

Aspergillose Invasive Pulmonaire : Diagnostic et Traitement

9 janvier 2023

Dr Nadim Cassir

Maladies Infectieuses et Tropicales

Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales

Hôpital Nord

Marseille

Diplôme Universitaire - 2023

Facteurs de risque

Groupes à risque*	(%)
Greffe de moelle	5-10
Transplantation d'organes solides	10-15
Hémopathies malignes	5-25
BPCO	1-9
VIH/SIDA	0-5
Autres Causes (Trauma, réa, corticoides)	4-7
Autre immunosuppression (anti-TNFα)	0-??

* Risque défini comme l'incidence cumulée / an

Facteurs de risque

Classiques

- Neutropénie
- Greffe de cellules souches
- Transplantation d'organe
- Corticothérapie

Récents

- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale
- Bronchopathie chronique obstructive
- Diabète
- Grippe
- Réanimation (>21 jours)
- Grands brûlés
- Malnutrition

Facteurs de risque – Transplantés d'organes solides

Etude rétrospective cas-contrôle à partir de **156 cas d'AIP prouvée/probable** et **312 contrôles** (11 centres espagnols, total de 11 014 TOS)

Organe	Cas d'AIP N (%)	Incidence (%)
Poumons	17 (10,9)	3
Coeur	47 (30,1)	2,4
Foie	80 (51,3)	2
Rein/Pancreas	2 (1,2)	0.9
Reins	10 (6,4)	0.2

Facteurs de risque – Transplantés d'organes solides

Etude rétrospective cas-contrôle à partir de **156 cas d'AIP prouvée/probable** et **312 contrôles** (11 centres espagnols, total de 11 014 TOS)

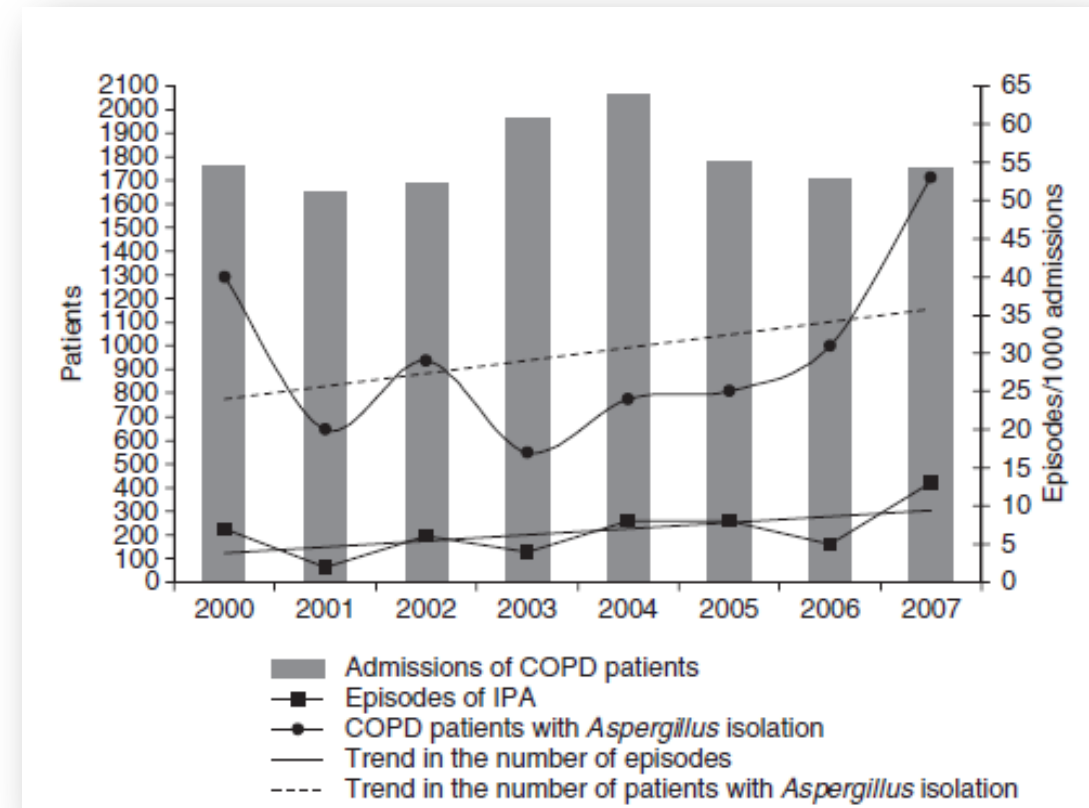
Organe	Cas d'AIP N (%)	Incidence (%)
Poumons	17 (10,9)	3
Coeur	47 (30,1)	2,4
Foie	80 (51,3)	2
Rein/Pancreas	2 (1,2)	0.9
Reins	10 (6,4)	0.2

Facteurs de risque – BPCO

Facteur	OR	95% CI
H° réanimation	2,4	1,09 – 5,29
Corticoides ¹	2,98	1,26 – 7,0
Corticoides ²	4,67	2,02 – 10,3
Antibiothérapie	2,57	1,2 – 5,4
IC chronique	2,1	0,98 – 4,5

¹ dose cumulée avant admission

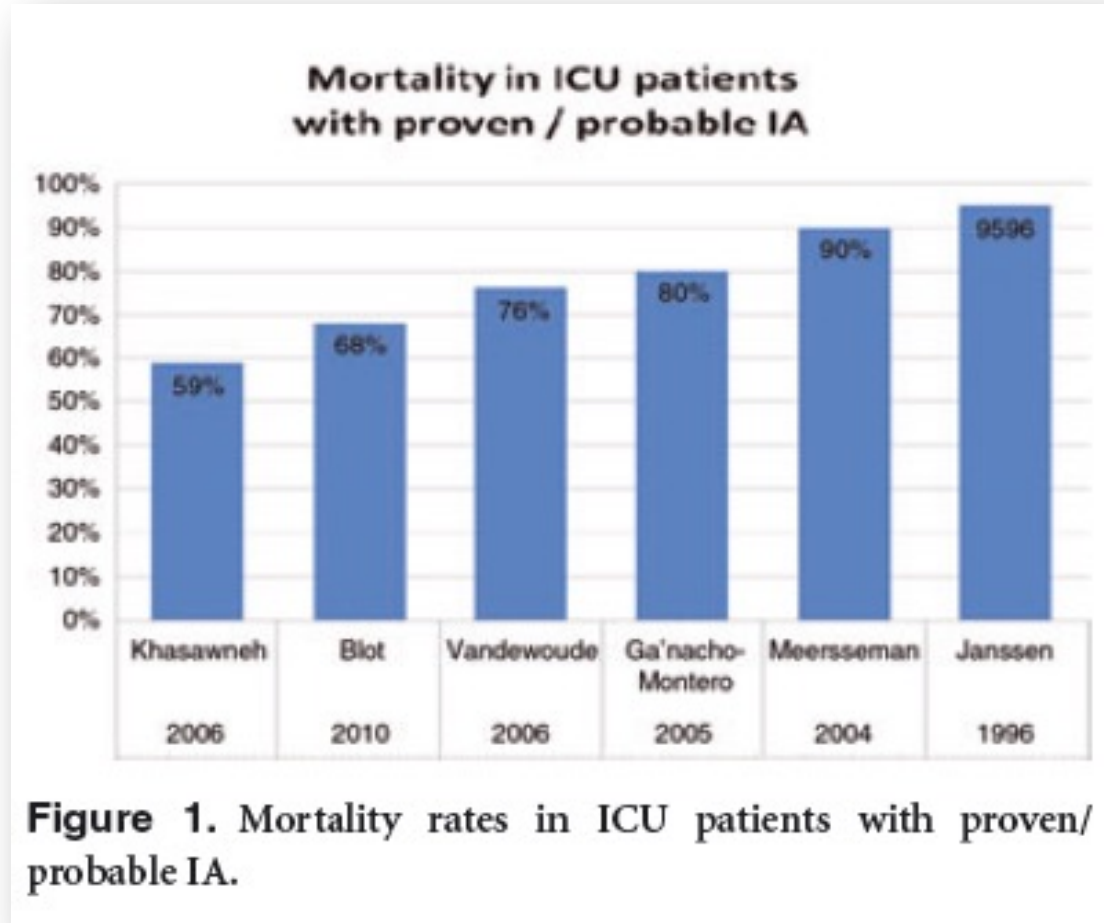
² dose cumulée après admission



Facteurs de risque – Réanimation

Table 1. Reported incidence of aspergillosis in the ICU setting

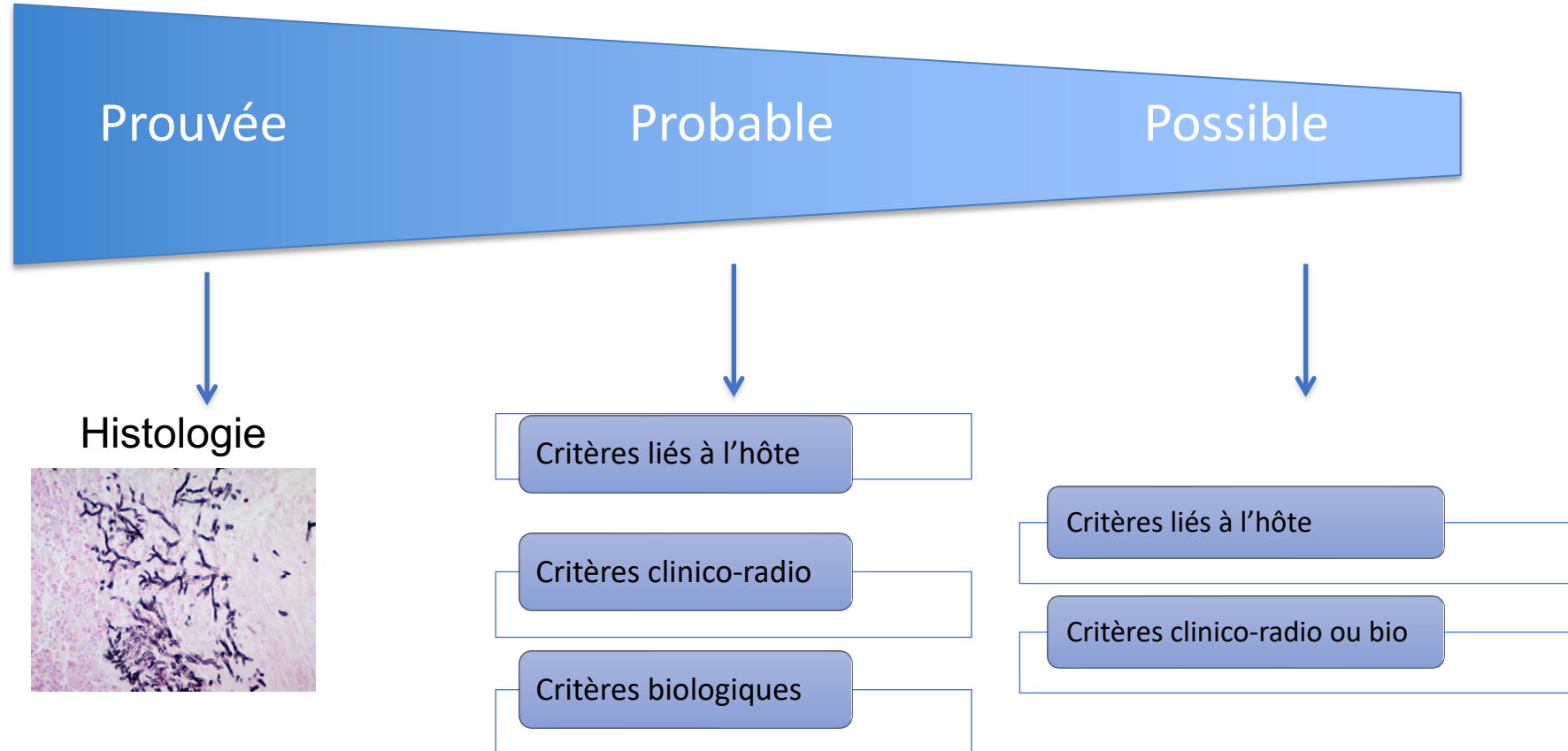
Author	Year	Incidence (%)
Roosen	2000	15
Valles	2002	19
Meersseman	2003	5.8
Dimopoulos	2004	3.7
Garnacho-Montero	2005	1.1
Kumar	2006	0.7
Vandewoude	2006	0.3



Facteurs de risque – Réanimation

- Incidence variable => croissante dans la population non-neutropénique
 - 0,3% à 6,9% des patients
- Mortalité
 - 50-80%
- Facteurs de risque classiques absents => Diagnostic difficile
 - 70% des patients ni hémopathie ni cancer

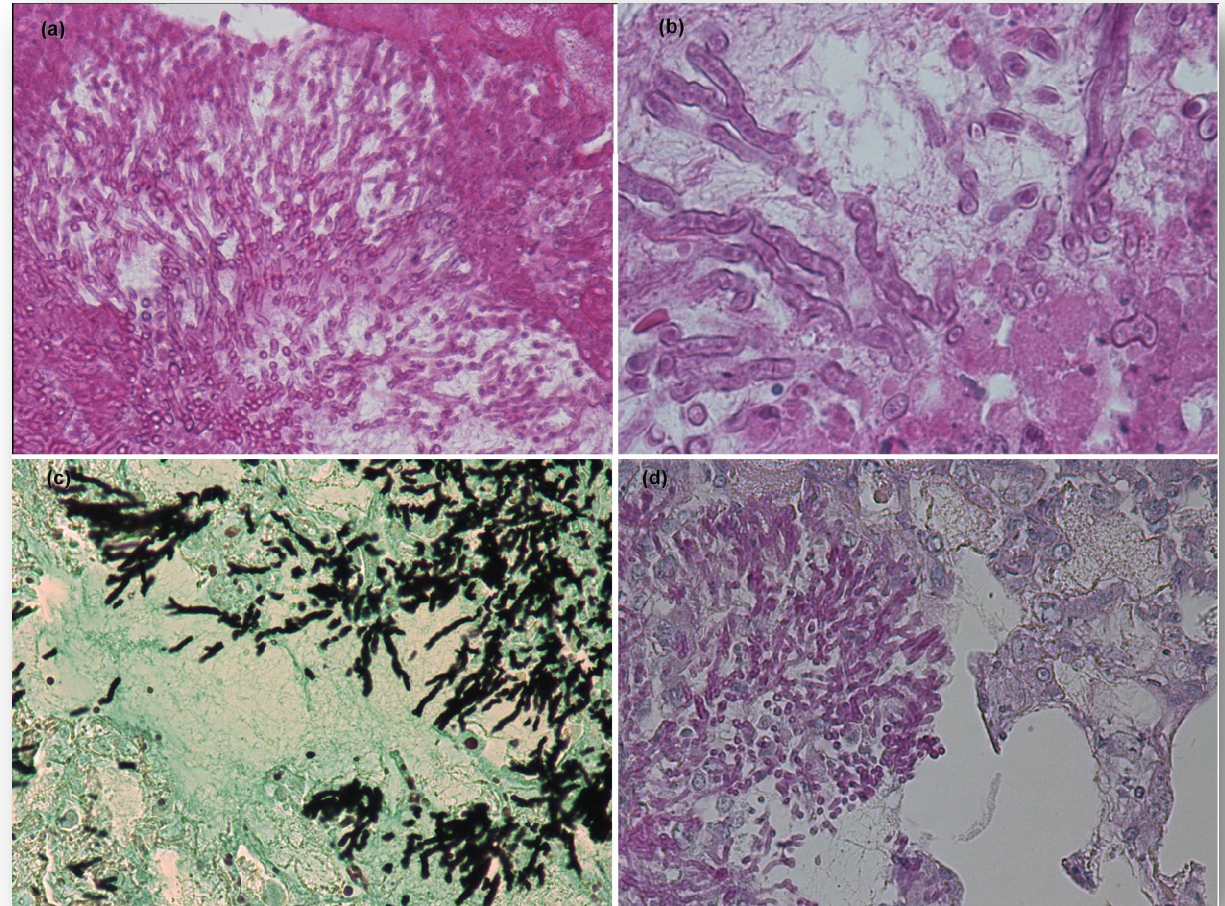
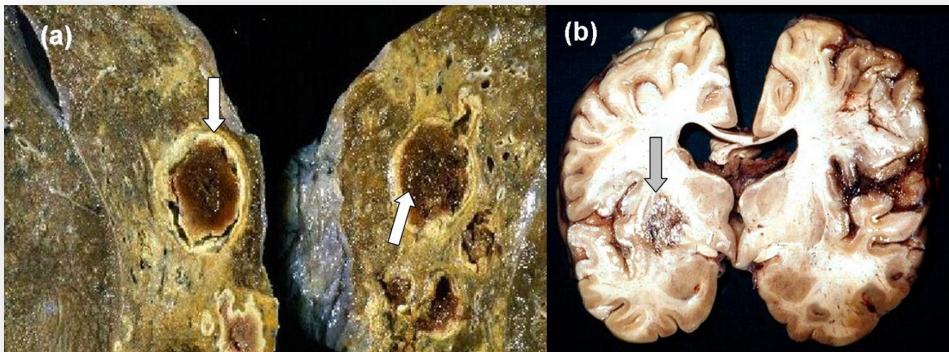
Diagnostic - Recommandations



Diagnostic - Recommendations

Histologie

- **Diagnostic de référence**
(Gold standard)
- Geste invasif (biopsie)
- Autopsies



Diagnostic - Recommandations

Critères liés à l'hôte

- Neutropénie; Greffe allogénique de cellules souches
- Corticothérapie (0,3mg/kg d'équivalent prednisone, > 3 semaines)
- Immunosuppresseurs
- Granulomatose chronique

Diagnostic - Recommandations

Critères cliniques et radiologiques

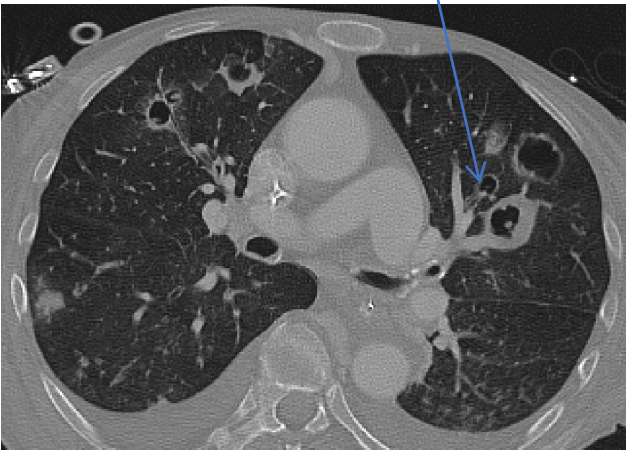
- **Clinique**

Fièvre résistante aux antibiotiques; Dyspnée, toux, hémoptysies, douleur thoracique;
Dissémination hématogène ou par contiguïté

- **Scanner**

Lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo;
Croissant gazeux; Cavité

Signe du grelot

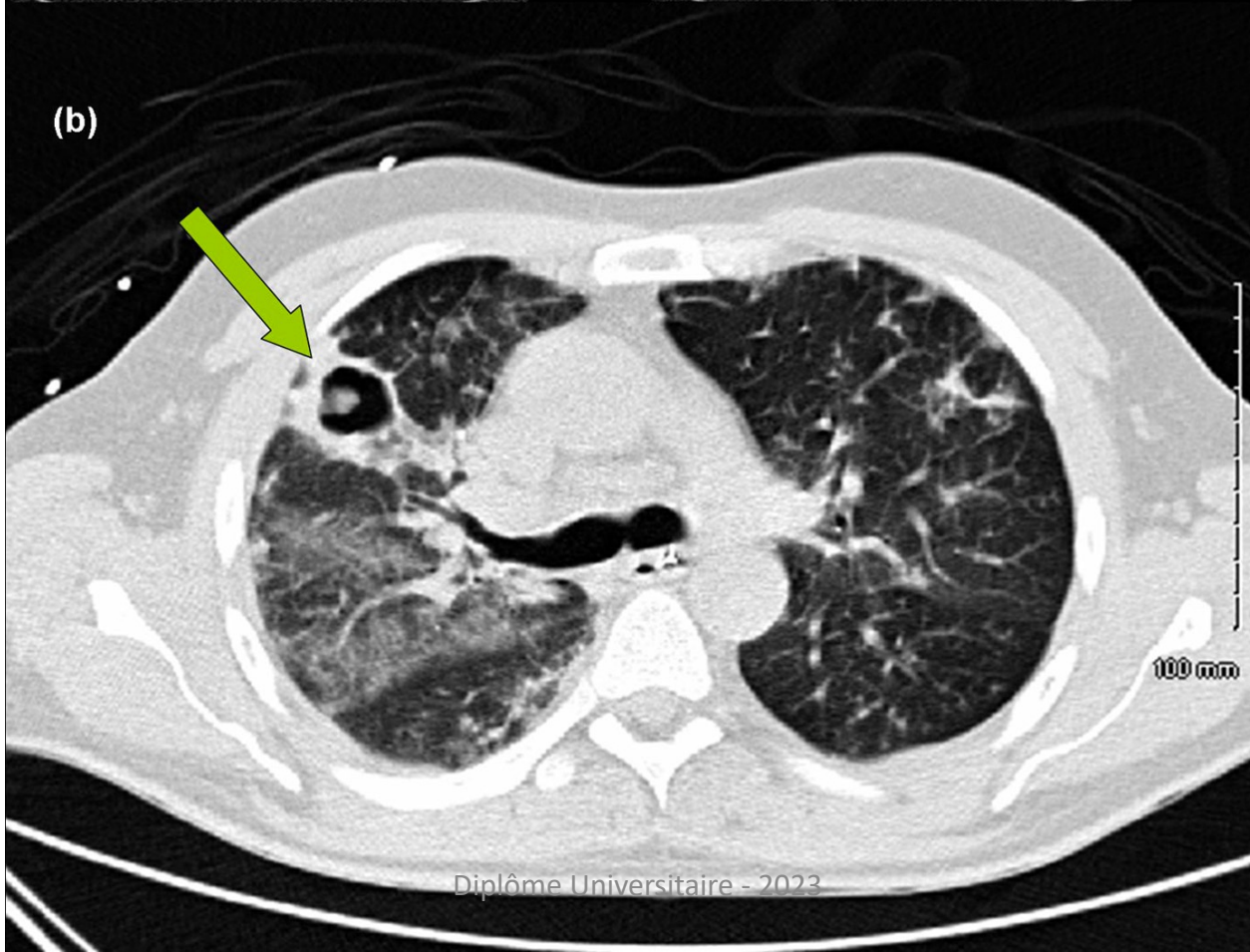
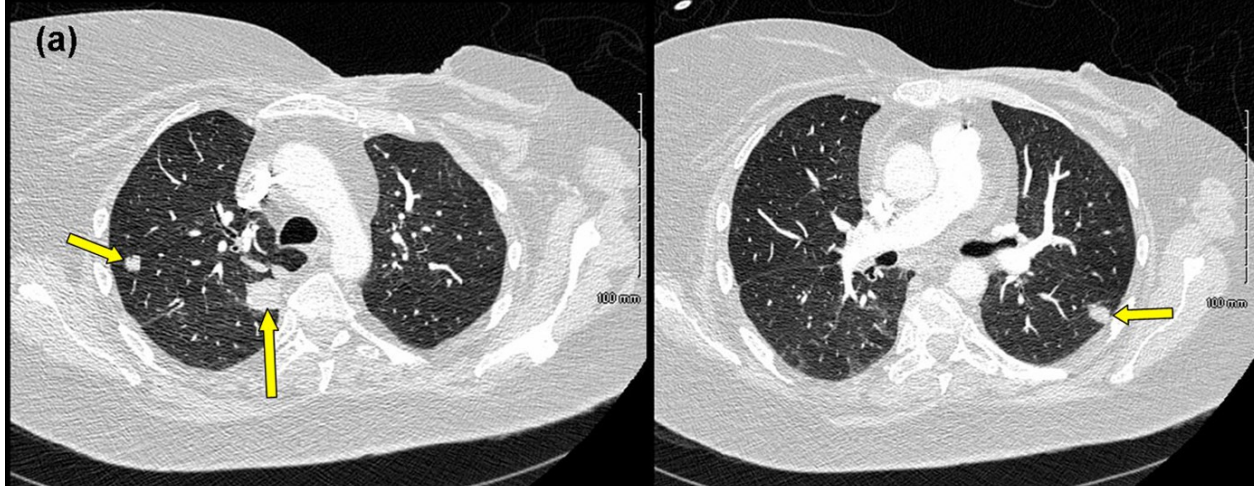


Arbre en bourgeon

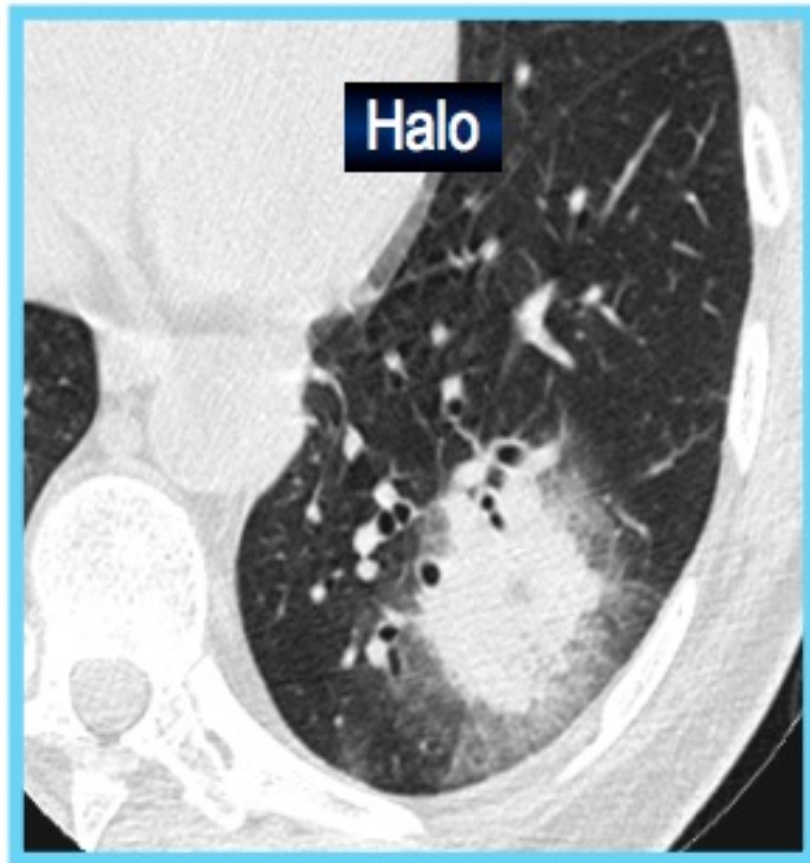


Croissant gazeux



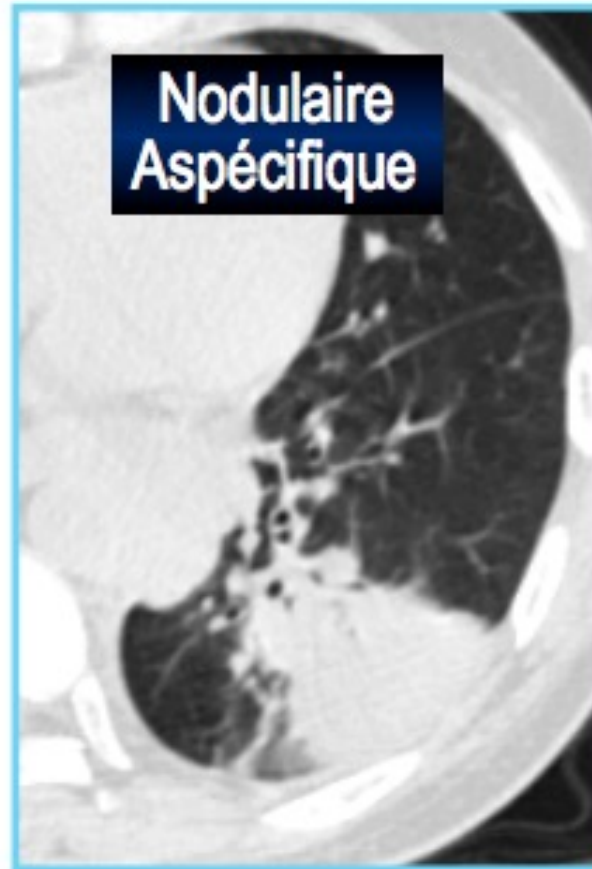


J0 - J5

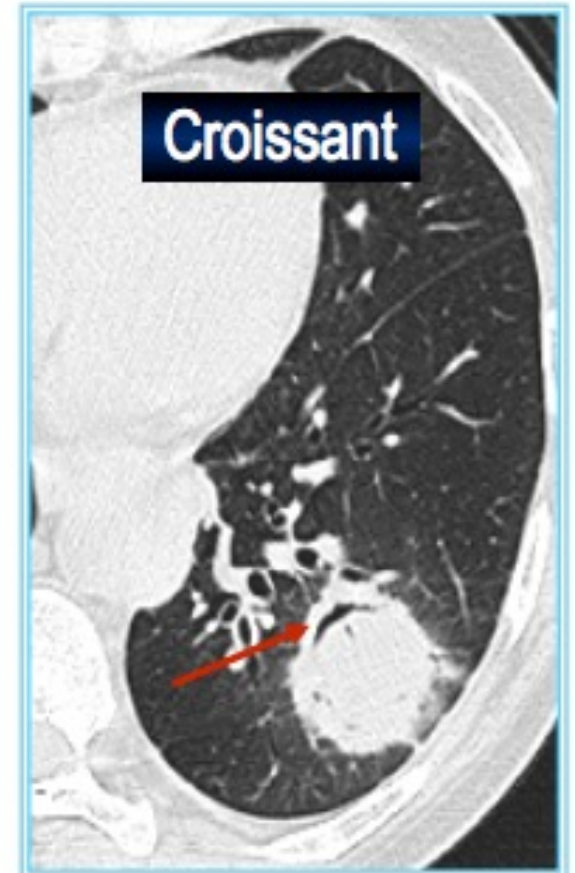


Neutropénie

J5 - J10



J10 - J20



PNN > 500

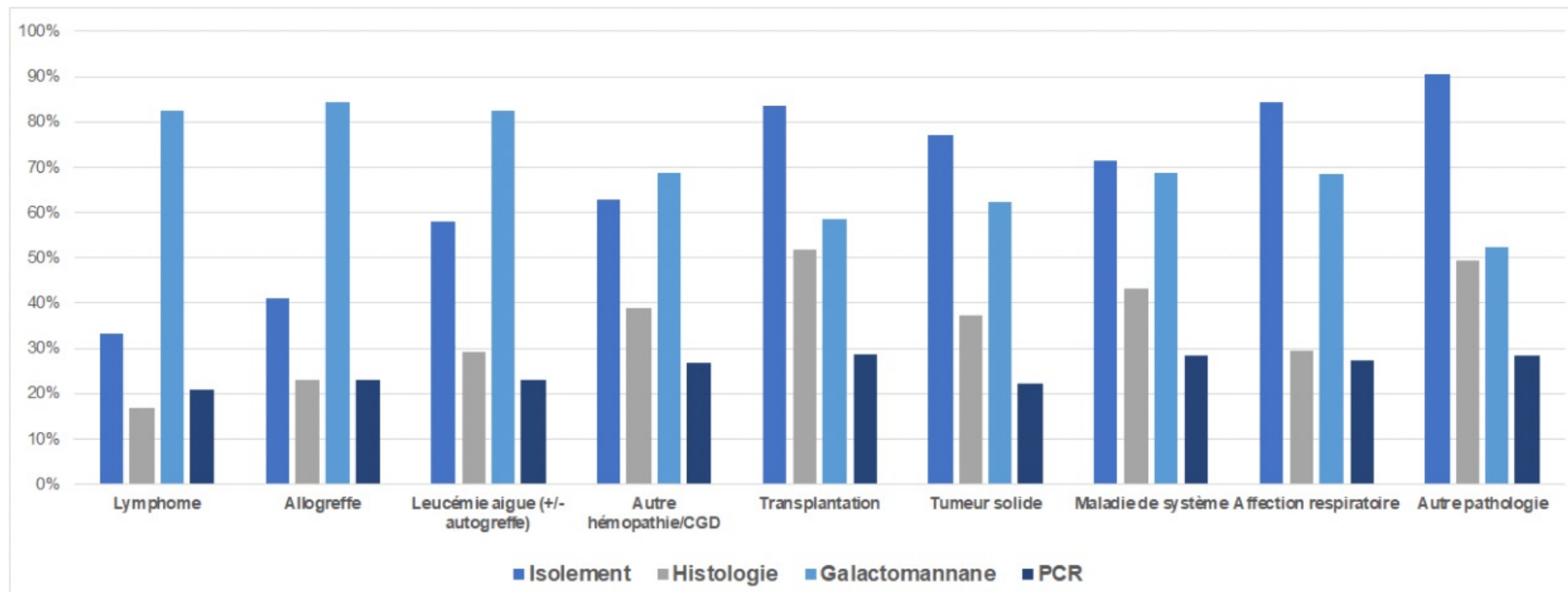
Diagnostic - Recommandations

Critères biologiques

- **Tests direct**
Filaments à l'examen direct ou culture
PCR sang ou LBA
- **Tests indirects**
Galactomannane (GM) sérique ou LBA

Diagnostic

Éléments contribuant au diagnostic de l'aspergillose invasive, selon la pathologie sous-jacente



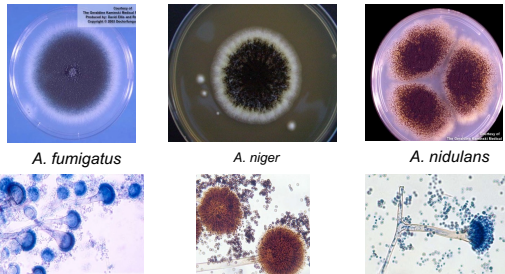
Diagnostic

Identification de l'espèce

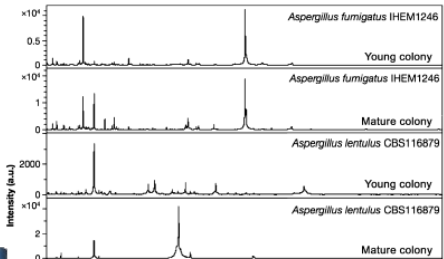
Morphologique
(microscopie)

Spectrométrie de
masse (MALDI-TOF)

Biologie moléculaire
(PCR)



Aspergillus	Aspect macroscopique	Tête aspergillaire	Conidiophore	Vésicule	Conidies	Cléisto	Commentaires
<i>A. fumigatus</i>	Blanc puis vert, vert-gris puis vert foncé à gris-noirâtre Verso : incolore, jaune, vert ou brun-rouge	Uniséridée En colonne	Court (300µm), lisse, incolore, évasement progressif au sommet (aspect en massue)	Hémisphérique, 20-30µm, phialides au sommet	Rondes, vertes, échinulées ou lisses 2,5-3µm		Pousse bien à 30°C
<i>A. flavus</i>	Duveteux à poudreux, blanc puis jaune à jaune-vert Verso : incolore, rosé à brun rouge foncé	Radiée Uni ou bisériée	Long (jusqu'à 2,5mm) Souvent verruqueux incolore Parois épaisses	Sphérique (25-45µm)	Grosses (3,5-4,5µm) globuleuses à subglobuleuses, vert pâle, échinulées		
<i>A. niger</i>	Blanc puis jaune puis granuleux et noirâtre Verso : incolore à jaune pâle	Radiée Biséridée	Long : 1,5-3mm Large 15-20µm Lisse Incolore à jaune brun	Sphérique (30-100µm)	Grosses conidies globuleuses (3,5-5µm), brunes, échinulées		



Traitement

De la classification diagnostique au traitement

AI Prouvée:

- 1 preuve histopathologique formelle
- 1 culture mycologique positive
issue d'un prélèvement biopsique
intra-parenchymateux ou d'un site
normalement stérile (donc exclusion LBA,
sinus, urines)

Traitement documenté

AI Probable:

- ≥ 1 facteur(s) d'hôte
- ≥ 1 critère(s) clinique(s)
- ≥ 1 critère(s) mycologique(s)

Traitement préemptif

AI Possible:

- ≥ 1 facteur(s) d'hôte
- ≥ 1 critère(s) clinique(s)
- ou critère mycologique

Traitement probabiliste

Traitement

	<i>Polyenes</i>	<i>Fluco</i>	<i>Itraco</i>	<i>Vorico</i>	<i>Posaco</i>	<i>Candines</i>
<i>Aspergillus sp.</i>	+	-	+	+	+	+
<i>A. terreus</i>	+/-	-	+	+	+	+

Cible	Membrane cellulaire	Synthèse de l'ergostérol membranaire			Paroi	
--------------	---------------------	--------------------------------------	--	--	-------	--

Activité	Fongicide	Fongicide		Fongistatique	
-----------------	-----------	-----------	--	---------------	--

CMI 90% (n=372)	1	2	1	0,06	
----------------------------	---	---	---	------	--

Traitement

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg

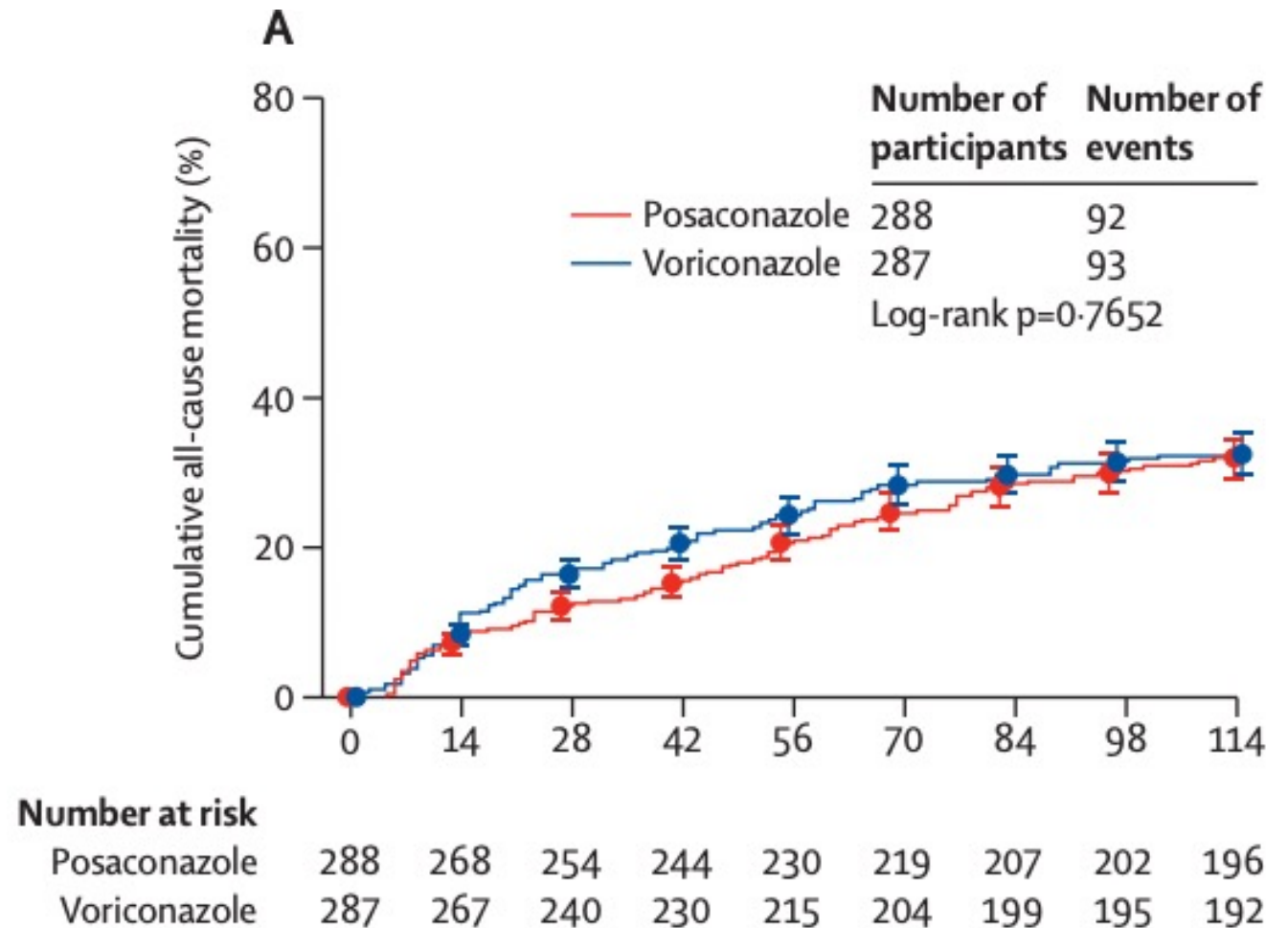
We recommend that treatment of IPA be continued for a minimum of **6–12 weeks**, largely dependent on the **degree** and **duration of immunosuppression**, **site of disease**, and **evidence of disease improvement** (strong recommendation; low- quality evidence).

Traitement

575 patients avec **Aspergillose Pulmonaire Invasive** « prouvée » ou « probable »

Médiane traitement: 67 vs. 64j

Non infériorité Posaconazole vs. Voriconazole (mortalité)



Résistance aux azolés ?

Suivi *A. fumigatus* 2016-2020 à Louvain

2494 isolats chez 1600 patients

Prévalence stable :

8.3% (28/337) 2016

6.7% (26/386) 2017

7.0% (21/301) 2018

7.1% (21/ 294) 2019

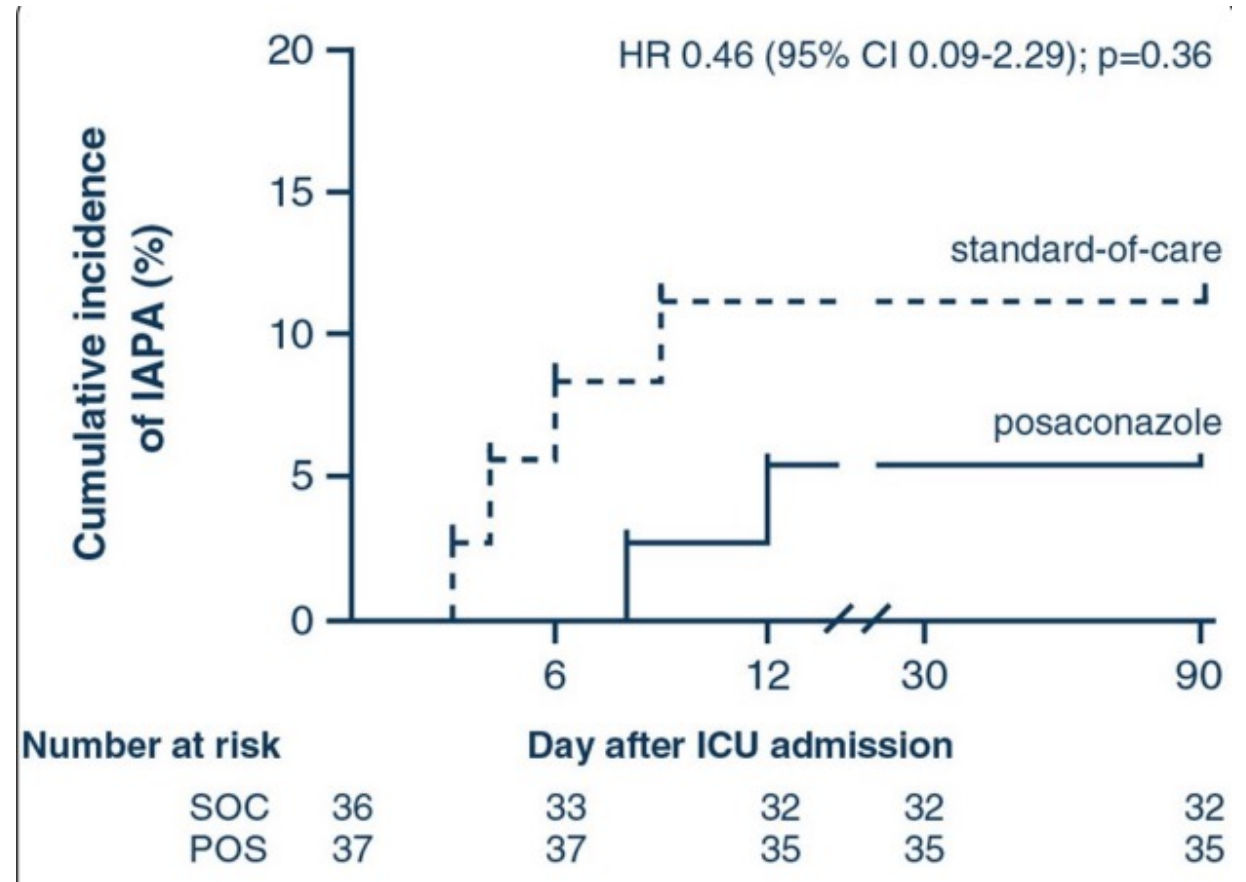
7.4% (21/282) 2020

⇒ Une **mutation majoritaire** (83%): TR34/L98H

⇒ Résistance croisée à tous les triazolés: 94.8%

Prophylaxie

- Essai randomisé ouvert (88 patients **grippe en réanimation**)
- 7j posaco vs pas de prophylaxie
- Différence non significative
- Mais **Mortalité en réa = 53%**



Aspergillose et COVID

IFI chez patients avec SDRA Covid-19 : étude MYCOVID

Multicentrique Française: 18 réa et 576 patients ventilés

Screening fongique 1-2 x/sem

Aspergillose associée au COVID (CAPA) :

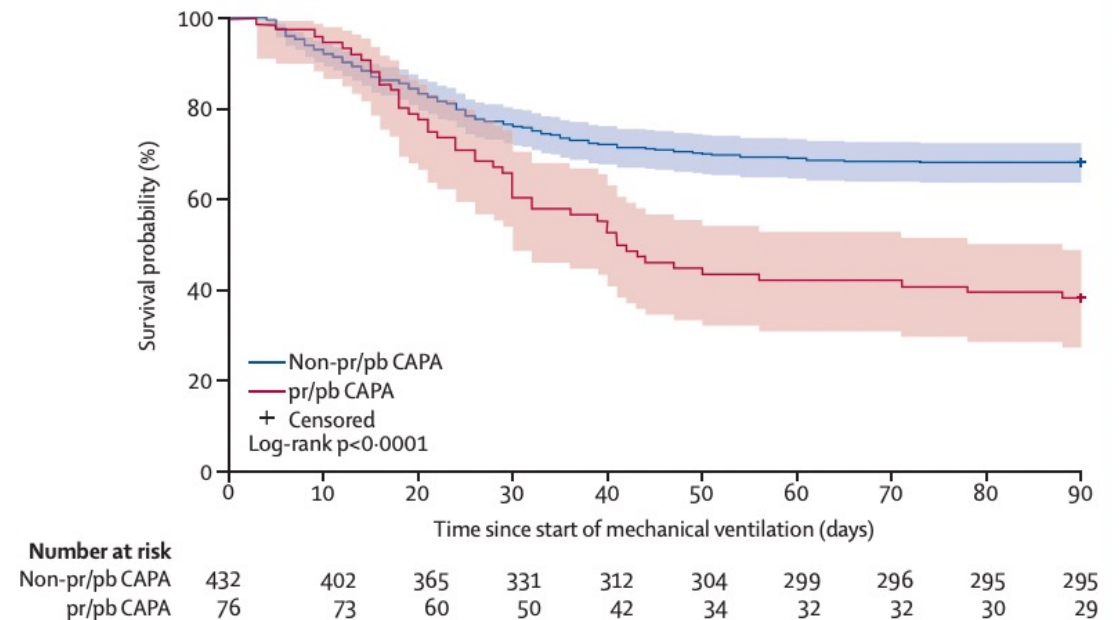
14,9 % probable / 4,7 % possible

FdR CAPA MV:

Age >62: HR 2,5 [1,59-4,07]

CTCD + anti IL6 : HR 3,86 [1,73-8,66]

Durée VM: HR 1,92 [1,1-3,34]



7,5% autres IFI (6,3% candidémies/1,2% mucormycose)

Facteur de risque de décès indépendant

Gangneux JP *et al.* Lancet Respir Med. 2022



Merci pour votre attention

Diplôme Universitaire - 2023