



HOPITAL
FOCH

Pour votre santé, Foch s'engage



Patients immunodéprimés et infections respiratoires: nouveautés de l'année

Dr Antoine Roux (MD, PhD)
Pneumologie, Hôpital FOCH

4° journées GREPI

Méthodologie

RECHERCHE

Patients

Humain
HIV/ S.O.T/HSCT+++/
déficit immunitaires
primitifs

Pathogènes

Bactéries
Champignons filamenteux
Pneumocystis
CMV
Virus respiratoires

Diagnostic Traitement

Sources

Pubmed/Clinical trial
AJRCCM/Thorax/Chest
CID/JID/
AJT, JHLT

SELECTION

Pertinence

IFI, n=8

15 minutes...

PCP, n=3

Subjectivité

Virus respi, n=2

Non exhaustif

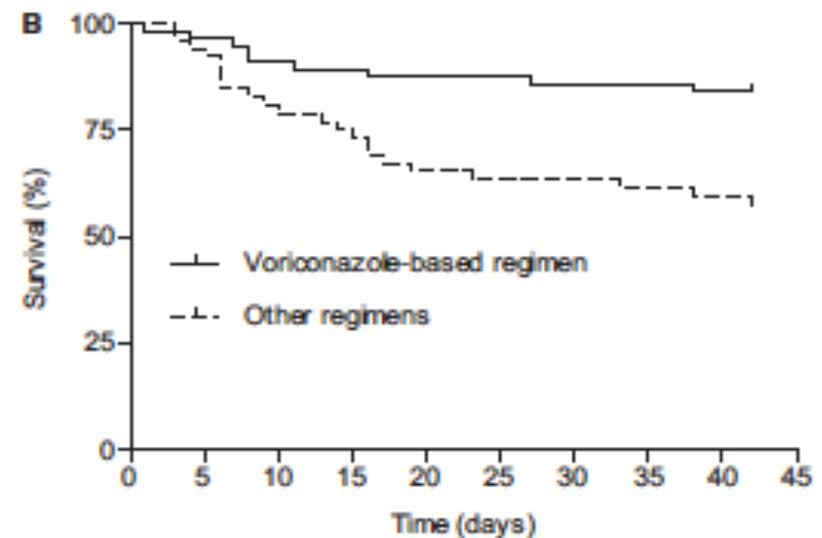
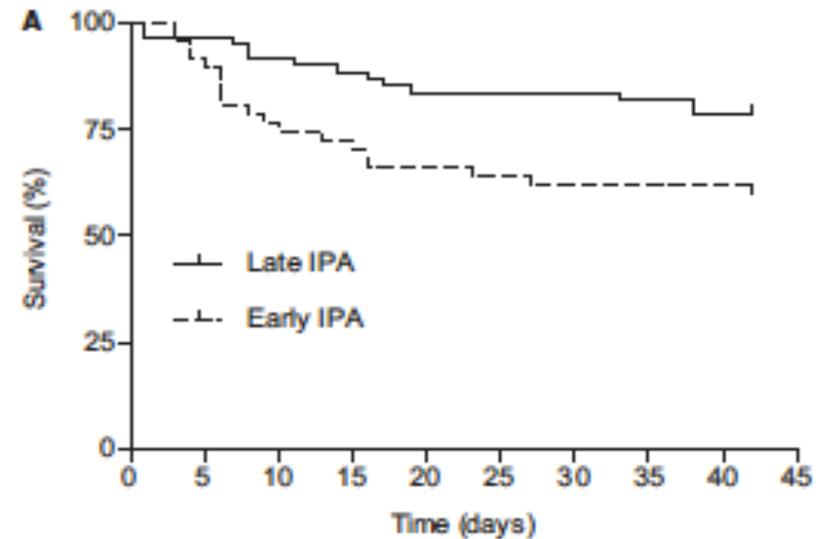
Bactério, n=1

Infections Fongiques invasives

Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study

American Journal of Transplantation 2016; 16: 3220-3234
Wiley Periodicals Inc.

- Multinationale, rétro
- 112 Tr rein, 29 centres (2000-2013)
- **PAS de fièvre= 40%**
- **NODULES (70%)>>>cavitation/halo sign (20-30%)**
- **A.F= 80%**
- **20% admis en réa**
- **31% DCD à 6 semaines du Dg**
- **40% monoTT par Vorico**
- **Survie meilleure si vorico/forme tardive**

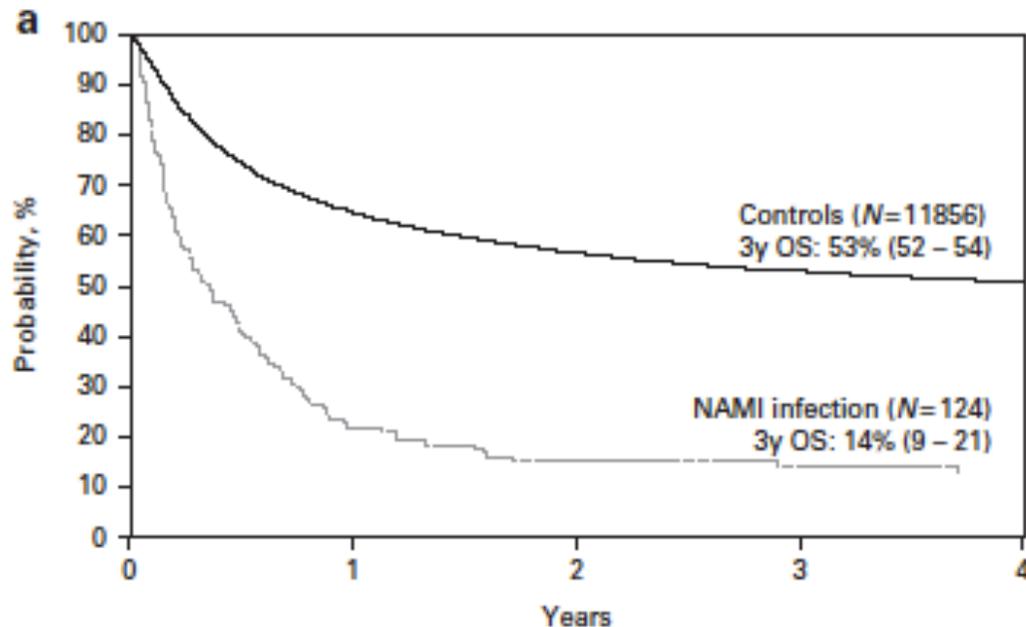


Infections Fongiques invasives

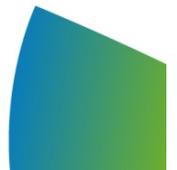
ORIGINAL ARTICLE

Risk factors and impact of non-*Aspergillus* mold infections following allogeneic HCT: a CIBMTR infection and immune reconstitution analysis

- Rétro, observationnelle
- “Center for International Blood and Marrow Transplant Research “
- 1995-2008
- **N=124**
- 10,35 cas per 1000 patients transplantés (mucormycosis: 6,01/1000 et fusariosis: 4, 34/1000)
- SURVIE 20% à 3ans



- **FdR fusarium**
 - Infection CMV (RR=2,72)
 - Greffe cordon (RR=3,1)/cell périph (RR=1,6)
 - 2002-2008 (RR=0,46)
- **Fdr Mucormycose**
 - GVH aigüe (RR=1,78)
 - Infection Asp (RR=4,91)
 - Age>50 (RR=2,3)



Infections Fongiques invasives

Discrimination of Aspergillosis, Mucormycosis, Fusariosis, and Scedosporiosis in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Specimens by Use of Multiple Real-Time Quantitative PCR Assays

Journal of
Clinical Microbiology

- Mise au point d'une PCR multi cibles: Asp/mucormycose/Fusarium/scedosporium
- Sur biopsies incluses en paraffine
- 2008-2014
- **N=102 vs. 6 contrôles SANS IFI**
- Sensibilité= 96%
- Pas de PCR+ chez IFI neg
- ➔ faisabilité+++
- ➔ Fait aussi bien que l'histo MAIS mieux=?



Infections Fongiques invasives

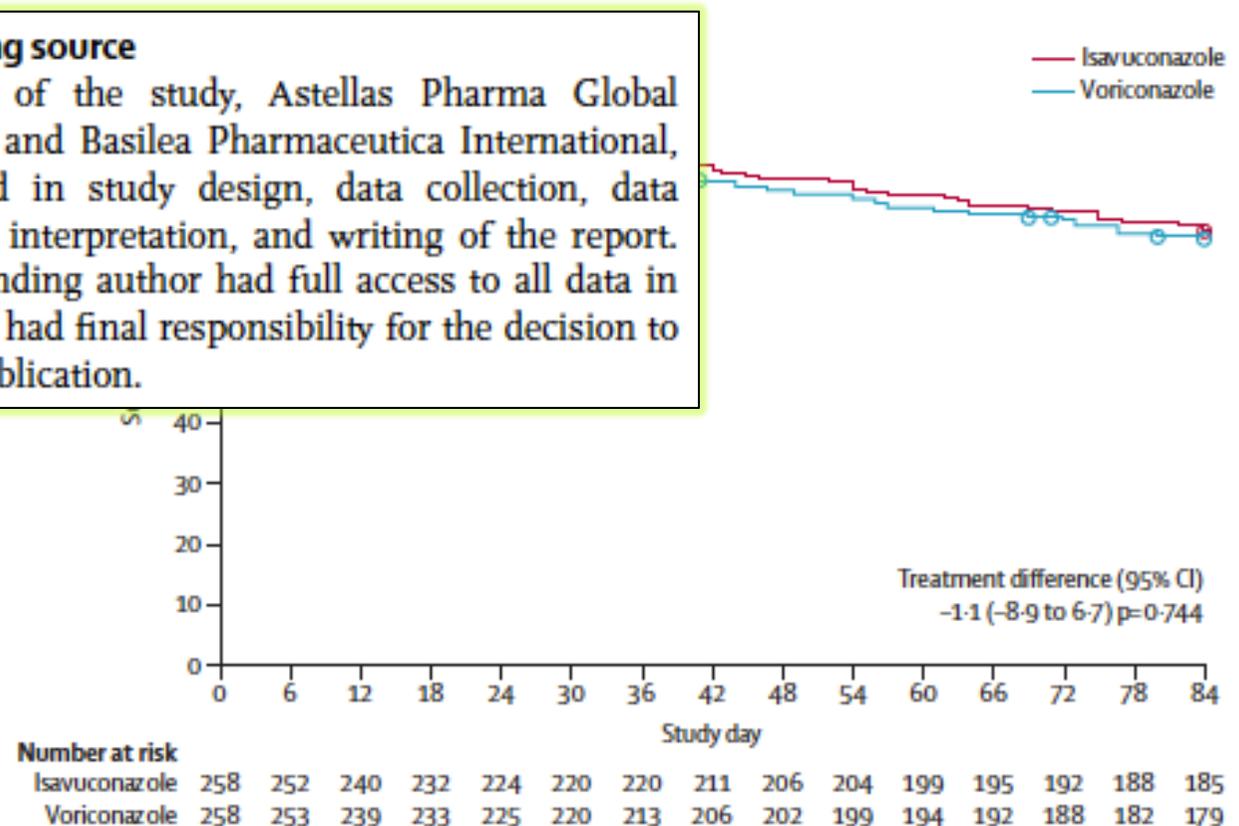
Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Lancet 2016; 387: 760-69

- ECR, phase III, double aveugle
- ISAVU vs. VORICO
- 2005-2013
- N=527
- Hémato/cancéro
- NON INFERIORITE (mortalité)

Role of funding source

The funders of the study, Astellas Pharma Global Development and Basilea Pharmaceutica International, were involved in study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing of the report. The corresponding author had full access to all data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.



Infections Fongiques invasives- TRAITEMENT

Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis

Lancet Infect Dis 2016;
16: 828-37

- EC, cas-contrôle, 34 centres
- 2008-2014
- **N=37 vs. Contrôles (registre)**
- CPJ: réponse complète/partielle (adjudication)
- Taux de Réponse # contrôle
- Tolérance similaire, mieux sur le rein+++

ISAVUCONAZOLE

Dose de charge:

- 200 mg (oral) ou 372mg (IV prodrogue =isavuconazonium sulfate)
- 3x/J J1 et J2

Puis dose d'entretien: 1 dose/J

Avis de la CT du **16 mars 2016**

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux autres antifongiques de référence dans la prise en charge des aspergilloses invasives et des mucormycoses

- ⊗ CRESEMBA est un nouvel antifongique azolé disponible sous formes orale et intraveineuse, qui a l'AMM dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.
- ⊗ Il n'a pas démontré d'avantage clinique en termes d'efficacité par rapport au voriconazole (VFEND) dans le traitement de l'aspergillose invasive
- ⊗ Les données sont très parcellaires dans le traitement de la mucormycose.
- ⊗ Comme les autres antifongiques azolés, son profil de tolérance est marqué par des perturbations de la fonction hépatique et des atteintes cutanées.
- ⊗ Il est une option thérapeutique de première intention dans le traitement de l'aspergillose invasive et de seconde intention dans le traitement de la mucormycose, notamment chez les patients insuffisants rénaux.

Infections Fongiques invasives

Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 718–726

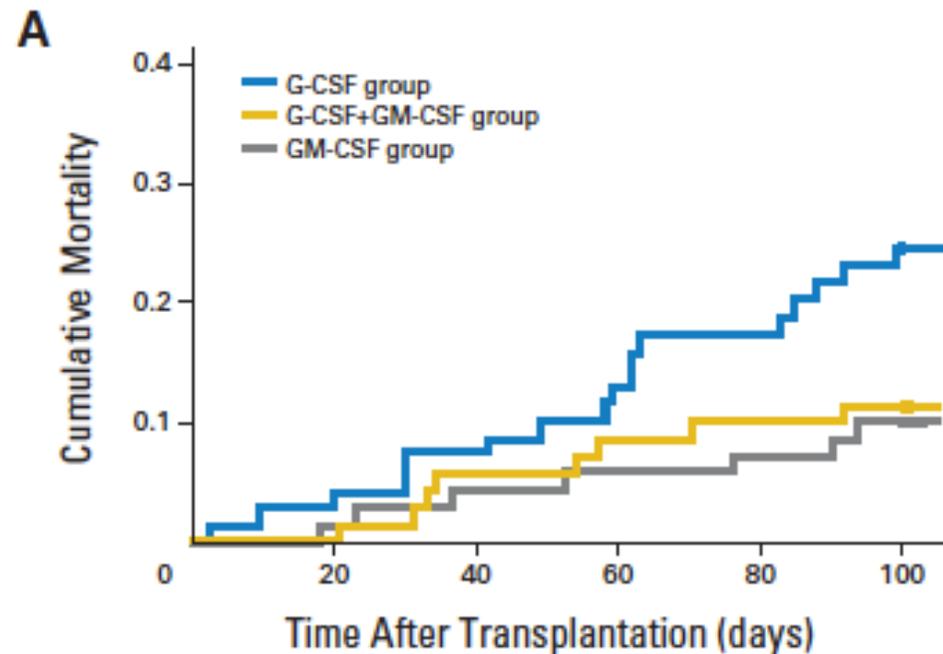
- **Analyse pharmacologique**
- “Tablet” vs. suspension orale
 - meilleure stabilité/atteint plus vite la cible
 - Une prise vs. deux prises
 - Absorption indépendante alimentation
 - Adaptation de dose moins souvent nécessaire



Infections Fongiques invasives

Effect of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Prevention and Treatment of Invasive Fungal Disease in Recipients of Allogeneic Stem-Cell Transplantation: A Prospective Multicenter Randomized Phase IV Trial

- Randomisation, Sans aveugle
- alloHSCT
- G-CSF vs. GM-CSF vs. GM-CSF+G-CSF
- 2009-2012, 5 centres (Chine)
- **N=206**
- CPJ: incidence d'IFI à J100 → non≠
- CSJ: mortalité diminuée quand GM-CSF
- Manque les stratégies de prophylaxie...



No. at risk	0	20	40	60	80	100
G-CSF	69	67	64	60	57	52
G-CSF+GM-CSF	69	69	65	63	62	61
GM-CSF	68	67	65	64	63	61

Infections Fongiques invasives

ISHLT GUIDELINES

The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary

- Mise au point sur définitions
- Recommandations sur modalités Diagnostic
- Recommandations sur modalités de Prophylaxie/traitement
- Bibliographie++

Pneumocystose

A misleading false-negative result of *Pneumocystis* real-time PCR assay due to a rare punctual mutation: A French multicenter study

Medical Mycology, 2016, 0, 1–5

- 1 cas index avec une mutation dans la zone d'amplification du gène mtLSUrRNA
- Vs. 146 DNA de PJ
- Fréquence <0,5%...
- Piège certes MAIS PCR garde « une bonne VPN »
- Intérêt de garder un examen microscopique
- Si doute sur la négativité= essaye une autre PCR...

Pneumocystose

ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2397 – 2404
doi:10.1093/jac/dkw157 Advance Access publication 12 May 2016

« Recurrent PCP is rare provided that secondary prophylaxis is continued until the end of immunosuppression. »

ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients

J Antimicrob Chemother 2016; **71**: 2405 – 2413
doi:10.1093/jac/dkw158 Advance Access publication 12 May 2016

« Steroid adjuvante treatment : the decision to add GCS in a non-HIV patient with PCP and respiratory failure has to be made on an individual basis (B-IIh, formerly B-II). »

Infections bactériennes

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Nocardia Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-control Study

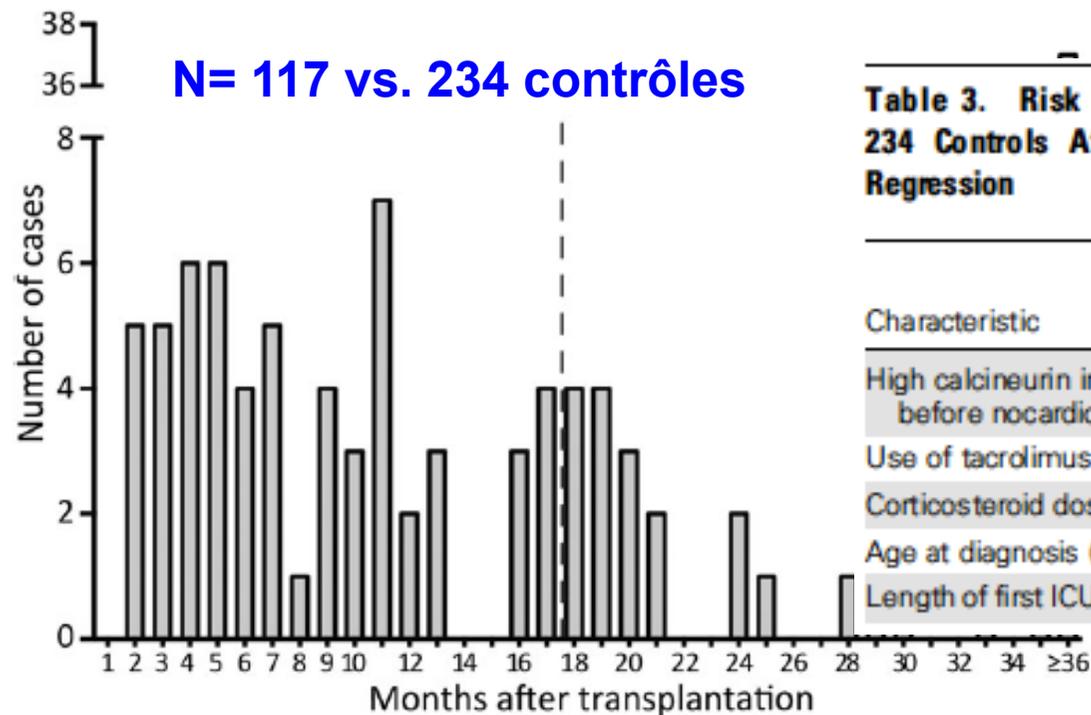


Table 3. Risk Factors for Nocardiosis in 117 Cases Compared With 234 Controls After Multivariable Analysis by Conditional Logistic Regression

Characteristic	OR (95% CI)	P Value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 (2.58–14.51)	<.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 (1.17–6.00)	.015
Corticosteroid dose at diagnosis (per mg ^a)	1.12 (1.03–1.22)	.002
Age at diagnosis (per year)	1.04 (1.02–1.07)	<.001
Length of first ICU stay after transplant (per day)	1.04 (1.00–1.09)	.049

Etude sur traitement et pronostic à venir...

Infections virales respiratoires

Graft Loss and CLAD-Onset Is Hastened by Viral Pneumonia After Lung Transplantation

(*Transplantation* 2016;100: 2424–2431)

N= 563 (2000-2013)

« Seules les pneumonies virales ont un impact sur le CLAD et la survie du greffon »

Epidemiology and Immediate Indirect Effects of Respiratory Viruses in Lung Transplant Recipients: A 5-Year Prospective Study

American Journal of Transplantation 2016;

N= 98 (2009-2014)

« Impact des infections voies aériennes inférieures → baisse de fonction. Association VR avec rejet aigu »

Cytomégalovirus

Nouvelles molécules?

Maribavir → ECR phase III, HSCT et SOT.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02931539

Thérapie cellulaire?

On attend toujours

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01077908

First received: February 26, 2010

Last updated: October 29, 2014

Last verified: October 2014

Intérêt du quantiféron CMV pour prédire le risque d'infection CMV?

1 étude espagnole/ 1 étude australienne

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02076971

Infections fongiques++

Multicentriques

MERCI de votre Attention

Infections Fongiques invasives

Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis

J Antimicrob Chemother 2015; **70**: 3116–3123

doi:10.1093/jac/dkv236 Advance Access publication 27 August 2015

- Non contrôlée,
- Héмато +++/SOT
- 10mg/kg/j pour ≥ 1 mois ET chirurgie (71%)
- 2007-2011
- **N=40**
- 36% de réponse (complète/partielle)
- 40% avec augmentation de creat dont 63% réversibles