

**Infections fongiques
sous prophylaxie antifongique
chez les neutropéniques.**

Denis Caillot

Incidence des IFI sous prophylaxie

Etat des lieux...

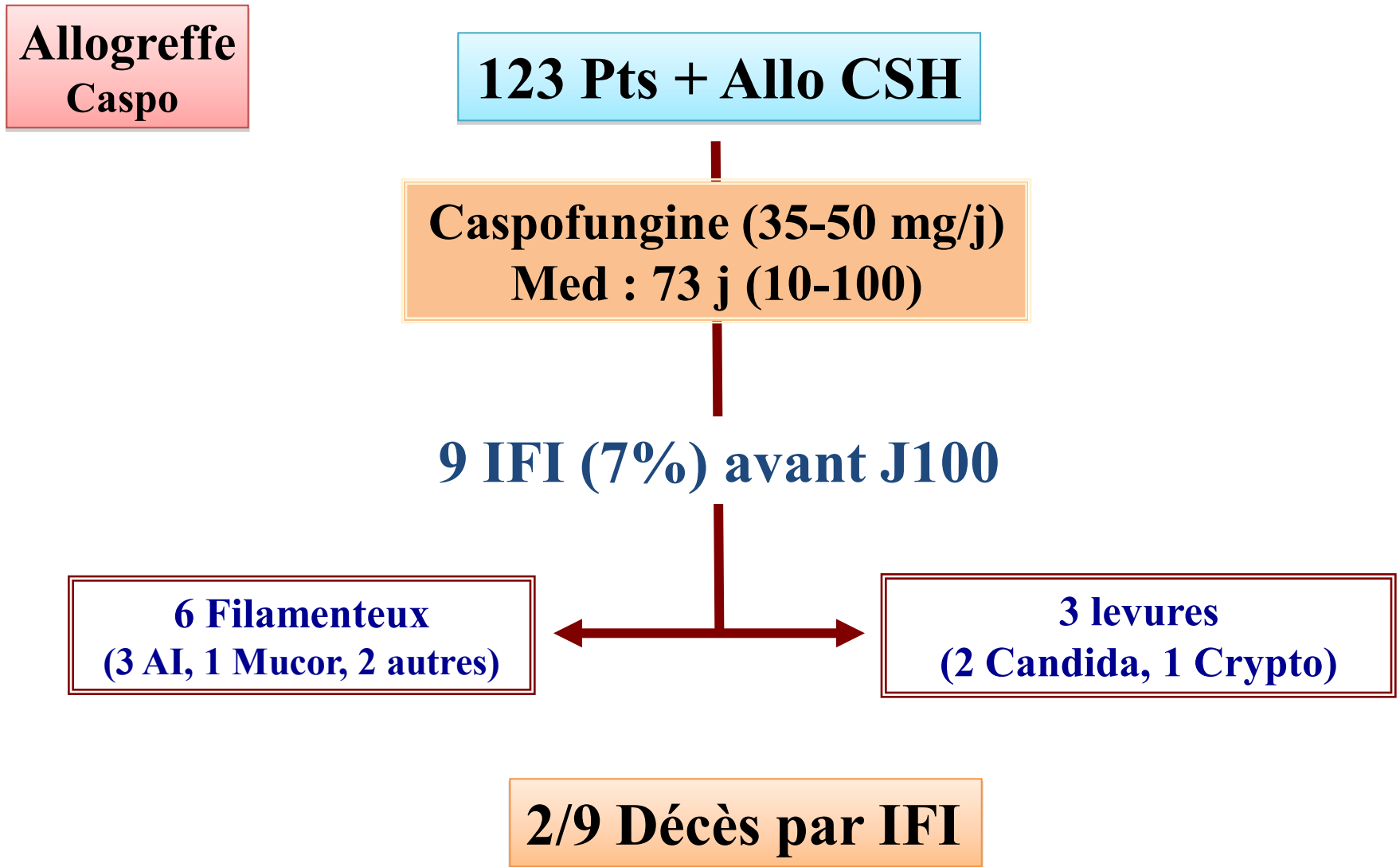
Micafungin vs Fluco for prophylaxis against IFI during neutropenia in patients undergoing hematopoietic SCT. JA van Burik. CID. 39; 2004

Allogreffe	Mica (425)	Fluco (457)	P
18 IFI documentées	7 (1.6%)	11 (2.4%)	-
8 Aspergilloses	1	7	0.07
6 Candidoses	4	2	-
4 Autres	2	2	-

IFI sous prophylaxie → **1/2 Aspergilloses**
1/3 Candidoses
1/6 Autres

3/18 Décès par IFI documentées

**Caspofungin as primary prophylaxis in stem cell transplant recipients.
Chou LS et al. (MD Anderson). Pharmacotherapy. 2007; 12 : 1644-50.**



Liposomal AmB prophylaxis of invasive mold infections prophylaxis in children post allo SCT. Ped Blood Can. 2008; 50 : 325-30.

**Allogreffe
Ambisome**

51 enfants - 57 Allo CSH

**Ambisome (3 mg/kg/j)
J0 à J100**

5 IFI (9%) avant J100

**Filamenteux
N = 0**

**5 levures
(4 Candida, 1 Trichosporon)**

0/9 Décès par IFI à J100

Allogreffes et neutropénies

Prophylaxie discontinue Ambisome/Abelcet

Cordonnier et al.
Int J Antimicrob Agents.
2008; 31: 135-41

Ambisome
10mg/kg/semaine

21 LA
8 Allo

4/29 IFI
(14%)

Jansen et al.
Mycoses.
2006; 49: 397-404

ABL
4mg/kg/x2/semaine

63 Allo

7/63 IFI
(11%)

Itraco versus flucà for prevention of fungal infections in patients receiving allogenic SCT. KA Marr et al. Blood. 2004; 103 : 1527-33.

Allogreffe	Itra (n = 151)	Flu (n = 148)	P
55 IFI/étude (max 180 j)	27 (18%)	28 (18%)	-
33 IFI sous AF	11 (7%)	22 (15%)	0.035
25 Aspergilloses	8 (5.3%)	17 (11.5%)	0.055
1 Fusariose	-	1	-
7 Candidoses	3	4	-

IFI sous prophylaxie →

75% Aspergilloses
20% Candidoses

33/55 Décès par IFI = 60% (12/27 Itra vs 11/28 Flu)

Randomized double-blind trial of Fluco vs Vorico for the prevention of IFI in 600 allogenic BMT patients. Wingard *et al.* Blood. 2010, 116; 5111-8

Vorico ou Fluco pour 100-180 j End point : 180 j post greffe	Vorico (305)	Fluco (295)	P
38/55 IFI Prov/Prob	14 (5%)	24 (8%)	-
26 Aspergilloses	9 (3%)	17 (6%)	0.09
6 Candidoses	3	3	-
5 Autres fungi	2	4	-

IFI sous prophylaxie →

- 2/3 Aspergilloses
- 1/6 Candidoses
- 1/6 Autres

Décès « fongiques » = 25% à 6 mois

Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. Cornely OA et al. N Eng J Med. 2007; 356 : 348-359.

LAM/MDS	Flu (n = 240)	Posa (n = 304)	Itra (n = 58)
32 IFI	19 (8%)	7 (2%)	6 (10%)
22 Asper inv	15 (6%)	2 (1%)	5 (9%)
5 Candidoses	2 (0.8%)	3 (1%)	-
5 Autres Fungi	2 (0.8%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)

IFI sous prophylaxie → **70% Aspergilloses**
15% Candidoses
15% Autres

21/32 Décès par IFI = 65% (5/7 Posa vs 16/25 Flu/Itra)

Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe GVH disease.
Ullmann AJ et al. N Eng J Med. 2007; 356 : 3335-47.

Allogreffe /GVH	Posaco (301)	Fluco (299)	P
43 IFI	16 (5.3%)	27 (9%)	0.07
28 Aspergilloses	7 (2.3%)	21 (7%)	0.006
8 Candidoses	4 (1.3%)	4 (1.3%)	-
6 Autres Fil.	4 (1.3%)	2 (0.7%)	-
1 Autres fungi	1 (0.3%)	-	-

IFI sous prophylaxie → **2/3 Aspergilloses**
1/6 Candidoses
1/6 Autres

16/43 Décès par IFI = 37% (4/16 Posa vs 12/27 Flu)

Pour ces 4 dernières études...

2101 Patients à risque IFI sous prophylaxie antifongique

Posaco

IFI : 2% - 5%
AI : 1% - 2.3%

Itraco

IFI : 10%- 18%
AI : 5% - 9%

Fluco

IFI : 8%- 19%
AI : 5% - 11%

Vorico

IFI : 7%-11%
AI : 2.3%

144 IFI documentées (7%)

18%

Candidoses

68%

Aspergilloses

14%

Autres fungi

Décès par IFI ≈ 50%

Dans la vraie vie...

**On n'a pas toujours des patients aussi « propres »
que dans les essais cliniques...**

Paramètres à prendre en compte :

- Statut de l'hémopathie (Pts de novo vs patients multitraités)**
- Observance thérapeutique et dosages des Azoles**
- Conditions d'hospitalisation (aérocontamination)**
- Epidémiologie fongique et émergence nouveaux fungi**

**Risque fongique
&
statut de l'hémopathie**

2000 - 2009 : Hémato/CHU Dijon : Pas de prophylaxie spécifique

549 Patients
1008 Aplasies > 10 j
(233 LAL + 775 LAM)



141 IFI

80 Asper Inv.

8% des
Aplasies

de novo
5%

P < 0.001

Autres
14%

42 Candidémies

4% des
Aplasies

de novo
1.6%

P < 0.001

Autres
7.2%

19 Autres IFI
7 Fusarium, 9 Mucor, 3 div

2% des
Aplasies

de novo
0.5%

P < 0.005

Autres
3.5%

Risque IFI = 14%

60% Aspergilloses
30% Candidoses
10% Autres IFI

Pts de novo : 7%

P < 0.001

Pts autres : 24%

Littérature : 2101 Patients de novo à risque IFI sous prophylaxie antifongique

Posaco

Itraco

Fluco

Vorico

IFI : 2% - 5%
AI : 1% - 2.3%

IFI : 10%- 18%
AI : 5% - 9%

IFI : 8%- 19%
AI : 5% - 11%

IFI : 7%-11%
AI : 2.3%

68% Aspergilloses - 18% Candidoses - 14% Autres fungi

549 Patients *de novo*

**1008 Aplasies
à risque IFI Dijon
(pas de prophylaxie)**

IFI : 7%

**69% Aspergilloses
23% Candidoses
8% Autres fungi**

459 Aplasies autres

IFI : 24%

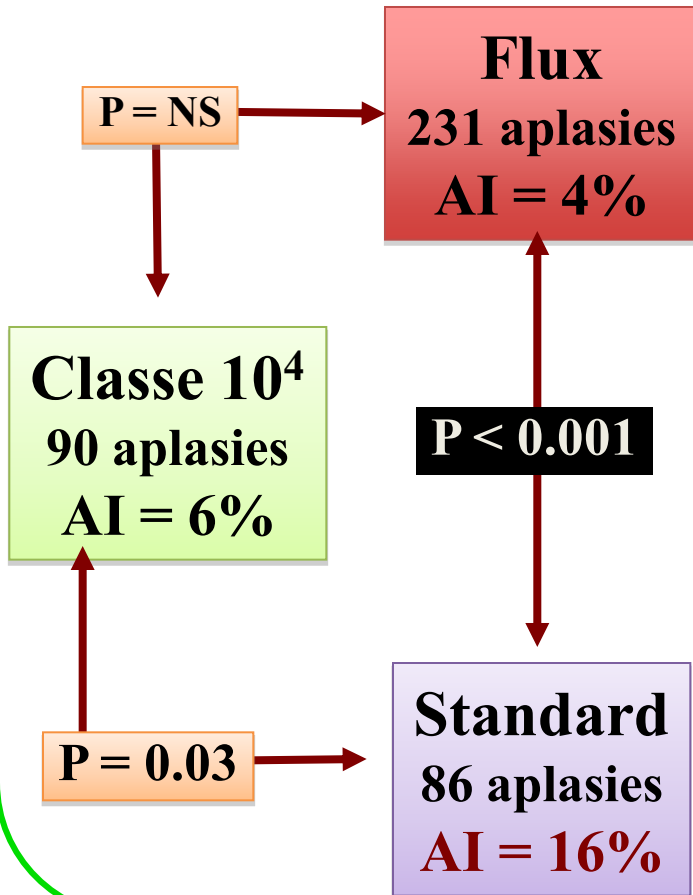
**57% Aspergilloses
30% Candidoses
13% Autres fungi**

Risque fongique et environnement

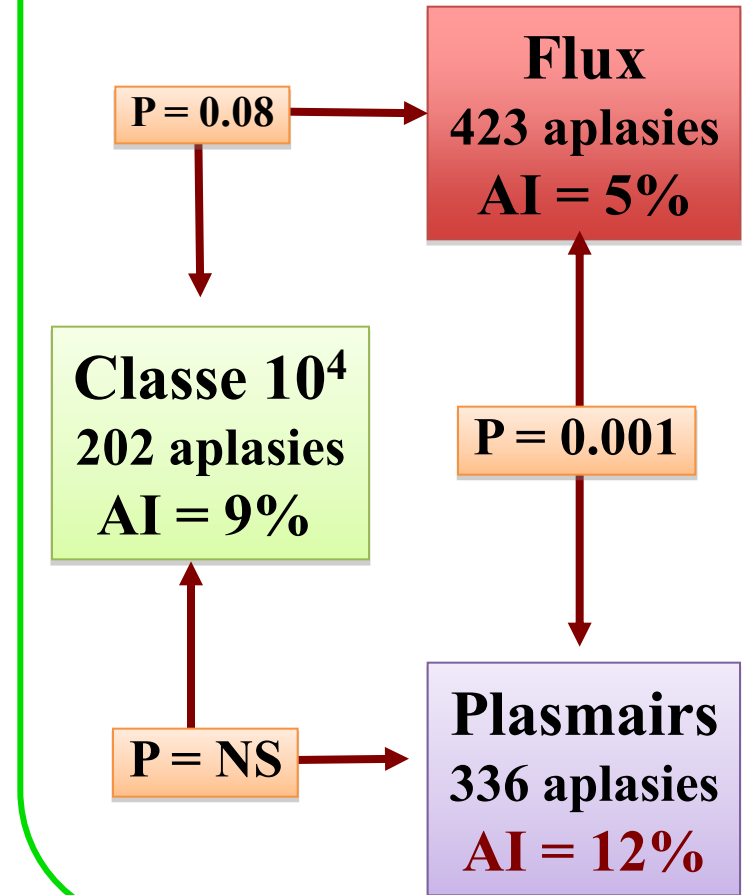
Aérocontamination

**Les conditions d'hospitalisation modifient le risque aspergillaire
(1368 aplasies de LAM & LAL – Hémato CHU Dijon)**

**01/01/00 - 30/06/04
(avant Plasmairs®)**



**01/07/04 – 21/09/11
(avec Plasmairs®)**



**Risque fongique
&
épidémiologie des services**

Résistances fongiques

Emergences d'espèces résistantes :

***A. fumigatus* : Résistance Itraconazole et multi azoles**

Verweij PE et al: N Engl J Med 2007

***A. nidulans, A. ustus* : Sensibilité diminuée**

Caspo?(allogreffe) Madureira A et al: Antimicrob Agents Chemother 2007

***C. glabrata* : Résistance Voriconazole (allogreffe)**

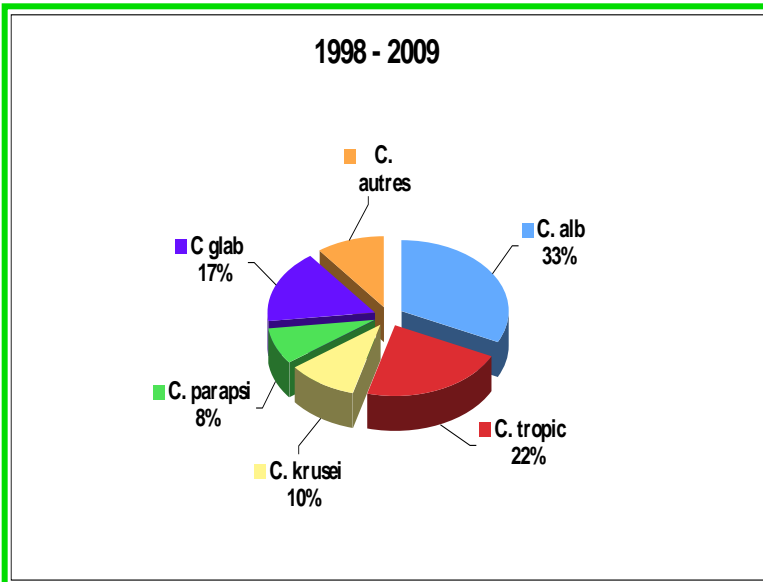
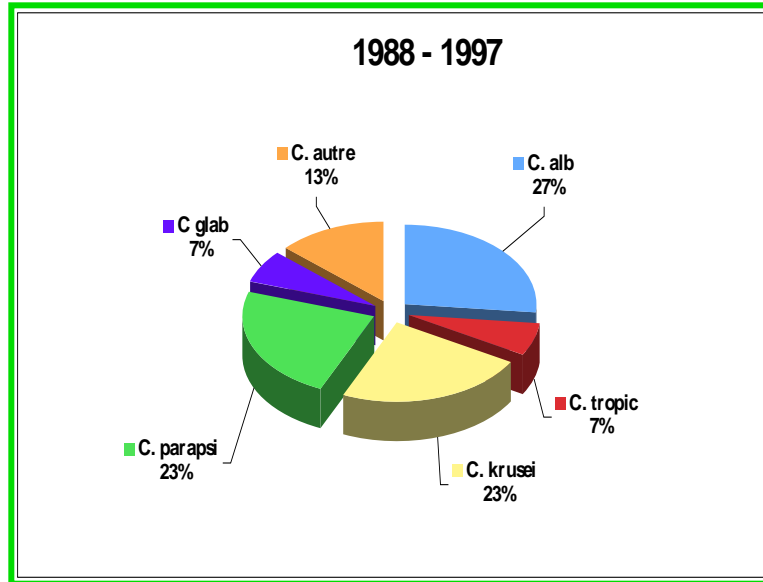
Imhof A et al: Clin Infect Dis 2004

Role exposition préalable aux antifongiques chez patients à haut risque IFI. Lortholary et al. ISHAM 2009. (RESOMYC; 1865 isolements).

**IFI patients pré-exposés
à Fluco (30 jours)
Risque levures Fluco-R
(p = 0.003)**

**IFI patients pré-exposés
à Caspo (30 jours)
Risque diminution sensibilité
(p = 0.001)**

157 Candidémies Hémato - CHU Dijon



AmB
Fluco
Itraco
5FC

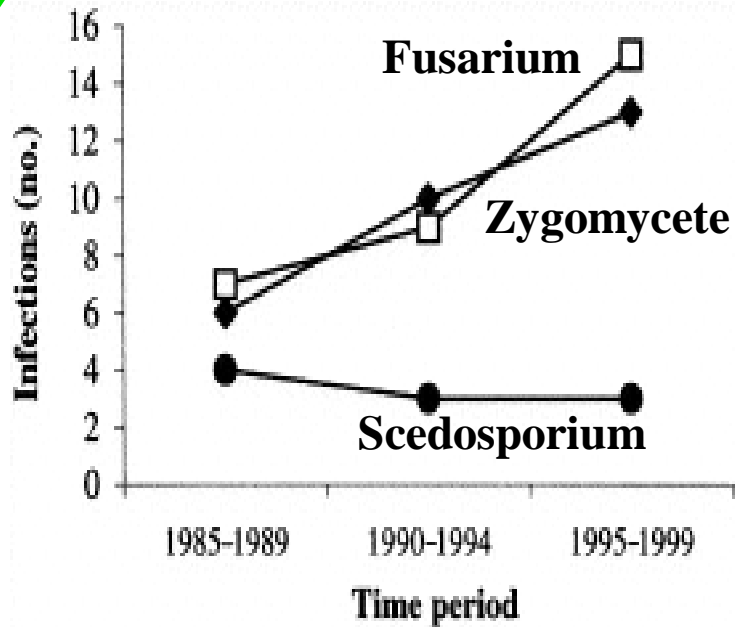
Ambisome
ABLC
Vorico
Caspo
Posaco

1988-1997

1998-2009

Candidémies	60		97
↑ <i>C tropicalis</i>	7%	P = 0.02	22%
↓ <i>C krusei</i>	23%	P = 0.03	10%
↑ <i>C glabrata</i>	7%	P = 0.07	17%
↓ <i>C parapsi</i>	23%	P = 0.01	8%

L'épidémiologie fongique se modifie au cours du temps...



Frequency of non-Aspergillus mould infections at Fred Hutchinson Cancer Research Center. K Marr. Clin Infect Dis . 2002; 34 : 909-917

Hémato CHU Dijon

21 Mucormycoses en 22 ans

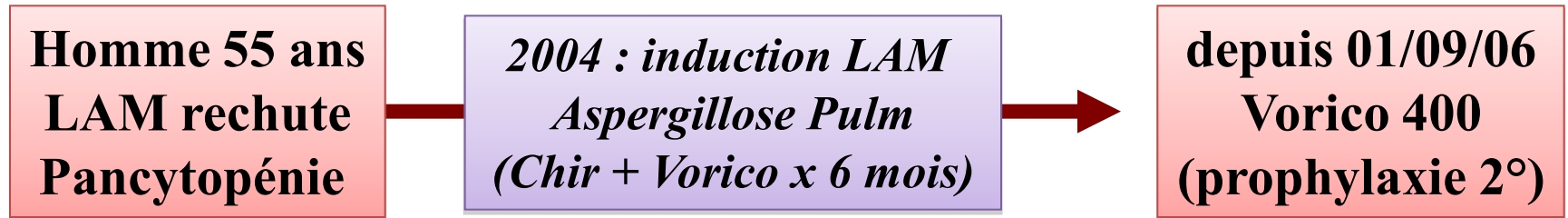
	88-2003 (15 ans)	2004-2011 (7 ans)
Mucor	5	16
Mucor Naso Cereb	5/5	2/16
Mucor Pulmonaire	0/5	14/16

P = 0.001

Comment faire en pratique...?

Cas clinique n°1

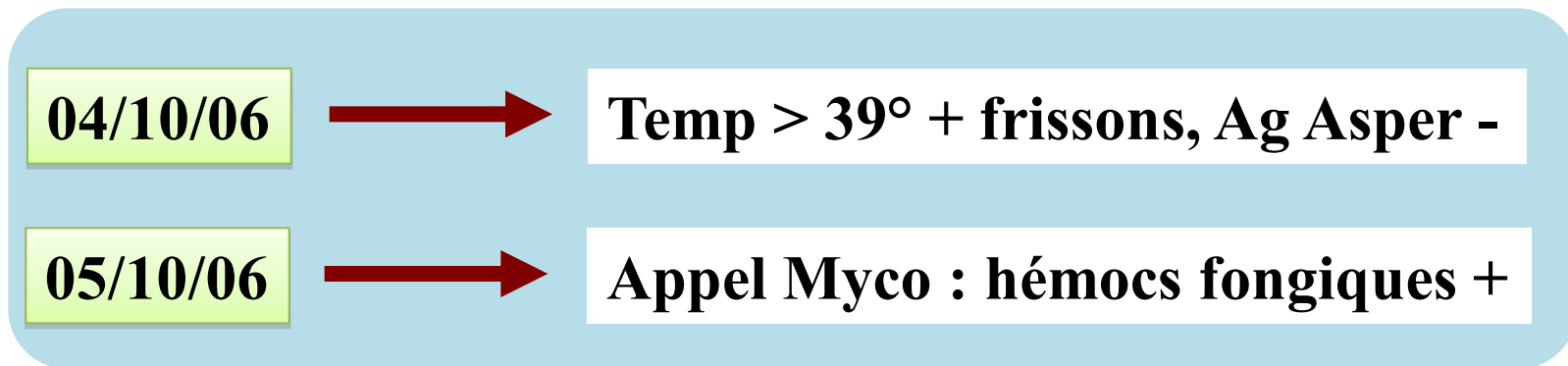
Hospitalisation : 18/09/06 au 19/10/06 (Platelia Asper x 3/semaine)



19/09/06 → **Chimio lourde** → **PN < 100**

21/09/06 → **E. Fébrile 38.5°** → **C3G mono**

01/10/06 → **3 hémocs *S. epidermidis*** → **C3G + Vanco**



On évoque une IFI sous Vorico :

Hypothèses diagnostiques ?

- A - Septicémie Candida**
- B - Septicémie autres levures**
- C - Septicémie à filamenteux**
- D – les 3 sont possibles**

On peut proposer :

- A - une modification TT antifongique en urgence**
- B - un dosage du Vorico**
- C - d'attendre l'identification mycologique pour modifier le TT**
- D - de faire un scanner (lésions tissulaires)**

**On décide de modifier rapidement le traitement antifongique
(sans attendre l'identification mycologique) :**

**On propose d'introduire
(une réponse possible car c'est la vraie vie) :**

- A : Ambisome iv**
- B : Caspofongine iv**
- C : Posaconazole po**
- D : Itraconazole iv**
- E : Voriconazole iv**

Au 3ème jour on dispose de :

3 hémocultures *Fusarium* sp
Localisations cutanées MS et MI
(culture biopsie +)

AmB : > 32
Itra : > 32
Caspof : > 32
5FC : > 32
Vori : 1.5 DD
Posaco : > 32

CT scan
thorax abdo
=
normal

Dosage Voriconazole
(400mg/j)

Pic : 2.6mg/l

Vallée : 1.2mg/l

Vous traitez avec (une réponse possible car c'est la vraie vie) :

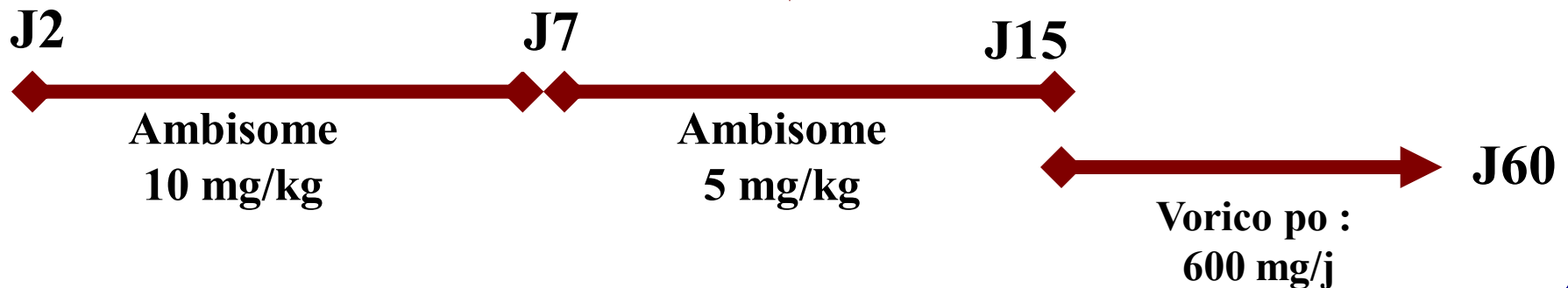
- A : Ambisome iv**
- B : Caspofongine iv**
- C : Posaconazole po**
- D : Itraconazole iv**
- E : Voriconazole iv**
- F : une Association**

Ce qu'on a fait :

05/10/06 = J0 → Appel labo Myco : hémocs fongiques +

On avait parié **Candida Vorico R** → Caspo iv

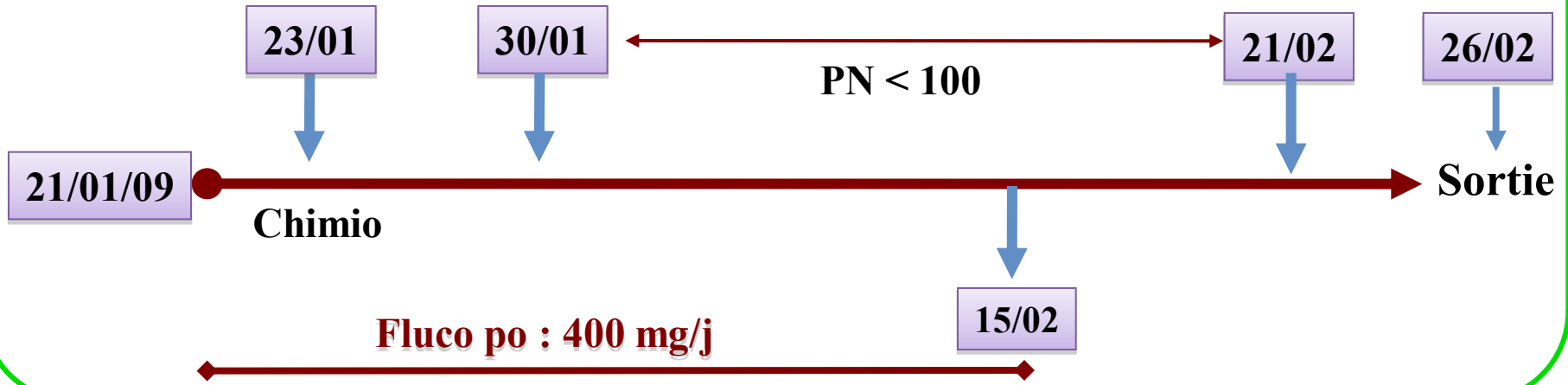
07/10/06 (2-3^o j) Hémocs = Fusarium (+ loc cutanées)



Comment faire en pratique...?

Cas clinique n°2

Femme 56 ans : LAM de novo
Hospit : Flux Laminaire + Ag Asper x 3/semaine



14 et 15/02/09

Fièvre > 38°5 + Hemoc neg + Ag Asper neg

16/02/09
Scanner
(halo)



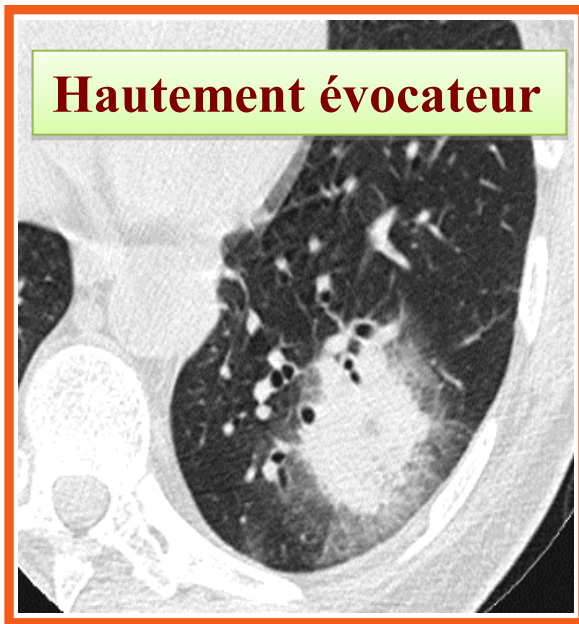
?

Discussion / Débat

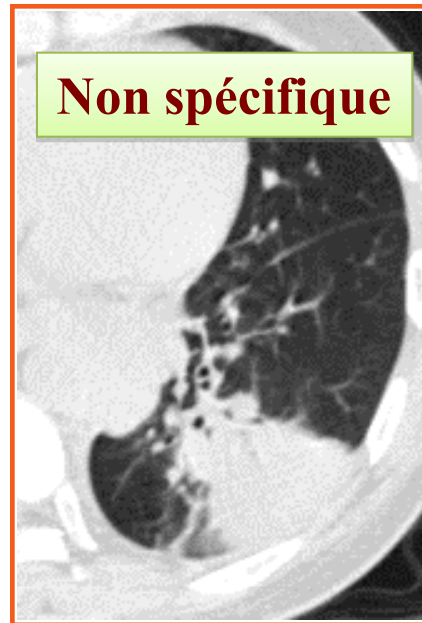
**Le scanner Thoracique
est l'outil de choix
pour obtenir un
diagnostic précoce
de l'API
chez le neutropénique**

Evolution TDM de l'API

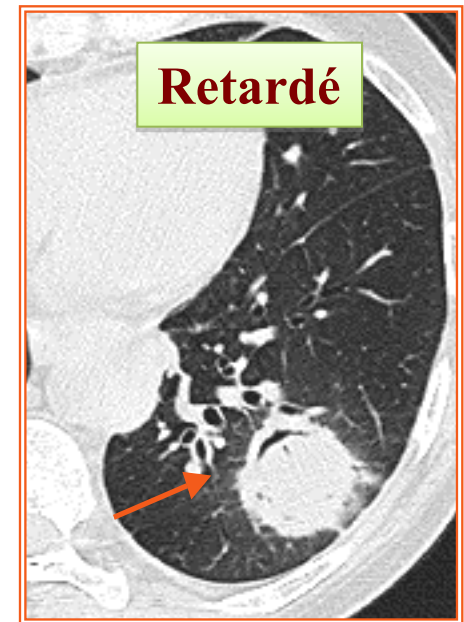
**Signe du Halo
(0 - 5 j)**



**Condensation
Alveolaire
(5 - 10 j)**



**Signe du
Croissant gazeux
(10 - 20 j)**



Neutropénie

PNN

**Devant cette pneumopathie nodulaire avec signe du halo
chez un neutropénique :**

Vous (plusieurs réponses possibles) :

A : pensez que c'est une API et vous traitez comme tel...

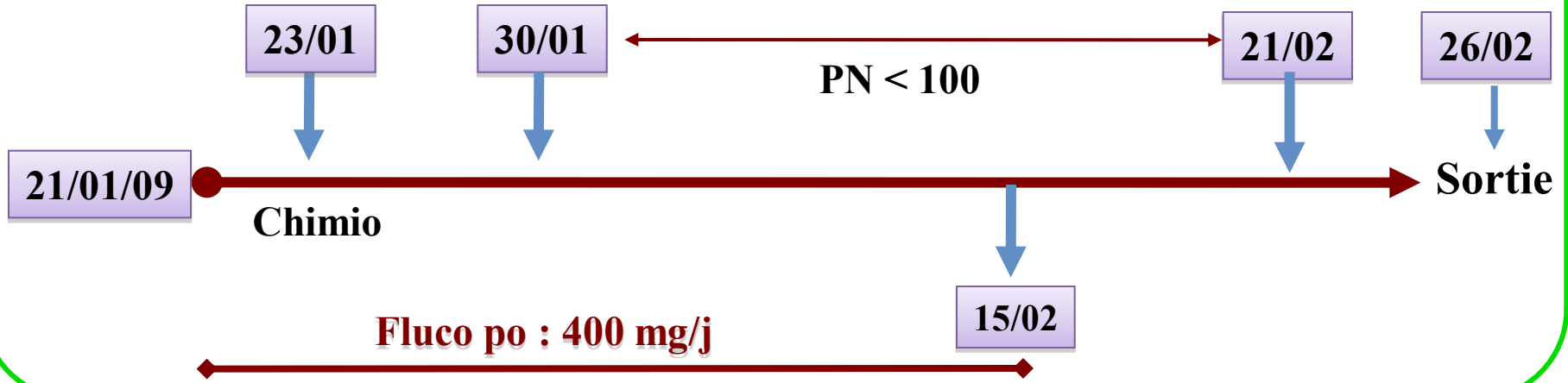
B : envisagez un autre Dc que l'API

B : faites des antigénémies répétées

C : faites un LBA

D : faites des antigénémies répétées et un LBA

Femme 56 ans : LAM de novo
Hospit : Flux Laminaire + Ag Asper x 3/semaine



14 et 15/02/09

Fièvre > 38°5 + Hemoc neg + Ag Asper neg

16/02/09
Scanner
(halo)



?

Vous disposez de :

17/02/09 : LBA

- Ex direct : -
- Cult : 1 col Penicillium
- Ag asper : négatif

Antigénémie

- 16/2 et 17/2 = 0.1
- 18/2 = 1
- 19/2, 20/2 et 21/2 = 0.1

Vous (1 réponse possible) :

A : pensez toujours que c'est une API

B : envisagez aussi un autre Dc que l'API

Vous traitez avec (1 réponse possible) :

A : Vorico iv

B : Ambisome iv

C : Caspo iv

D : Posaco po

**Ce qu'on a fait :
on a pensé API... et traité comme tel**

16/02/09 → **Vorico iv x 3 jours puis relai per os (200 x 2)**

21/02/09 → **Sortie aplasie (PN>500) mais échec héματο**

25/02/09 → **Sortie service sous Vorico po**

Mais...

**Le 04/03/09 :
Réhospitalisation**

**Fièvre
Douleur Thorax
Ag Asper : 0.1
Fib : 5.8 g/l
PN > 1500/mm³**



Ambisome iv (3 mg/kg)

Situation le 14/03/09 (10 jours après) :

**Persistance pics fébriles hectiques + Sd inflammatoire
pas amélioration Rx après la séquence :**

16/02/09 au 04/03/09 (16 jours) →

Vorico iv puis *po*

04/03/09 au 14/03 (10 jours) →

Ambisome 3mg/kg

Chez une patiente en échec héματο devant recevoir une nouvelle chimio aplasante avant une éventuelle allogreffe...

Vous proposez (plusieurs réponses possibles) :

A : Association antifongique

B : Caspofongine monothérapie

C : Posaconazole monothérapie

D : Chirurgie (à la fois Dc et thérapeutique)

E : Attendre et voir

Ce qu'on a fait :

16/03/09



Résection chirurgicale (Wedge LSD)

Pièce
opératoire



Filaments type Mucor
Culture négative
PCR : Rizomucor pusillus

Hospitalisation du 28/03 au 05/05/09
Nouvelle chimio aplatante

Ambisome (3mg/kg) + Posaco (800mg/j)
puis Posaco monothérapie



Conclusions

Actuellement

**Chez les patients à haut risque IFI
(Allogreffe & LAM/L)**

IFI sous prophylaxie : 2% - 20% (selon antifongique)

Incidence augmentée chez les patients non *de novo*

Aspergilloses invasives \approx 2/3 des cas

La meilleure prophylaxie : (probablement) Posaco

Problème taux sériques protecteurs ?

Modification écologie : espèces de sensibilité diminuée

Mortalité (IFI sous prophylaxie) : \approx 50%

Traitement des IFI survenant sous prophylaxie (dépend de l'AF utilisé avant)

	Candidoses 20%	Aspergilloses 65%	Autres 15%
1	Echino	Ambisome Vorico iv	Ambisome (HD?)
2	AmB lipo Vorico iv	AmB lipo Caspo Posaco	Vorico Posaco
3	-	Association	Association (filamenteux)