

Risque fongique : quels risques ?

O. Leroy

Service de réanimation et maladies infectieuses

CH Tourcoing. 59





Cas clinique

Mr Ch. Ti, 50 ans

- **Antécédents**
 - HTA
- **Découverte récente d'une leucémie aiguë myélobastique type 3+7.**
 - **Prise en charge en hématologie pour une chimiothérapie d'induction**
 - **Hospitalisation dans une chambre à flux laminaire.**
 - **Pas de prophylaxie antifongique**



Cas clinique

- A J11 de l'induction, le patient présente un pic fébrile à 38,9°C mal toléré sur le plan hémodynamique
 - Marbrures, TAS 80 mmHg, oligurie
- Transfert en réanimation
 - Il n'y a pas de point d'appel clinique.
 - NFS:
 - 140 leucocytes
 - 8,6 g/dl Hb
 - 34 000/mm³ plaquettes

● ● ● | Question 1: antibiothérapie

1. **Ceftriaxone + gentamicine**
2. **Ceftazidime**
3. **Imipénème**
4. **Pipéracilline-tazobactam + amikacine**
5. **Ceftazidime + amikacine**
6. **Réponses 2 ou 3 ou 5 + vancomycine**



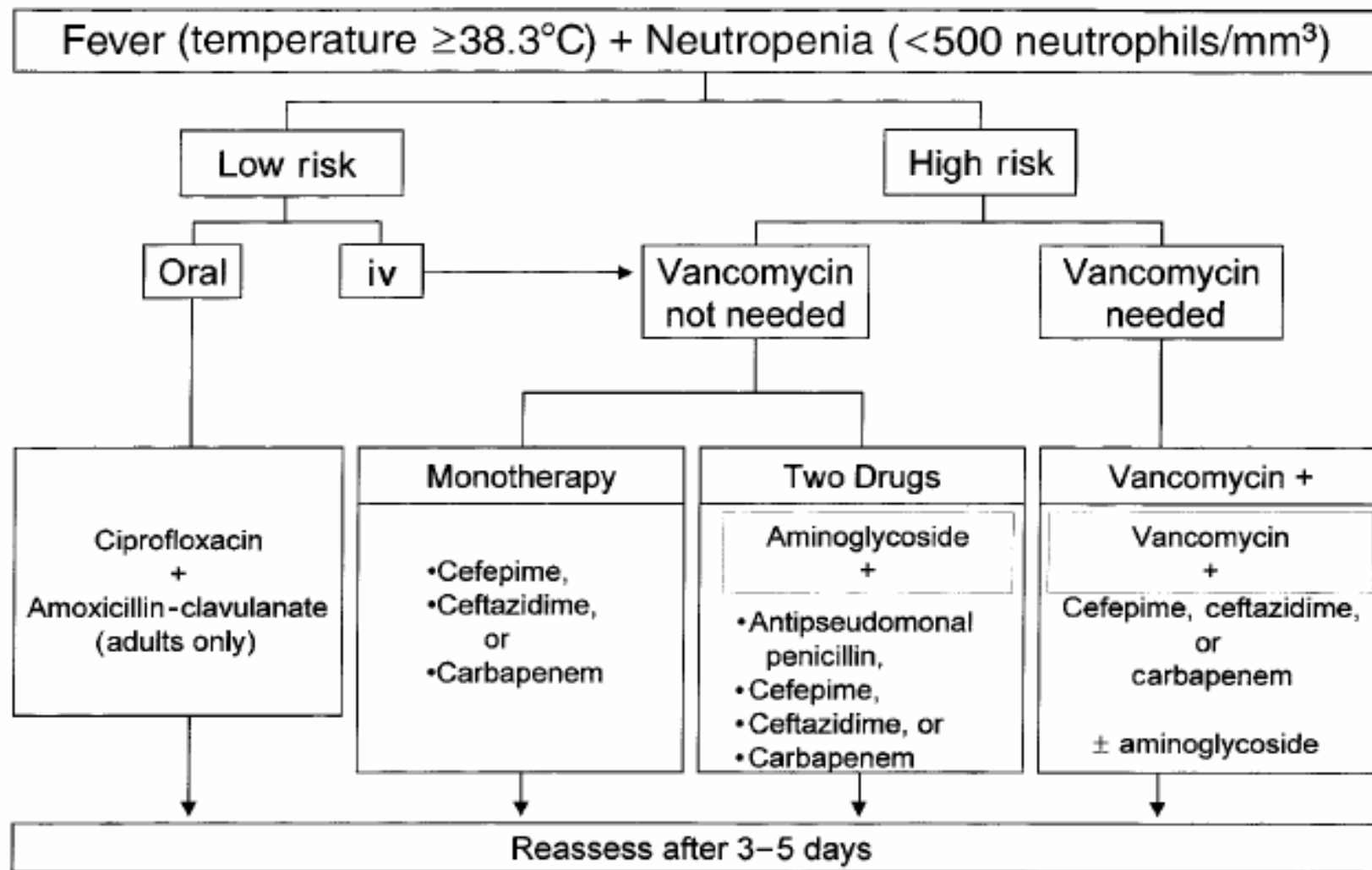


Réponse 1: antibiothérapie

1. Ceftriaxone + gentamicine
2. Ceftazidime
3. Imipénème
4. Pipéracilline-tazobactam + amikacine
5. Ceftazidime + amikacine
6. **Réponses 2 ou 3 ou 5 + vancomycine**

2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

Walter T. Hughes,¹ Donald Armstrong,² Gerald P. Bodey,³ Eric J. Bow,⁷ Arthur E. Brown,² Thierry Calandra,⁹ Ronald Feld,⁸ Philip A. Pizzo,^{4,5} Kenneth V. I. Rolston,³ Jerry L. Shenep,¹ and Lowell S. Young⁶



● ● ● | Indications des glycopeptides

○ **Groupe à haut risque :**

- Suspicion clinique d'infection sévère sur cathéter (bactériémie, cellulite)
- Colonisation par SAMR ou PSDP
- Hémoculture + à CG+ avant identification et sensibilité
- Etat de choc

○ **Selon la situation ou choix local:**

- Fréquence élevée de streptocoques
- Mucite sévère (aracytine haute dose)
- Prophylaxie par quinolones



Indications des glycopeptides: ECIL 2006

	Glycopeptide	grade
D'emblée si fièvre	Non recommandé	I D
Fièvre persistante	Non recommandé	I D
Colonisation connue à SARM	recommandé	III C
Sepsis sévère ou choc	recommandé	III C
Infections peau/tissus mous/KT	recommandé	III C



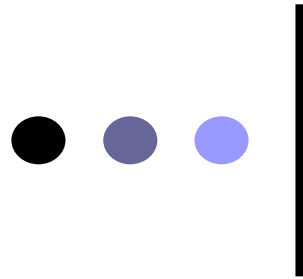
Cas clinique

- **5 jours plus tard, malgré un traitement par bêta-lactamine à large spectre + aminoside + vancomycine, persistance de l'hyperthermie**
 - **Données bactériologiques initiales négatives**
 - **Neutropénie depuis 12 jours**



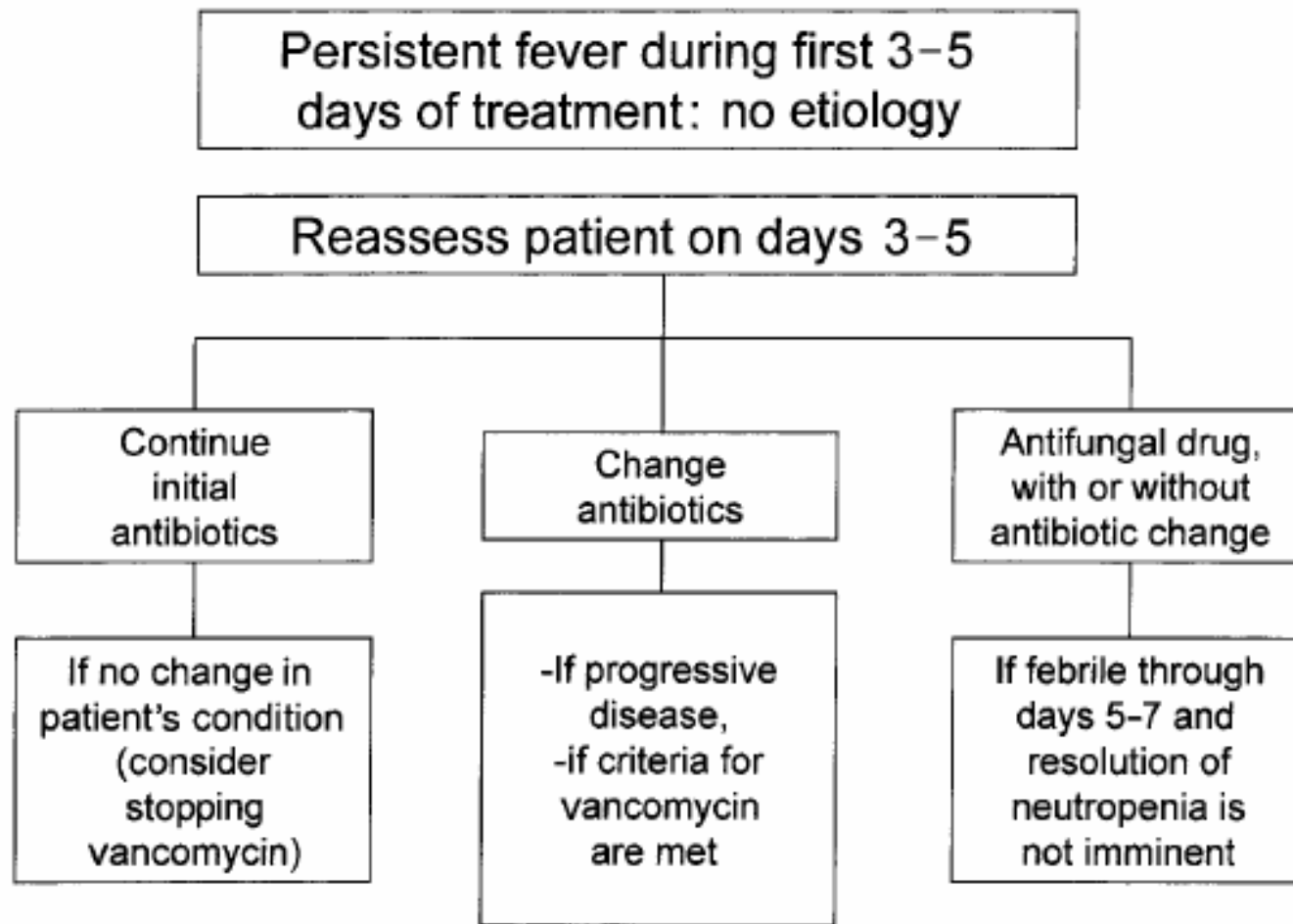
Question 2: conduite thérapeutique

- 1. Changement de la bêta-lactamine**
- 2. Remplacement de l'aminoside par une quinolone**
- 3. Adjonction d'un antifongique**
- 4. Pas de modification avant explorations complémentaires**



Réponse 2: conduite thérapeutique

1. **Changement de la bêta-lactamine**
2. **Remplacement de l'aminoside par une quinolone**
3. **Adjonction d'un antifongique**
4. **Pas de modification avant explorations complémentaires**

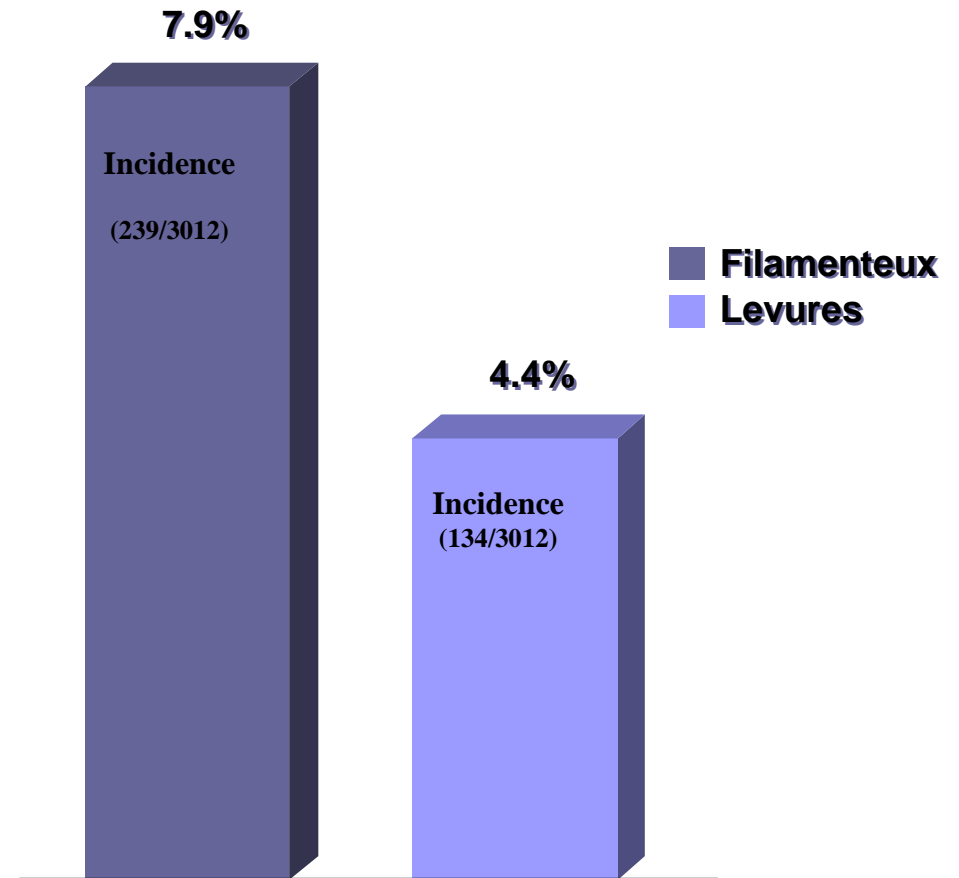


Groupes à risque d'IFI chez les patients ayant un cancer

Bas risque	Autogreffe de cellules souches périphériques LAL enfant Lymphome
Risque Intermédiaire – Bas –	Modérée Neutropénie $0.1-0.5 /\text{mm}^3$, < 3 semaines Lymphocytes $< 0.5 /\text{mm}^3$ + antibiotiques patients âgés ● Cathéter veineux central
Risque Intermédiaire – Haut –	Au moins 1 site colonisé Neutropénie < 0.5 à $> 0.1 /\text{mm}^3$, >3 à <5 semaines LAM ● TBI ● Allogreffe de moelle osseuse (donneur géno)
Haut risque	Neutrophiles $< 0.1 /\text{mm}^3$, > 3 semaines ou $< 0.5 /\text{mm}^3 > 5$ semaines Colonisation à <i>Candida tropicalis</i> Allogreffe de moelle osseuse (donneur phéno ou mismatched) ● GVHD Corticostéroïdes: $> 1\text{mg/kg}$ & neutroph. $< 1 /\text{mm}^3 > 1$ semaine Corticostéroïdes: $> 2\text{mg/kg} > 2$ semaine Aracytine haute dose

Incidence des IFI: patients LAM

- Etude rétrospective de >3000 AML cas (1999-2003)
- Critères EORTC/MSG*
 - Critères incluant seulement les cas confirmés (histologiques ou microbiologiques)
- Incidence IFI = 12,3%
 - Toute pathologie = 4,5%



*D'après critères EORTC Asciglu *CID* 2002

● ● ● | Aspergillose invasive en hématologie

Pathologie	Incidence %
Greffe poumon ou cœur-poumon	14-26
Allogreffe de moelle	11-24
Leucémie aiguë	7
Sida	1-7
Greffe hépatique	5-6
Myélome multiple	3.3
Greffe rein ou cœur	3
Autogreffe de moelle	0-0.5
Lupus	<1

D'après Denning DW. Clin Infect Dis 1998;26:781-805.

Risque aspergillaire = 1% / jour entre 7^{ème} et 21^{ème} jour d'aplasie profonde
= 4% / jour au delà du 21^{ème} jour

Gerson SL et al. Ann Intern Med 1984; 100:345-51



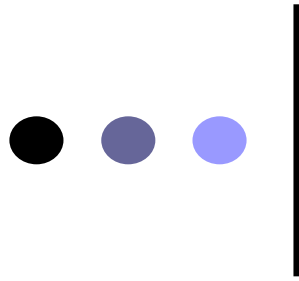
Question 3: choix des antifongiques

- 1. Amphotéricine B**
- 2. Fluconazole**
- 3. Voriconazole**
- 4. Caspofungine**
- 5. Micafungine**
- 6. Amphotéricine B liposomale**



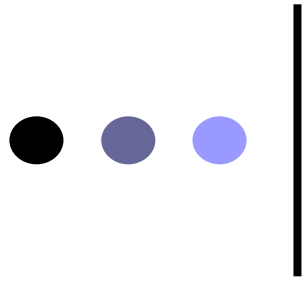
Réponse 3: choix des antifongiques

1. **Amphotéricine B**
2. **Fluconazole**
3. **Voriconazole**
4. **Caspofungine**
5. **Micafungine**
6. **Amphotéricine B liposomale**



Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³



Empirical therapy in persistently febrile and neutropenic patients should cover infections caused by yeasts and molds.

Recommendations

18. LFAmB (3–5 mg/kg daily), caspofungin (70-mg loading dose, then 50 mg daily) (A-I), or voriconazole (6 mg/kg twice daily for 2 doses, then 3 mg/kg twice daily) are recommended (B-I).

Echinocandines: Indications chez l'adulte et doses

	Caspofungin ^a	Micafungin*	Anidulafungin
Candidoses Invasives et candidémies	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien	100 mg/j	200 mg charge; 100 mg /j <i>Patients neutropéniques insuffisants dans les études. Non évalué pour C. krusei</i>
Traitement empirique dans les Infections fongiques présumées chez le patient neutropénique fébrile	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien		
Traitement des Aspergilloses Invasives chez les patients réfractaires ou intolérants aux trt standard (ex, amphotéricine B, formulations lipidiques de amphotéricine B, et/ou itraconazole)	70 mg dose de charge 50 mg/j dose entretien		
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez HSCT patients		50 mg/j	

* Note EMEA: La prescription de la micafungine doit prendre en compte le bénéfice/risque en raison des risques potentiels de tumeurs hépatiques et s'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques.

2009 UPDATE : Antifungal Drugs for Empirical Therapy

Antifungal agent	Daily dose	CDC Grading			
		Level of Recommendation	Evidence for		
			Efficacy	Safety	
Liposomal AmB	3 mg/kg	A ₋ [*]	I	I	
Caspofungin	50 mg	A ₋ ^{*1}	I	I	
ABCD	4 mg/kg	B ²	I	I	
ABL C	5 mg/kg	B ²	I	I	
Itraconazole	200 mg iv	B ^{1,4}	I	I	
Voriconazole	2x 3 mg/kg iv	B ^{1,3,4}	I	I	
<u>NEW: Micafungin</u>	<u>100 mg</u>	<u>B</u>	<u>II</u>	<u>II</u>	
AmB deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B ² / D ⁵	I	I	
Fluconazole	400 mg iv	C^{1,4,6}	I	I	

* A double-blind, randomized trial comparing caspofungin 50 mg/m² (n=58) with liposomal amphotericin B 3 mg/kg/d (n=25) (published in abstract form) suggests a provisional grading **II** for children - the constitution of a pediatric group specifically addressing antifungal prophylaxis and therapy in children will be considered for 2011 update of ECIL guidelines

¹ No activity against mucorales

² Infusion-related toxicity (fever, chills, hypoxia)

³ Failed the 10% non-inferiority cut-off when compared with liposomal AmB (and thus not approved by the FDA for this indication), but first-line for aspergillosis, effective therapy for candidiasis, and efficacious for prevention of breakthrough IFI.

⁴ Activity of azoles empirical therapy for persistent fever may be limited in patients receiving prophylaxis with an agent of the same class.

⁵ B in absence of / D in presence of risk factors for renal toxicity (e.g. impaired renal function at baseline, nephrotoxic co-medication including cyclosporin or tacrolimus in allogeneic HSCT recipients, aminoglycoside antibiotics, history of previous toxicity).

⁶ No activity against *Aspergillus* and other moulds. Not approved by the FDA for this indication.



Question 4: stratégie diagnostique

En dehors des modifications thérapeutiques, quelles explorations complémentaires proposez vous ?

- 1. Scanner thoracique**
- 2. Dosage du β 1-3-D Glucane**
- 3. Recherche d'antigène aspergillaire (galactomannane)**
- 4. LBA**
- 5. Réalisation de PCR sur sérum**



Réponse 4: stratégie diagnostique

En dehors des modifications thérapeutiques, quelles explorations complémentaires proposez vous ?

1. **Scanner thoracique**
2. **Dosage du β 1-3-D Glucane**
3. **Recherche d'antigène aspergillaire (galactomannane)**
4. **LBA**
5. **Réalisation de PCR sur sérum**

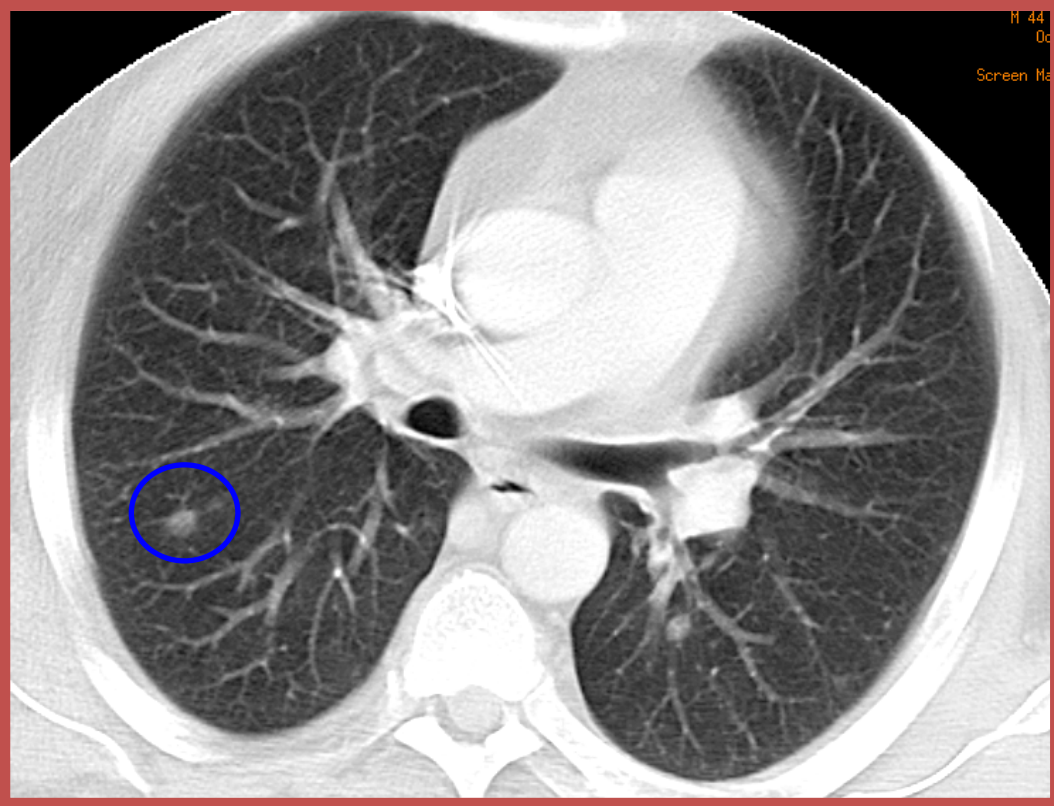


Aspergillose invasive en hématologie

	Pas de scanner systématique n = 12	Scanner systématique n = 33
Nb de scanner thoracique	8/12	33/33
Délai moyen entre signes et Dg API	7 +/- 5,5 j	1,8+/-1,3j
Sérologie + avant Dg API	8/12	6/33
Signe du halo au scanner	1/8	31/33
DC attribués à API	50%	21%

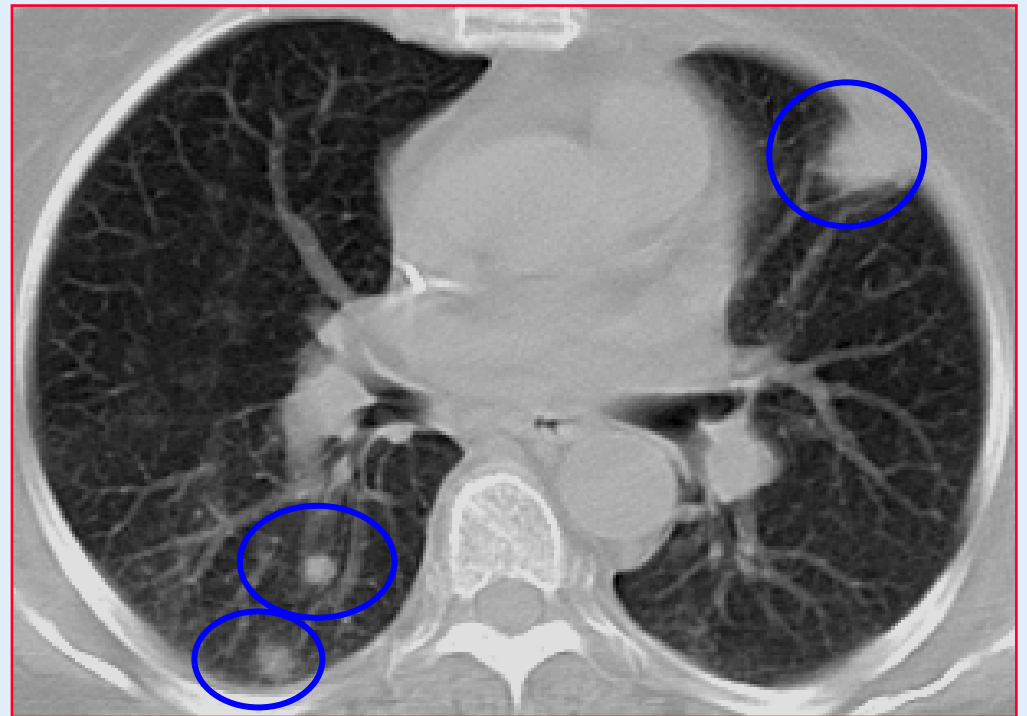
Conclusion:

- **Signe du halo = signe précoce et sensible**
- **Scanner systématique = diagnostic plus précoce**
- **Critères non spécifiques**



Bactériémie à *S. aureus*

Aspergillose





Aspergillose invasive en hématologie

Dosage du galactomanne

- Intérêt diagnostique en détermination unique
 - 144 patients avec API confirmée (EORTC/MSG)
 - 60/144 (41,7%) ont une recherche positive ($>0,5$ ng/ml)
- Intérêt thérapeutique avec déterminations multiples
 - Faible corrélation entre taux de base et réponse clinique
 - Tendence à une moins bonne réponse clinique chez les patients avec un taux sérique élevé après 5 jours de traitement

Aspergillose invasive en hématologie

Dosage du β 1-3-D Glucane

30 patients avec candidémie vs. 30
témoins sains
Cut-off >60 pg/ml

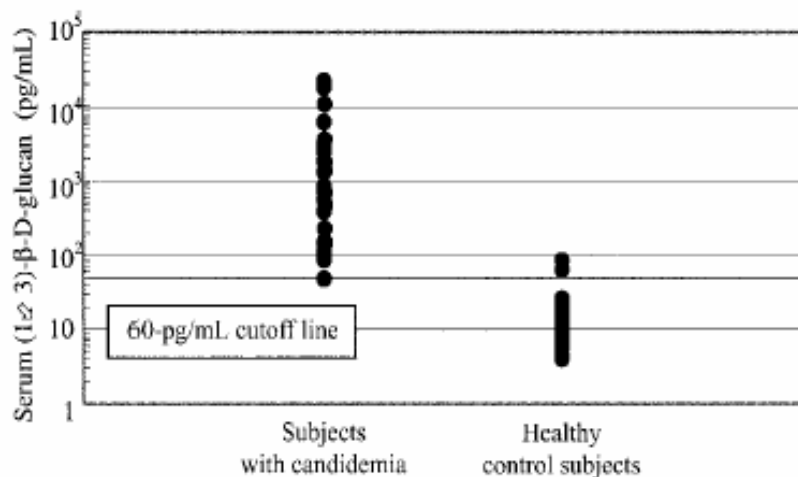


Figure 1. Serum glucan levels in 30 subjects with candidemia and 30 healthy control subjects.

- 283 patients LAM/SMD
 - 2 dosages / semaine
 - Sensibilité: 20/20 patients avec IFI ont au moins un test + positive
 - Spécificité: 90%
 - Organismes détectés: *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Fusarium*
- 163 patients avec IFI/ 170 témoins
 - 1 dosage unique
 - Sensibilité: 70%
 - Spécificité: 87%

Obadasi Z et al. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205;

Ostrosky-Zeichner L et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-9

Aspergillose invasive en hématologie

UPDATE ECIL-3 2009

Galactomannan and CT-Based Pre-Emptive Antifungal Therapy: Prospective Feasibility Study

Maertens et al., *Clin Infect Dis*, 2005; 41: 1242-50

High-risk hematology patients with neutropenia
(n=136: 23.5% allo-HSCT, 16.9% re-induction AL; median neutropenia <0.5 g/L 19d (4-86), all fluconazole prophylaxis)

Daily GM monitoring and clinical evaluation

OD index
 $2x \geq 0.5$

5 Days of unexplained
Neutropenic fever
Refractory to
Antibiotics or relapsing

New infiltrate on chest X-
Ray or signs/ symptoms
Of invasive mycosis

Positive culture or
Microscopy (molds)

Thoracic CT scan (± CT sinus)

Thoracic
CT
&
BAL

Characteristics of invasive
Mycosis: 'halo-sign'

Atypical
lesion

Normal

Bronchoscopy with BAL

+

-

Broad-spectrum antifungal
Therapy

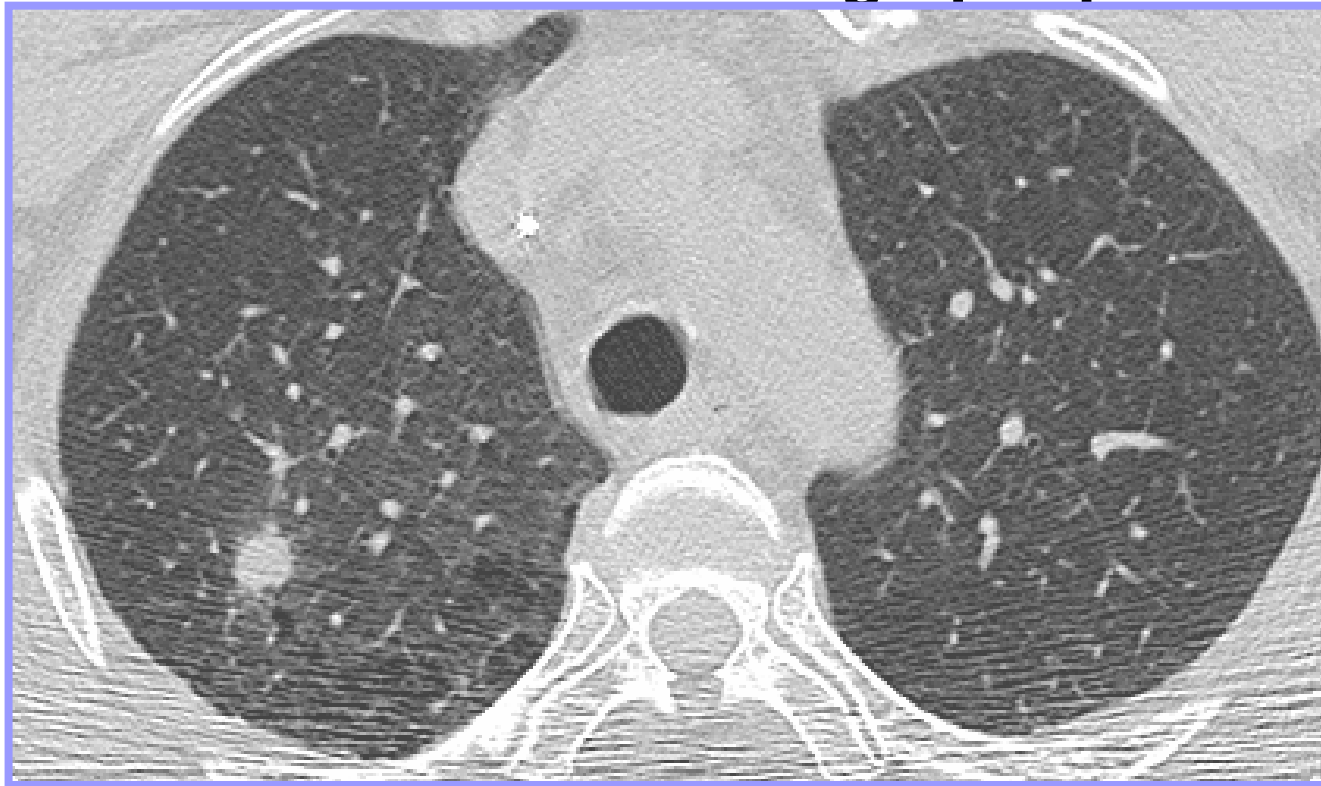
Continued monitoring
No antifungal therapy

64



Cas clinique

- o Voici les données scanographiques





Question 5: orientation diagnostique

Devant ces données scanographiques, quels diagnostics pouvez vous évoquer ?

- 1. Aspergillose invasive**
- 2. Infection fongique invasive sans précision**
- 3. Localisation septique d'une bactériémie à SARM**
- 4. Tuberculose**



Réponse 5: orientation diagnostique

Devant ces données scanographiques, quels diagnostics pouvez vous évoquer ?

1. **Aspergillose invasive**
2. **Infection fongique invasive sans précision**
3. **Localisation septique d'une bactériémie à SARM**
4. **Tuberculose**



Critères du groupe de consensus EORTC/MSG

Infection prouvée	Infection probable	Infection possible
Mise en évidence du champignon par examen direct ou culture à partir du sang et de prélèvements tissulaires ou de sites normalement stériles	1 critère lié à l'hôte + 1 critère clinique + 1 critère mycologique	1 critère lié à l'hôte + 1 critère clinique

Critères du groupe de consensus EORTC/MSG (2)

Critères liés à l'hôte	Critères cliniques	Critères mycologiques
<p>Neutropénie récente (< 500 neutrophiles/mm^3 pendant plus de 10 jours)</p> <p>Allogreffe de moëlle</p> <p>Corticothérapie prolongée (en dose minimale de 0,3 mg/kg/j de prédnisone ou équivalent pendant plus de 3 semaines)</p> <p>Traitement immunosuppresseur dans les 90 derniers jours</p> <p>Déficit immunitaire constitutionnel</p>	<p>Infection fongique des fonctions respiratoires basses Au moins 1 des 3 signes suivants : - lésions denses, bien circonscrites avec ou sans signe du halo - croissant gazeux - cavité</p> <p>Trachéobronchite - ulcération trachéobronchique, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escarre vus à l'analyse bronchoscopique</p> <p>Infection nasosinusienne Au moins 1 des 3 signes suivants : - douleur aiguë localisée - ulcération nasale avec lésion nécrotique noire - œdème péri-orbitaire</p> <p>Infection CNS Au moins 1 des 2 signes suivants : - lésions radiologiques focales - réhaussement méningé à l'IRM ou scanner</p> <p>Candidose disséminée Au moins 1 des 2 signes suivants après une candidémie dans les 2 semaines précédentes : - petits abcès hépatospléniques - Exsudats rétinien à l'examen ophtalmologique</p>	<p>Détection directe par examen cytologique, microscope direct ou culture d'un champignon filamenteux dans un crachat, LBA, aspiration sinusienne ou brossage bronchique</p> <p>Détection indirecte : - Aspergillose : Ag galactomannane dans plasma, sérum, LBA, LCR - Infections fongiques autres que cryptococcose et zygomycose : β-D-glucane dans sérum</p>



Question 6: adaptation thérapeutique

Au vu de ces données scanographiques, quelle est votre attitude thérapeutique ?

- 1. Maintien du traitement par caspofungine ou AmB-L**
- 2. Remplacement du traitement initial par voriconazole**
- 3. Remplacement du traitement initial par posaconazole**
- 4. Réalisation d'un LBA**



Réponse 6: adaptation thérapeutique

Au vu de ces données scanographiques, quelle est votre attitude thérapeutique ?

- 1. Maintien du traitement par caspofungine ou AmB-L**
- 2. Remplacement du traitement initial par voriconazole**
- 3. Remplacement du traitement initial par posaconazole**
- 4. Réalisation d'un LBA**

● ● ● | Conclusion

○ Importance

- du diagnostic précoce des IFI du neutropénique
- du traitement empirique antifongique à large spectre
- d'un traitement non focalisé sur un agent fongique précis en l'absence de données mycologiques

