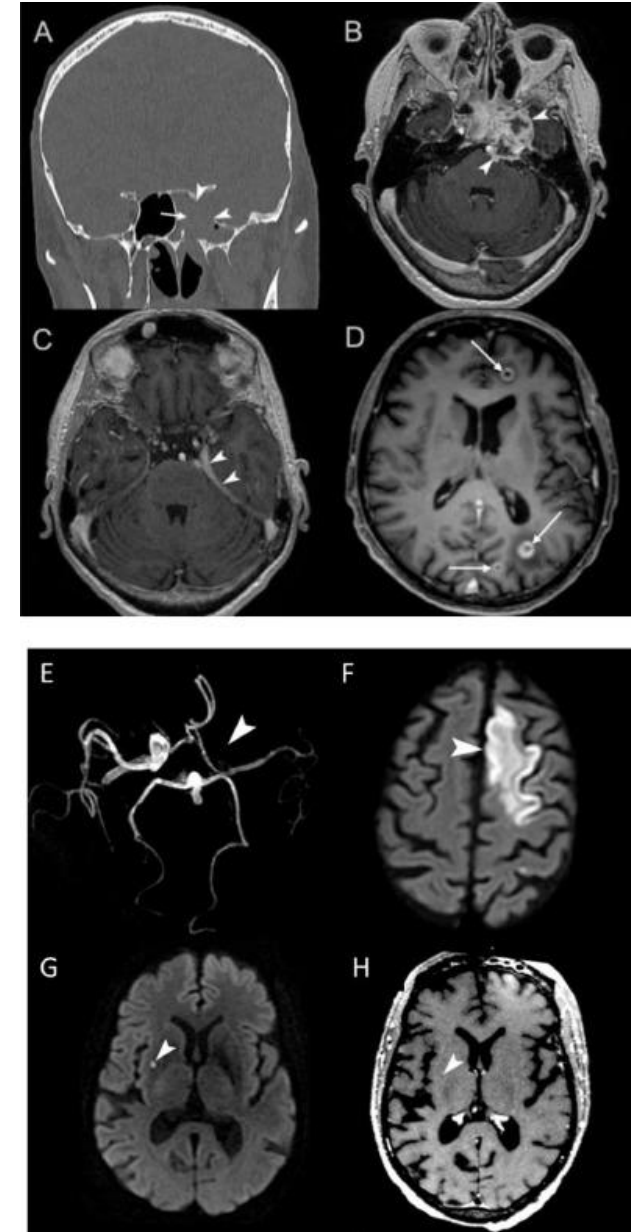
Vous choisissez de traiter par voriconazole. Quelles mesures associées vous paraissent adaptées?

- A. Surveiller le pic de concentration plasmatique de VCZ
- B. Faire une IRM cérébrale
- C. Diminuer la ciclosporine
- D. Surveiller le bilan hépatique
- E. Surveiller la créatinine

IRM cérébrale pour tout le monde?

Série française, 119 AI cérébrales
Examen neurologique normal: **12%**

Pas de recommandation officielle
Souvent: TDM sinus & IRM cérébrale



Situation clinique

Après 3 jours de voriconazole, votre patient est apyrétique mais vous demande pourquoi quelqu'un a-t-il repeint les murs de sa chambre en rose

- A. Vous faites une IRM cérébrale si pas déjà faite
- B. Vous allez demander au cadre de santé ce que c'est que cette histoire de peinture
- C. Vous mesurez la résiduelle de voriconazole
- D. Vous arrêtez le voriconazole
- E. Vous ne changez rien

Situation clinique

Après 3 jours de voriconazole, votre patient est apyrétique mais vous demande pourquoi quelqu'un a-t-il repeint les murs de sa chambre en rose

- A. Vous faites une IRM cérébrale si pas déjà faite
- B. Vous allez demander au cadre de santé ce que c'est que cette histoire de peinture
- C. Vous mesurez la résiduelle de voriconazole
- D. Vous arrêtez le voriconazole
- E. Vous ne changez rien

Surveillance du patient sous voriconazole

Neurotoxicité

Hallucinations
Confusion, agitation
Neuropathie périph

Ophtalmotoxicité

Photopsies/flashs 19%
Photophobie 2%
Dyschromatopsies 1%

Hépatotoxicité

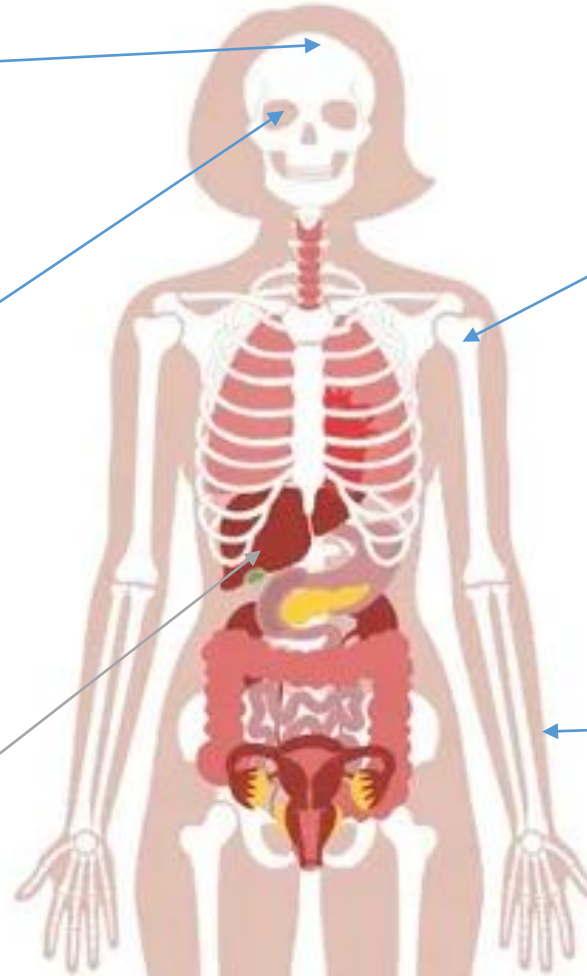
Cytolyse > cholestase

Fluoroses osseuses

Périostéites

Toxicité cutanée

Photodermatoses
Carcinomes cutanés



Surveillance des taux plasmatiques des azolés

	FCZ	ITCZ	VCZ	PCZ	IVCZ
PK variable	○	○	○	○	○
Index thérapeutique étroit	N	○	○	?	?
Recommandé par	N	○ ESCMID/IDSA	○ ESCMID/IDSA	IDSA/ESCMID	N
Pour efficacité	N	○	○	○	?
Pour tolérance	N	○	○	?	?
Objectif traitement	NA	1-4 HPLC	1-5.5	> 1	?
Objectif prophylaxie	NA	0.5-4 HPLC	1-5	> 0.7	?

VCZ: les taux plasmatiques ne prédisent pas la tox hépatique chez les caucasiens
prédisent la tox neurologique

Situation clinique

Vous continuez courageusement le voriconazole à 300 mg/12h. A J6, vous faites réaliser une résiduelle de voriconazole qui retrouve une concentration plasmatique à 0.12 mg/l. Que proposez-vous?

- A. Majorer le VCZ à 500 mg/12h
- B. Refaire la résiduelle
- C. Vérifier l'ordonnance
- D. Demander une étude pharmacogénomique
- E. Passer à la forme IV

Situation clinique

Vous continuez courageusement le voriconazole à 300 mg/12h. A J6, vous faites réaliser une résiduelle de voriconazole qui retrouve une concentration plasmatique à 0.12 mg/l. Que proposez-vous?

- A. Majorer le VCZ à 500 mg/12h
- B. Refaire la résiduelle
- C. Vérifier l'ordonnance
- D. Demander une étude pharmacogénomique
- E. Passer à la forme IV

Pharmacogénétique du voriconazole

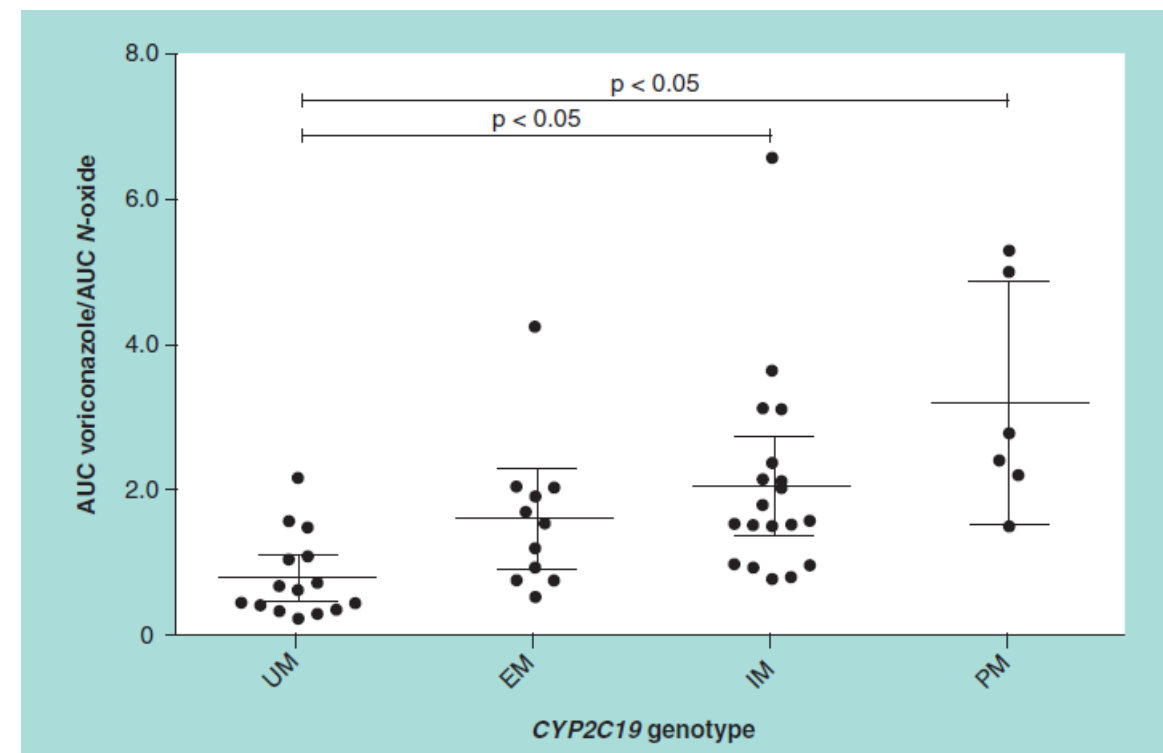
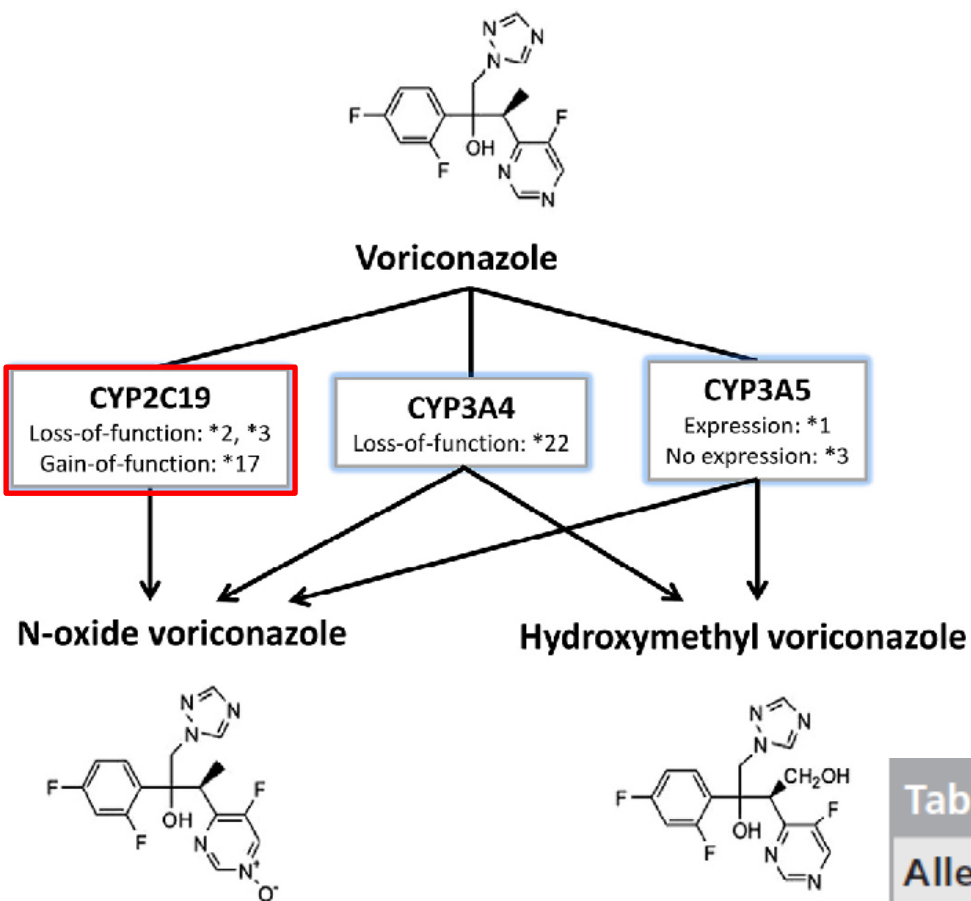


Table 1. Most important variant alleles of *CYP2C19*.

Allele	Effect on protein	Effect on activity	Variant allele frequency		
			Europeans	Asians	Africans
*2	Splicing defect	No activity	0.15	0.30	0.17
*3	Stop codon	No activity	0.004	0.05	0.004
*4	Initiation codon	No activity	0.006	0.004	Unknown
*17	Increased transcription	Increased activity	0.18–0.22	0.01–0.4	0.17–0.18

Situation clinique

Vous traitez le patient par isavuconazole. Quand prévoyez-vous un scanner de contrôle?

- A. 1 semaine
- B. 2 semaines
- C. 4 semaines
- D. 6 semaines
- E. NSP

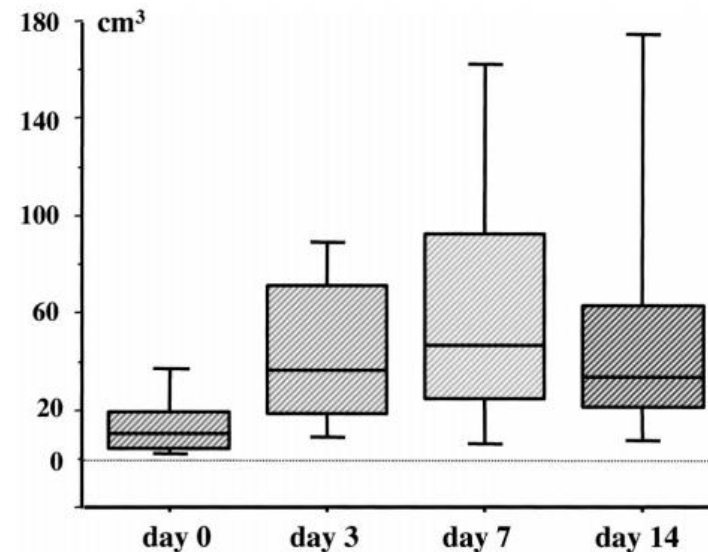
Situation clinique

Vous traitez le patient par isavuconazole. Quand prévoyez-vous un scanner de contrôle?

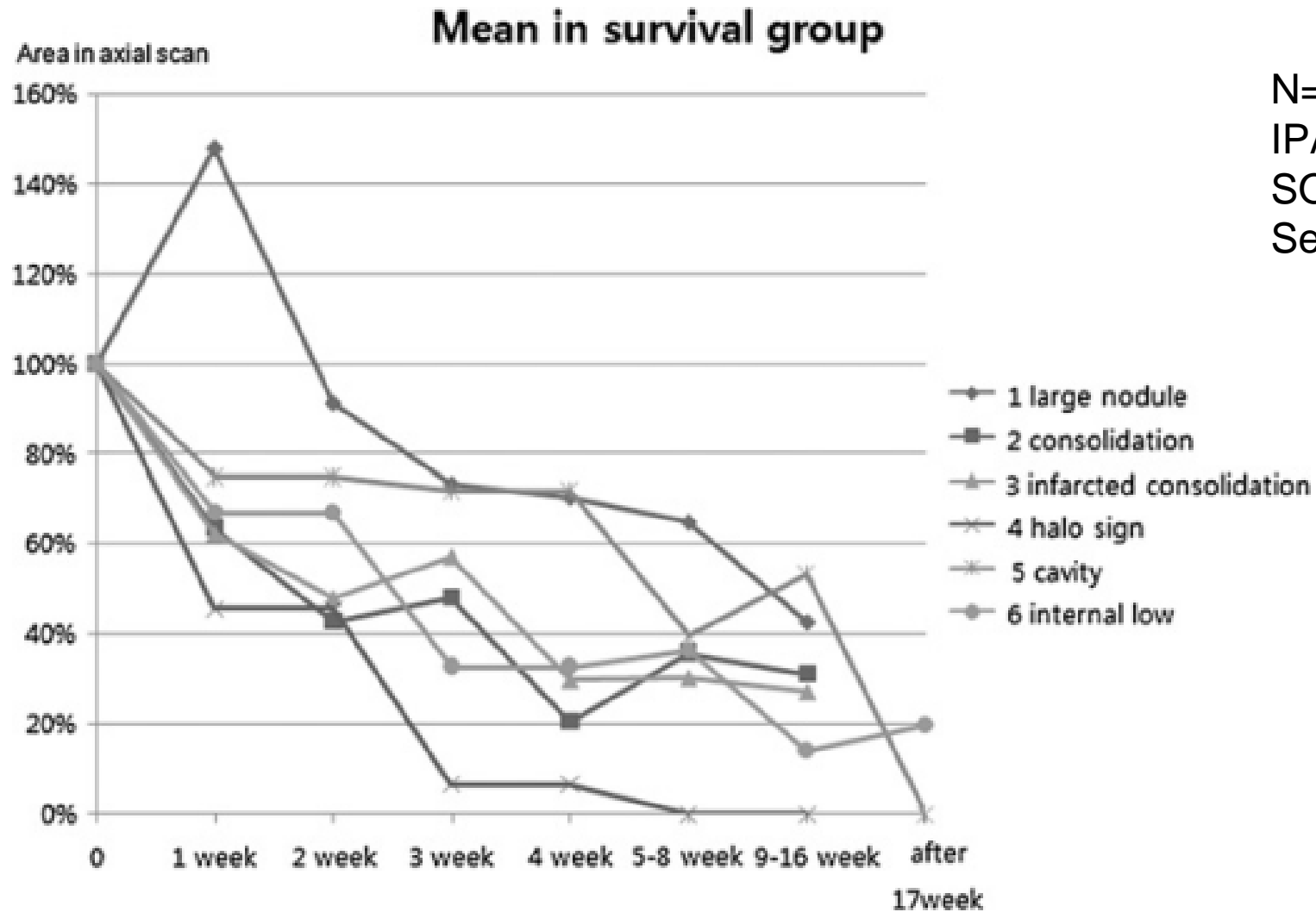
- A. 1 semaine
- B. 2 semaines
- C. 4 semaines
- D. 6 semaines
- E. NSP

Attention aux scanners trop précoces

	Day 0		Day 3		Day 7		Day 14	
	No. of Patients/ Total	%	No. of Patients/ Total	%	No. of Patients/ Total	%	No. of Patients/ Total	%
Time after IPA diagnosis, days								
Median	0		3		7		14	
Range	0-0		2-5		6-10		11-19	
No. of CT scans performed	24		13		18		16	
Patients with typical thoracic CT halo sign	24/24	100	8/13	68	4/18	22	3/16	19
Patients with low- or nonspecific thoracic CT images	none		4/13	31	9/18	50	3/16	18
Patients with typical thoracic CT air-crescent signs	none		1/11	8	5/18	28	10/16	63
Calculated volume of aspergillary lesions, cm ³								
Median	11		37		47		34	
Range	0.1-57		9-119		4-167		2-202	



Attention aux scanners trop précoces



N=46
IPA, proven/probable
SOT
Seoul

A J42, la TDM thoracique est la suivante



Succès	<i>Réponse complète</i>
	<i>Réponse partielle</i>
Echec	<i>Réponse stable</i>
	<i>Progression</i>
	<i>Décès</i>

			Clinique	Radiologie	Mycologie/Histo
Succès	<i>Réponse complète</i>	Survie	Résolution des symptômes	Résolution radiologique (ou cicatrice)	Négativation mycologique (si possible)
		Survie	Amélioration des symptômes	↓ > 25% du Ø	Négativation mycologique si possible
	<i>Réponse partielle</i>				
Echec	<i>Réponse stable</i>				
	<i>Progression</i>				
	<i>Décès</i>				

			Clinique	Radiologie	Mycologie/Histo
Succès	<i>Réponse complète</i>	Survie	Résolution des symptômes	Résolution radiologique (ou cicatrice)	Négativon mycologique (si possible)
		Survie	Amélioration des symptômes	↓ > 25% du Ø	Négativon mycologique si possible
	<i>Réponse partielle</i>	Survie	Résolution des symptômes	↓ 0-25%	
		Survie		↓ 0-25%	Négativon mycol & histo
		Survie	Stable ou amélioration minime	↓ 0-25%	
Echec	<i>Réponse stable</i>	Survie	Stable ou amélioration minime		Mycol ou histo restant +
	<i>Progression</i>				
	<i>Décès</i>				

			Clinique	Radiologie	Mycologie/Histo
Succès	<i>Réponse complète</i>	Survie	Résolution des symptômes	Résolution radiologique (ou cicatrice)	Négativon mycologique (si possible)
		Survie	Amélioration des symptômes	↓ > 25% du Ø	Négativon mycologique si possible
	<i>Réponse partielle</i>	Survie	Résolution des symptômes	↓ 0-25%	
		Survie		↓ 0-25%	Négativon mycol & histo
		Survie	Stable ou amélioration minime	↓ 0-25%	
Echec	<i>Réponse stable</i>	Survie	Stable ou amélioration minime		Mycol ou histo restant +
	<i>Progression</i>	Survie	Aggravation	Aggravation / nouvelles lésions	
		Survie	Aggravation		Mycol ou histo restant +
	<i>Décès</i>	Décès			

Nouvelle fibroscopie pour API progressive

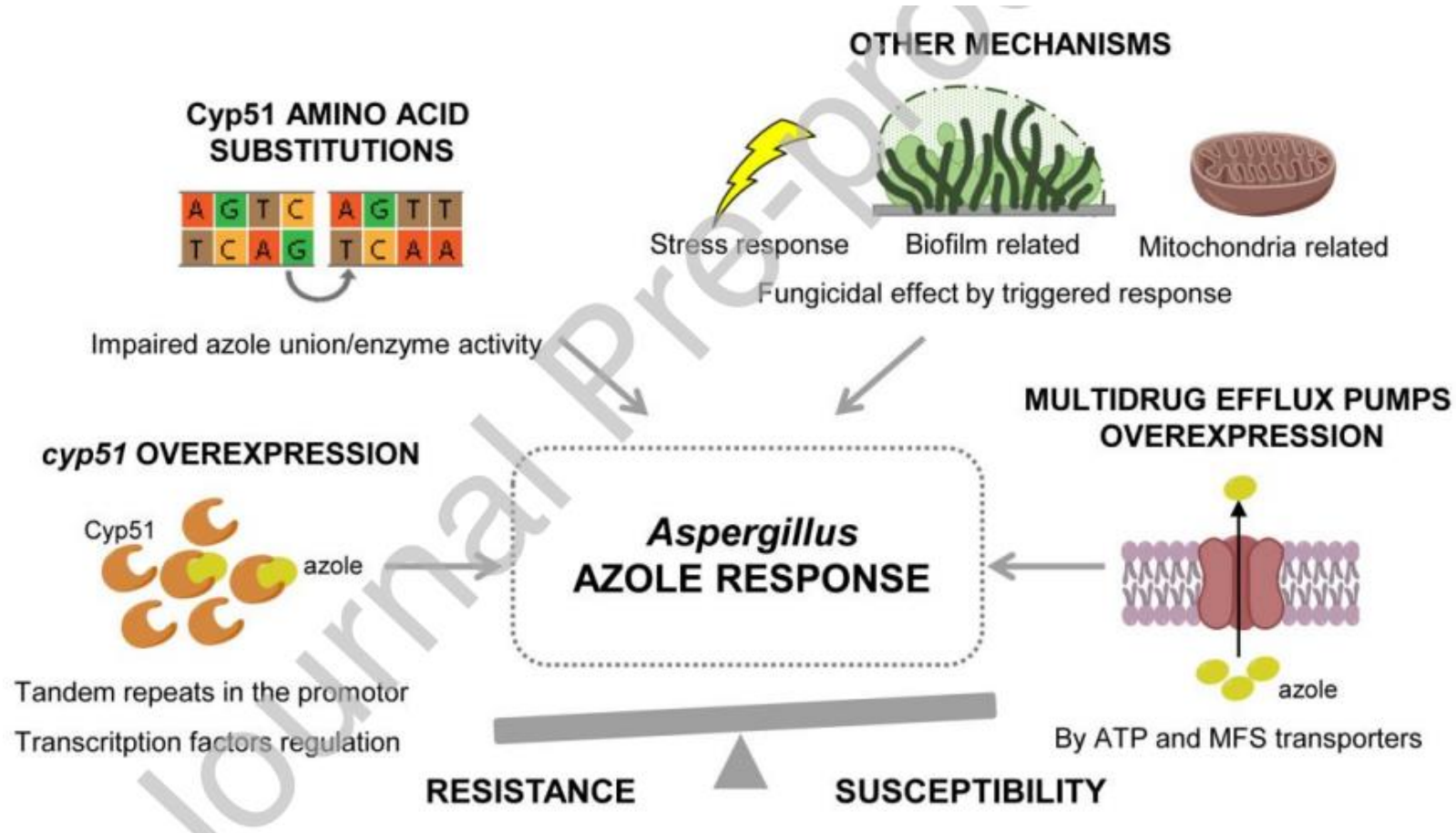
- LBA: *Aspergillus calidoustus*
- Antifongogramme:

Molécule	CMI	Clin breakpoint for <i>A. fumigatus</i>
Itraconazole	8 mg/l	≤ 1 mg/l
Voriconazole	4 mg/l	≤ 1 mg/l (CLSI 0.5)
Posaconazole	8 mg/l	≤ 0.125 mg/l
Caspofungine	0.5 mg/l	?
Amphotéricine B	1 mg/l	≤ 1 mg/l

Résistance d'*Aspergillus* aux azolés: naturelle

Section		Ampho B	5FC	ITCZ	VCZ	PCZ	IVCZ	Caspo	Anidula	Mica
<i>Fumigati</i>	<i>A. fumigatus</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>A. lentulus</i>	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
<i>Flavi</i>	<i>A. flavus</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>A. oryzae</i>	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Terrei</i>	<i>A. terreus</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>A. niveus</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Nidulantes</i>	<i>A. nidulans</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
	<i>A. versicolor</i>	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Usti</i>	<i>A. ustus</i>	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
	<i>A. calidoustus</i>	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
<i>Nigri</i>	<i>A. niger</i>	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
	<i>A. tubigenensis</i>	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green

Résistance d'*Aspergillus* aux azolés: acquise



En **France**: pour l'instant rare (1.7% des souches d'AI)

Plutôt décrit dans les aspergilloses **chroniques** traitées de manière prolongée

Rôle important des antifongiques utilisés comme **pesticides** Verweij P *et al.* Lancet Infect Dis 2009

Impacte la survie? Lestrade P *et al.* CID 2019

Traitement des aspergilloses invasives réfractaires

	IDSA	ECIL	ESCMID
First line curative treatment: a switch of antifungal class is necessary in case of breakthrough infection	Voriconazole Isavuconazole or Liposomal amphotericin B	Voriconazole or isavuconazole Liposomal amphotericin B	Voriconazole or isavuconazole Liposomal amphotericin B
Refractory or progressive invasive aspergillosis	Indication of an individualized approach Therapeutic drug monitoring, switch of antifungal class (liposomal amphotericin B, caspofungin or combination therapy), tapering of immunosuppression, surgery		
Intolerance to therapy	Switch of antifungal class or use of an alternative azole with a nonoverlapping side-effect profile		

Situation clinique

Quelle est la durée minimale de traitement de cette API?

- A. 2 semaines
- B. 4 semaines
- C. 6 semaines
- D. 8 semaines
- E. 12 semaines

Situation clinique

Quelle est la durée minimale de traitement de cette API?

- A. 2 semaines
- B. 4 semaines
- C. 6 semaines
- D. 8 semaines
- E. 12 semaines

Quand arrêter les antifongiques?

Terrain



Clinique



Imagerie



Microbiologie



Si possible
Et si positif initialement

Suivre le galactomannane si positif initialement

Intérêt du PET-scanner?

OPTIFIL

« Optimisation du suivi de l'aspergillose pulmonaire invasive à l'aide du TEP/TDM »

Résumé

La principale infection invasive à filamenteux

La présentation radio-clinique dépend du terrain (neutropénie?)

Le galactomannane est utile dans de situations bien précises (sérum du neutropénique, LBA du transplanté)

Ne pas faire de TDM de contrôle trop tôt

Molécules préférées: voriconazole et isavuconazole

La résistance aux azolés reste rare en France

Atelier No 3

Situation clinique

Vous êtes appelé(e) pour avis quant à une fièvre chez un patient de 60 ans hospitalisé en hématologie.

ATCD: NASH, dyslipidémie, HTA

Diagnostic 4 mois auparavant d'une LAM FLT3 mutée, hyperleucocytaire au diagnostic, sans syndrome tumoral.

Induction par 3 + 7 + midostaurin compliquée de neutropénie fébrile sans documentation microbiologique, traitée par pip/taz

Actuellement hospitalisé pour consolidation 1 par cytarabine HD.

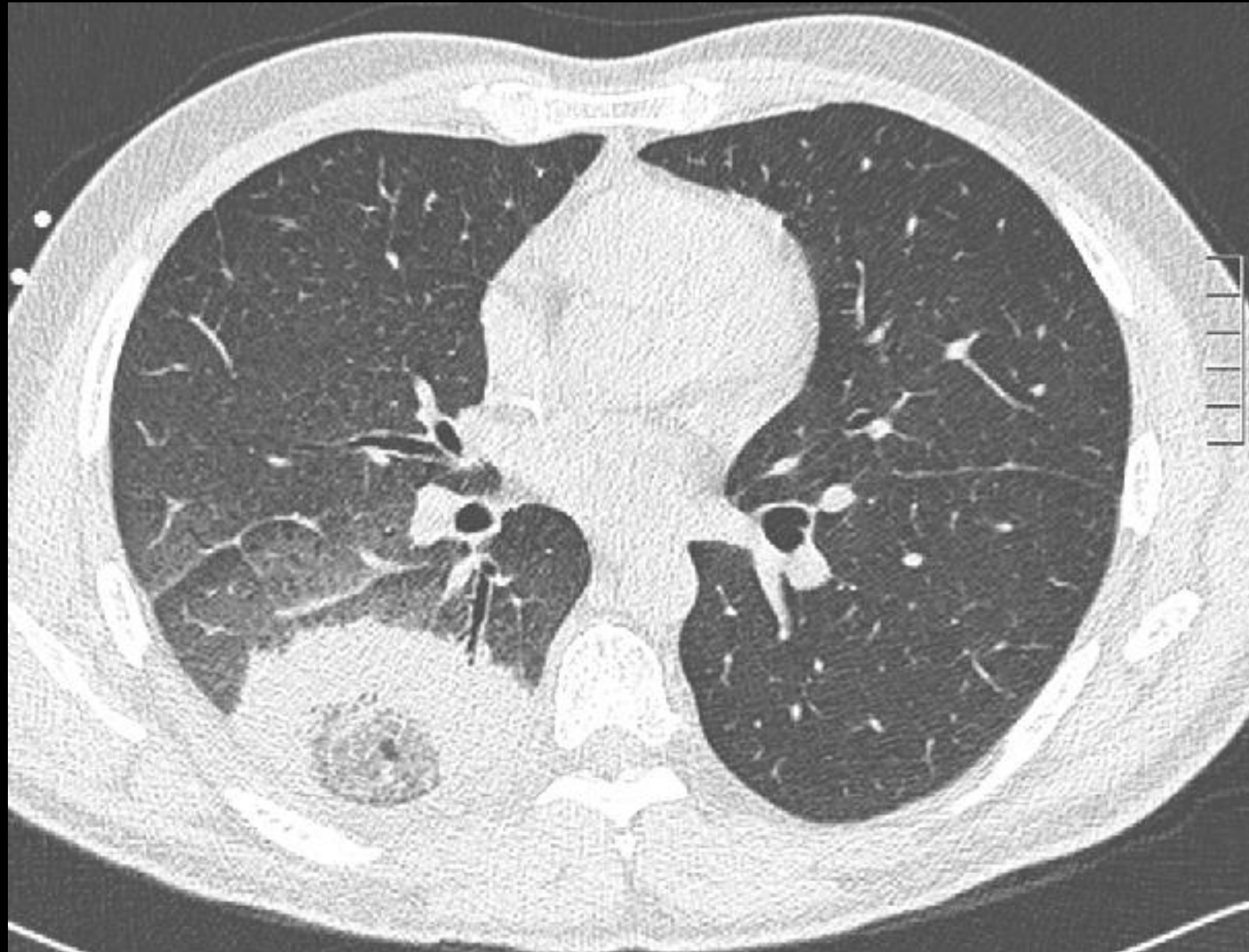
Prophylaxies: voriconazole 200 mg x 2/j, aciclovir

Est depuis 8 jours sous pipéracilline/tazobactam et depuis 5 jours vancomycine

Cliniquement: fébrile à 38.6°C, hémodynamique normale. Douleur basi thoracique droite.

Biologie: PNN 50, Hb 9.5, plaquettes 56000. Créatinine et bilan hépatique normaux.

TDM thoracique



Situation clinique

A ce stade, vous demandez:

- A. Hémocultures
- B. Beta D glucane sang
- C. Galactomannane sang
- D. PCR Mucorales sang
- E. PCR *Aspergillus* sang

Situation clinique

A ce stade, vous demandez:

- A. Hémocultures
- B. Beta D glucane sang
- C. Galactomannane sang
- D. PCR Mucorales sang
- E. PCR *Aspergillus* sang

PCR mucorales sang

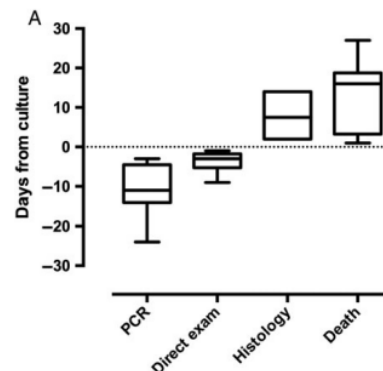
PCR quantitative, *Rhizopus/Mucor*, *Lichtheimia*, *Rhizomucor*

- Rétrospective 10 mucormycoses prouvées, 70% hématologie
- Détection 3 à 68 jours avant confirmation diagnostique
- 9 PCR sang +/-10

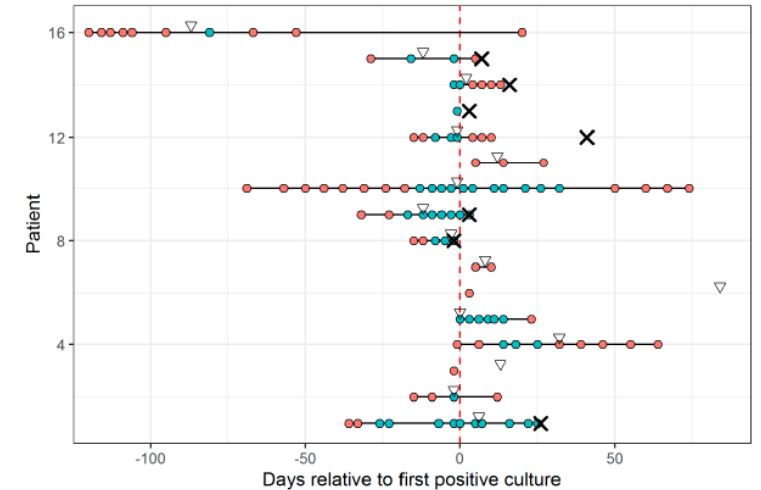
- Rétrospectif multicentrique
- 44 mucormycoses prouvées/prob
- Détection 9 jours en moyenne (0-28) avant confirmation diagnostique
- 36 PCR sang +/-44

Prospectif, N=232, suspicion d'IFI à filamenteux, 27 mucormycoses (pr/pr)
 Détection 4 jours en médiane avant confirmation myco/histo

		95% CI
Sensitivity	85.2%	66.3%–95.8%
Specificity	89.8%	84.8%–93.5%
Positive predictive value	52.3%	36.7%–67.5%
Negative predictive value	97.9%	94.6%–99.4%
Positive likelihood ratio	8.3	5.4–12.8
Negative likelihood ratio	.17	.07–.41



Rétrospectif
 Détection 8 jours en médiane (1.75-16.25) avant confirmation diagnostique
 Sur 16 mucormycoses prouvées/probables, Se 75%



PCR mucorales LBA

N=86, 100% hématologie

LBA pour infiltrats pulmonaires, 2 mucormycozes prouvées, 2 IMI possibles

Measure	% (95% CI ^a) of samples PCR/HRMA positive only	% (95% CI) of samples PCR/HRMA and RQ PCR positive
Sensitivity	100 (19.29–100.00)	100 (19.29–100)
Specificity	93 (85.69–97.04)	98 (92.73–99.69)
PPV	22 (3.47–59.94)	50 (8.30–91.7)
NPV	100 (95.94–100)	100 (96.15–100)
Positive likelihood ratio	13.86 (6.79–28.29)	48.5 (12.3–191.16)
Negative likelihood ratio	0 (NA)	0 (NA)

N=337, 2013-2017, 100% hématologie

LBA pour infiltrats pulmonaires, 5 mucormycozes pr/pr, 26 API pr/pr

Sensibilité 100%

Spécificité 97%

Mais série française de 114 mucormycozes pulmonaires: 46/96 PCR LBA +

Situation clinique

Votre interne regarde le dossier et s'étonne qu'il n'ait pas été réalisé de screening bihebdomadaire par galactomannane sérique. Vous répondez:

- A. C'est en effet problématique
- B. C'est à cause de la piperacilline/tazobactam que le patient reçoit
- C. Sous posaconazole prophylactique, la sensibilité du GM décroît
- D. Le serveur de résultats est sans doute en panne

Situation clinique

Votre interne regarde le dossier et s'étonne qu'il n'ait pas été réalisé de screening bihebdomadaire par galactomannane sérique. Vous répondez:

- A. C'est en effet problématique
- B. C'est à cause de la piperacilline/tazobactam que le patient reçoit
- C. **Sous posaconazole prophylactique, la sensibilité du GM décroît**
- D. Le serveur de résultats est sans doute en panne

	Number of patients ^a (and samples) for GM ODIs of:			
	<0.5	0.5-1.0	1.1-1.5	>1.5
Piperacillin/tazobactam	53 (384)	4 (10)	0	0
No piperacillin/tazobactam	62 (1581)	12 (18)	4 (4)	2 (3)

Screening GM chez les patient sous prophylaxie anti filamenteux

L'incidence des l'AI est faible dans ces cas: probabilité pré test diminue nettement

Madrid: 262 patients d'hématologie sous PCZ prophylactique et screening GM sanguin

Test Result	No. (%) ^a	% ^b
GM all negative ^c	188	71.7
GM nonevaluable—antifungal therapy ^d	39	14.9
Oral intolerance and/or diarrhea	5 (12.8)	1.9
Toxicity	4 (10.3)	1.5
<i>Candida</i> spp infection	5 (12.8)	1.9
Persistent fever and negative GM	17 (43.6)	6.5
Persistent fever and positive GM	8 (20.5)	3
GM true positive—breakthrough IA ^e	5	1.9
GM false positive ^f	30	11.4
Diagnostic for clinical suspicion of IFD	4 (13.3)	1.5
Screening of asymptomatic patients	26 (86.7)	9.9

Evaluable episodes ^a , No.	217	
GM test results ^b		
True positive, No. (%)	5 (2.3)	
True negative, No. (%)	182 (83.9)	
False positive, No. (%)	30 (13.8)	
False negative	. . .	
Sensitivity, %	100 ^c	70 ^d
Specificity, %	85.5 ^c	90 ^d
Scenario 1: GM screening of all cases ^e		
Negative predictive value, %	100 ^c	99.4 ^d
Positive predictive value, %	11.8 ^c	11.9 ^d
Scenario 2: Diagnosis of IFD suspicion only ^f		
Negative predictive value, %	100 ^c	70.6 ^d
Positive predictive value, %	89.6 ^c	89.7 ^d

LETTER TO THE EDITOR

Serum galactomannan surveillance may be safely withdrawn from antifungal management of hematology patients on effective antimold prophylaxis: a pilot single-center study

Situation clinique

La PCR Mucorales dans le sang est positive. Galactomannane et PCR *Aspergillus* dans le sang sont négatifs. Il s'agit d'une mucormycose:

- A. Possible
- B. Probable
- C. Prouvée
- D. NSP
- E. On ne peut pas dire, il n'y a pas de critères consensuels

Situation clinique

La PCR Mucorales dans le sang est positive. Galactomannane et PCR *Aspergillus* dans le sang sont négatifs. Il s'agit d'une mucormycose:

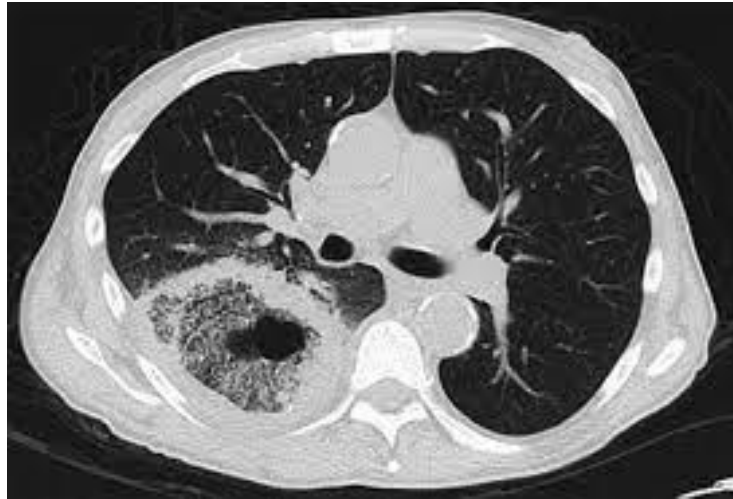
- A. Possible
- B. Probable
- C. Prouvée
- D. NSP
- E. On ne peut pas dire, il n'y a pas de critères consensuels

La PCR mucorales ne fait pas (encore) partie des critères EORTC/MSG

Mucormycoses: entités cliniques

Hématologie (neutropénie/HSCT)

Pneumonies lobaires/nodulaires



Diabète (DKA)

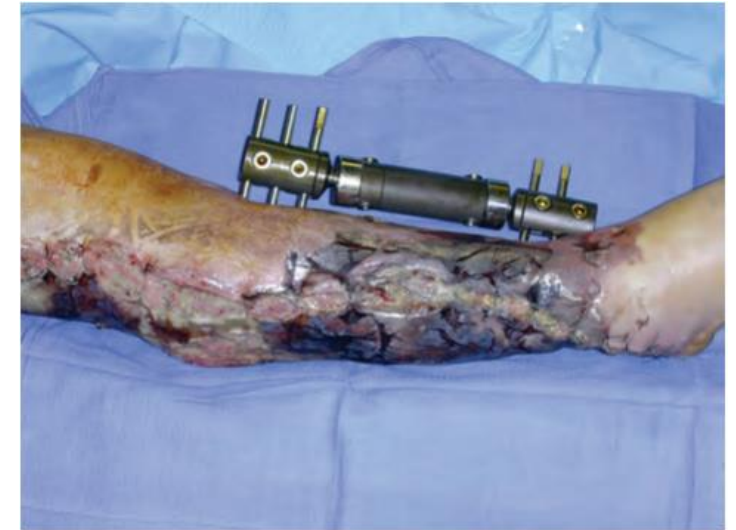
Sinusite nécrosante



Trauma

(AVP, brûlures, catastrophes naturelles, guerres...)

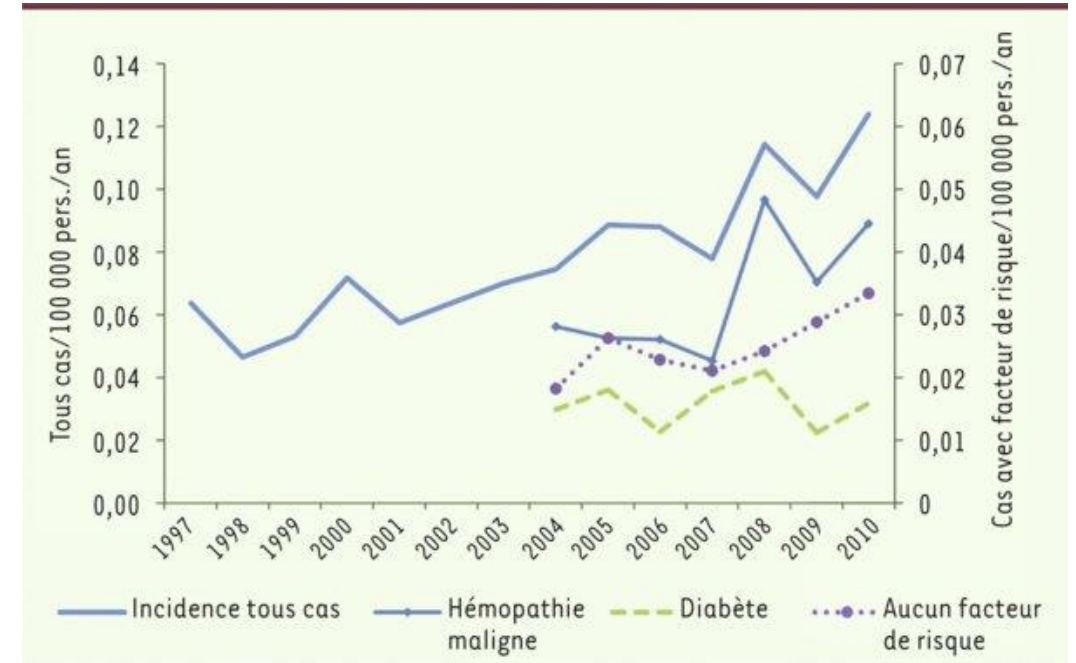
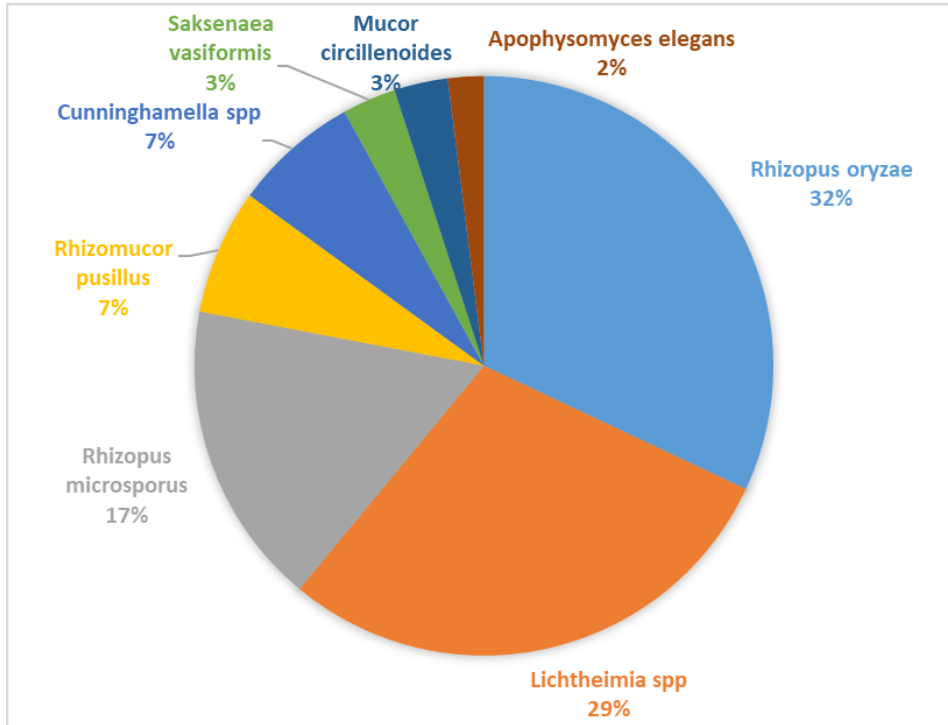
Dermohypodermite nécrosante



Formes disséminées

Epidémiologie des mucormycoses en France

France, 2005-2007, 101 cas



No.(%) of Patients With Each Underlying Factor

	Hematological Malignancy (n = 50)	Diabetes Mellitus (n = 23)	Trauma (n = 18)	SOT (n = 3)	Other (n = 7)
Lung	22 (44)	3 (13)	0	1	2
Rhinocerebral	6 (12)	16 (70)	1 (6)	0	2
Cutaneous	4 (8)	0	15 (83)	0	1
Disseminated	13 (26)	2 (9)	1 (6)	1	1
Other	5 (10)	2 (9)	1 (6)	1	1

Pourquoi l'acidocétose diabétique?

Dysfonction de l'immunité innée

Diminution chimiotaxie PNN

Diminution prod ROS

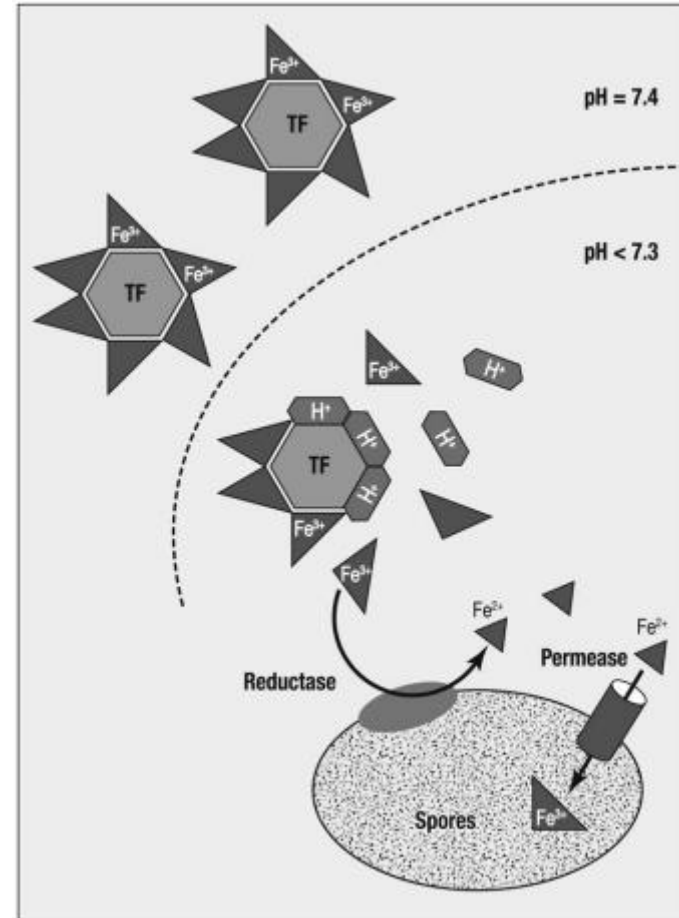
Diminution migration transcapillaire

Observé dans des modèles murins Sheldon W J Exp Med 1959

BAL macrophages from diabetic mice: reduced ability to inhibit spore germination and to attach to *Rhizopus* hyphae Waldorf J Clin Invest 1984

BAL macrophages incubated with serum samples from diabetic rats/DM patients were less able to inhibit spore germination Jorens IAI 1995

Fer et pH



Situation clinique

Quelle proportion des mucormycoses pulmonaires se manifeste par un signe du halo inversé au scanner?

- A. 10%
- B. 20%
- C. 30%
- D. 50%
- E. 80%

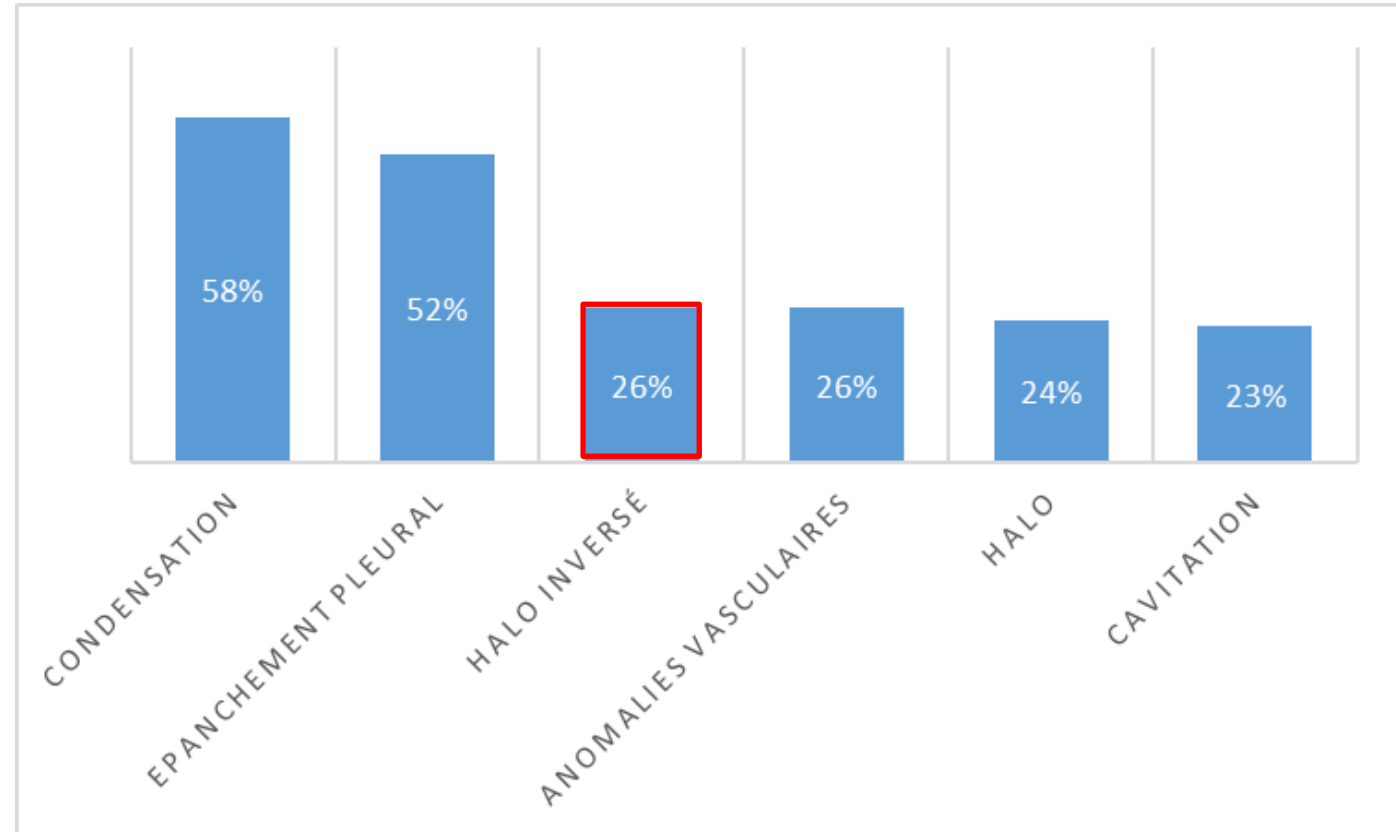
Situation clinique

Quelle proportion des mucormycoses pulmonaires se manifeste par un signe du halo inversé au scanner?

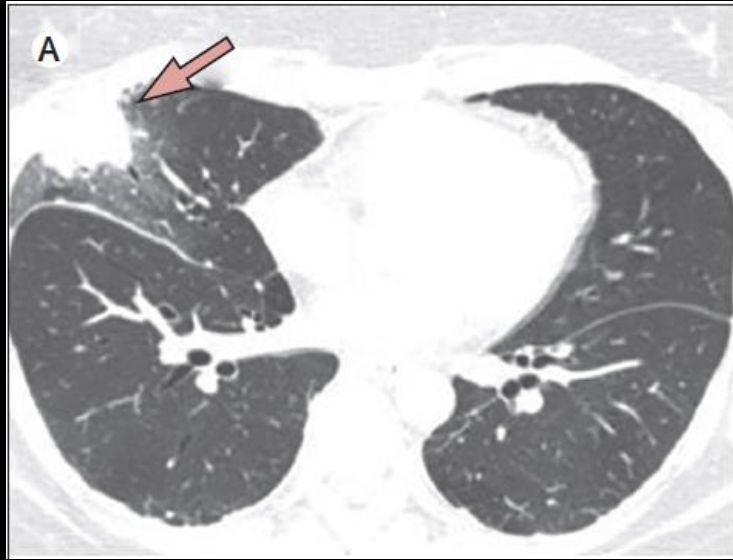
- A. 10%
- B. 20%
- C. 30%
- D. 50%
- E. 80%

Série française, n=114

Sous groupe hémopathie: halo inversé 40%

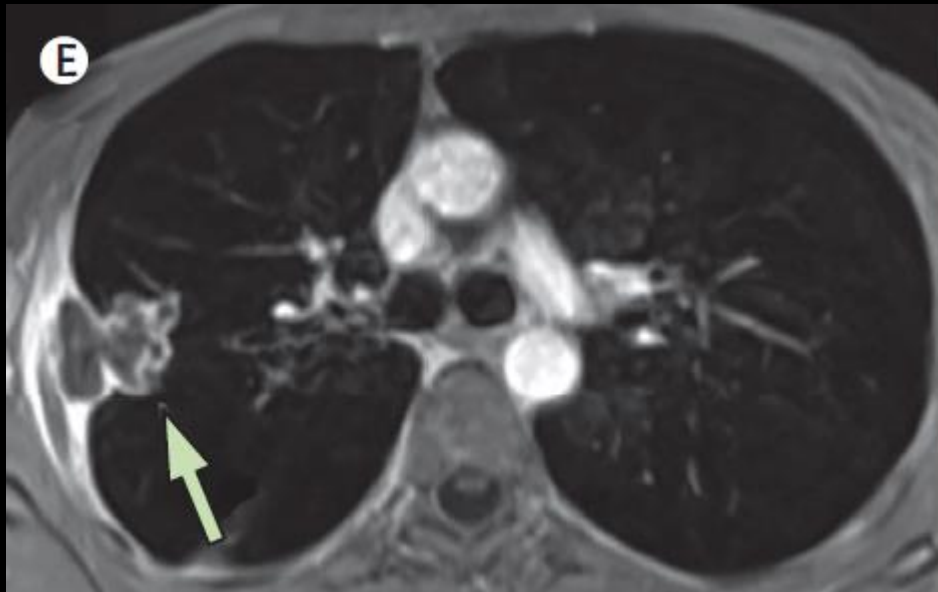


Imagerie des mucormycoses pulmonaires



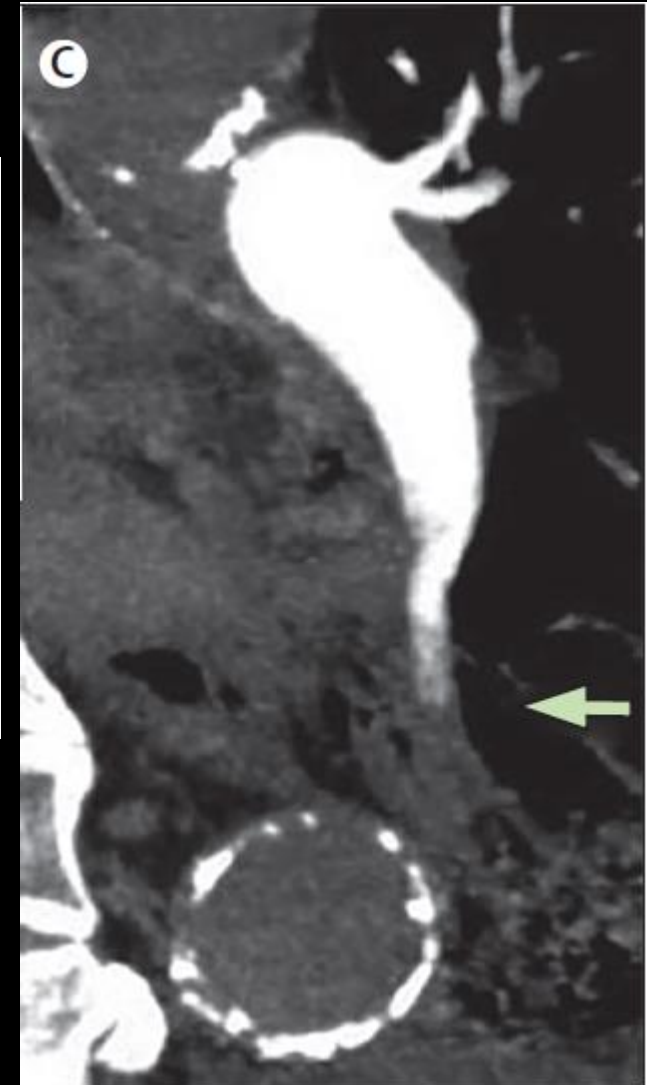
Halo rare

Reverse halo: 20-50%



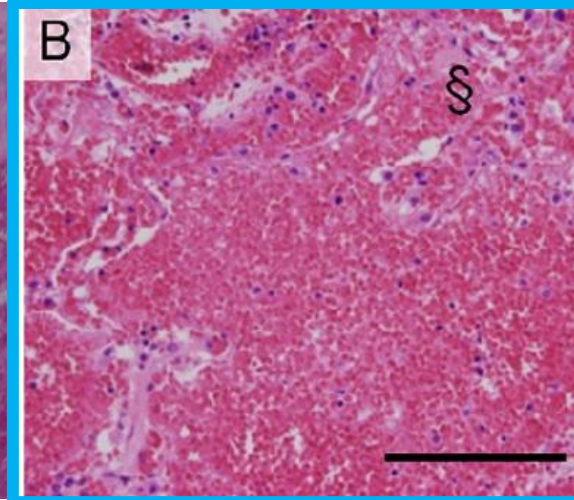
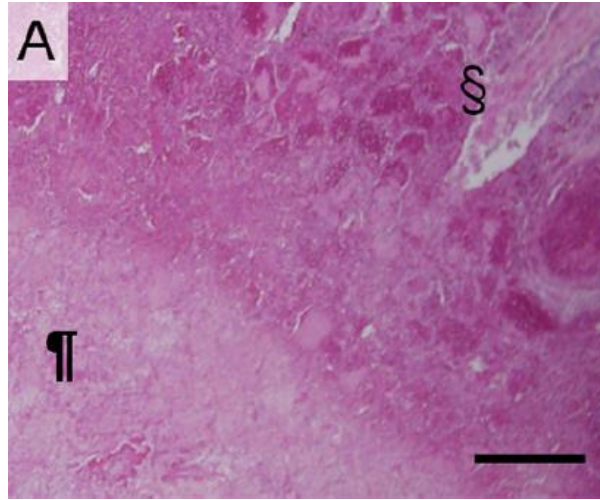
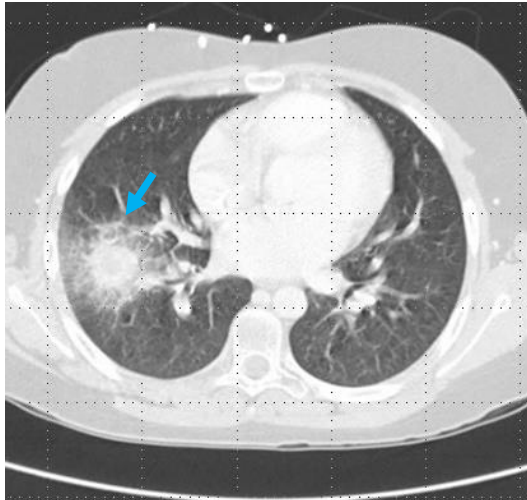
Hypodense area sign

Vascular occlusion sign

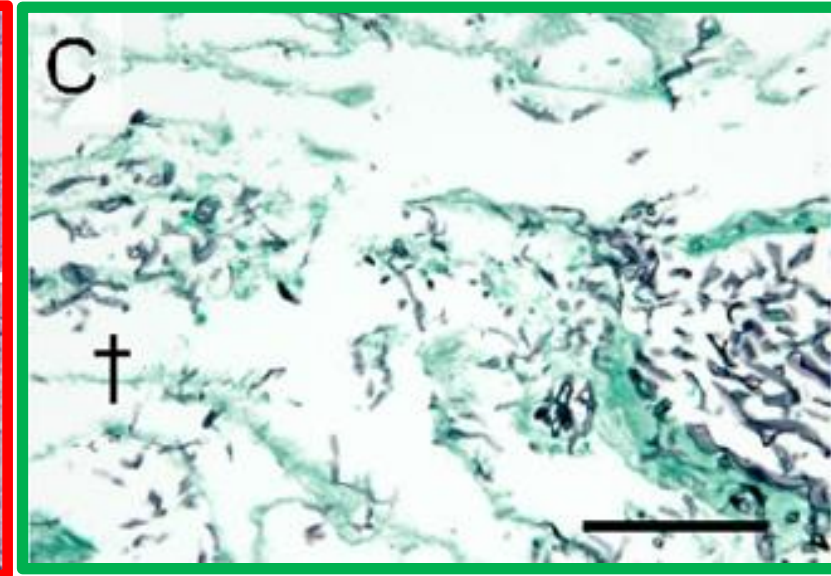
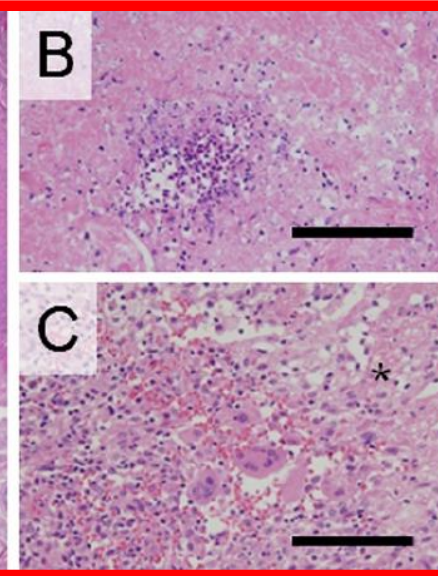
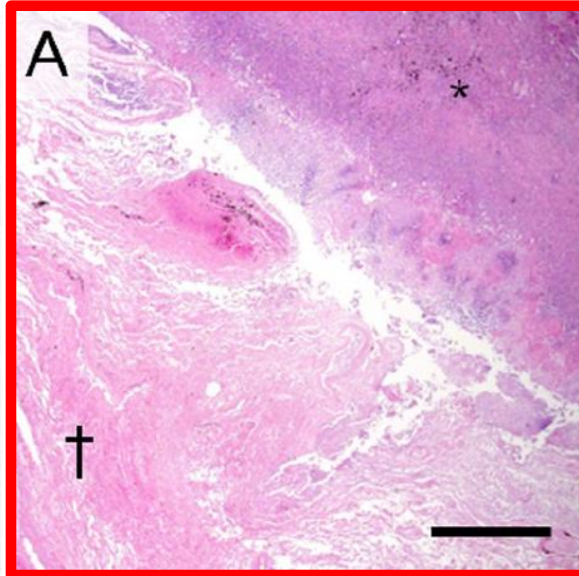
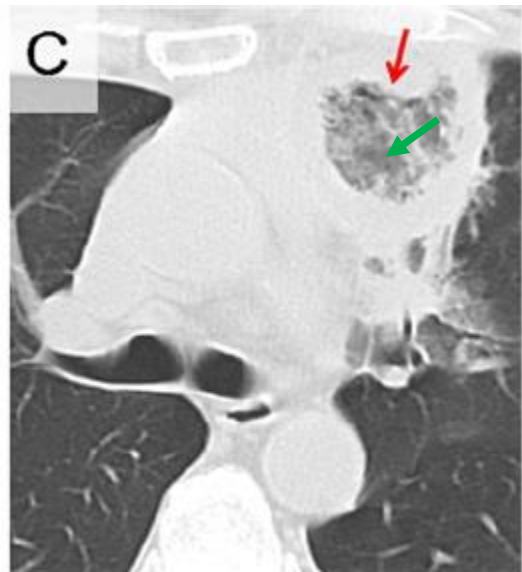


Halo vs halo inversé

HS



RHS



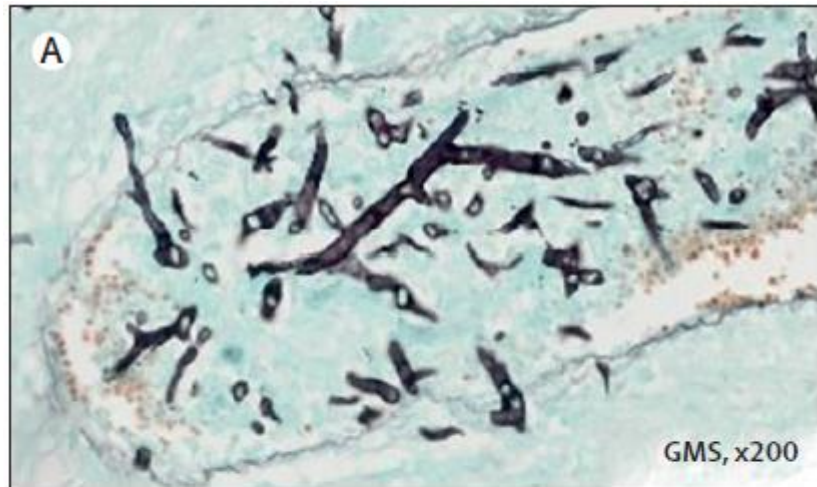
TDM thoracique: AI vs mucormyose

Immunosuppression or Host Type	Invasive Fungal Disease	Timing of Computed Tomography Findings		
		At Diagnosis	At 1 Week	At ≥2 Weeks
Hematologic cancer (neutropenic)	Invasive pulmonary aspergillosis	Nodules with/without halo sign	Nodules	Air crescent sign, cavitation
	Pulmonary mucormycosis	Nodules with/without halo sign; reversed halo sign	Hypodense sign; multiple nodules	Pleural effusions; cavitation Cavitation
Other ^a	Invasive pulmonary aspergillosis and pulmonary mucormycosis	Consolidation Masses, nodules, bronchial wall thickening associated with tree-in-bud nodules	Hypodense sign	Cavitation

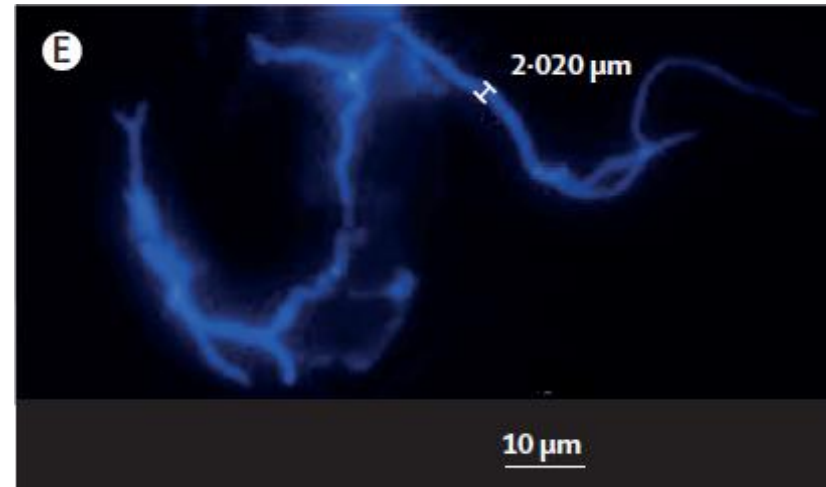
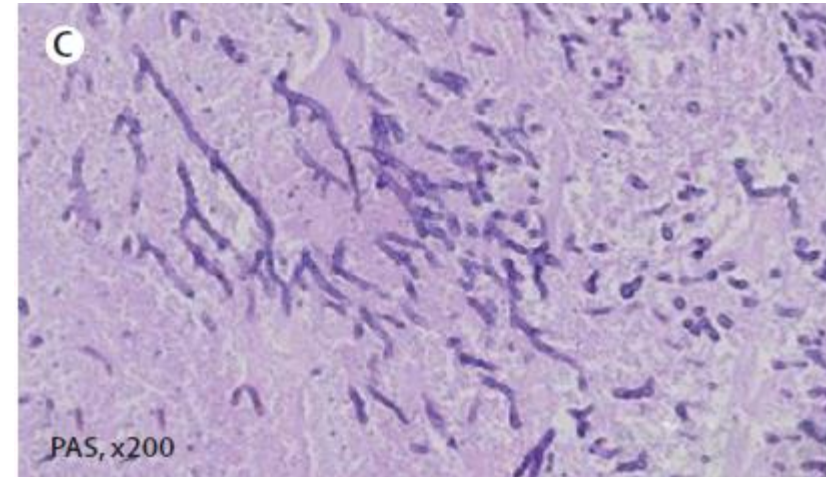
^aOther includes solid organ transplant recipients, patients under intensive care, and patients with diabetes.

Mycologie/histologie: *Aspergillus* vs mucorales

Mucorales



Aspergillus



Situation clinique

La culture des expectorations est positive à *Lichtheimia*. Il s'agit donc d'une mucormycose pulmonaire probable. Le patient ne présente pas de manifestation clinique extra pulmonaire. Quel bilan d'extension réalisez-vous?

- A. Aucun à titre systématique
- B. Echocardiographie
- C. TDM thoraco abdomino pelvienne
- D. TEP scanner
- E. IRM encéphalique

Situation clinique

La culture des expectorations est positive à *Lichtheimia*. Il s'agit donc d'une mucormycose pulmonaire probable. Le patient ne présente pas de manifestation clinique extra pulmonaire. Quel bilan d'extension réalisez-vous?

- A. Aucun à titre systématique
- B. Echocardiographie
- C. TDM thoraco abdomino pelvienne
- D. TEP scanner
- E. IRM encéphalique

Situation clinique

Quel est votre traitement de première intention?

- A. Garder le voriconazole
- B. Posaconazole
- C. Amphotéricine B liposomale
- D. Amphotéricine B deoxycholate
- E. Isavuconazole

Situation clinique

Quel est votre traitement de première intention?

- A. Garder le voriconazole
- B. Posaconazole
- C. Amphotéricine B liposomale
- D. Amphotéricine B deoxycholate
- E. Isavuconazole

Traitement des mucormycoses

Réduire l'immunodépression (si possible)

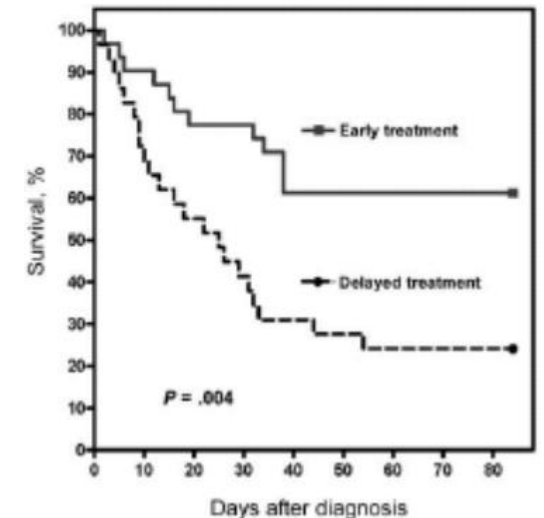
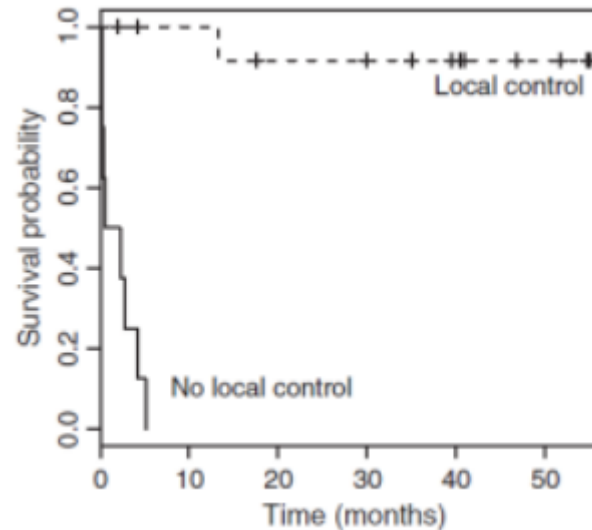
Résoudre la neutropénie
(GM-CSF)
Réduire les
immunosuppresseurs

Chirurgie (si possible)

Surtout formes rhino orbito
cérébrales

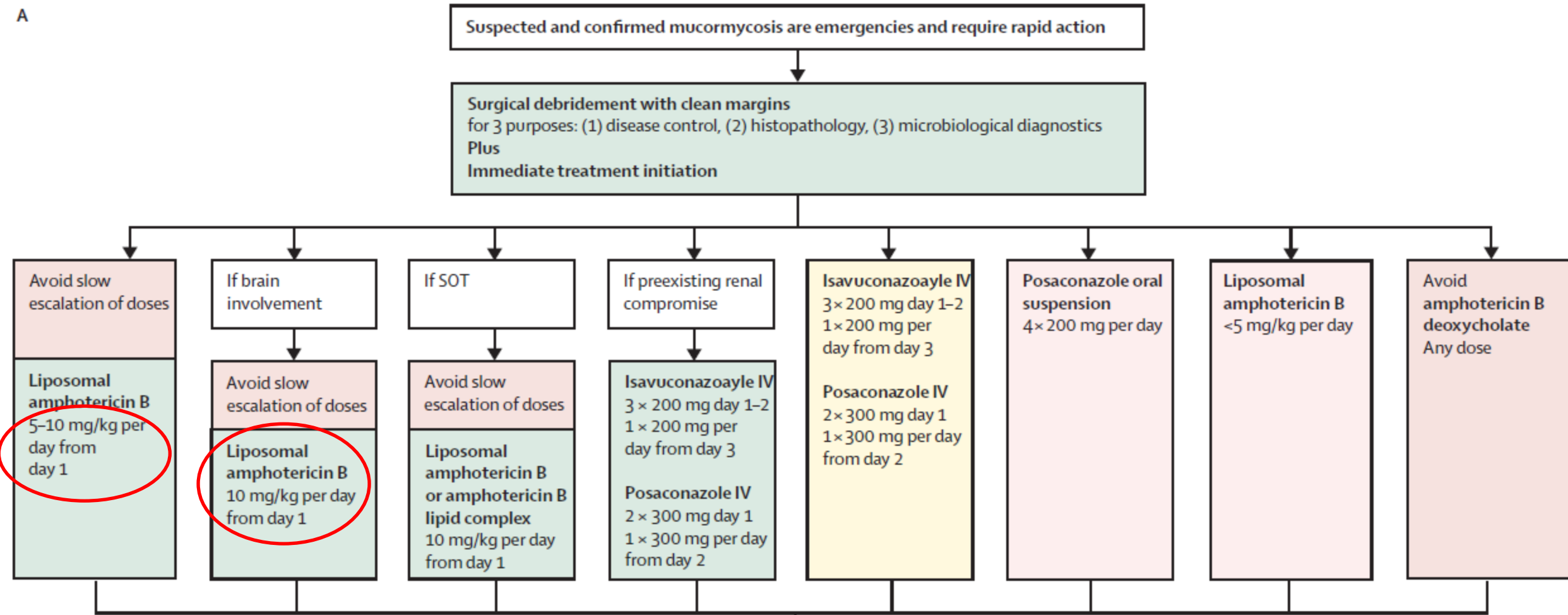
Antifongiques

Dès la suspicion
diagnostique!



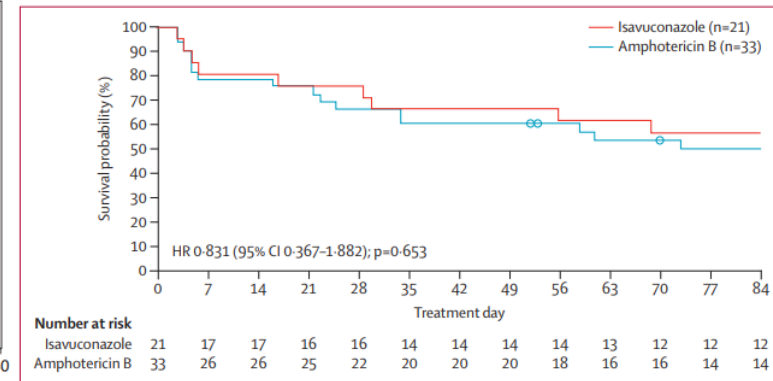
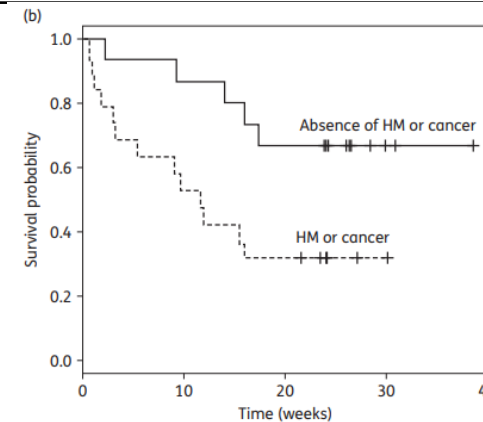
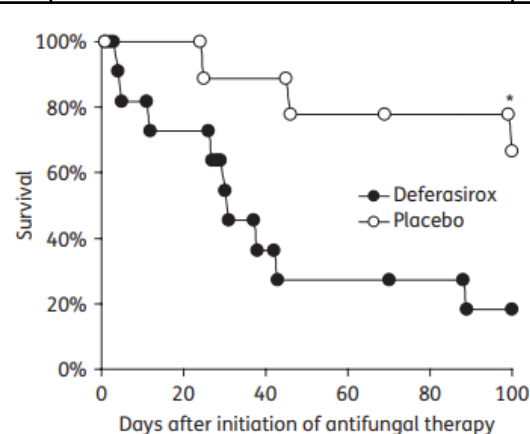
Traitement des mucormycoses

A



Mucormycoses: essais thérapeutiques

	DEFEAT	AMBIZYGO	VITAL
Type d'étude	RCT	Etude pilote à un bras	Cas-témoin
N patients	20	40	37
Diabétiques isolément	20%	18%	11%
Neutropéniques	25%	33%	27%
Bras expérimental	AmBL + deferasirox	AmBL 10 mg/kg/j	Isavuconazole
Bras comparateur	AmBL + placebo	Aucun	AmBL (contrôles historiques)
Primary endpoint	Réponse at EOT	Réponse à W4/EOT	Réponse (comité indé.)
Réponse expérimental	27%	36%	11%
Réponse comparateur	33%	NA	



Situation clinique

Quels éléments pour le suivi sous traitement?

- A. Suivre la PCR Mucorales sang
- B. Suivre la PCR expectorations
- C. TEP scanner
- D. Scanner thoracique hebdomadaire
- E. Scanner thoracique pas avant 3 semaines

Situation clinique

Quels éléments pour le suivi sous traitement?

- A. Suivre la PCR Mucorales sang
- B. Suivre la PCR expectorations
- C. TEP scanner
- D. Scanner thoracique hebdomadaire
- E. Scanner thoracique pas avant 3 semaines

Intérêt pronostique de la PCR mucorales

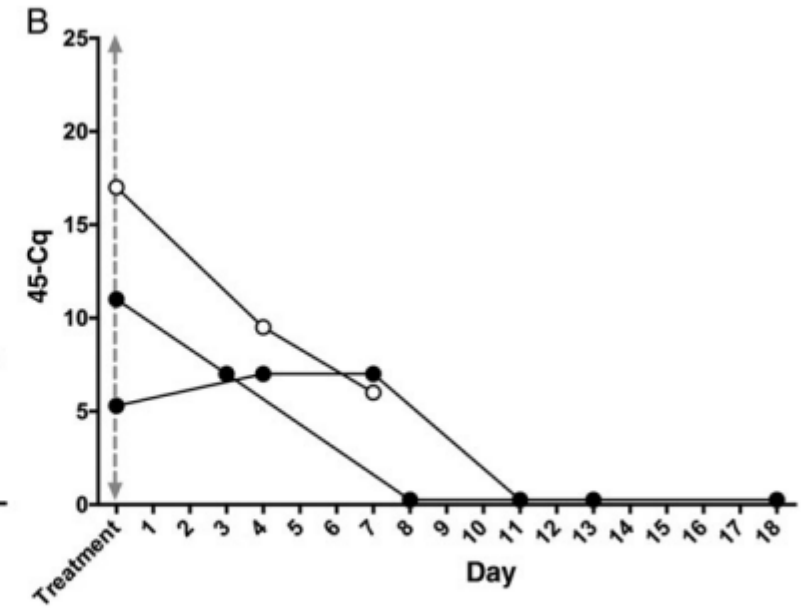
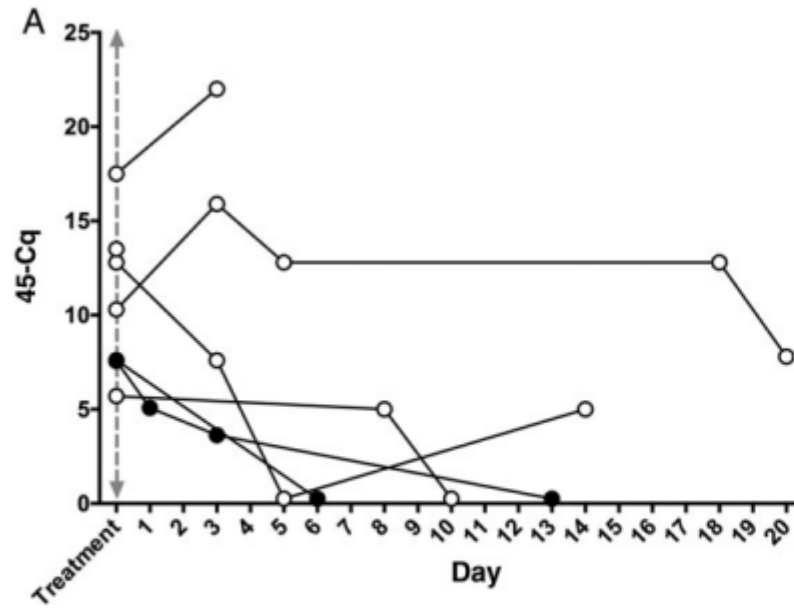
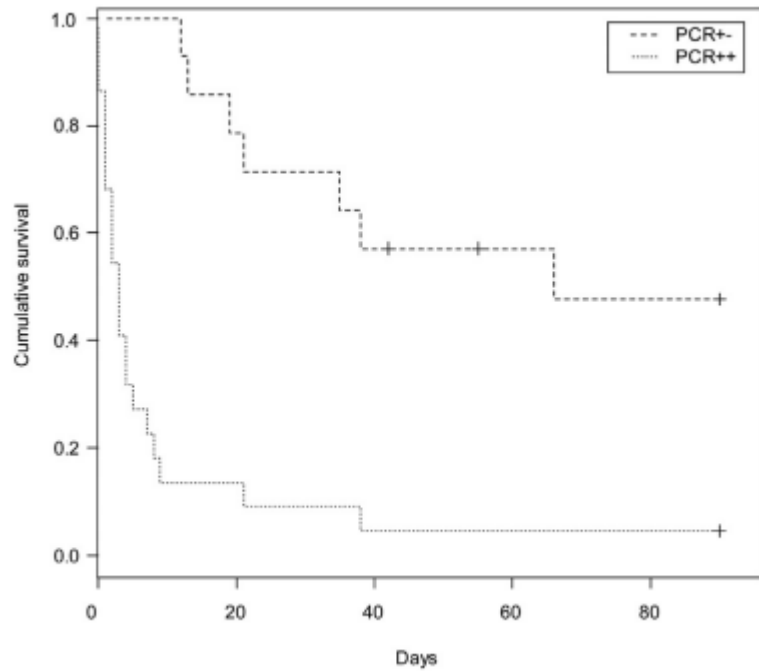
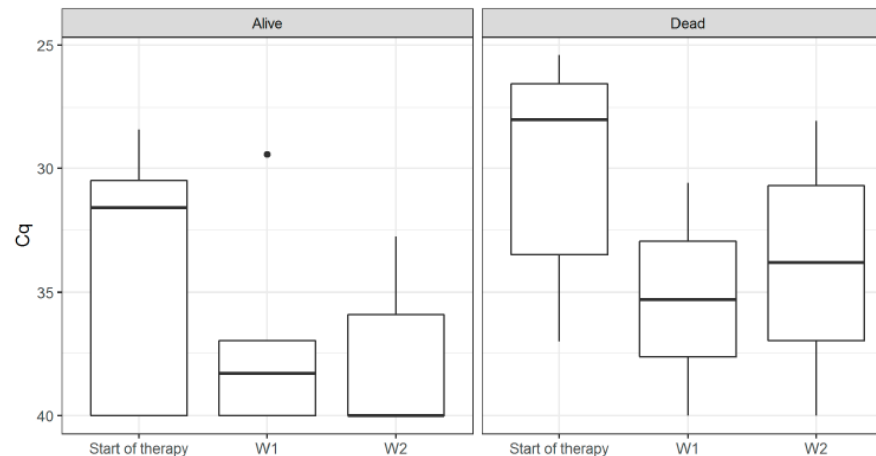
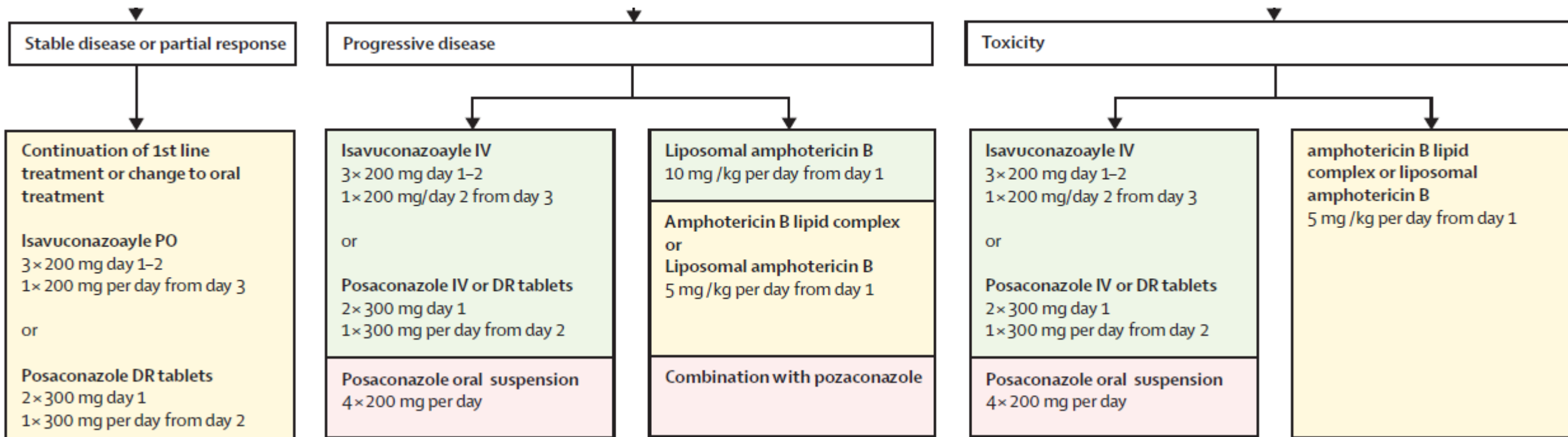


Figure 2. Quantification of fungal load in patient plasma after initiation of treatment during period A (A) and period B (B). Open circles represent patients who did not survive and full circles represent patients who survived. Fungal load is expressed as 45-Cq. Abbreviation: Cq, quantification cycle.



La suite du traitement



Résumé

Infection rare mais très sévère

Connaître les 3 formes cliniques principales

Halo inversé évocateur chez neutropéniques mais transitoire

La PCR permet un diagnostic précoce

Imagerie extensive, histologie si possible

Ampho B liposomale dès que possible

Chirurgie à discuter

Suivi sur PCR

Merci!