

ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET EVOLUTIFS DE
L'ASPERGILLOSE INVASIVE AU COURS DES
LEUCEMIES AIGUES
((A PROPOS DE 26 CAS))

*H.Bellaa¹, I.Hadrich², H Ktata³, S.Hdij¹, M.Mdhaffar¹,
N.Ajmi¹, J.Mnif⁴, A.Ayadi², M.Elloumi¹.*

*1 : service hématologie, 2 : service de parasitologie, 3 : service de
radiologie, 4 : service de pneumologie - CHU de Sfax.*

Congrès STPI, 24 et 25/04/2009

Introduction

→ AI en hématologie JCM 2005

- Incidence ↗ (intensification thérapeutique)
- Complication grave ⇒ mortalité élevée
- Diagnostic difficile et souvent tardif
et repose sur un faisceau d'arguments

→ But de travail

- Déterminer l'incidence de l'AI au cours de la cure d'induction d'une leucémie aigue(LA)
- Préciser les difficultés diagnostiques et les aspects évolutifs de cette infection

Patients et méthodes

→ Étude rétrospective

- Adulte (15- 60 ans) atteints de LA
- Période de 4 ans (2005 à 2008)

→ La chimiothérapie d'induction *(en chambre conventionnelle)*

- LAM : aracytine + anthracycline (IDA ou DNR) 3+7
- LAL : corticoïdes + VCR + Adriamycine + L Aspa

Patients et méthodes

→ Bilan d'AI :

- *Radiologie* : Rx thorax + TDM thoracique
- *Mycologie* : antigénémie aspergillaire
± crachats ou LBA

→ Traitement antifongique :

- Ampho B si empirique ou AI possible
- Voriconazole (Vfend) si AI probable ou prouvée

Patients et méthodes

→ Le diagnostic d'AI ⇔ **les critères EORTC/HSG**

CID 2002

⇒ Aspergillose prouvée, probable et possible

Aspergillose prouvée:

- Examen histo/cyto montrant des hyphes à partir d'une ponction aspiration ou d'une biopsie, associée à des altérations tissulaire (en microscopie ou en imagerie)
- Ou culture positive à partir d'un prélèvement obtenu stérilement d'un site compatible avec l'infection, normalement stérile et cliniquement et radiologiquement anormal

Patients et méthodes

→ Le diagnostic d'AI : les critères EORTC/HSG
CID 2002

⇒ Aspergillose prouvée, probable et possible

Aspergillose probable et possible

Aspergillose probable	Aspergillose possible
Présence d'au moins un facteur lié à l'hôte et un critère microbiologique et un critère clinique majeur	présence d'au moins un facteur lié à l'hôte et d'un critère microbiologique ou d'un critère clinique majeur

Résultats

Caractéristiques diagnostiques des patients

Nombre de patients recensés = 92

		Nombre de patients(%)
Age	< 35 ans	41 (45)
	≥ 35 ans	51 (55)
Sexe	M	53 (58)
	F	39 (42)
Type de LA	LAM	64 (70)
	LAL	28 (30)
Cure d'induction	1	87 (95)
	2	5 (5)
Etat infectieux résistant aux ATB	Oui	71 (77)
	Non	21 (23)

Résultats

Faisabilité des explorations dans notre étude

Examen	Indiqué chez	Réalisé chez (%)	Raisons (%)
TDM thoracique	71	52 (73)	Non demandé 4 (21) Difficulté de déplacement 6 (31) Pb technique 9 (48)
Ag aspergillaire	71	47 (66)	Non demandé 3 (12) Pb technique 21 (88)
LBA	26	6 (23)	Non demandé 2 (11) État de malade 6 (26) Refus pneumo 3 (13) Pb technique 9 (40)

Résultats

Niveau de certitude de l'AI dans notre série

L'AI dans notre étude (26 cas) était : **possible dans 61 % des cas**
probable dans 31 % des cas
prouvée dans 8 % des cas

Niveau d'aspergillose		Nombre de patients (%)
Possible	Clinique + radiologie	13 (50)
	Clinique + examen direct	1 (3)
	Clinique + antigénémie	2 (8)
Probable	Clinique + radiologie+antigénémie	6 (23)
	Clinique + radiologie+ examen direct	2 (8)
Prouvée	Clinique+radiologie+antigénémie+anatomopathologie	2 (8)

Résultats

		Nombre de patients
Signes cliniques	Fièvre traînante isolée	8(31)
	Fièvre traînante + signes respiratoires	18(69)
Signes radiologiques (TDM)	Aspect nodulaire+ halot	15(58)
	Aspect non spécifique	11(42)
Données mycologiques	Ag aspergillaire	10(39)
	Crachat-LBA	3(11)
	Biopsie	2(8)

Résultats

Données thérapeutiques

Parmi les 26 patients atteints d'AI

Traitement utilisé	Indiqué chez	administré chez	Raisons (%)	Évolution
Ampho B	17 AI possible	19 17 AI possible 2 AI probable	1 DC avant ttt 1 Pb de PEC	11 favorable 7 DC
Vorico	9 7 AI probable 2 AI prouvée	7 5AI probable 2 AI prouvée	Idem	5 favorable 2 DC

Résultats

Effets indésirables des antifongiques dans notre étude

→ **AmphoB :**

- fièvre +/- frissons = **69%**
- hypokaliémie = **87%**
- IR = 19%

→ **Voriconazole:**

- photophobie + mal-observation des couleurs = **28%**
- hallucinations = 14%

Résultats

la mortalité liée à l'AI chez nos patients était de 35% (9cas)
les caractéristiques des patients décédés

		Nombre de patients
Age	< 35 ans	5
	≥ 35 ans	4
Sexe	M	6
	F	3
Type de LA	LAM	8
	LAL	1
Nombre de cure d'induction	1	6
	2	3

Commentaires

Données épidémiologiques

→ L'AI en hématologie

CMIT 2006

- Incidence ↗ depuis les années 80 (intensification thérapeutique, AGMO...)
- Facteur de risque : neutropénie profonde et prolongée
- Se voit surtout au cours AGMO, LAM, LAL et LNH en rechute
- Fréquence variable selon les définitions dans les séries et les maladies sous jacentes de 0,5 à 25 %
- Épidémies d'AI nosocomiales lors de travaux de rénovation ou de construction des hôpitaux

Commentaires

→ Dans notre étude :

incidence assez élevée (28%)

- **Prédominance des LAM**

(chimiothérapie intensive, neutropénie prolongée...)

- **Fréquence élevée des cas possibles ?**

- **Travaux de rénovation (service de pédiatrie)
pendant la période d'étude**

Commentaires

Incidence et facteurs de risque d'AI dans notre série comparés à ceux de la littérature selon la maladie et le traitement
hématologie 2005

	Facteurs de risque	Incidence(%)
AGMO	Neutropénie, GVH,corticoïdes	4-17
ASCT	Neutropénie	0,5-5
LAM	Neutropénie	5-25
LAL	Neutropénie, corticoïdes	1-15
LNH	Neutropénie, corticoïdes	1-10
Notre série (LA)	Neutropénie	28



Commentaires

Aspects diagnostiques

→ Diagnostic d'AI

- Difficile
- Repose sur des arguments cliniques, radiologiques et mycologiques

→ Problèmes de réalisation de certains examens

- Biopsie chez les malades en aplasie
- LBA chez les malades dyspnéiques

→ Problèmes de sensibilité et de spécificité des signes cliniques et de certains examens

- Faux + et – des examens directs et de l'antigénémie
- Aspect TDM

→ Dans notre étude ⇒ Insuffisance de bilan

- Très peu de LBA et de biopsie réalisés
- Difficultés pratiques de TDM et antigénémie systématiques

Commentaires

Niveau de certitude d'AI et mortalité dans notre série comparées à ceux de la littérature

Série	Maladie	AI	Mortalité
CID 2000	LA	Possible 27% Probable 19% Prouvée 54%	60%
CID 2006	Hémopathies	Possible 28% Probable 59% Prouvée 13%	50%
Hematologica 2006	LAM	Probable 75% Prouvée 25%	32%
Notre série	LA	Possible 61% Probable 31% Prouvée 8%	35%

Dans notre série : **peu de formes probables et prouvées**
mortalité liée à l'AI comparable

Commentaires

Aspects Thérapeutiques

Conférence de consensus 2004 IDSA 2008
(SFAR, SPILF, SRLF, SFH, SFGM, SFMM)

→ Moyens thérapeutiques

- *Polyènes:*

amphoB < amphoB liposomal en tolérance

- *Azols:*

NEJM2002

variabilité inter individuelle de l'itraconazole

voriconazole > amphoB (efficacité; réponse 52% vs 31% - tolérance)

- *Echinocandines:*

casprofongine efficace et mieux toléré que l'amphoB

bonne réponse même dans formes réfractaires

Commentaires

Aspects Thérapeutiques

→ **Stratégies thérapeutiques** ECIL 2007 IDSA 2008

↳ Curatives

- **Voriconazole**: ttt de 1ère ligne de l'AI
- Caspofongine : ttt de 2^{ème} intention
- Itraconazole : parfois indiqué (relais per os)
- Association d'antifongiques: vorico + caspo si echec
- Chirurgie :exérèse de lésion pulmonaire au contact de gros Vx
Lésion persistante avant un nouveau ttt aplasiant

↳ Empériques

- **AmphoB**: standard
- AmphoB liposomal, caspo si intolérance

Commentaires

Aspects Thérapeutiques

→ Dans notre étude

- AmphoB: fréquemment prescrit
- Vorico: meilleure réponse et tolérance que l'amphoB

- ↳ **Mais**
- petite série
 - Problème difficulté de confirmation diagnostique d'AI
(biais de sélection)
 - Prescription variable en date de début ,en durée...
(disponibilité de produit, couverture sociale)

Conclusion

→ L'AI au cours des LA

- 1^{ère} cause de mortalité d'origine infectieuse
- Fréquence ↗ notamment au cours des LAM
(chimio intensive ⇒ neutropénie prolongée)

→ Le diagnostic d'AI

- Difficile ⇒ hétérogénéité des définitions
- Repose sur faisceaux d'arguments: critères EORTC

→ L'amélioration de prise en charge de l'AI

- Bonne réalisation de bilan
⇒ ↗ formes probables et prouvées
- Mise en route rapide du traitement efficace et adapté
⇒ ↘ mortalité