

Les Infections Aspergillaires Invasives

Dr Sami ABDELLATIF

Service de Réanimation Médicale. H. La RABTA

- Infection rapidement progressive associée à une mortalité élevée chez le sujet immunodéprimé
- Cause majeure de mortalité et de morbidité chez les patients traités pour hémopathies malignes et les transplantés de cellules souches hématopoiétiques (CSH)
- Plus le traitement est tardif, plus la mortalité est élevée

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation

➤ Histoire naturelle

➤ Mécanisme et classification

➤ facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)

➤ Diagnostique

➤ Recommandations thérapeutiques dans les AI

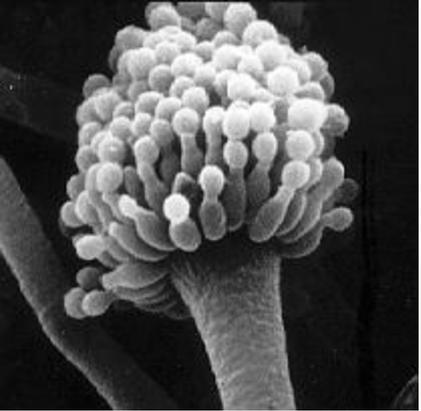
➤ Aspergilloses invasives en réanimation

- Champignon décrit vers 1860
- Famille des *trichocomaceae*, proche des *penicillium*.
- > 20 espèces rapportées en pathologie humaine
 - Les plus connues : *A fumigatus*, *A flavus*, *A terreus*, *A niger*...
- Aspergillus est un champignon filamenteux
- Espèces ubiquitaires se retrouvent dans la nature, les sols, les fruits, les légumes, les céréales, le fourrage, les moisissures, les décomposition des végétaux... , les réserves d'eau...
- les spores sont véhiculées par l'air et sont inhalées par tous les individus
- Utilisée dans l'industrie (fermentation du sake et du miso, sauce soja)
- Production de toxines (aflatoxine *A flavus*) et d'antibiotiques
- Pathogène pour l'homme et les oiseaux



- L'espèce *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 80% des aspergilloses humaines.
- Totalement inoffensif pour la majorité de la population, il peut cependant provoquer différentes formes de mycoses chez certains individus à risque.
- L'aspergillose invasive touche les sujets immunodéprimés
- Elle est la seconde cause de mortalité par infection fongique à l'hôpital.

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation



Mécanisme

Type et quantité de spores inhalées

Défenses immunes
de l'hôte

(neutrophiles, immunité cellulaire)

Etat anatomique du
poumon sous-jacent

(clairance muco-ciliaire)

Pathologie résultante



Aspergillose pulmonaire

Alvéolite allergique extrinsèque

Inhalation

Asthme

Aspergillome

Colonisation

Aspergillose
bronchopulmonaire
allergique

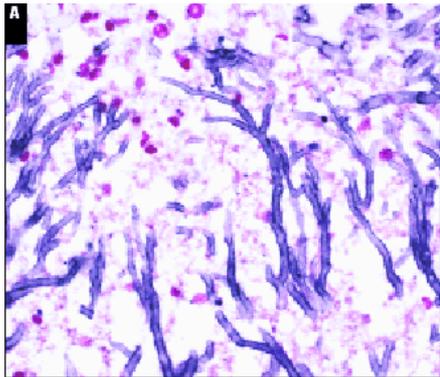
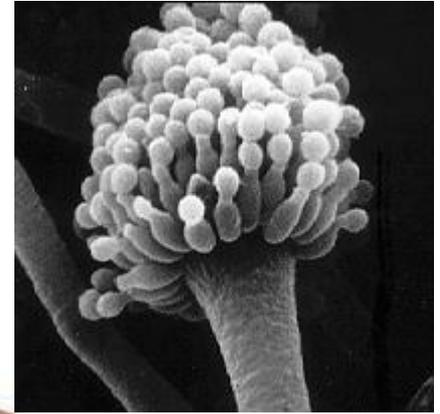
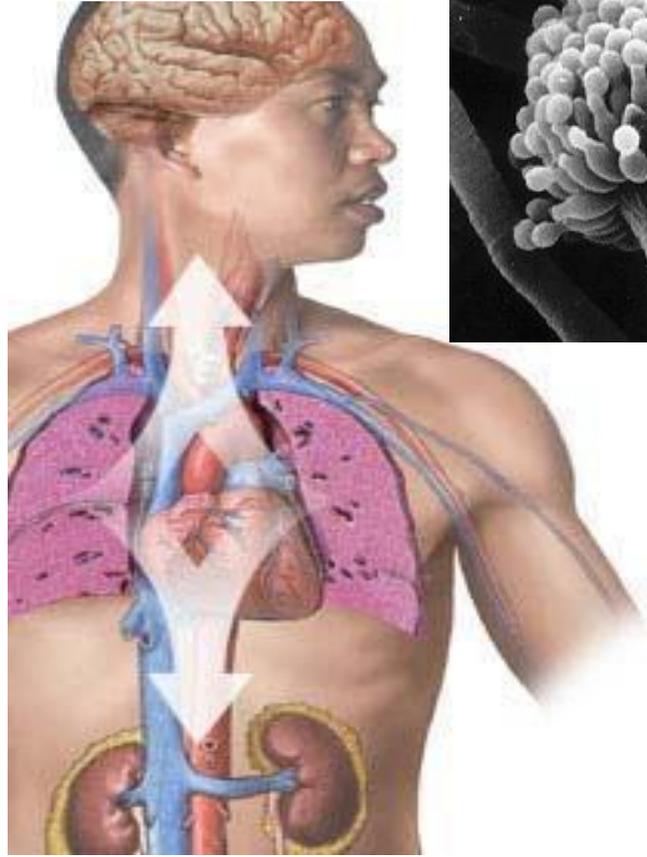
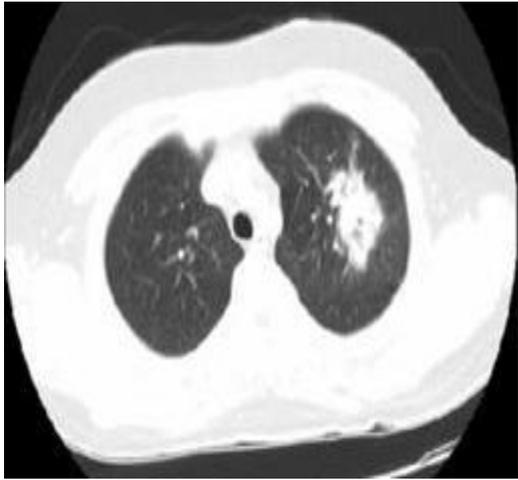
Trachéobronchite
micro-invasive

Aspergillose chronique
nécrosante

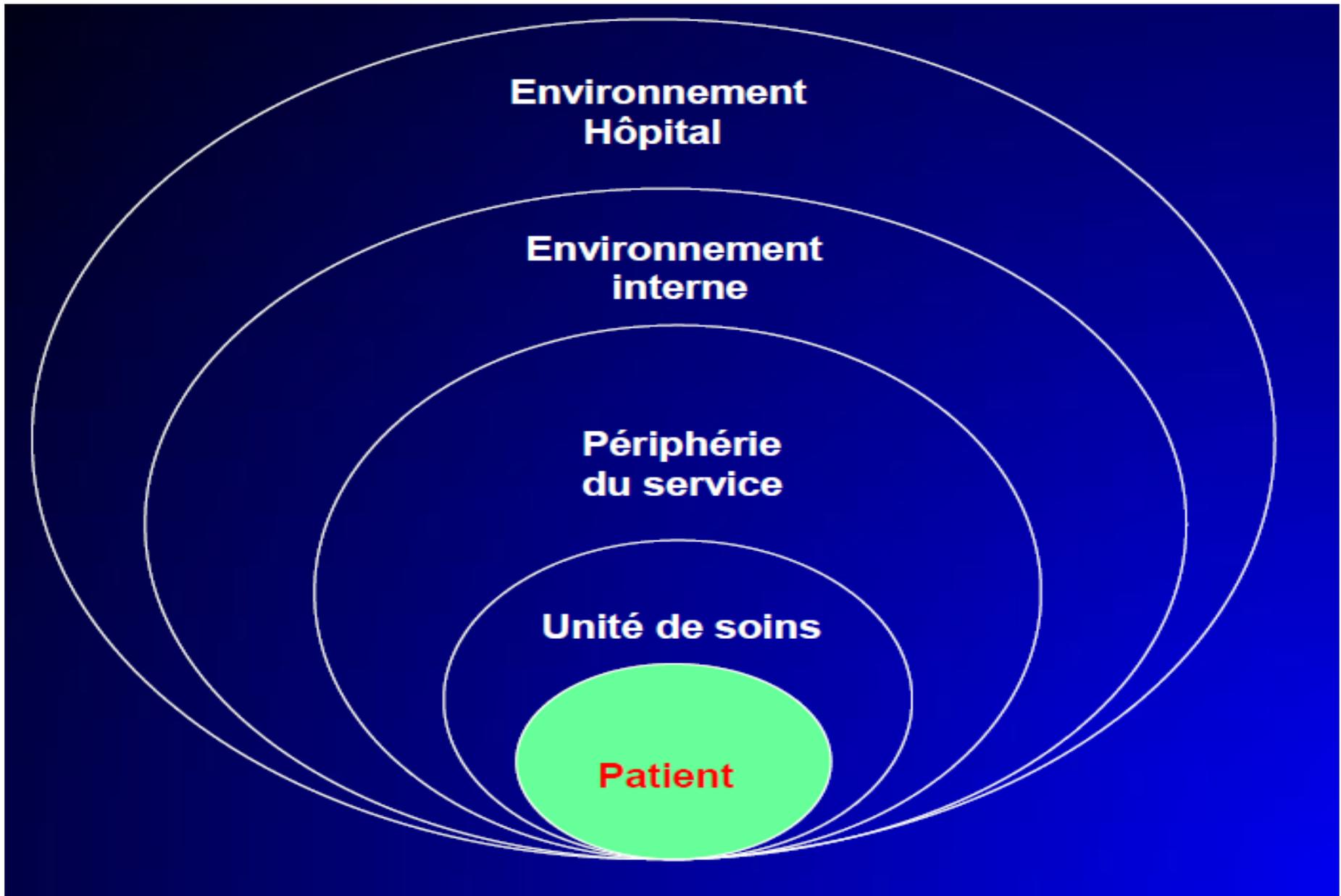
Aspergillose
invasive
pulmonaire

Aspergillose invasive
extrapulmonaire

aspergillose rénale,
spondylodiscite aspergillaire,
méningite à aspergillus



Philippe Montravers, 2012



Travaux et poussières = RISQUE ASPERGILLAIRE



Classification

Exposition aérienne
aux spores
d'Aspergillus

Persistence sans maladie
colonisation des voies
aériennes/nez/sinus

Aspergillose Invasive (AI)

- Aigüe (<1 mois)
- Subaigüe/chronique nécrosante (1-3 mois)

Aspergillose chronique (>3 mois)

- Forme cavitaire pulmonaire chronique
- Aspergillome pulmonaire
- Forme chronique pulmonaire fibrosante
- Sinusite chronique invasive
- Aspergillome maxillaire (sinus)

Manifestations allergiques

- Aspergillose bronchopulmonaire (ABPA)
- Alvéolite allergique extrinsèque (EAA)
- Asthme avec sensibilisation aux champignons
- Sinusite allergique aspergillaire (rhinosinusite fongique à éosinophiles)

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation

Facteurs de risque d'IA

Meersseman W et al. Clin Infect Dis 2007;45:205-16

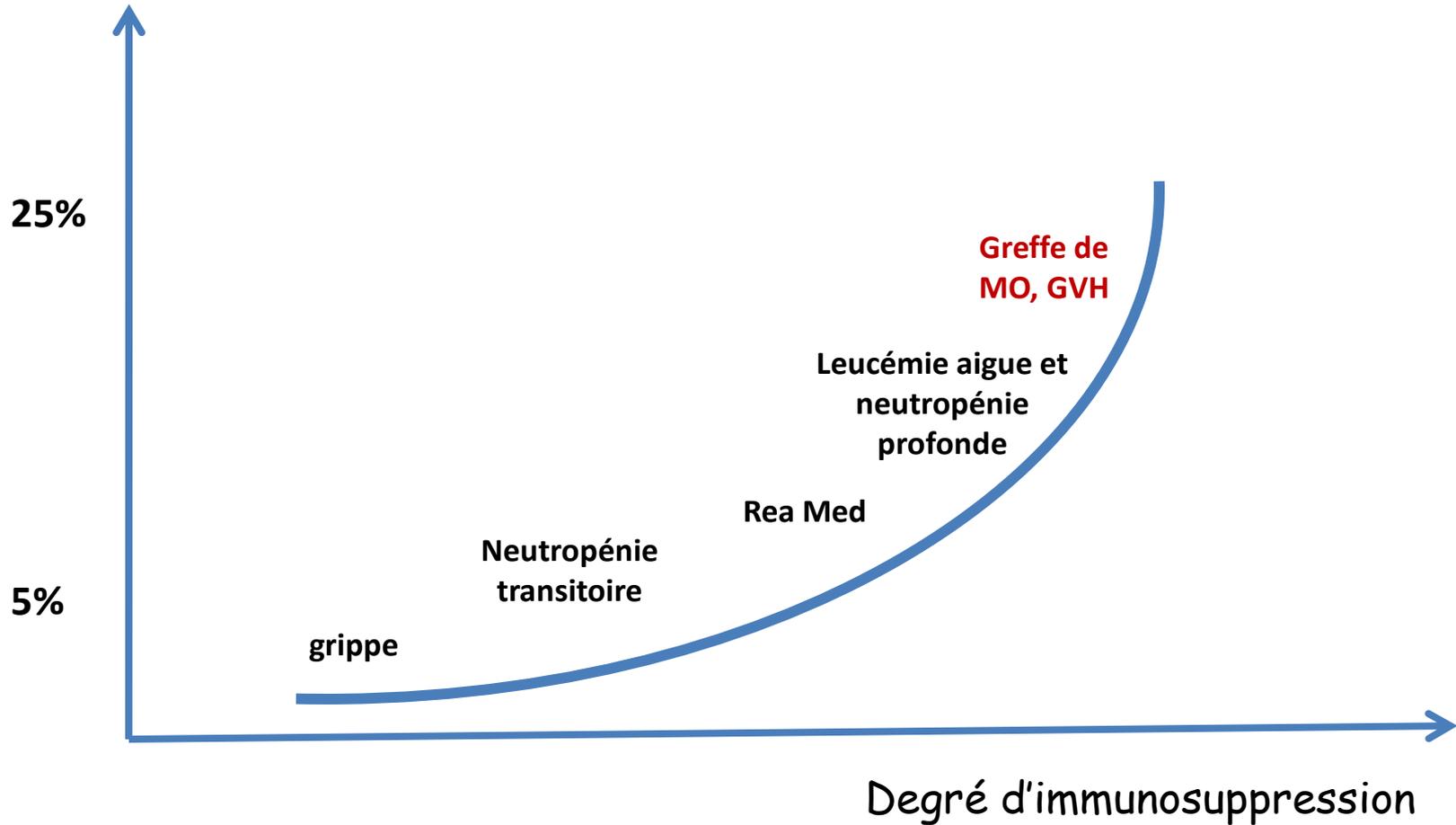
- Haut risque
 - Neutropénie
 - Onco-hémato
 - Greffe de cellules souches hématopoïétiques

- Risque intermédiaire
 - Corticothérapie au long cours
 - Greffe de moelle autologue
 - BPCO
 - Cirrhose avec durée de séjour en réa > 7 j
 - Tumeur solide
 - VIH
 - Transplantation pulmonaire
 - Trt immunosuppresseur

- Risque faible
 - Brulés
 - Autres transplantations
 - Corticothérapie < 7 j
 - Séjour en réa > 21 j
 - Malnutrition
 - Postop chirurgie cardiaque

Lien entre facteurs de risque et fréquence d'AI

Risque d'acquisition



Incidence des AI selon le stade des pathologies sous jacentes

Réseau français 2005 - 2007

O Lortholary Clin Microbiol Infect 2011;17:1882-9

Leucémie aiguë	68% Induction de chimiothérapie	27% Consolidation	5% soins palliatifs
Greffe de moelle allogénique	19% <40 jours post-greffe	13% ≥40 j et <100 j post-greffe	68% >100 j post-greffe
Transplantation cardiaque	86% <12 semaines post-transplantation		14% ≥12 semaines post-transplantation
Autres transplantations	33% <100 jours post-transplantation		67% ≥100 jours post-transplantation

Gangneux JP et al. Rev Mal Respir 2010

Table 1 Epidemiological characteristics of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients, adapted from Singh and Paterson [5].

Type of transplant	Mean incidence (% and interval)	Mean time to onset (in days and interval)	% of disseminated aspergillosis	Mortality (%)
Liver	2 (1–8)	17 (6–1.107)	50–60	87
Lung	6 (3–14)	120 (4–1.410)	15–20	68
Heart	5.2 (1–15)	45 (12–365)	20–35	78
Kidney	0.7 (0–4)	82 (20–801)	9–36	77
Pancreas	1.1–2.9	NA	NA	100
Small bowel	2.2 (0–10)	289 (10–956)	66	66
Allogeneic stem cell	10 (5–26)	78 (46–120)	27–30	78–92
Autologous stem cell	4.8 (2–6)	20 (7–456)	10–20	78–92
Non myeloablative stem cell	11 (8–23)	107 (4–282)	34	63–67

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation

Clinique non spécifiques

- Toux sèche, dyspnée, douleur pleurétique
- Fièvre résistante aux antibiotiques (peut être absente si corticothérapie)
- Aspect de pneumopathie nécrosante prolongée résistante aux antibiotiques
- Autres: hémoptysies, épanchements pleuraux, pneumothorax...

Selon le consensus EROC

Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

- Infection prouvée
 - Histopathologie, cytopathologie ou examen direct ou *Aspergillus* en culture

- Infection probable (1 critère de chaque catégorie exigé)
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique
 - et 1 critère mycologique

- Infection possible
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique

Selon le consensus EROC

Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

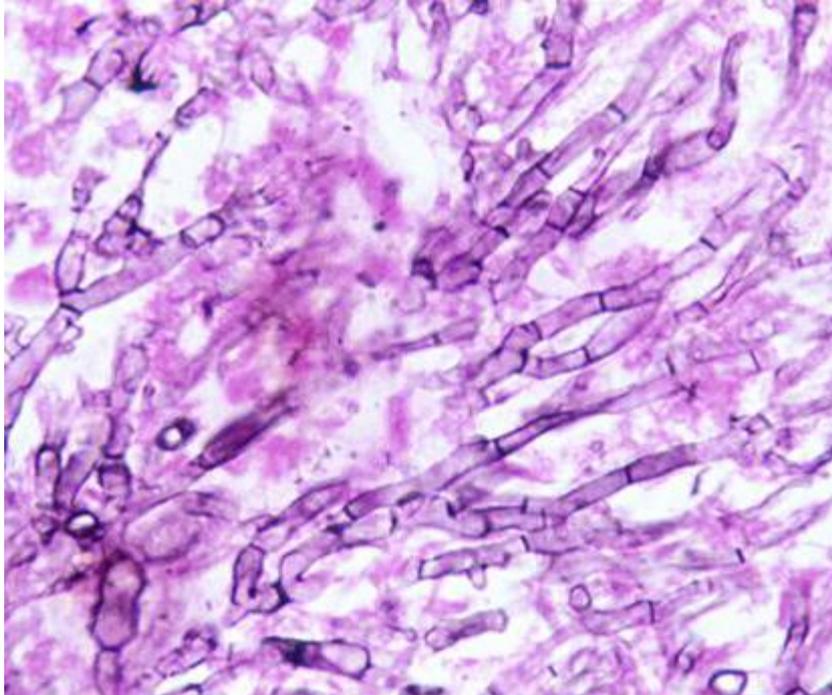
- Infection prouvée
 - Histopathologie, cytopathologie ou examen direct ou *Aspergillus* en culture

- Infection probable (1 critère de chaque catégorie exigé)
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique
 - et 1 critère mycologique

- Infection possible
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique

Examen direct et histologie = infection prouvée

- Filaments septés de 2 à 5 μm de diamètre
- Pas de différenciation des différentes espèces d'*Aspergillus*
- Ne permet pas de séparer d'autres champignons filamenteux septés (*Scedosporium sp.*, *Fusarium sp.*, *Penicillium sp.*)



Mise en culture

Incubation 3 semaines sur Tube et milieu de Sabouraud + antibiotiques
30°C

Selon le consensus EROC

Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

- Infection prouvée
 - Histopathologie, cytopathologie ou examen direct ou *Aspergillus* en culture

- Infection probable (1 critère de chaque catégorie exigé)
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique
 - et 1 critère mycologique

- Infection possible
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique

- Neutropénie $< 500/\text{mm}^3 > 10 \text{ j}$
- Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques
- Corticoïdes $> 0,3 \text{ mg/kg/j}$ pendant + de 3 sem
- Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 j avant (ciclo, anti TNF, Ac monoclonal...)
- Déficit immunitaire constitutionnel

Selon le consensus EROC

Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

- Infection prouvée
 - Histopathologie, cytopathologie ou examen direct ou *Aspergillus* en culture

- Infection probable (1 critère de chaque catégorie exigé)
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique
 - et 1 critère mycologique

- Infection possible
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique

- Infection pulmonaire = 1 des 3 signes suivants au scanner
 - Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo
 - Croissant gazeux
 - Cavité

- Trachéobronchite = 1 des signes suivants en fibroscopie
 - Ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escarre

- Sinusite: = Imagerie de sinusite plus 1 des 3 signes suivants
 - Douleur aigue localisée
 - Ulcère nasal avec zone de nécrose
 - Extension osseuse, y compris orbitaire

- Infection du SNC = 1 des 2 signes suivants
 - Lésions focales à l'imagerie
 - Prise de contraste méningé en scan ou IRM

Diagnostic radiologique (Rx)

- Souvent absent chez non neutropénique
- Nodules, infiltrat diffus, cavités, atélectasies



Diagnostic radiologique (TDM)

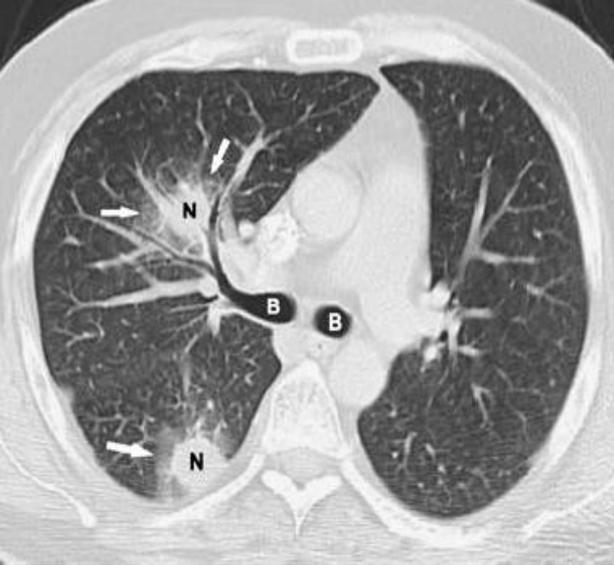
Greene RE et al. Clin Infect Dis 2007; 44:373.

Caillot D et al. J Clin Oncol 2001; 19:253

- Nodules + verre dépoli = signe du halo
- Croissant gazeux = nécrose et cavitation



Signe du halo



Eosinophilic pneumonia

Idiopathic hypereosinophilic syndrome

Hypersensitivity pneumonia

Iatrogenic injuries: pulmonary artery catheterization or transbronchial biopsy (especially in lung transplants)

Other

Endometriosis

Drug toxicity (amiodarone)

Fungal infections

Invasive aspergillosis

Mucormycosis

Pulmonary candidiasis

Cryptococcosis

Coccidioidomycosis

Phaeohyphomycosis

Viral infections

Herpes simplex virus

Varicella-zoster virus

Respiratory syncytial virus

Cytomegalovirus

Myxovirus (including Influenza A)

Bacterial infections

*Coxiella burnetii**Chlamydia psittaci**Actinomyces* species

Bacterial pneumonia

Slow-resolving pneumonia

Septic emboli

Mycobacterial infections

*Mycobacterium tuberculosis**Mycobacterium avium-intracellulare*

Parasitic infections

*Schistosoma (haematobium, mansoni)**Paragonimus westermani*

Hydatid disease

*Toxocara canis**Ascaris suum*

Systemic diseases

Wegener granulomatosis

Sarcoidosis

Amyloidosis

Neoplastic diseases

Primary

Bronchoalveolar carcinoma

Squamous cell carcinoma

Adenocarcinoma

Mucinous cystadenocarcinoma

Kaposi sarcoma

Angiosarcoma

Lymphoma

Metastatic lesions

Angiosarcoma

Choriocarcinoma

Osteosarcoma

Melanoma

Gastrointestinal tract/pancreatic

Renal cell carcinoma

Lymphoma

Various pulmonary diseases

Cryptogenic organizing pneumoni

Signe du halo inversé



Table 5. Spectrum of Diseases with the Reversed Halo Sign (RHS)

Fungal infections

Mucormycosis^a

Invasive aspergillosis

Paracoccidioidomycosis

Bacterial infections

Slow-resolving pneumococcal pneumonia

Chlamydia psittaci

Legionella pneumophila

Mycobacterial infections

Mycobacterium tuberculosis

Systemic diseases

Wegener granulomatosis

Sarcoidosis

Churg–Strauss syndrome

Dermatomyositis

Neoplastic diseases

Lymphomatoid granulomatosis

Various pulmonary diseases

Cryptogenic organizing pneumonia^b

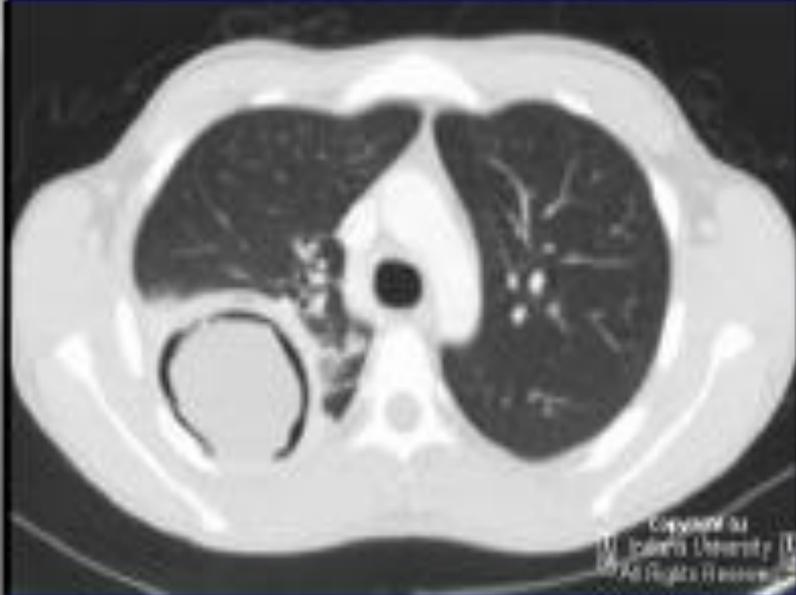
Acute fibrinous and organizing pneumonia

Lipoid pneumonia

^a The most common condition with the RHS in immunocompromised patients.

^b The most common condition with the RHS in immunocompetent patients.

CAVITE



- Infection pulmonaire = 1 des 3 signes suivants au scanner
 - Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo
 - Croissant gazeux
 - Cavité

- Trachéobronchite = 1 des signes suivants en fibroscopie
 - Ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque, ou escarre

- Sinusite: = Imagerie de sinusite plus 1 des 3 signes suivants
 - Douleur aigue localisée
 - Ulcère nasal avec zone de nécrose
 - Extension osseuse, y compris orbitaire

- Infection du SNC = 1 des 2 signes suivants
 - Lésions focales à l'imagerie
 - Prise de contraste méningé en scan ou IRM

Selon le consensus EROC

Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

- Infection prouvée
 - Histopathologie, cytopathologie ou examen direct ou *Aspergillus* en culture

- Infection probable (1 critère de chaque catégorie exigé)
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique
 - et 1 critère mycologique

- Infection possible
 - 1 critère lié à l'hôte
 - et 1 critère clinique

- Prouvé
 - Histologie
 - Culture site stérile (hors LBA, sinus, urines)

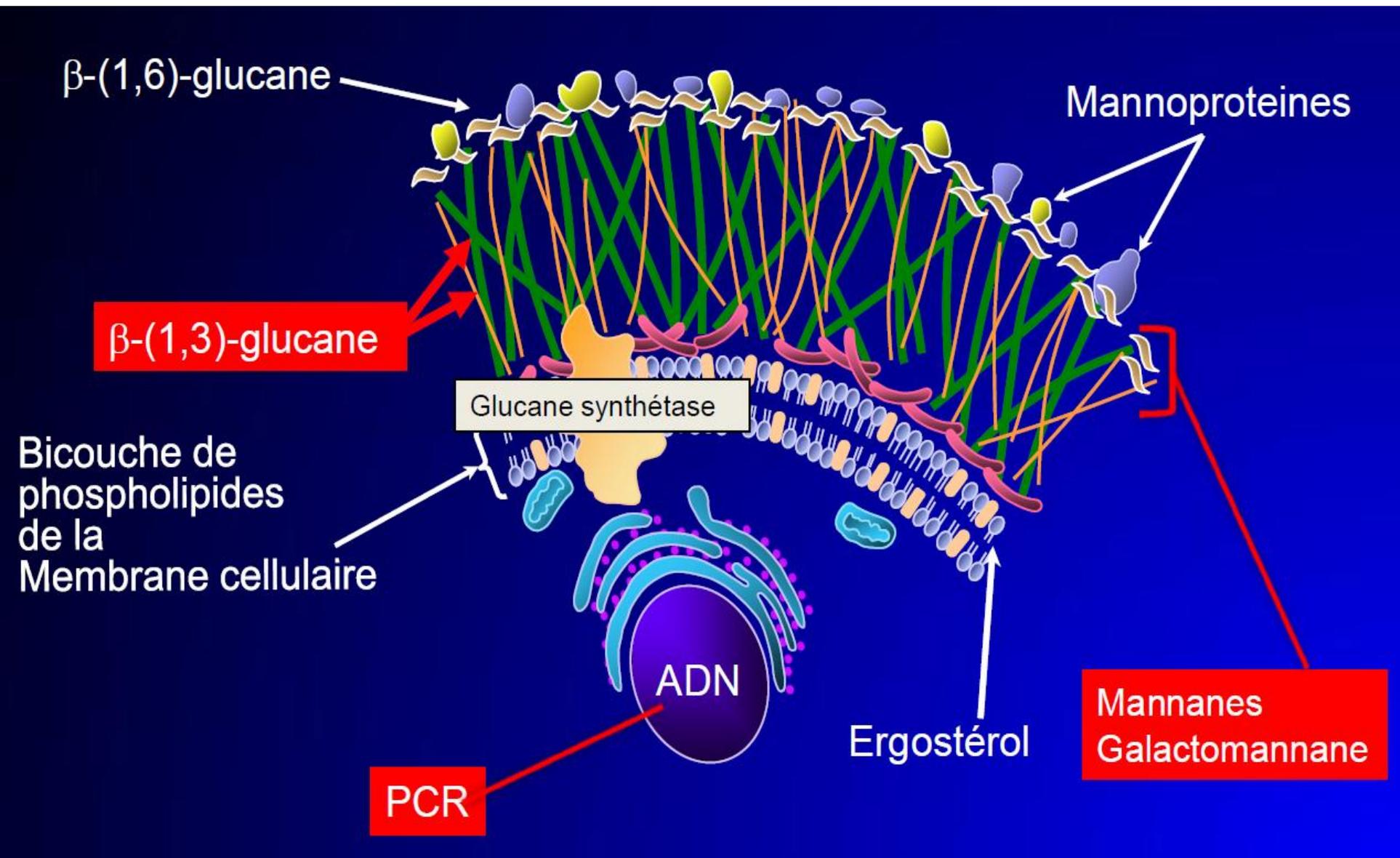
- Probable
 - Examen direct ou culture
Moisissures dans: crachats, LBA, brosse, aspiration sinusienne
 - Tests indirects (détection d'antigènes). *Aspergillus*
Ag galactomannane dans serum, plasma, LBA, LCR

- Pas de place en routine pour
 - Ac/Ag candida
 - PCR

Marqueurs indirects des IA

- Détection d'antigènes
 - Galactomannanes (GM)
 - β glucane
- Détection ADN fongique

Montravers 2012



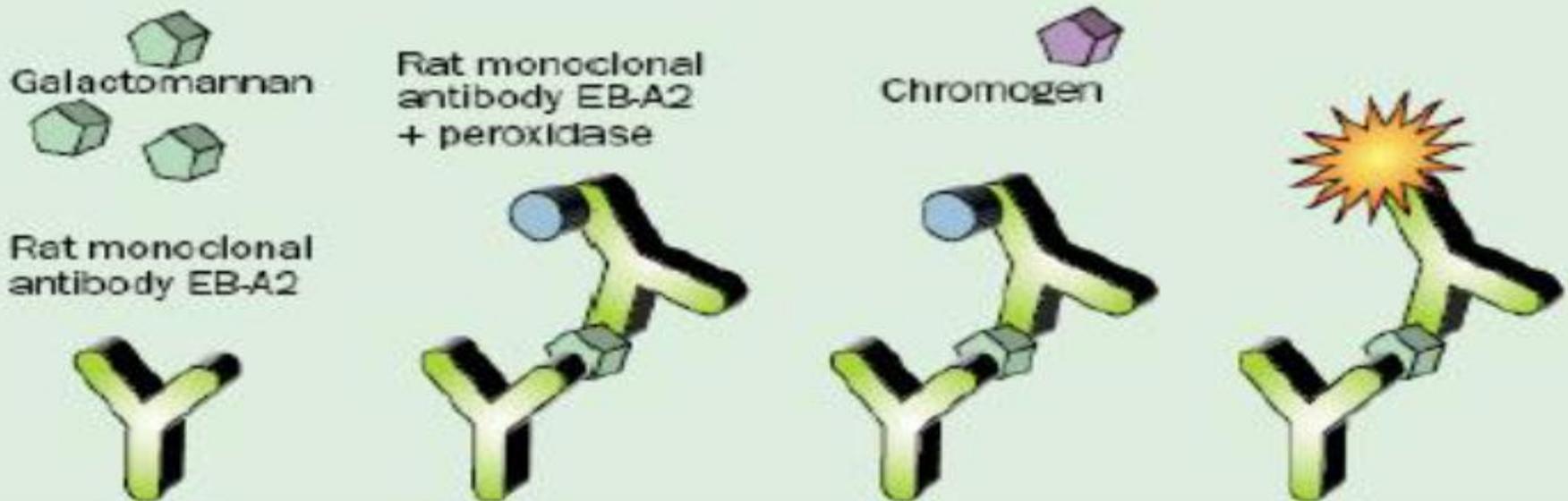
Nouveaux outils diagnostiques

Roiz MP et al. ECCMID 2011,P1952; Mikulska M et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2012; Tortorano AM et al. JCM 2012;50:1051-3

	GM	β -D Glucane	PCR
Candida sp	-	+	+
Aspergillus sp	+	+	+
Zygomycetes	-	-	+
Cryptococcus	+	-	+
Fusarium	+	+	+
Penicillium	+	+	+
Paecilomyces	+	+	+

Ag Galactomannane

- Polysaccharide (mannane et galactofurane) de la membrane cellulaire libéré par *Aspergillus* au cours de sa croissance
- Détectable dans le sérum et dans le LBA, LCR
- Méthode de détection : ELISA (Platelia ®, Bio-Rad)
 - Test réalisable en 3 H
 - Facile
 - Reproductible
 - Standardisé



Seuil de détection : Optical Density Galactomannan Index

Husain S et al. Transplantation 2007; 83:1330-6

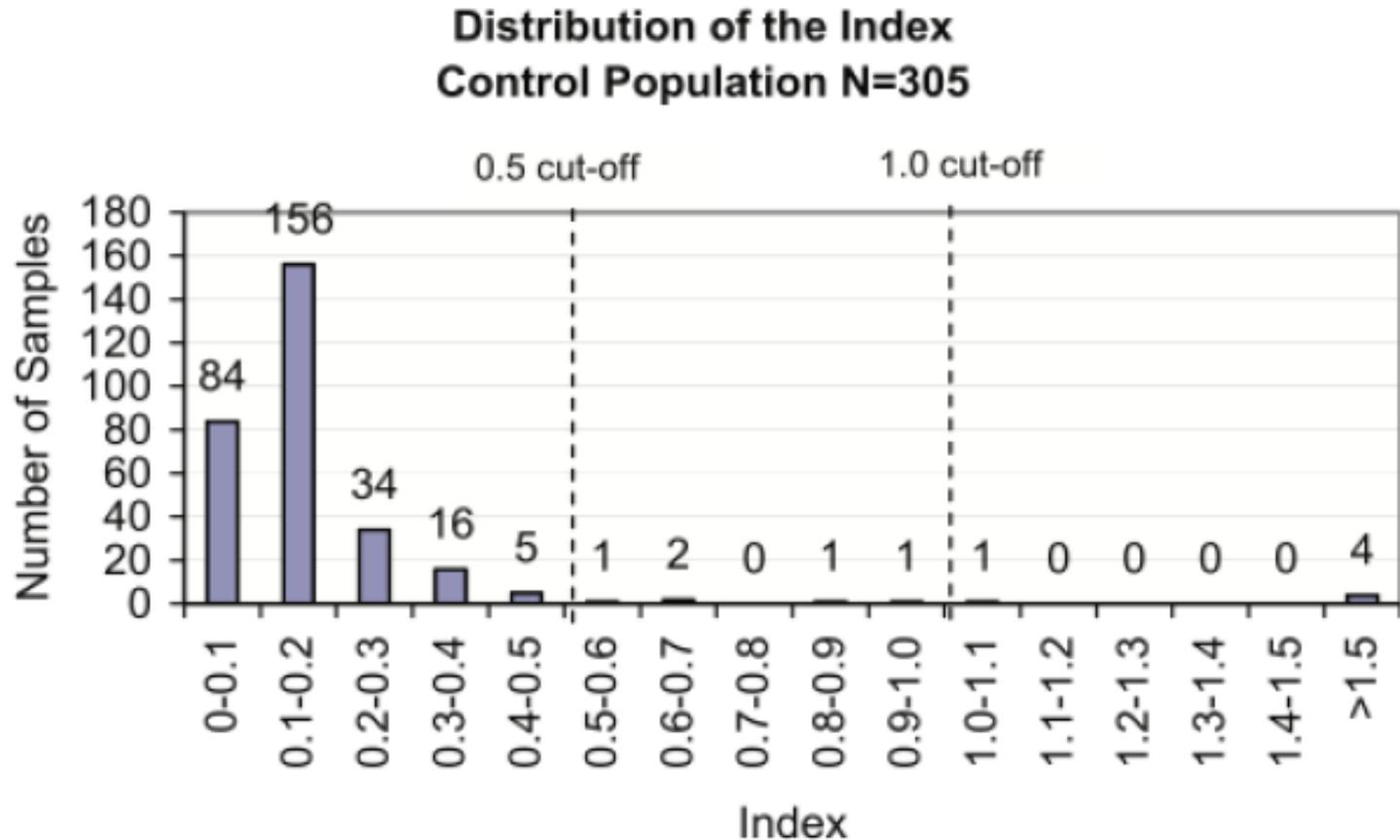


FIGURE 1. Histogram by index value in 305 BAL samples from patients who did not develop invasive aspergillosis.

Seuil de détection : Optical Density Galactomannan Index

- *Pfeiffer CD et al. CID 2006;42:1417-27*
- *Herbrecht R et al. JCM 2002;20:1898-906*
- *Hoening M et al. Med Mycol 2011*

➤ Serum / Plasma GMI > 0,5

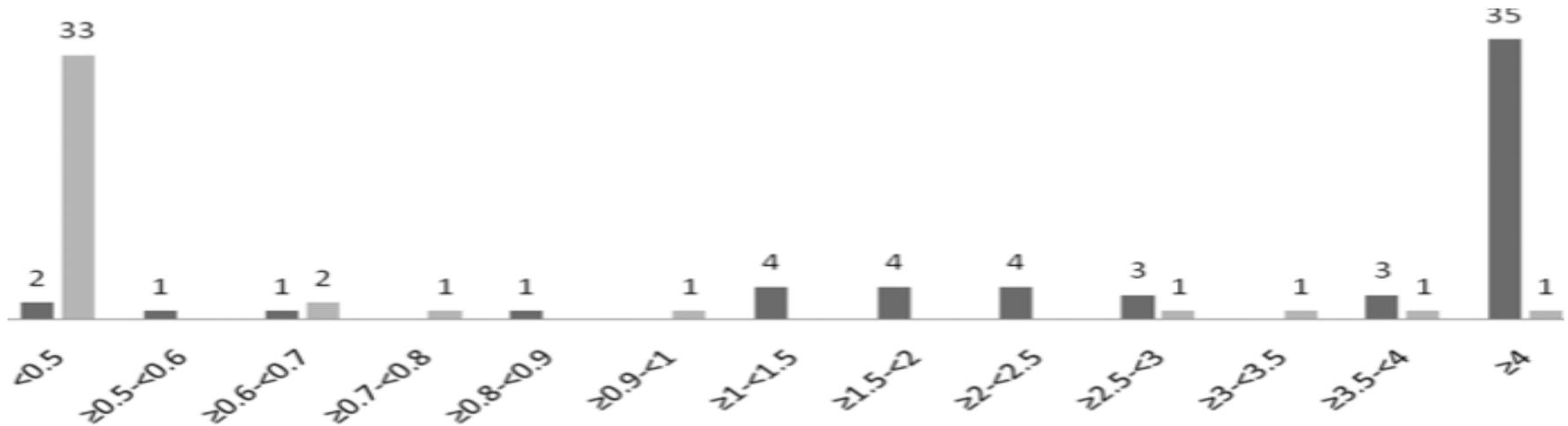
- Surveillance des pts neutropéniques ou d'hématologie
- Valeur diagnostique dans AI
 - Se 78% (61-89%)
 - Sp 81-89%

➤ LCR GMI > 0,5 - 1

➤ Pas de seuil pour urines, expectorations ou liquide pleural

Galactomannane et LBA

- LBA GMI > 0,5-1 Sensibilité 86% *Guo YL et al. Chest 2010;138:817-24*



- *Maertens J et al. Clin Infect Dis 2009;49:1688-93*
- 99 LBA chez pts d'hématologie cas (58) et témoins (41)
- Au seuil de GMI ≥ 1
 - Se 96,7% (culture 50%, microscope 53,3%) Sp 87,8% VPP 77% VPN 98%
- Seuil $\geq 0,5$
 - Se 100% Sp 80,4% VPP 68% VPN 100%

➤ Le résultat est positif si l'index de densité optique est

➤ $> 0,5$ sur sérum

➤ > 1 sur LBA et LCR

Galactomannane: limites

- Traitement anti-fongique diminue Sensibilité
 - *Tamma, P. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:641*
 - *Marr KA et al, W. Clin Infect Dis 2005; 40:1762*
- Faux Positifs
 - Pipéracilline- tazobactam , Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique
 - *Mattei D et al. J Clin Microbiol 2004; 42:5362*
 - *Mennink-Kersten MA et al. N Engl J Med 2006; 354:2834*
 - Réactions croisées avec *Penicillium sp.*, *Geotrichum sp.*, *Histoplasma sp.*, blastomycosis
 - *Wheat LJ et al. Clin Vaccine Immunol 2007; 14:638.*
 - *Tamma P. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:641*
 - GVH gastro-intestinale après greffe de moelle
 - *Asano-Mori Y et al. J Antimicrob Chemother 2008; 61:411*
 - Nutrition parentérale
 - Solutions préparées à l'hôpital (gluconate de calcium)

Galactomannane: avantages

- Peut éviter le recours à des examens diagnostiques invasifs.
- Peut être un outil de surveillance utile chez les patients à haut risque.
- Sa positivité peut précéder de plusieurs jours les manifestations radiologiques.
- Peut être utile dans le suivi de la réponse au traitement.

β -D Glucane

Zeichner L, et al. CID 2005

EORTC/MSG Guidelines IFD: De Pauw B, 2008

Yoshida M, et al. 2010

ECIL recommendations: Marchetti O, et al. BMT 2011

- Polysaccharide de la paroi fongique
- Seuil 60-80 pg/ml
- Proposé comme test complémentaire au Galactomannane
- Surveillance des neutropéniques à haut risque
- Bonne performance pour infections à candida, aspergillus, fusarium (Se 69,9% et Sp 87,1%)
- Faux positifs :
 - bactériémies, antibiotiques,
 - hémodialyse, albumine,

PCR

Sangoi AR et al. Am J Clin Pathol 2009

- Techniques de PCR et apparentées ont fait la preuve d'être rapides, bon marché et très sensibles
- Détection des acides nucléiques fongiques dans le sang, LBA, LCR, biopsies, plèvre, urines, tissus frais ou sous paraffine
- Isolement et amplification de l'ADN en 4 H
- Test commerciaux encore en évaluation:
LightCycler®SeptiFast Luminex technology Cepheid, Affigene Aspergillus Tracer Myconostica, MycAssayTMAspergillus
- Pour l'instant PCR non recommandée par les guidelines

Recommandations sur l'usage des biomarqueurs

- EORTC
De Pauw B et al. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21
- 3^o conférence européenne sur les infections dans les leucémies
Mikulska M et al. Crit Care 2010;14:R222
- Société allemande d'hématologie et cancérologie (AGIHO)
Ruhnke M et al. Ann Oncol 2011
- Société espagnole de microbiologie et maladie infectieuse
Ayats J et al. Enferm Infec Microbiol Clin 2011;29:e1-15
- Italian guidelines
Grossi PA et al. Transplant Proc 2011;43:2463-71
- European Conference on infections in leukemia (ECIL) Marchetti
O et al. Bone Marrow Transplant 2011

- Galactomannane dans le serum ou LBA en hématologie AI
- Galactomannane dans le serum ou LBA autres spécialités BII
- Détection β -D Glucane AI
- Détection d'ADN fongique par PCR BII

Au total place des examens biologiques

Type de patients	Neutropéniques Greffe de moelle	Greffe d'organe, <u>Réanimation</u> , autres IF disséminées
Echantillons	Sang	Sang, LBA, Biopsie
Biomarqueurs	GM BD Glucane	GM (serum, LBA) PCR (LBA, Biopsie, sang) BD Glucane
Performance des tests	Peu de faux négatifs	Peu de faux positifs

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation

Éléments de raisonnement ttt

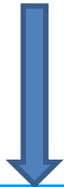
Stratégie
diagnostique
Microbiologie
Histologie
Antigènes Mannanes
Glucanes
PCR

Etat du Patient
Dysfonction Rein/Foie
Neutropénie
Pédiatrie/Gériatrie
ATCD d'antifongiques
Colonisation connue

Type d'infection
CNS/os/oeil/...

Quelle espèce (épidémiologie locale) ?
Aspergillus fumigatus; autres

Quel agent?
Biodisponibilité Pharmacocinétique
Interactions médicamenteuses
Toxicité Rein-/Foie



β -(1,6)-glucane

Mannoprotéines

β -(1,3)-glucane

Glucane synthétase

Bicouche de

Les échinocandines inhibent la
synthèse du β -(1,3)-glucane

Les azolés inhibent le
CYP-450 enzyme
responsable de la
synthèse de l'ergostérol

Membrane cellulaire

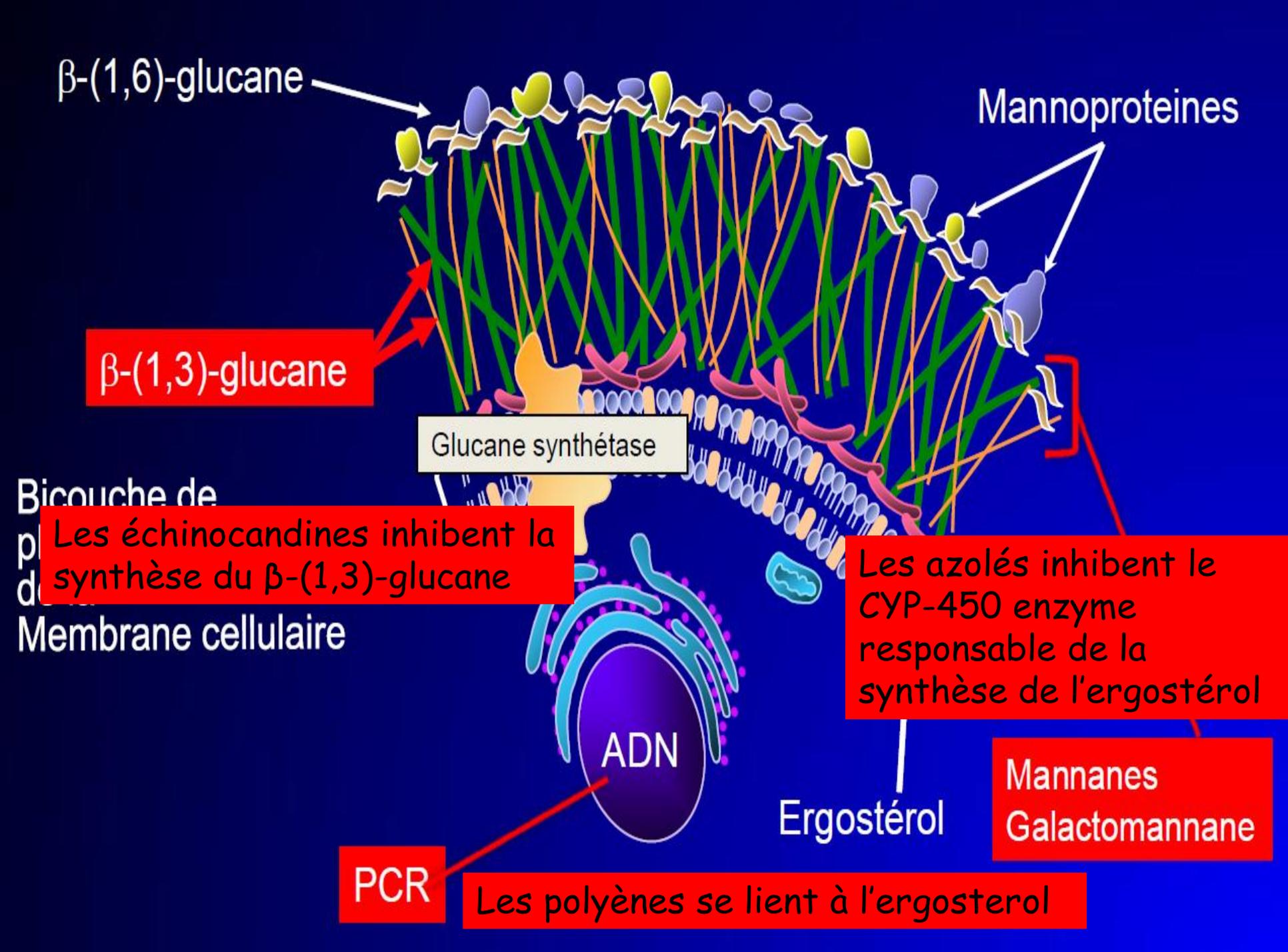
ADN

Ergostérol

Mannanes
Galactomannane

PCR

Les polyènes se lient à l'ergostérol



Activité des antifongiques

Greer ND. Proc Bayl Univ Med Cent 2007

	AMB	ITZ	FCZ	VCZ	PCZ	Candines
<i>A. Fumigatus</i>	++	+ (77%)	-	++	++	++
<i>A. flavus</i>	+(62%)	++	-	++	++	++
<i>A. niger</i>	++	+/- (36%)	-	++	++	++
<i>A. Terreus</i>	+/- (37%)	++	-	++	++	++

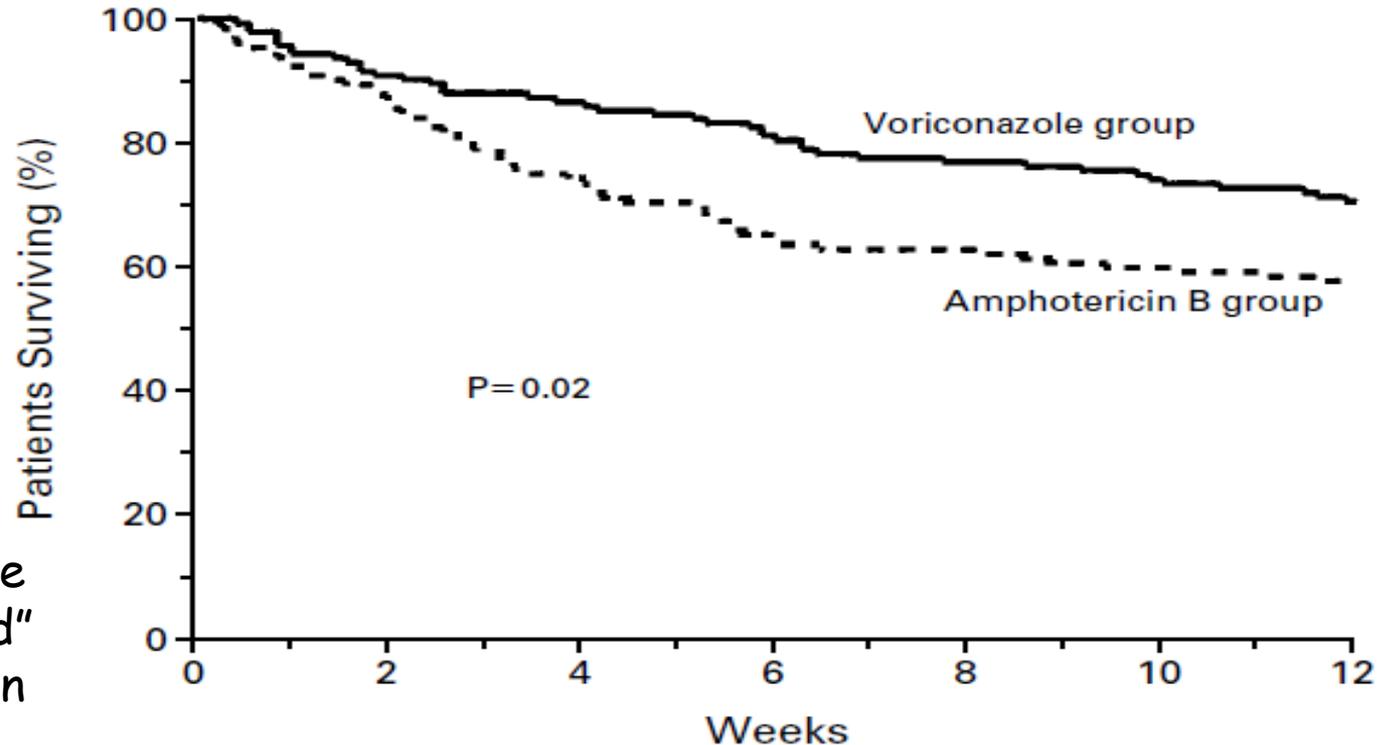
Herbrecht ICHS 2007
Walsh CID 2008

- Première ligne
 - Voriconazole: **A1 IDSA, A1 ECIL**
 - AmphoB liposomale: **A1 IDSA, B1 ECIL**

VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY

OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

Herbrecht R et al. N Engl J Med 2002



- Survie à 12 sem
 - Vorico 71%
 - Ampho 58%
- Arrêts dus à des effets secondaires
 - Vorico 20%
 - Ampho 56%

- Efficacité limitée de l'AmB: "gold standard"
- Vori recommandé en première intention

NO. AT RISK

Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

Herbrecht NEJM 2002.
Cornely CID 2007
Caillot Cancer 2007

➤ **Survie à la 12e semaine**

- Voriconazole vs ampho B : 71 vs 58%
- Ambisome 3 vs 10 mg/kg : 72 vs 59%
- Ambi+Cas vs ambi 10 : 100 vs 80%

➤ **Succès à la 12e semaine**

- Voriconazole vs ampho B : 53 vs 32%
- Ambisome 3 vs 10 mg/kg : 50 vs 46%
- Ambi+Cas vs ambi 10 : 67 vs 27%

Voriconazole Posologies

	Voie intraveineuse	Suspension buvable	
		Patients ≥ 40 kg	Patients <40 kg
Dose de charge (pendant les premières 24 heures)	6 mg/kg toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)	400 mg (10 ml) toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)	200 mg (5 ml) toutes les 12 heures (pendant les premières 24 heures)
Dose d'entretien (après les premières 24 heures)	4 mg/kg deux fois par jour	200 mg (5 ml) deux fois par jour	100 mg (2,5 ml) deux fois par jour

Adaptation de la dose

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour pour l'administration orale. Chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Durée du traitement

- Mal définie
- 2- 6 semaines pour la réponse clinique et 10-12 semaines pour la réponse complète
- Durant la période de l'immunosuppression et jusqu'à disparition des lésions chez les patients immunodéprimés

VCZ et AI

Considérations importantes

- Traitement de première ligne
- Voie orale chaque fois que possible (coût)
- Dysfonction hépatique
 - Réduire les doses
 - Evaluer les concentrations plasmatiques
- Interactions médicamenteuses
 - Evaluer les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs
- Métabolisme
 - Concentration élevée accrue chez les pts faibles métabolisateurs
 - Associé à des effets secondaires accrus
- Dysfonction rénale
 - Seulement voie orale

SUIVI DU TRAITEMENT

1. Evaluation clinique régulière
2. TDM à intervalles réguliers
3. Monitoring de l'antigénémie aspergillaire
 - ▣ Une ascension progressive de l'antigénémie aspergillaire est de mauvais pronostic
 - ▣ Des taux de réponse élevés sont observés chez les patients avec une antigénémie qui redevient négative sous traitement
 - ▣ La négativation de l'antigénémie n'est pas un critère suffisant pour décider l'arrêt du traitement antifongique

Traitements alternatifs de l'AI (Echec ou intolérance du Voriconazole)

- Formulations lipidiques d'amphotericin B (FLAB)
 - Liposomal amphotericin B (Ambisome®)
 - Amphotericin B lipid complex ABLC (Abelcet®)
 - Amphotericin B colloidal dispersion ABCD (Amphotec®)
- Echinocandines
 - Caspofungine (Cancidas®) : **en 2^{ème} ligne dans le traitement de l' AI.** Indiquée dans l'AI probable ou certaine en cas d'échec ou d'intolérance au Voriconazole
 - Micafungine
- Association d'antifongiques

Associations d'antifongiques

- En l'absence d'essai clinique prospectif bien contrôlé, l'administration d'associations d'antifongiques en 1^{ère} ligne n'est pas recommandée en routine.
- En rattrapage : l'adjonction d'un antifongique de classe différente peut être envisagée

Traitement chirurgical

- Résection chirurgicale du tissu infecté
 - Lésions contigües aux gros vaisseaux ou au péricarde
 - Lésions causant une hémoptysie
 - Lésions causant l'érosion de la plèvre ou des côtes

- Histoire naturelle
- Mécanisme et classification
- facteurs de risque des aspergilloses invasives (AI)
- Diagnostique
- Recommandations thérapeutiques dans les AI
- Aspergilloses invasives en réanimation

- Peu de données épidémiologiques sur l'incidence et le pronostic des AI en réanimation
- Faible niveau de suspicion
- Cultures positives souvent négligées et considérées comme colonisation ou contamination
- Absence de diagnostic de référence fiable

Auteurs	Ans	Type d'étude	Type de patients	N	Idc	mortalité
Lewis	1985	Série de cas	AI compliquant pneumonie virale à influenza	6		100%
Karam	1986	Série de cas	Pts non-neutrop (fibroses, BPCO, virus) corticoïdes, diabète alcoolisme...	32		100%
Janssen	1996	Rétro	Pts réa méd avec hémopathie maligne, maladie de système, SDRA	25		92%
Pittet	1996	Cas cliniques	Pts réa méd, BPCO. AI sous VMC par contamination aérienne intense	2		100%
Rello	1998	Série de cas	Pts BPCO	24		100%
Valles	2002	Série de cas	PAVM/BPCO: Asperg .		17%	77%
Mersseman	2004	Série de cas	Réa méd. 5 pts avec AI sans F.R (dont 3 cirrhose Child C)	17	5.8%	91%
Garnacho-Montero	2005	Série de cas. X centriques	73 Unités de réa en Espagne. Pts DS > 7 js	20	1.1%	80%
Vandewoud	2006	Rétrospective	Réa poly 40% pts d'hémato	83	3.3‰	77%

Deux problèmes différents

- Patients admis en réanimation avec une AI
 - ex greffe de moelle AI prouvée/probable et insuff respiratoire aigue
 - 100% décès?
- Diagnostic d'AI fait en réanimation
 - Communautaire
 - Nosocomial
 - Acquise en réanimation
 - Pronostic sombre

Particularités de l'AI en réanimation

Engelich G. Clin Infect Dis 2001

Hartemink KJ. Intensive Care Med 2003

Lionakis M. Lancet 2003;

- Définitions de EORTC peu applicables hors des patients à haut risque. Pas utilisable pour guider le traitement
- Difficultés d'interprétation des facteurs liés à l'hôte
 - Pas toujours clairement détectables
 - Immunosuppression liée à l'association de la maladie de fond et la maladie aiguë avec probabilité faible ou intermédiaire d'une forme invasive
- Dysfonction d'organes, troubles métaboliques
- Corticoïdes : valeurs seuils en termes de dose ou de durée difficiles à établir

Particularités de l'AI en réanimation

Imagerie

- Lésions pulmonaires associées altèrent l'interprétation
 - Infiltrats résiduels, atélectasies, SDRA, ...
- TDM faisable ou non ?
 - En cas d'insuffisance respiratoire ou hémodynamique grave ?
- Lésions "typiques" : signes du Halo et du croissant
 - Faible incidence chez les non neutropéniques

Vandewoude KH et al. Crit Care 2006

Radiological findings in intensive care unit patients with invasive pulmonary aspergillosis or *Aspergillus* colonisation

Radiological finding	Invasive aspergillosis (n = 83) ^a	<i>Aspergillus</i> colonisation (n = 89)
Normal ^b	0	30
Diffuse reticular or alveolar opacities (ARDS like) ^b	12 (1)	4
Non-specific infiltrates and consolidation	42 (10)	49
Pleural fluid	0	5
Nodular lesions ^b	25 (5)	1
Air-crescent sign	1	0
Halo sign	2 (1)	0
Cavitation	1	0

Cornillet A et al. Clin Infect Dis 2006;

Characteristic	Neutropenic patients (n = 52)	Nonneutropenic patients (n = 36)	All patients (n = 88)	P
Thoracic CT sign, n/N (%)				
Segmental areas of consolidation	26/42 (62)	9/24 (37.5)	35/66 (53)	.056
Nodules	18/42 (43)	11/24 (46)	29/66 (44)	.81
Cavitated nodules	8/42 (19)	6/24 (25)	14/66 (21)	.57
Ground-glass attenuation	15/42 (36)	5/24 (21)	20/66 (30)	.21
Pleural effusion	16/42 (38)	8/24 (33)	24/66 (36)	.7
Halo sign	4/42 (9.5)	0/24 (0)	4/66 (6)	.29
Air crescent sign	1/42 (2.5)	0/24 (0)	1/66 (1.5)	1
Bell sign	3/42 (7)	1/24 (4)	4/66 (6)	1
Aspergillus cavity	6/42 (14)	2/24 (8)	8/66 (12)	.7

- Diagnostic microbiologique
 - Prélèvements du poumon profond
 - LBA pas toujours réalisable
 - Valeur de l'examen direct des prélèvements (fort inoculum)

- Diagnostic histologique
 - Transbronchique rarement possible
 - Par thoracoscopie
 - Cavités

Dépendante du ventilateur, des pressions d'insufflation et
Troubles de coagulation

Adaptation des critères diagnostiques

Vandewoude KH et al. Crit Care 2006

➤ **AI prouvée**

- Histologie positive (+ culture) du tissu pulmonaire
- Culture positive d'un site normalement stérile

➤ **AI probable**

- Concentration aspergillaire plus faible dans poumon profond
- Signes et symptômes compatibles
- **Image thoracique anormale**

Ou

- Facteurs de risque de l'hôte: neutropénie, cancer ou hémopathie maligne, traitement corticoïdes > 20 mg/j, déficit immunitaire

Ou

- **LBA culture semiquantitative**

➤ **Et**

- **Examen direct montrant des filaments**

*Trof RJ et al. Intensive Care Med
2007;33;1694-1703*

Table 2 Treatment options with antifungal drugs for IPA in critically ill patients in the ICU

Setting	First choice	Alternatives
Primary therapy of IPA	Voriconazole 6 mg/kg q 12 h i.v. on day 1, then 4 mg/kg q 12 h i.v. or Voriconazole 400 mg q 12 h oral on day 1, then 200 mg q 12 h oral ^a	Liposomal amphotericin B 3-5 mg/kg/day i. v. or Amphotericin B deoxycholate 1 mg/kg/day i. v. or Caspofungin 70 mg i.v. on day 1, then 50 mg/day i. v. ^b

^a Oral administration is recommended only in patients with intact intestinal absorption; ^b In patients with moderate to severe hepatic failure, dose reduction is recommended to 35 mg/day i. v.

Conclusions

- Infections aspergillaires restent une menace vitale
- Immunodéprimés et neutropéniques
- Mais aussi les malades de pneumologie
- Intérêt du Galactomannane (et D Glucane)
- Voriconazole en première intention