



18^e Congrès National de Réanimation

13-14 décembre 2013

**Symposium avec la participation des
laboratoires Pfizer**

Pfizer Anti-Infectives

**Infections à agents filamenteux :
diagnostic & attitude thérapeutique**

- **Introduction : S. Abdellatif**
- **Infections à champignons filamenteux en oncohématologie : S. Ladeb**
- **Rôle du laboratoire dans le diagnostic des aspergilloses invasives: K. kallel**
- **Stratégie de prise en charge des infections aspergillaires : S. Abdellatif**

Recommandations (Fungi and Aspergillus) IFI/ID

- 2000
 - IDSA: aspergilloses et candidoses
- 2001
 - Société Allemande d'hémato/cancéro: mycoses invasives
- 2003
 - Société Espagnole de infectio/microbio: aspergilloses
- 2004
 - CHRU Lille: Aspergilloses et candidoses
 - Consensus Français: aspergilloses et candidoses
 - IDSA: candidoses
- 2005
 - 1^{er} ECIL: IFI en hématologie
- 2006
 - Société Andalouse de MI: mycoses invasives
- 2007
 - 2^{ème} ECIL: IFI en hématologie
- 2008
 - IDSA: aspergilloses
- 2009
 - IDSA: candidoses
- 2010: 3^{ème} ECIL: IFI en hématologie
- 2011 : ECMID

High incidence in patients in the ICU^{2,3}

In an international one day point prevalence study of infection in the ICU, **51%** of patients were considered infected...

70% of infected patients had positive microbial isolates. Of these

17% were infected with *Candida* species³

1.4% were infected with *Aspergillus* species³

IFIs are associated with high morbidity and mortality in critically ill patients^{1,4}

7. Olachea PM, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004

Mortality is high in both IC and IA

Attributable mortality due
to IC in ICU patients

49%⁴

Mortality due to proven IA
in ICU patients

70%⁷

1: Gullo, Drugs 2009. 4: Guery, ICM 2009. 7: Olachea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004

IFIs in ICU patients are almost exclusively due to Candida or Aspergillus species³

IC

Candida albicans is the most common cause of IFI in ICU patients⁴

Increasing incidence of *Candida non-albicans* which is associated with higher mortality⁴

IA

IA is a rare devastating infection in the general ICU population, but some centres have reported elevated incidences⁵

3: JL Vincent, JAMA 2009

4. Guery BP, et al. Intensive Care Med 2009

5. Glockner A, et al. Mycoses 2010.

- **Introduction : S. Abdellatif**
- **Infections à champignons filamenteux en oncohématologie : S. Ladeb**
- **Rôle du laboratoire dans le diagnostic des aspergilloses invasives: K. kallel**
- **Stratégie de prise en charge des infections aspergillaires : S. Abdellatif**



18^e Congrès National de Réanimation

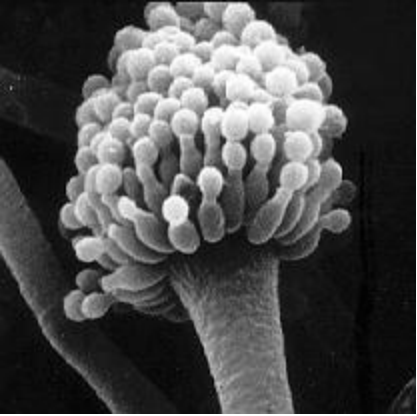
13-14 décembre 2013

Stratégie de prise des Infections Aspergillaires

Dr S. ABDELLATIF, A. TRIFI, F. DALY, S. BEN LAKHAL
Service de Réanimation Médicale. H. La RABTA

13/12/2013

- L'espèce *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 80% des aspergilloses humaines.
- Totalelement 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.
- Plus le traitement est tardif, plus la mortalité est élevée



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

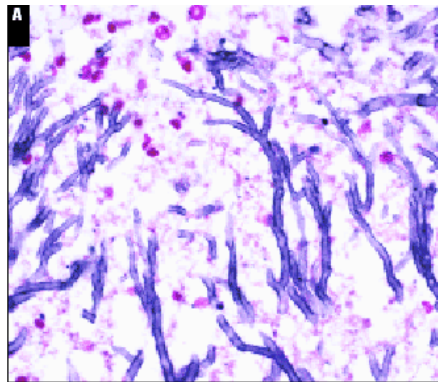
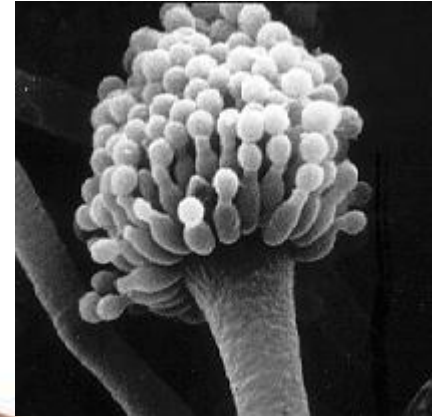
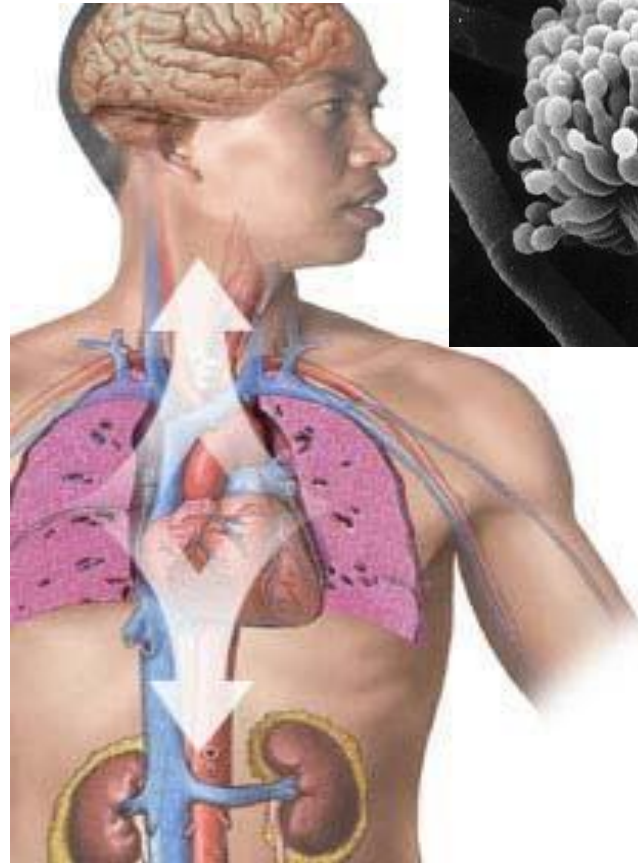
Trachéobronchite
micro-invasive

Aspergillose chronique
nécrosante

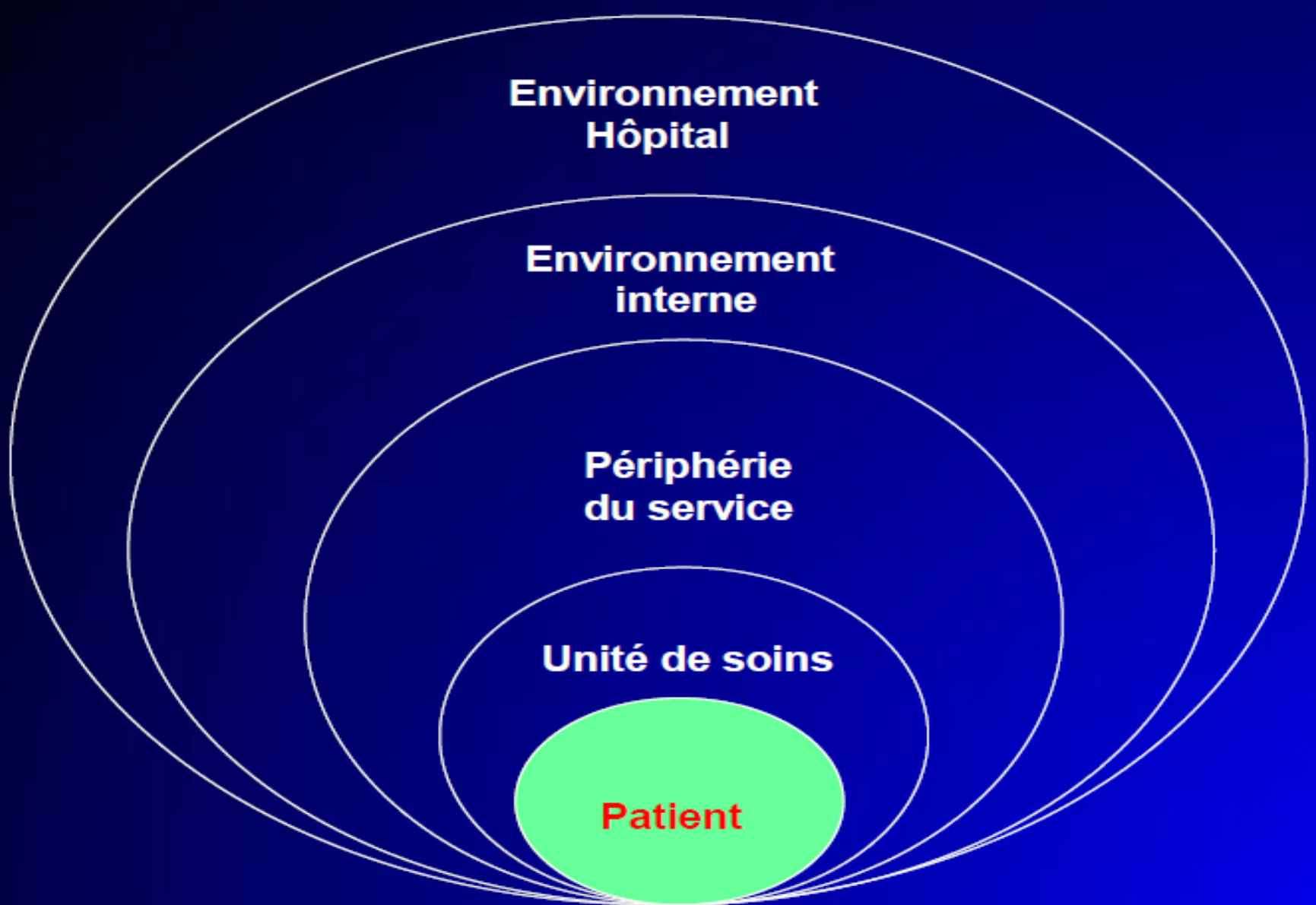
Aspergillose
invasive
pulmonaire

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*

Persistance 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 caverneuse 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)

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

IA risk factors in ICU patients

High risk¹¹

Neutropaenia

Haematological malignancy

Allogeneic bone marrow transplantation

Intermediate risk¹¹

Prolonged treatment with corticosteroids before admission to the ICU

Autologous bone marrow transplantation
COPD

Liver cirrhosis with duration of stay in the ICU of >7 days

Solid organ cancer

HIV infection

Lung transplantation

Systemic disease requiring immunosuppressive therapy

Low risk¹¹

Severe burns

Other solid organ transplant

Steroid treatment ≤7 days

Prolonged stay in the ICU (>21 days)

Malnutrition

Post cardiac surgery

Lien entre facteurs de risque et fréquence d'AI

Risque d'acquisition

25%

5%

grippe

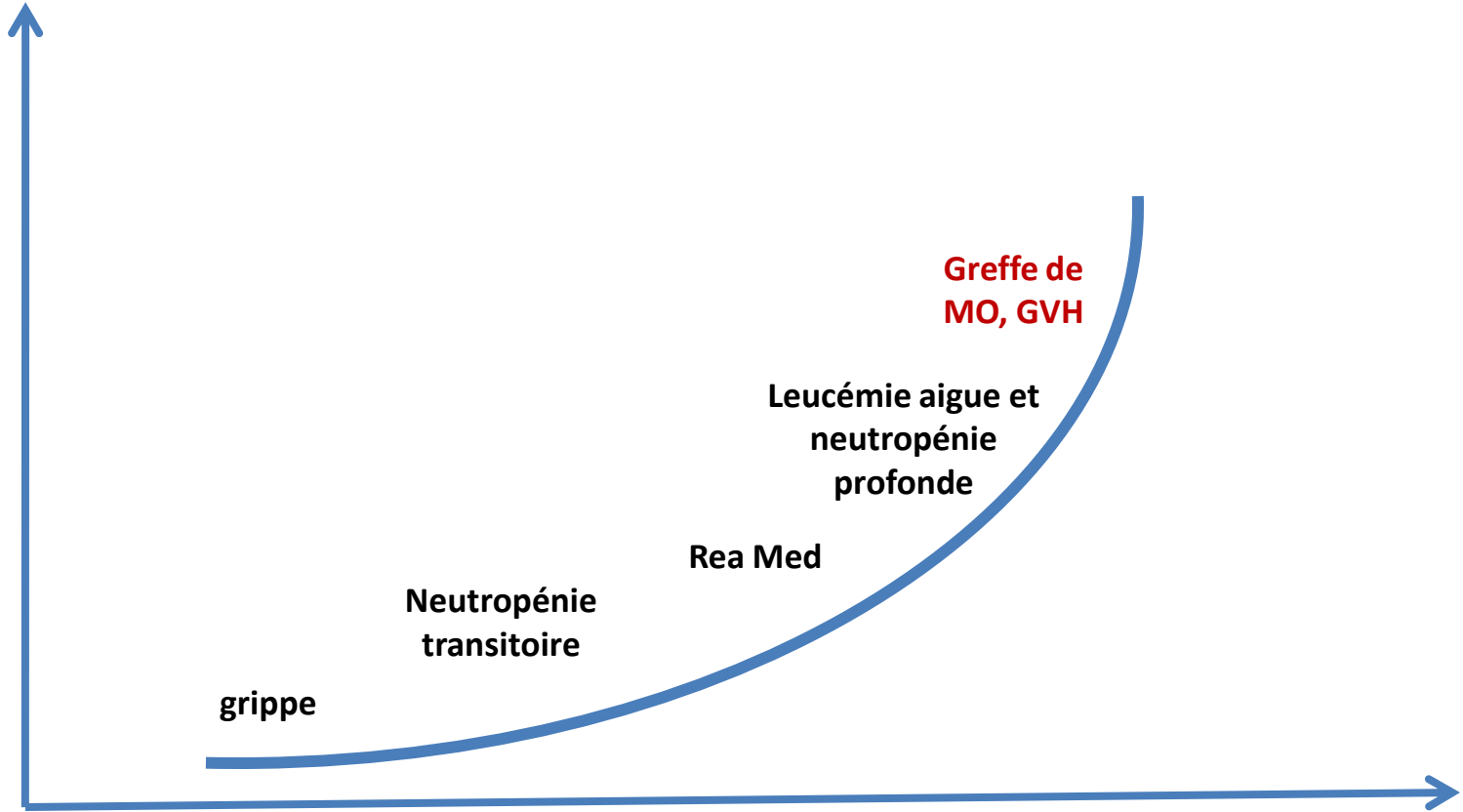
Neutropénie
transitoire

Rea Med

Leucémie aigue et
neutropénie
profonde

Grefe de
MO, GVH

Degré d'immunosuppression



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

Éléments de raisonnement thérapeutique

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

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

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

Mannanes
Galactomannane

Ergostérol

PCR

Les polyènes se lient à l'ergostérol

Bicouche de

Membrane cellulaire

ADN

pl
d

Activité des antifongiques

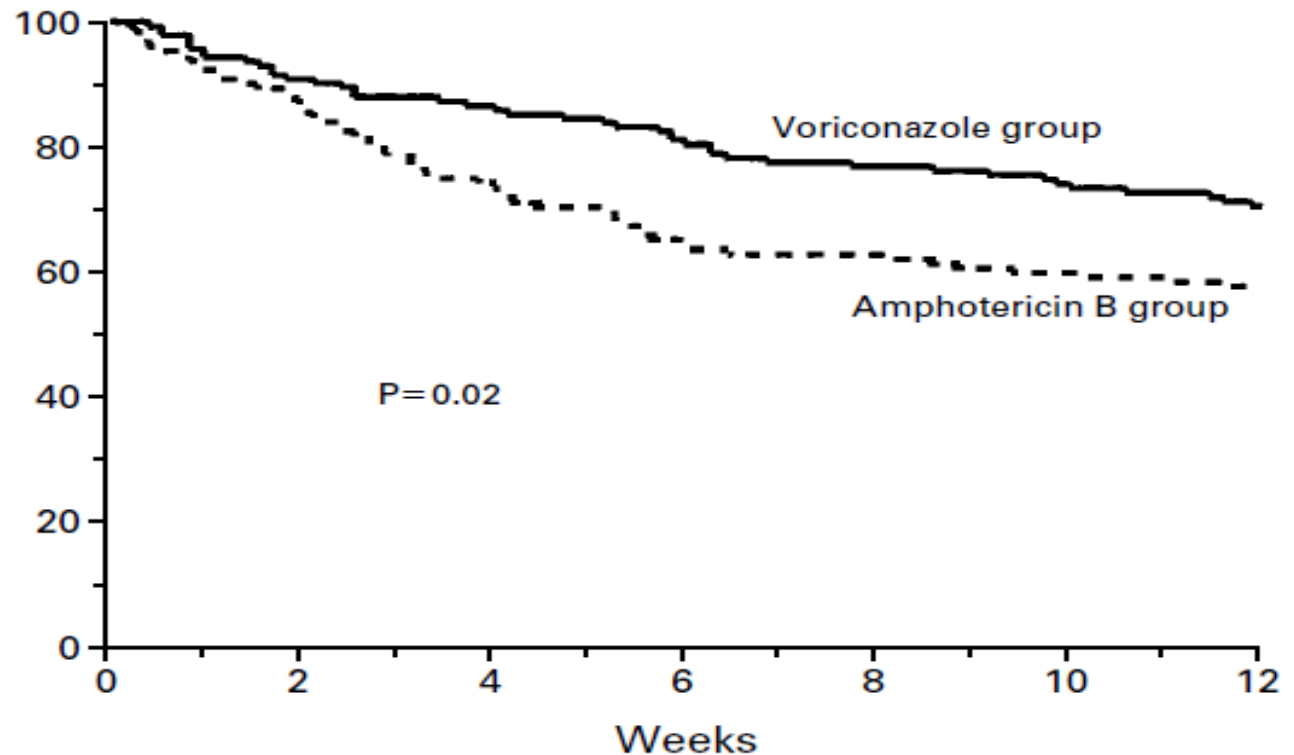
Greer ND. Proc Bayl Univ Med Cent 2007

	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%)	++	-	++	++	++

- 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

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

- 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); travaux ?
 - 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
- Altération de la fonction phagocytaire
- Dysfonction d'organes, troubles métaboliques
- Corticoides : 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
Aspergillosis 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
- **Image thoracique anormale**

Ou

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

Ou

- **LBA culture semiquantitative : +/-++ sans croissance bactérienne associée**

➤ **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