

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

**Denis Caillot**

# **Incidence des IFI sous prophylaxie**

**Etat des lieux...**

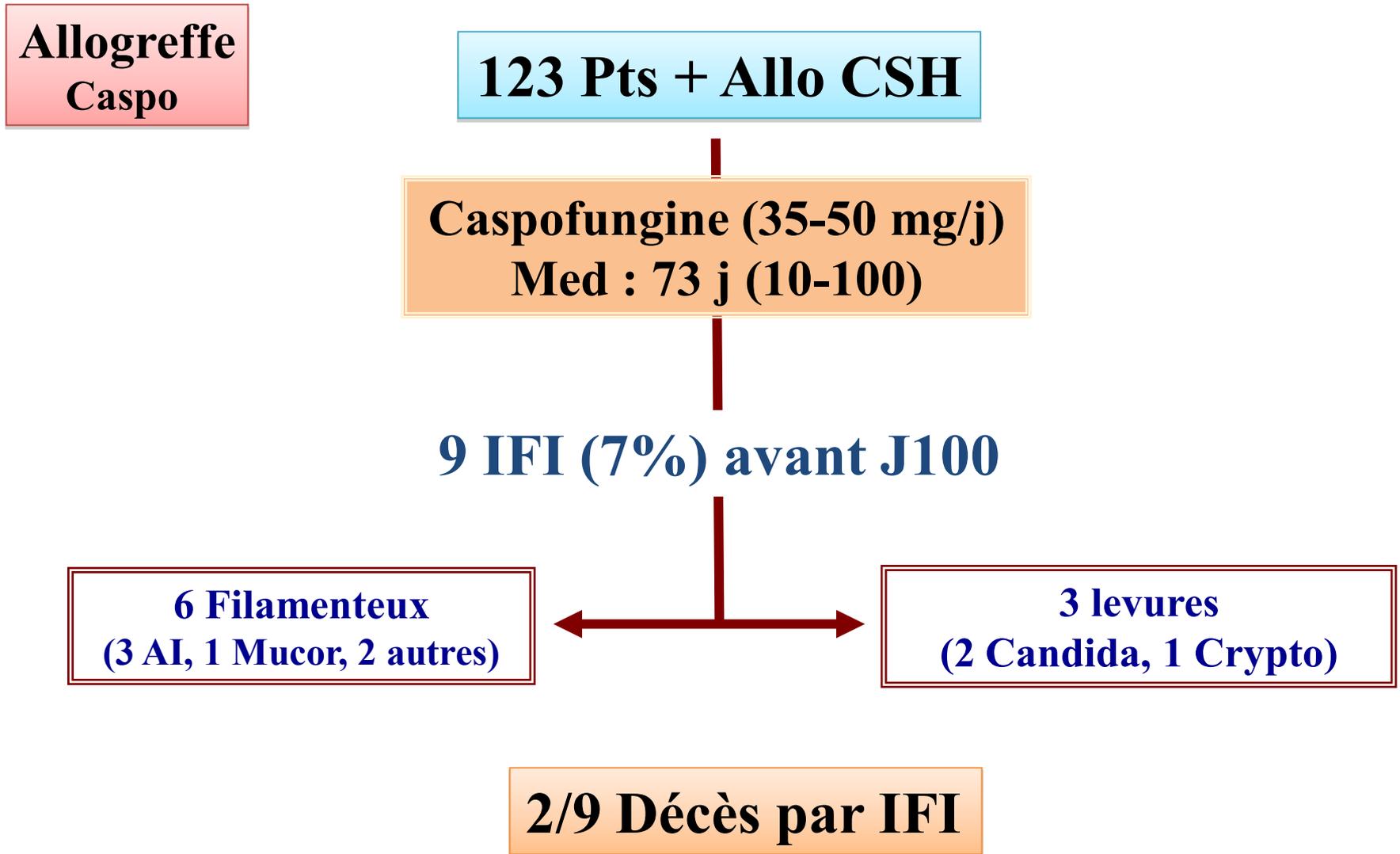
**Micafungin vs Fluco for prophylaxis against IFI during neutropenia in patients undergoing hematopoietic SCT. JA van Burik. CID. 39; 2004**

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

**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.

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

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
<b>38/55 IFI Prov/Prob</b>	<b>14 (5%)</b>	<b>24 (8%)</b>	-
<b>26 Aspergilloses</b>	<b>9 (3%)</b>	<b>17 (6%)</b>	<b>0.09</b>
<b>6 Candidoses</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	-
<b>5 Autres fungi</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	-

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.**

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

**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.**

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

**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%**

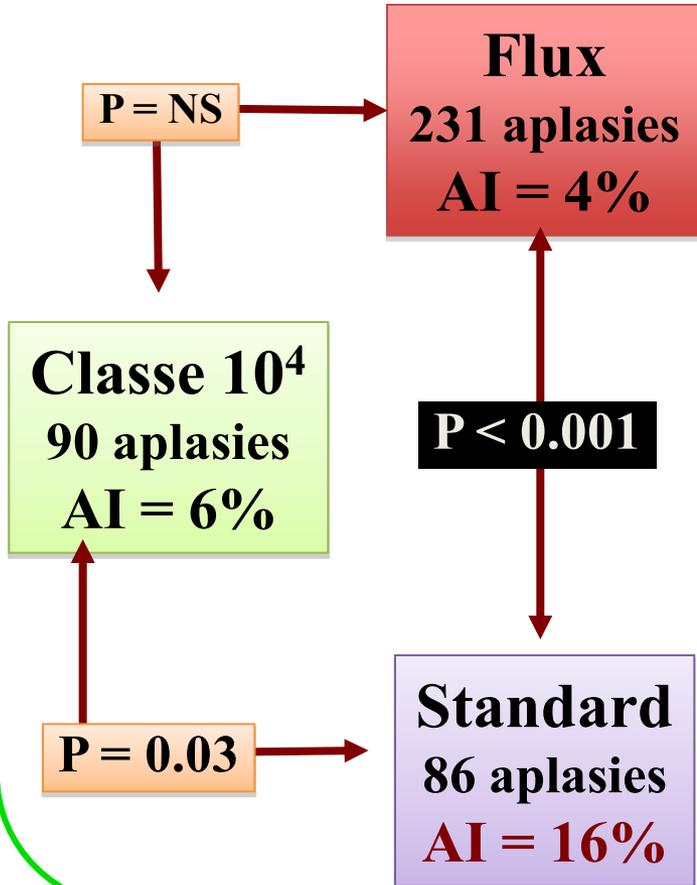
**57% Aspergilloses  
30% Candidoses  
13% Autres fungi**

**Risque fongique et environnement**

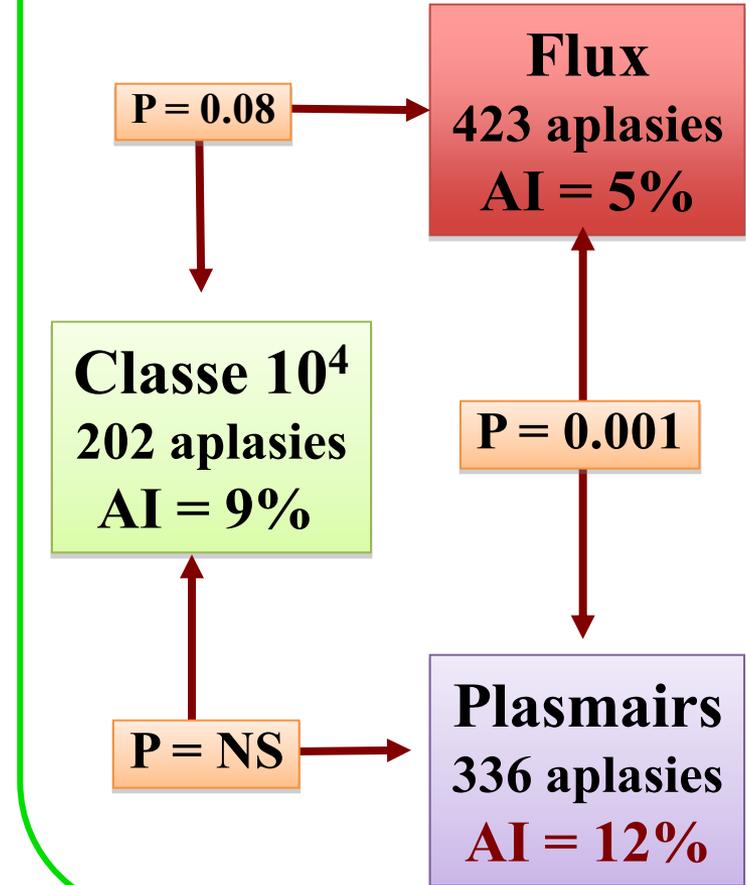
**Aérocontamination**

**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)**

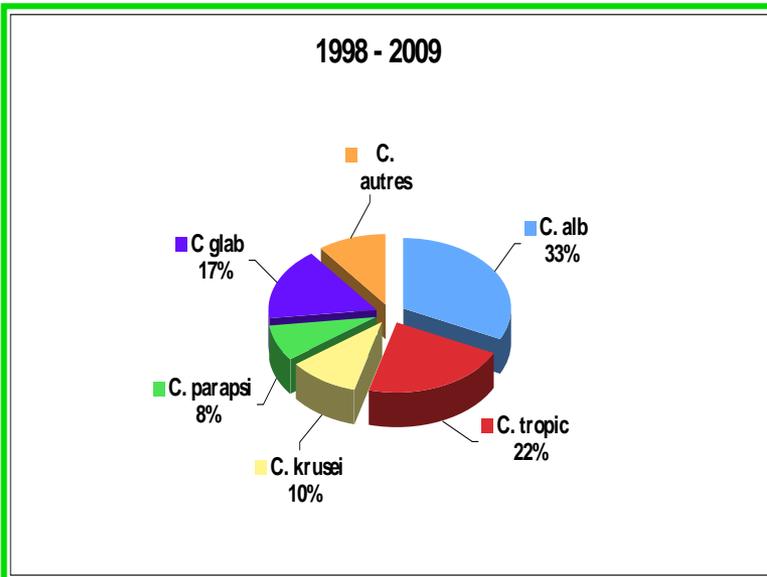
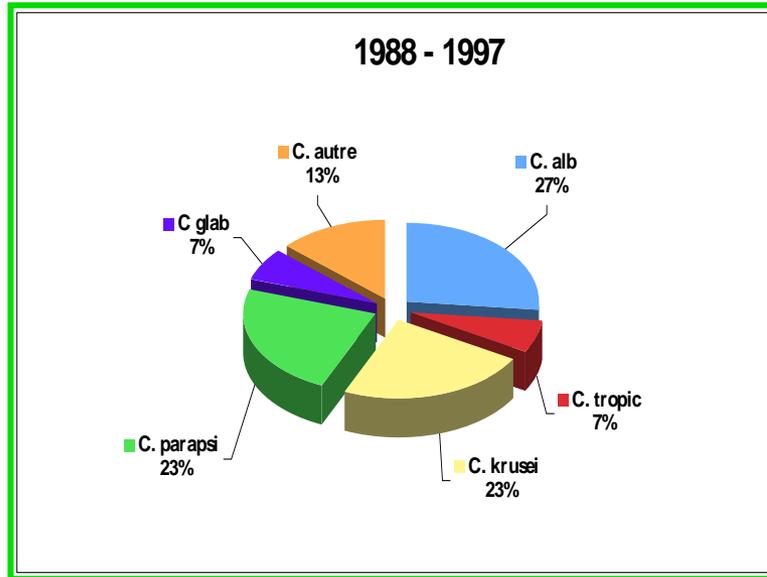
Imhof A et al: Clin Infect Dis 2004

**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

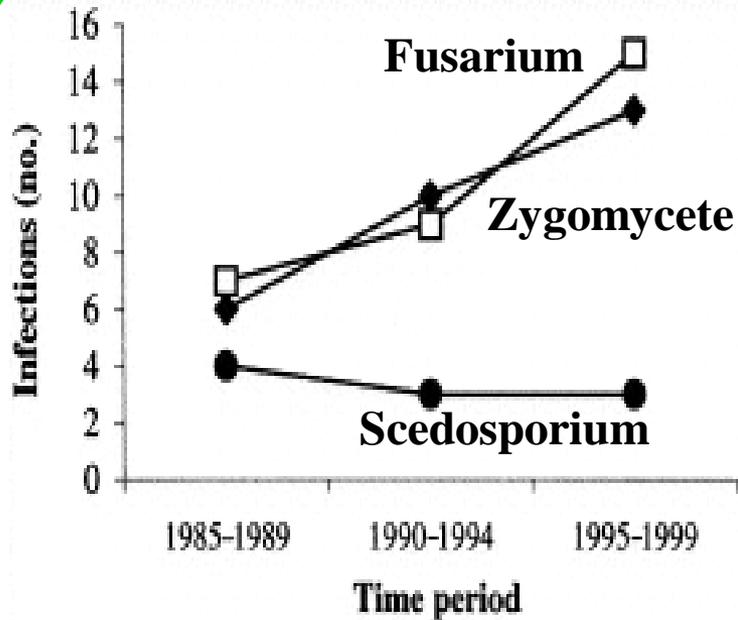
1998-2009

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

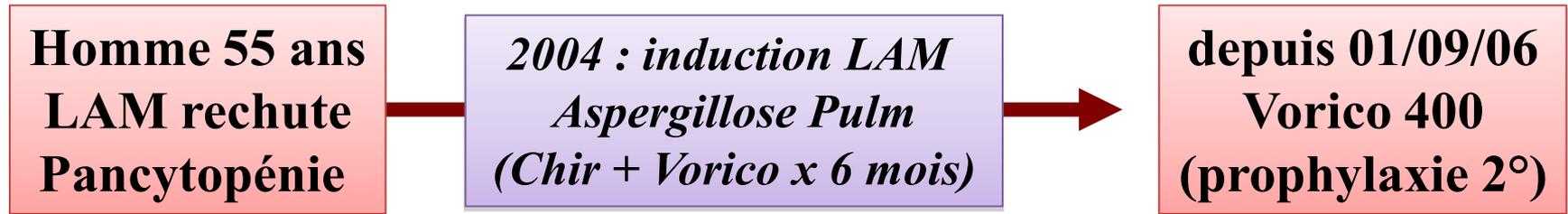
	88-2003 (15 ans)	2004-2011 (7 ans)
<b>Mucor</b>	<b>5</b>	<b>16</b>
<b>Mucor Naso Cereb</b>	<b>5/5</b>	<b>2/16</b>
<b>Mucor Pulmonaire</b>	<b>0/5</b>	<b>14/16</b>

**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

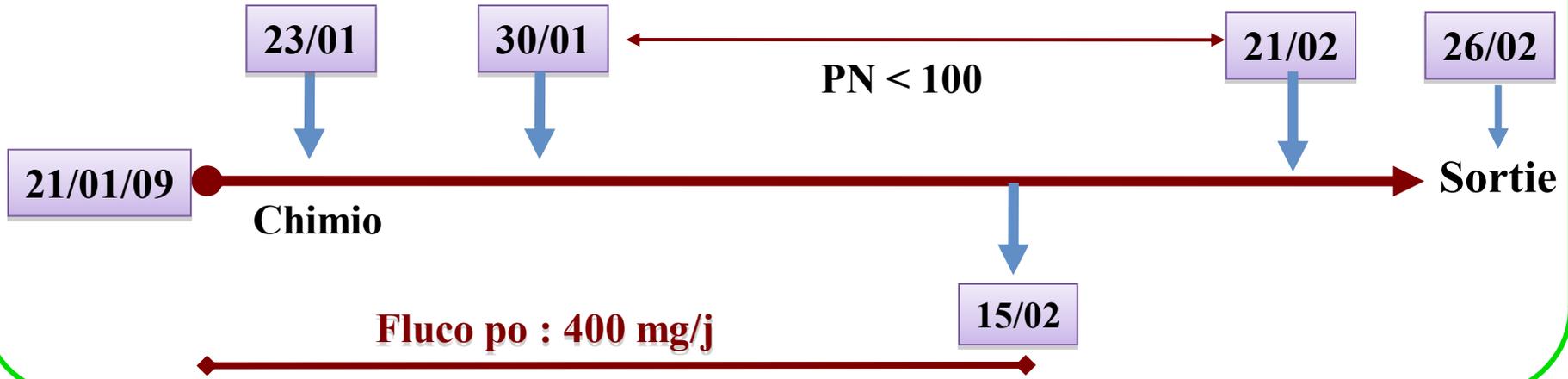
**07/10/06 (2-3<sup>o</sup> j)** Hémocs = Fusarium (+ loc cutanées)



**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)

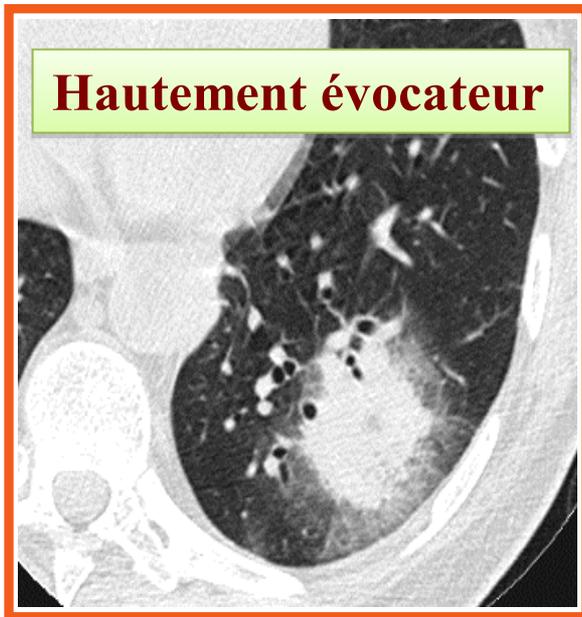


## **Discussion / Débat**

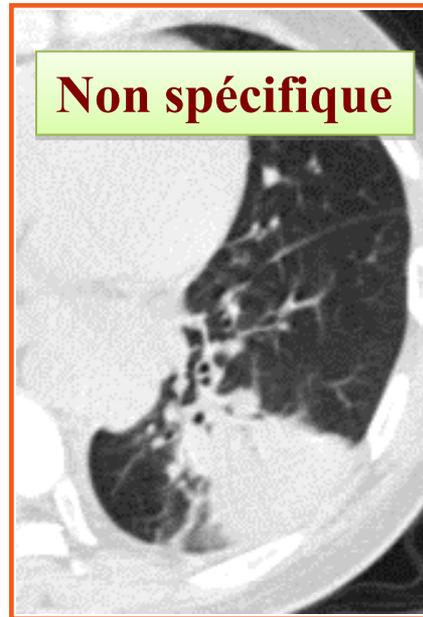
**Le scanner Thoracique  
est l'outil de choix  
pour obtenir un  
diagnostic précoce  
de l'API  
chez le neutropénique**

# Evolution TDM de l'API

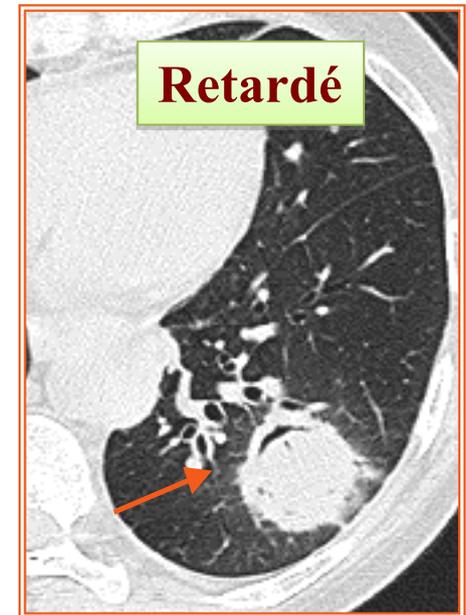
**Signe du Halo  
(0 - 5 j)**



**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...**

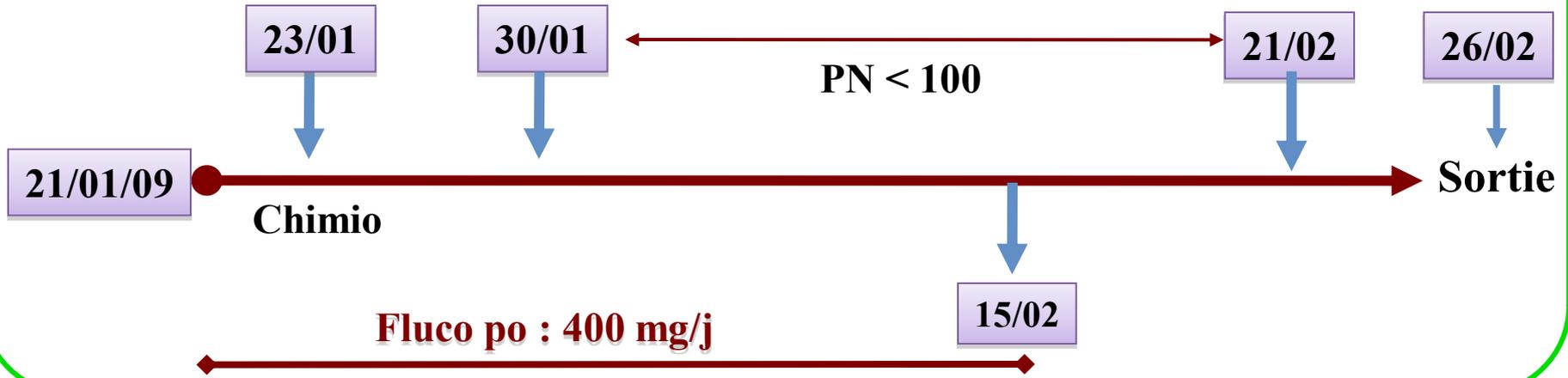
**B : envisagez un autre Dc que l'API**

**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/mm<sup>3</sup>**



**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 hémato 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)

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