

COLLECTION

Hémato Link

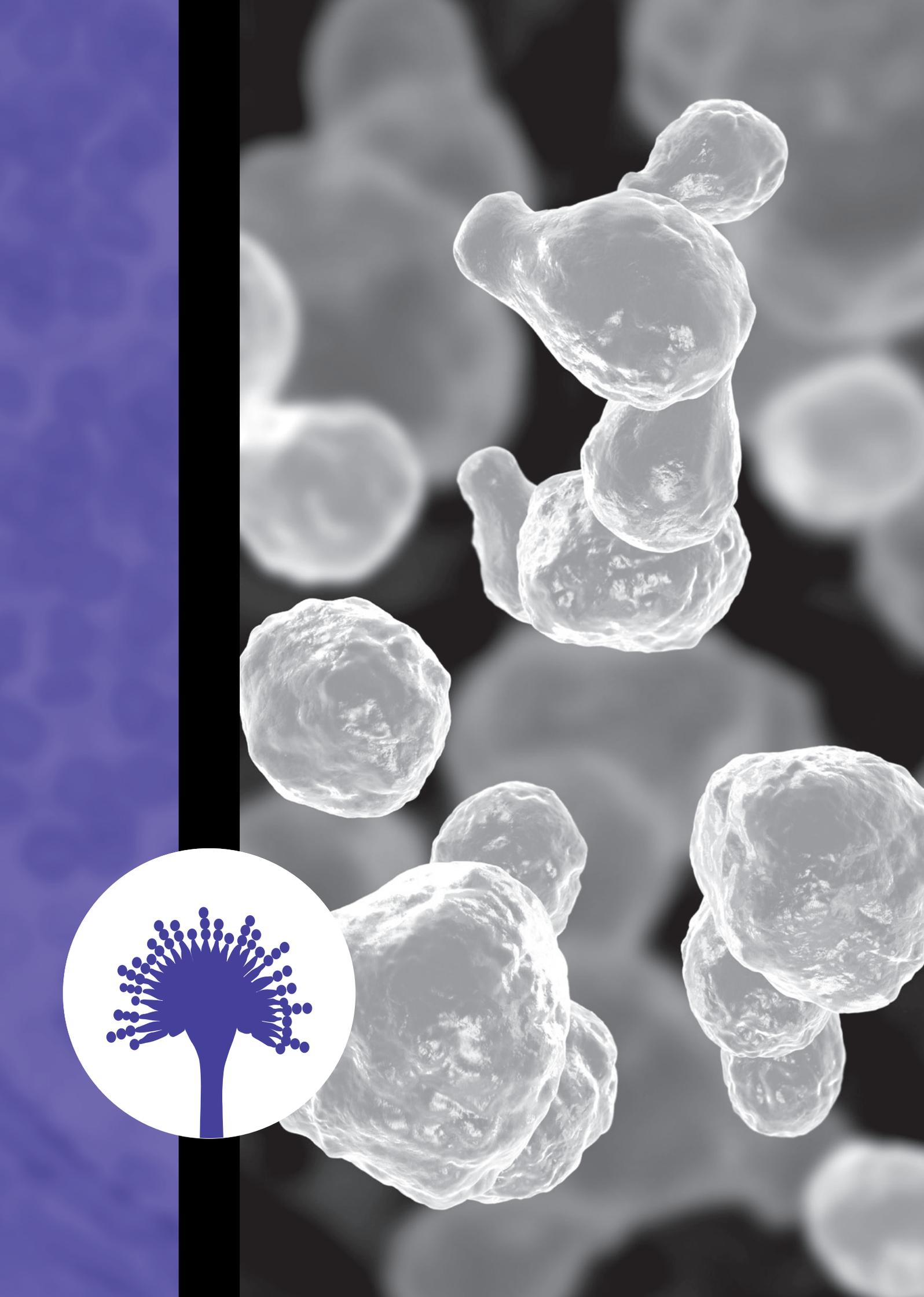
IFI* et hématologie



**Grefe de cellules souches hématopoïétiques
et infections fongiques invasives :
risques et conséquences**

* Infections Fongiques Invasives

 GILEAD



ÉDITO

Dr. Rémy DULERY
Hématologue
Hôpital Saint-Antoine, Paris

Dr. Aurélie GARRAFFO
Pédiatre infectiologue
Hôpital Robert Debré, Paris

La survie à long terme est devenue une réalité pour bon nombre de patients en onco-hématologie. Toutefois, malgré l'amélioration des stratégies diagnostiques et de prise en charge antifongique, les infections fongiques invasives (IFI) restent une cause majeure de morbi-mortalité à court et moyen termes, en particulier chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

En effet, au-delà des risques propres liés à l'hémopathie et à la greffe, ces patients sont fortement exposés au risque de développer une aspergillose invasive ou une infection à *Candida albicans*, auxquelles s'ajoutent de nouvelles espèces émergentes et/ou des souches fongiques résistantes, complexifiant la prise en charge.

Les IFI représentent ainsi un obstacle majeur au succès des greffes de CSH. Il est dès lors essentiel d'identifier les facteurs de risque chez les patients candidats à la greffe et de prendre en compte l'évolution de l'écologie fongique pour mettre en place des stratégies préventives ou thérapeutiques adaptées.



ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA GREFFE DE CSH EN FRANCE

• La greffe de CSH, un contexte stable depuis quelques années

En France, le nombre de greffes de CSH est stable depuis 2014, après dix années de progression continue. En 2016, l'Agence de Biomédecine a répertorié environ 5 000 patients ayant reçu un ou plusieurs greffons de CSH (Figure 1).

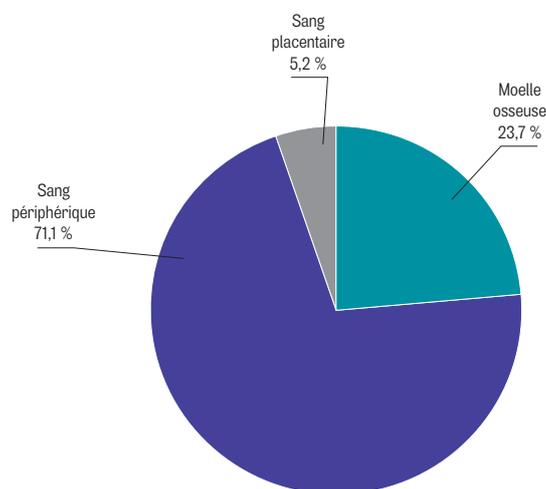
- 3 000 patients ont bénéficié d'une **autogreffe**
- Près de 2 000 patients ont reçu une greffe de CSH **allogéniques** (Figure 2) : les greffes non apparentées, majoritaires depuis 2007, représentent encore la moitié des allogreffes. Les greffes apparentées ont quant à elles augmenté de 41 % depuis 2009, un phénomène essentiellement dû au développement des greffes haplo-identiques.¹

FIGURE 1. ÉVOLUTION DU NOMBRE D'AUTOGREFFES ET D'ALLOGREFFES EN FRANCE DE 2007 À 2016



Source : Base ProMISe (extraction du 10 juin 2017) et déclarations d'activité des centres de greffe¹

FIGURE 2. RÉPARTITION DES SOURCES DE GREFFON DE CSH ALLOGÉNIQUES EN FRANCE EN 2016 ¹



Les greffes pédiatriques restent peu nombreuses et leur nombre a nettement diminué depuis 10 ans. En 2016, elles représentaient 6,2 % de la totalité des autogreffes et 11,6 % des allogreffes. La proportion de greffons issus de la moelle osseuse est, chez les receveurs mineurs, toujours majoritaire et plus élevée que dans la population générale (65 % vs 23,7 %). La part des greffes de sang placentaire est également plus élevée que dans la population générale (24,1 % vs 5,2 %).¹

• Les patients greffés : des patients d'onco-hématologie avant tout

La greffe de cellules souches hématopoïétiques, qu'il s'agisse d'autogreffe ou d'allogreffe, avec donneur apparenté ou non, intervient à plus de 90 % dans la prise en charge d'hémopathies malignes.^{1,2} Alors que l'autogreffe concerne presque exclusivement myélomes et lymphomes (Figure 3), le recours à l'allogreffe intervient principalement dans 4 indications : la leucémie aiguë myéloblastique, la myélodysplasie, la leucémie aiguë lymphoblastique et les lymphomes (Figures 4a et b). Notons que la part des myélodysplasies, après une forte progression à partir de 2005 (de 5,5 % à 15,4 %), a diminué de façon importante en 2016 (10 %).¹

A *contrario*, dans le champ pédiatrique, les hémopathies malignes concernaient seulement 7 à 11 % des autogreffes ces dernières années, la majorité étant réservée au traitement de tumeurs solides.^{1,3}

FIGURE 3. RÉPARTITION DES DIAGNOSTICS CHEZ LES PATIENTS AYANT EU UNE AUTO-GREFFE DE CSH EN FRANCE EN 2016 (HÉMOPATHIES* N = 2066 PATIENTS)

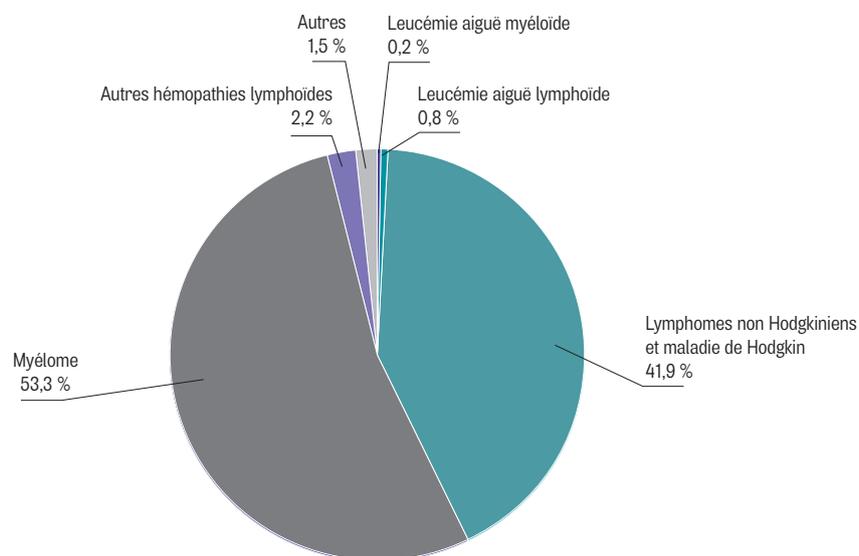
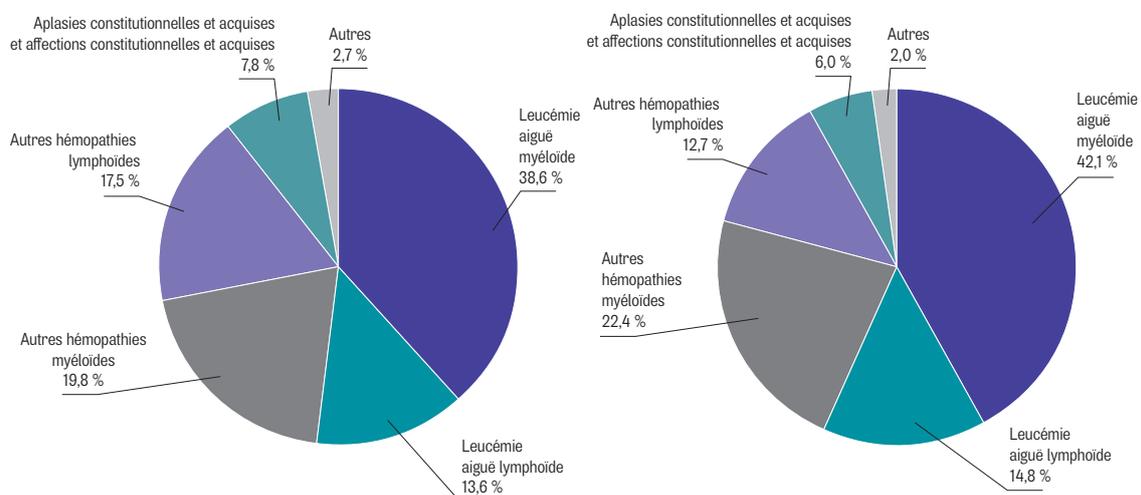


FIGURE 4. RÉPARTITION DES INDICATIONS EN FRANCE EN 2016 DES ALLOGREFFES
A) APPARENTÉES (N = 804 PATIENTS)** **B) NON APPARENTÉES (N = 938 PATIENTS) ****



Source : Base ProMISe (extraction 10 juin 2017)¹

* À noter que les données de 849 patients n'ont pas été saisies, cette répartition des indications est à interpréter avec réserve

** Parmi les patients dont les données sont saisies dans ProMISe



FACTEURS DE RISQUE D'IFI CHEZ LES CANDIDATS À LA GREFFE DE CSH

• Hémopathies malignes : un risque majeur d'IFI à ne pas négliger

Les patients candidats à la greffe de CSH, qu'ils soient ou non effectivement greffés, nécessitent une prise en compte systématique de leur risque d'IFI lié à la pathologie sous-jacente et aux traitements associés (Tableau 1).⁴ La stratification de ce risque sera déterminante pour la prise de décision et l'adaptation de la stratégie thérapeutique.⁴

TABLEAU 1: STRATIFICATION DU RISQUE D'IFI SELON LES DIFFÉRENTES PATHOLOGIES HÉMATOLOGIQUES⁴

	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Leucémie Aiguë Myéloïde	<ul style="list-style-type: none"> < 45 ans 1^{re} CT d'induction/rémission ou consolidation sans aucun facteur de risque d'IFI 	<ul style="list-style-type: none"> 45-65 ans Ni à faible risque ni à risque élevé 	<ul style="list-style-type: none"> CT d'induction + neutropénie à l'inclusion - ou faible probabilité de RC - ou > 65 ans - ou dysfonction pulmonaire significative - ou taux élevé de mortalité liée au traitement (e-TRM score) Antécédents d'AI Sous traitement de sauvetage pour LAM R/R Recevant un analogue de la pyrimidine en traitement de sauvetage après CT intensive
Leucémie Aiguë Lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> < 30 ans Traitement de maintenance (RC) ITK + CS (LAL Ph+) 	<ul style="list-style-type: none"> 30-54 ans CT d'induction standard Traitement de consolidation intensif ITK + CT réduite (LAL Ph+) 	<ul style="list-style-type: none"> > 55 ans Enfant : traitement d'induction intensif CS à hautes doses LAL R/R
Syndromes Myélodysplasiques (SMD)		<ul style="list-style-type: none"> IPSS > 1,5 traité par analogue de la pyrimidine mg/m² pendant 7 jours pendant les 2-3 premiers cycles d'un analogue de la pyrimidine 	Traité par analogue de la pyrimidine comme thérapie de secours après traitements intensifs
Autres	<ul style="list-style-type: none"> LAP* NMP Haut ou bas grade de LNH, LLC, MM, MH traités par chimiothérapie conventionnelle. 	<ul style="list-style-type: none"> LLC* MM MH* 	

* En fonction de certaines conditions de traitement.

La population pédiatrique traitée par chimiothérapie est également à risque élevé d'IFI (Tableau 2) ⁴

TABLEAU 2 : FACTEURS DE RISQUE D'IFI LIÉS AUX HÉMOPATHIES EN PÉDIATRIE ⁴

LAL à haut risque
LAL en rechute
LAM
Syndrome Myélodysplasique
Admission en unité de soins intensifs pédiatrique
Usage du cathéter veineux central
Neutropénie sévère et prolongée
Fièvre persistante > 4 jours, Monocytopénie ($\leq 0,1 \times 10^9/L$), C-RP ≥ 90 mg/dL

EN PRATIQUE

Tout patient candidat à la greffe et présentant, indépendamment de celle-ci, un haut risque d'IFI, relève d'une prophylaxie antifongique, que la greffe soit ou non réalisée. ⁵

Au-delà de l'état hématologique concomitant, la greffe en elle-même génère un risque d'IFI, lié non seulement au profil de l'hôte mais également à la typologie ainsi qu'à la chronologie de la greffe. ⁶

• Des risques variables selon le type de greffe

Plusieurs déterminants du risque d'IFI ont été spécifiquement identifiés chez les patients greffés, et en premier lieu le type de greffe. ⁷ En effet, l'incidence globale des IFI est estimée de 3 à 8 % chez les patients autogreffés pour hémopathie maligne, alors qu'elle atteint 7 à 15 % chez les patients allogreffés. ⁴

Ainsi, les patients recevant une **autogreffe** seront considérés à risque modéré s'ils présentent un ou plusieurs facteurs de risque (Tableau 3). ⁴

L'**allogreffe** représente quant à elle l'un des facteurs de plus haut risque d'IFI (Tableau 3), les greffes issues de donneurs non-apparentés étant plus à risque d'induire une IFI que celles provenant d'un donneur apparenté. ⁴ Contrairement à l'autogreffe, l'allogreffe se complique dans

30 à 50 % des cas d'une réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) qui favorise en elle-même les IFI.²

TABLEAU 3 : FACTEURS DE RISQUE D'IFI CHEZ LES PATIENTS GREFFÉS⁴

Risque modéré	Risque élevé
<ul style="list-style-type: none"> • Allogénique : <ul style="list-style-type: none"> - Donneur apparenté - Rémission complète - Sans antécédents d'IFI ni signe de GvHD • Autologue : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'IFI - >3 lignes de traitements - Neutropénie > 14j - CS - Colonisation par <i>Candida spp</i> - Antécédents de traitement par analogue de la purine 	<ul style="list-style-type: none"> • Allogénique : <ul style="list-style-type: none"> - Donneur non apparenté - Hémopathie maligne active - GvHD nécessitant CS à hautes doses - Antécédents d'IFI

• Des risques liés au profil du patient

Parmi les facteurs de risque inhérents au patient, il est capital de distinguer ceux présents au moment de la greffe des variables non prédictibles pouvant advenir suite à la greffe.⁴

- Ainsi, l'âge est fréquemment cité comme un facteur de risque reconnu,^{6,8} même si aucune limite n'est aujourd'hui établie.⁴ Or l'âge moyen des patients allogreffés en France est en constante augmentation. Si l'on exclut les mineurs, l'âge moyen en 2016 était de 51 ans contre 48 ans en 2012. Il est également important de noter que 43,9 % des patients allogreffés en 2016 avaient plus de 55 ans, contre 33 % en 2012 ; ceci pouvant notamment s'expliquer par les progrès en matière de conditionnement qui permettent l'accès à la greffe de patients plus âgés.¹ Une étude du CIBMTR portant sur des patients de plus de 40 ans atteints de LAM en 1^{ère} rémission ou SMD et recevant une greffe de CSH avec conditionnement d'intensité réduite, a effectivement confirmé que, dans ces conditions, un âge de plus de 70 ans n'était plus un facteur pronostic.⁸

- La surcharge en fer pourrait également être associée à une augmentation du risque d'IFI, plus particulièrement à mucorales. Néanmoins le seuil de ferritine reste à définir.^{4,6}

- Enfin, la GvHD et les traitements immunosuppresseurs sont des facteurs de risques majeurs dans le développement des IFI. Le rôle des infections à CMV est également bien documenté.⁴

Ces mêmes facteurs sont retrouvés chez les populations pédiatriques allogreffées (Tableau 4).⁴

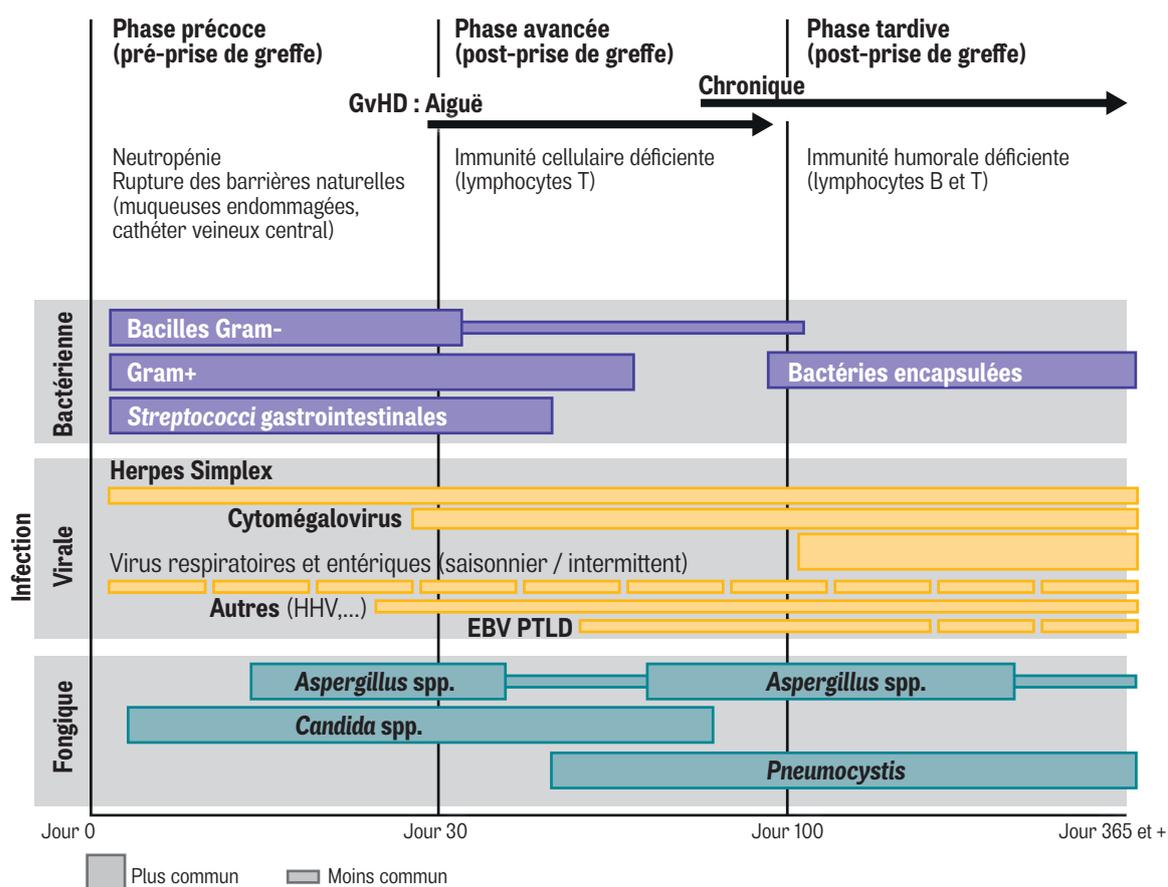
TABEAU 4 : FACTEURS DE RISQUE D'IFI LIÉS AUX ALLOGREFFES EN PÉDIATRIE ⁴

Mineur plus âgé
GvHD aiguë et chronique
Forte dose de corticostéroïdes ≥ 2 mg/kg/jour
Risque <i>a priori</i> de mortalité liée au traitement > 20 %

• **Des risques dépendants de la période de greffe**

Un modèle décrivant trois phases de risque (Figure 5) résume cette chronologie, les facteurs associés et les espèces fongiques impliquées. ²

FIGURE 5. CHRONOLOGIE DU RISQUE D'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS ^{2,9}



Chez l'enfant greffé, *Candida* spp est principalement rencontré lors de la phase neutropénique qui survient immédiatement après la greffe, alors que *Aspergillus* spp est caractérisé par une distribution bimodale avec un premier pic médian à 16 jours et un deuxième à 96 jours post-greffe. ¹⁰

Il est essentiel d'évaluer ces différents facteurs de risque afin d'identifier les patients nécessitant des stratégies préventives ou thérapeutiques plus agressives. Des scores de risque ont d'ailleurs été développés ces dernières années, sur la base des paramètres cliniques pré-transplantation. Ils ont pour objectifs d'estimer les complications post-greffe, notamment la probabilité de survenue d'une IFI et de prédire ainsi la morbi-mortalité relative. ⁷

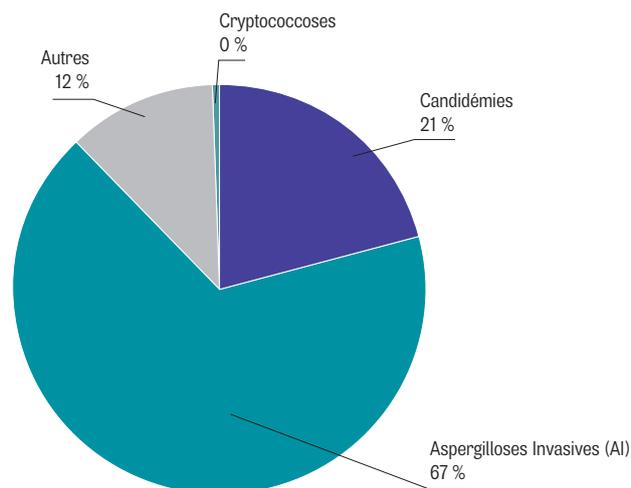
3

DISTRIBUTION ET IMPACT DES IFI CHEZ LES PATIENTS GREFFÉS

• Une morbi-mortalité peu évaluée mais réelle

Il existe peu d'études épidémiologiques évaluant spécifiquement l'incidence des IFI dans la population des patients greffés. En France, sur la période 2004 – 2010, 6 300 nouveaux cas d'IFI étaient enregistrés parmi les patients atteints d'hémopathie maligne, dont 21 % concernaient des sujets ayant reçu une allogreffe de CSH (Figure 6). ¹¹

FIGURE 6. DISTRIBUTION DES IFI PARMIS LES CAS D'HÉMOPATHIES MALIGNES AVEC TRANSPLANTATION DE MOELLE EN FRANCE DE 2004 À 2010 ¹¹



Les aspergilloses sont les principaux pathogènes en cause, capables de développer des infections sévères disséminées chez les patients allogreffés.¹² La contamination par *Aspergillus* spp. se fait via le système respiratoire, porte d'entrée habituelle à l'inhalation de spores, entraînant la dissémination et le développement systémique de l'infection.¹³

LES CHIFFRES DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE EN FRANCE

Dans une étude prospective française de 12 centres hospitaliers recensant les cas d'aspergilloses invasives (AI) sur la période de 2005-2007, l'incidence globale était en accord avec les chiffres de la littérature : 0,9 % dans la population autogreffée (n = 2 010) et 8,1 % chez les patients allogreffés (n = 1 043), dont 13,1 % d'AI prouvées, avec **56 % de mortalité dans les 3 mois**. La greffe de CSH représentait ainsi un facteur de risque dans **17 % des décès** par AI toutes pathologies confondues. Chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH, l'AI survenait essentiellement après le 100^{ème} jour post-greffe (68 %).¹⁴ Une étude menée à Lille entre 2000 et 2004 sur 735 patients estime quant à elle à **50 % le taux de mortalité** liée aux AI chez les patients allogreffés présentant une AI probable ou prouvée, le délai médian entre leur dernier traitement hématologique et le diagnostic de l'AI étant par ailleurs plus long (**231 jours**) par rapport aux patients non greffés atteints de leucémie aiguë (17 jours).¹⁵

Les infections à **Candida** chez les patients greffés proviennent de la flore endogène de l'hôte. La colonisation orale à *Candida*, présente dans 70 à 90 % des cas, triple le risque de candidémie, et la multicolonisation oropharyngée, cutanée et/ou digestive est associée à une incidence d'IFI significativement élevée. La dégradation de la muqueuse intestinale par la chimiothérapie ou la radiothérapie, ainsi que la présence d'un cathéter veineux central sont très souvent les sources premières de la candidémie.^{12,13,16}

Dans la **population pédiatrique**, l'incidence d'IFI a été estimée en Europe entre 2004 et 2014 à moins de 5 % après autogreffe, et à plus de 10 % après allogreffe. La mortalité globale associée aux aspergilloses invasives est d'environ 80 % chez les enfants, l'allogreffe étant un facteur de très mauvais pronostic.¹⁷

• Une évolution préoccupante de l'écologie fongique

Les IFI liées à la résistance des organismes fongiques représentent une menace croissante chez les patients d'onco-hématologie.¹⁸ Les mécanismes cellulaires de résistance aux antifongiques sont multiples (Figure 7) : ils peuvent être acquis ou intrinsèques, et concernent la modification de la cible antifongique, sa surproduction ou encore la modification de la voie de synthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane cellulaire.¹⁹ Ces mutations entraînent une résistance phénotypique, et l'échec subséquent du traitement antifongique (Figure 8).²⁰

FIGURE 7. MÉCANISMES CELLULAIRES DE RÉSISTANCE AUX ANTIFONGIQUES ^{19,21,22}

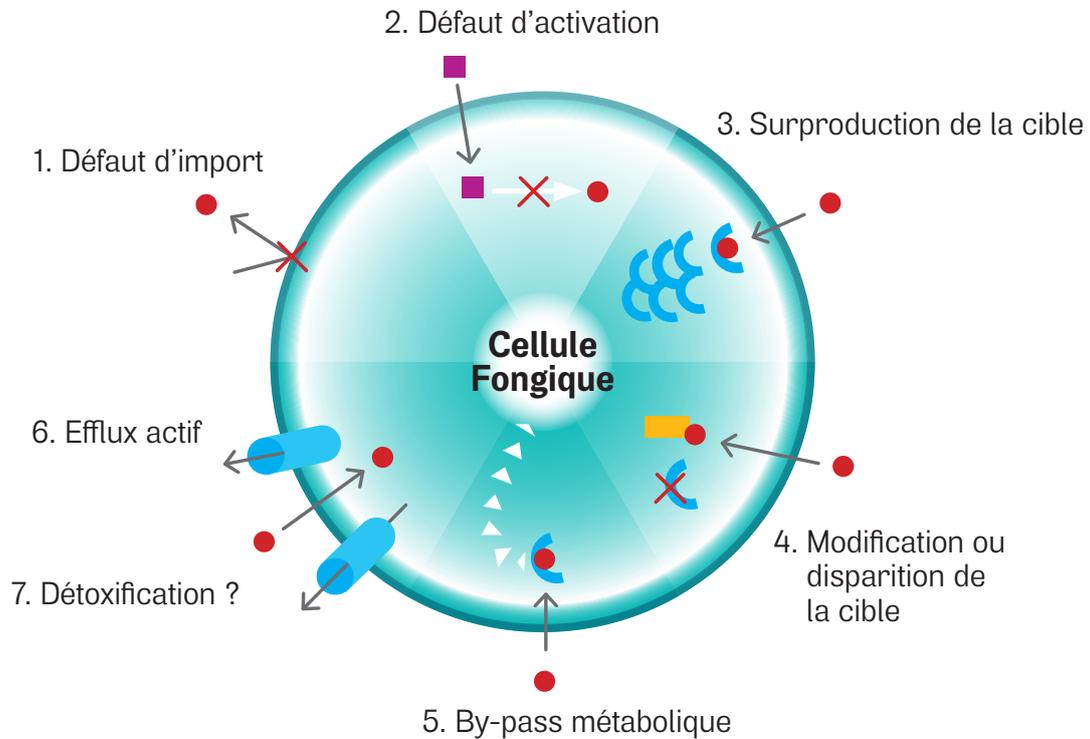
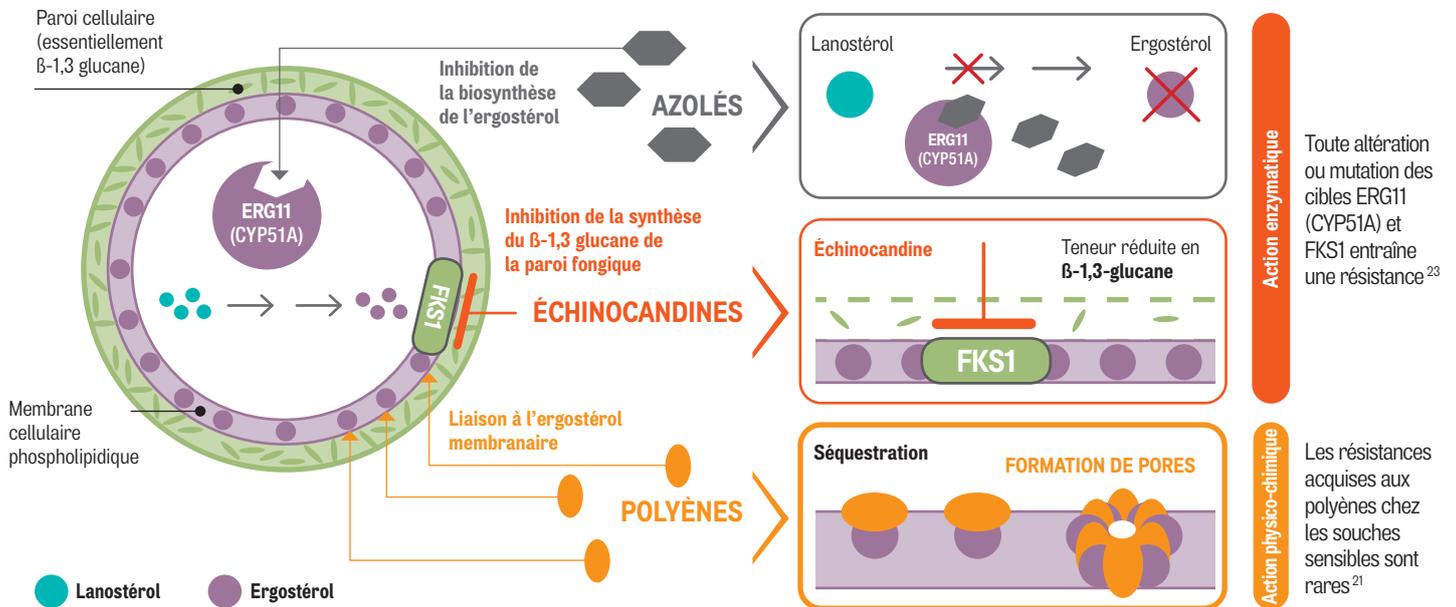


FIGURE 8. MÉCANISME D'ACTION DES 3 PRINCIPALES CLASSES ANTIFONGIQUES ^{22,23}



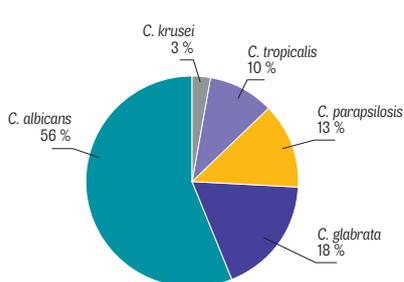
EN PRATIQUE

Différents facteurs thérapeutiques favorisant l'apparition de résistances acquises ont été identifiés : ²⁴

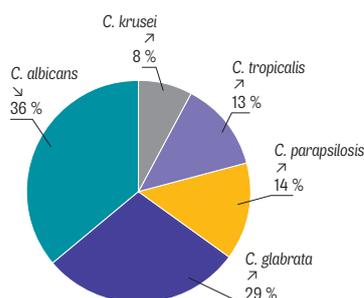
- **le mécanisme d'action du traitement** : les traitements fongostatiques peuvent favoriser le développement de résistances comparé aux molécules fongicides
- **la stratégie et la durée de traitement** : une prophylaxie prolongée peut favoriser le développement de résistances comparé à une courte période de traitement (Figure 9).
- **la pharmacocinétique** : de faibles niveaux sériques et une faible distribution aux sites infectés a un impact significatif sur le développement des résistances.

FIGURE 9. VARIATION DE LA PROPORTION DES 5 PRINCIPALES ESPÈCES DE *CANDIDA* SP. RESPONSABLES D'IFI CHEZ DES PATIENTS PRÉEXPOSÉS OU NON À UN TRAITEMENT À BASE D'AZOLÉ (P < 0,001) OU D'ÉCHINOCANDINE (P < 0,001) (INFECTIONS ET RÉCIDIVES INCLUES)*²⁵

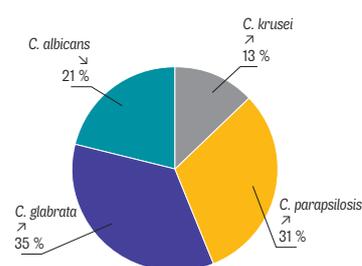
Distribution des espèces rencontrées chez les patients n'ayant pas été préalablement préexposés à un antifongique



Distribution des espèces en cas de préexposition à un azolé



Distribution des espèces en cas de préexposition à une échinocandine



↘, ↗ : Diminutions ou augmentations en proportions.

* Étude sur la base d'un programme de surveillance multicentrique français sur les infections fongiques (données issues des services d'unité de soins intensifs, d'hématologie et de chirurgie, sans restriction d'âge (2 441 patients, 2 618 isolats collectés sur 7 ans)). Parmi ces patients, 232 ont été traités au cours des 30 jours avant l'étude par un antifongique et l'analyse a été effectuée sur ceux qui ont été exposés à un azolé (n = 159) ou une échinocandine (n = 61)²⁵

En France, chez le patient onco-hématologique, le taux de résistance d'*A. fumigatus* aux azolés est estimé entre 0,8 et 8 %.²³ À l'échelle européenne, la résistance *in vitro* de *Candida* sp. à au moins un antifongique a été observée dans 27 % des isolats.¹⁸

Par ailleurs, l'écologie fongique a évolué ces dernières années vers de nouvelles espèces.²⁶ L'émergence des mucormycoses est particulièrement inquiétante puisqu'elles sont désormais diagnostiquées dans 10 % des cas d'IFI chez les patients allogreffés, avec un taux de mortalité atteignant 90 % chez ces patients, notamment du fait de l'immunosuppression sévère et prolongée post-greffe.⁹ Dans une moindre mesure, d'autres filamenteux tels que *Scedosporium* sp. ou *Fusarium* sp., ou d'autres levures telles que *Trichosporon* sp. ont une incidence croissante chez les patients greffés de CSH. Ces espèces émergentes posent une réelle problématique thérapeutique devant des résistances intrinsèques et la difficulté d'avoir une corrélation fiable entre sensibilités *in vitro* et *in vivo*.^{23,27}



STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CHEZ LES CANDIDATS À LA GREFFE

• Une prophylaxie conseillée pour les patients à haut risque

La présence de facteurs de risque favorisant la survenue d'IFI permet d'identifier les patients à haut risque et ainsi d'instaurer un traitement antifongique en prophylaxie.^{28,29} L'absence de prophylaxie antifongique expose le patient aux IFI, qui, dans l'éventualité où elles ne sont pas responsables de son décès, risquent au minimum d'entraîner un retard de traitement hématologique et donc affecter la guérison : une étude présentée à l'EBMT en 2017 indiquait que 55 % des patients avec des antécédents d'IFI ont dû décaler de plus de 6 mois la date de greffe, contre seulement 30 % dans la population sans antécédents.³⁰ Toutefois, le choix de recourir ou non à un traitement prophylactique dépendra également de facteurs institutionnels tels que la disponibilité et la faisabilité des outils diagnostiques et des stratégies de prise en charge précoce.¹²

EN PRATIQUE

Chez les patients allogreffés à risque de neutropénie de plus de 14 jours ou de GvHD sévère ou chronique avec cortico-dépendance,

- l'administration d'une prophylaxie anti-filamenteux est préconisée, notamment lorsque l'incidence d'AI est > 8-10 % selon les recommandations^{12,31}
- l'administration d'une prophylaxie anti-*Candida* dans les cas à risque modéré¹²

En prévention primaire, le choix de l'agent prophylactique ainsi que la durée du traitement varient d'un centre à l'autre. En cas de GvHD, la prophylaxie devra être poursuivie au moins durant 16 semaines, ou jusqu'à diminution des doses de corticoïdes.¹²

Le risque élevé de réactivation rapidement après l'allogreffe est bien connu chez les patients avec antécédents d'AI. Chez ces patients la prophylaxie secondaire est fortement recommandée.⁶ De même en cas d'antécédents de candidémie, les patients devraient bénéficier d'un traitement prophylactique en phase précoce et jusqu'à résolution confirmée.²

La plupart des patients autogreffés ne nécessitent pas de prophylaxie primaire systématique anti-levures, mais elle doit être discutée au cas par cas selon les facteurs de risque pré-greffe.²

EN PRATIQUE

En pédiatrie, une prophylaxie primaire est recommandée durant la phase de granulocytopénie pré-greffe allogénique. En l'absence de GvHD, elle peut être poursuivie jusqu'à l'arrêt de la thérapie immunosuppressive et la restauration de l'immunité. En présence de GvHD traitée par une immunosuppression plus élevée, une prophylaxie contre les levures et les filamenteux est recommandée. Une prophylaxie secondaire ciblera le pathogène initial, aussi longtemps que durera la granulocytopénie ou l'immunosuppression.¹⁷

• Diagnostiquer précocement pour traiter judicieusement

Le diagnostic des IFI reste difficile malgré l'avènement de nouveaux outils. Parmi les biomarqueurs,

- le dosage de l'antigénémie galactomannane une à deux fois par semaine, conserve tout son intérêt malgré la persistance de nombreux faux positifs et les faux négatifs dans les nouvelles populations à risque d'aspergillose non neutropéniques.
- Le $\beta(1-3)$ -D glucane, marqueur panfongique (hormis quelques exceptions telles que les mucorales, les *Fusarium* et cryptocoques) peut également aider au diagnostic d'infections fongiques invasives, mais souffre des mêmes problématiques de spécificités que le galactomannane. Il semble toutefois avoir un intérêt dans le diagnostic de la pneumocystose, faisant partie intégrante des critères diagnostiques de la pneumocystose de l'HAS (sept 2017).

Pour la recherche d'ADN par PCR, un consensus se dégage sur l'emploi exclusif d'un format quantitatif en temps réel et sur le sérum comme échantillon clinique à privilégier en raison des facilités des étapes pré-analytiques. La recherche d'ADN et de galactomannane dans le lavage broncho-alvéolaire soulève des problèmes d'interprétation entre contamination, colonisation et maladie avérée.³²

L'IMAGERIE, OUTIL DIAGNOSTIQUE INCONTOURNABLE

Il semblerait que l'utilisation du scanner puisse réduire les délais diagnostiques de 7,5 à 1,8 jours. Son utilisation systématique diminuerait ainsi la mortalité liée aux AI de 50 à 21 %. L'utilité du scanner est particulièrement évidente en cas de GvHD puisque cette population présente peu de signes cliniques évocateurs tels que le syndrome inflammatoire notamment.¹⁵

En parallèle, l'identification de l'espèce est une étape primordiale pour adapter le traitement antifongique. Des méthodes rapides comme la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF et le test PNA FISH s'ajoutent aux techniques existantes pour accélérer l'identification des espèces les plus fréquentes. Pour les espèces rares, les méthodes de biologie moléculaire sont à encourager pour aboutir à l'identification la plus précise possible, aussi bien pour des raisons épidémiologiques que thérapeutiques.³²

Le diagnostic d'IFI est ainsi défini comme possible, probable ou prouvé, selon la présence de preuves cliniques, microbiologiques et radiologiques (Figure 10).^{12,33}

FIGURE 10. CRITÈRES DE DÉFINITION EORTC/MSG DES IFI ³³

Possible	Probable	Prouvée
1 critère lié à l'hôte + 1 critère clinique	1 critère lié à l'hôte + 1 critère clinique + 1 critère mycologique	Mise en évidence par • examen direct ou • culture (sang ou prélèvements provenant de sites normalement stériles)
Critères liés à l'hôte <ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie récente (<500/mm³, > 10 j) • Allogreffe de CSH • Corticoïdes (≥ 0,3mg/kg/j, > 3sem) • Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90j avant • Déficit immunitaire constitutionnel 	Critères cliniques <ul style="list-style-type: none"> • Infection fongique des voies respiratoires basses : nodule +/- halo et/ou croissant gazeux et/ou cavité • Trachéo-bronchite : ulcération et/ou nodule et/ou escarre et/ou pseudo-membrane • Infection des sinus : douleur aiguë localisée et/ou ulcère nasal avec zone de nécrose et/ou extension osseuse, y compris orbitaire • Infection du SNC : lésion focale et/ou prise de contraste méningé à l'IRM ou scanner • Candidose disséminée : microabcès hépato +/- spléniques et/ou exsudat rétinien 	Critères mycologiques <ul style="list-style-type: none"> • Détection directe (examen direct ou culture) : moisissures dans crachats, LBA, brosse ou aspiration sinusienne • Détection indirecte (détection d'antigènes) : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Aspergillus</i> : Ag galactomannane dans serum, plasma, LBA ou LCR - Autres IFI (hors zygomycose et cryptocoque) : β-D-glucane sérique

En cas de suspicion d'IFI, un traitement empirique antifongique est indiqué chez les patients dont la fièvre ne répond pas à une prise en charge antibactérienne de plus de 4 jours.¹² Ce traitement permet de circonscrire une situation infectieuse à haut risque et de traiter précocement une infection non confirmée.¹⁰ Le traitement pré-emptif concerne les infections probables, limitant ainsi le sur-traitement d'une partie des patients à haut risque (40 à 50 % des patients sous antibiothérapie à large spectre présentent une fièvre non résolue dans les temps impartis) et ses conséquences en termes d'effets secondaires et de développement de résistances.^{34,35} Un traitement ciblé sera administré après identification formelle du pathogène.⁵

EN PRATIQUE

La durée optimale d'un traitement antifongique contre l'AI n'a pas été établie, que cela concerne l'enfant ou l'adulte. Les recommandations préconisent une durée de traitement minimale de 6 à 12 semaines ou jusqu'à restauration de l'immunité ou confirmation de la guérison par imagerie ou preuve clinique. Une surveillance des symptômes cliniques et de l'efficacité du traitement doit être instaurée.^{12,36}

La correction des facteurs de risques fait partie intégrante de la prise en charge des IFI, avec en premier lieu dès que possible, l'accélération de la sortie de neutropénie (utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques si besoin) et la baisse de l'immunosuppression notamment la corticothérapie.⁵

À noter que, chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH, la survenue d'une IFI sous traitement prophylactique administré à doses efficaces doit conduire à changer de classe d'antifongique pour le traitement probabiliste ou curatif.³¹



CONCLUSION

Les IFI restent une cause majeure de morbi-mortalité chez les patients greffés dans le cadre d'une hémopathie maligne. Néanmoins, les stratégies de prophylaxie et de détection précoce des IFI ainsi que l'émergence de nouveaux antifongiques ont permis de réduire de façon significative la mortalité de ces patients.

Les facteurs de risques d'IFI sont aujourd'hui bien identifiés et doivent conduire à une évaluation systématique pour tous les patients de l'intérêt d'une prophylaxie avant et pendant la greffe. La durée optimale des traitements doit encore être précisée ; elle reste étroitement liée au degré d'immunodépression des patients.

Enfin, l'émergence de nouvelles résistances aux antifongiques représente un challenge thérapeutique, qui doit conduire à s'adapter à l'écologie de chaque service et réévaluer les stratégies thérapeutiques selon le profil de résistance des antifongiques.

Acronymes

- AND** = acide désoxyribonucléique
- AI** = aspergillose invasive
- LAP** = leucémie aiguë promyélocytaire
- CSH** = cellule souche hématopoïétique
- CIBMTR** = center for international blood and marrow transplant research
- CT** = chimiothérapie
- CS** = corticostéroïdes
- CMV** = cytomégalovirus
- EBMT** = European group for blood and marrow transplantation
- EORTC/MSG** = European organisation for research and treatment of cancer / mycoses study group
- GM** = galactomannane
- GvHD** = réaction du greffon contre l'hôte
- IFI** = infection fongique invasive
- IPSS** = international prognostic scoring system
- IRM** = imagerie par résonance magnétique
- ITK** = inhibiteur de la tyrosine kinase
- LAL** = leucémie aiguë lymphoblastique
- LAM** = leucémie aiguë myéloïde
- LBA** = lavage broncho-alvéolaire
- LCR** = liquide céphalo-rachidien
- LLC** = leucémie lymphoïde chronique
- SMD** = syndrome myélodysplasique
- SNC** = système nerveux central
- MH** = maladie de Hodgkin
- MM** = myélome multiple
- LNH** = lymphome non-Hodgkinien
- NMP** = néoplasme myéloprolifératif
- Ph+** = à chromosome Philadelphie
- PCR** = polymerase chain reaction (réaction en chaîne par polymérase)
- PNA-FISH** = Peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization
- RC** = rémission complète
- R/R** = rechute / réfractaire
- TRM** = treatment related mortality

Références bibliographiques

1. Agence de biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH 2016 consulté le 17/09/2018 @ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>
2. Tomblyn M, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(8):453-5.
3. Agence de biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH 2015 consulté le 17/09/2018 @ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>
4. Pagano L, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. 2017;31(2):17-29.
5. Tissot F, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar; 102(3): 433-444.
6. Girmenia C, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(8):1080-8.
7. Busca A, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2018. doi: 10.1038/s41409-018-0161-1. [Epub ahead of print]
8. Okamoto S. Current indication for hematopoietic cell transplantation in adults. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):178-183.
9. Schmidt S, et al. Immunotherapeutic strategies against mucormycosis in haematopoietic stem cell transplantation. *Mycoses*. 2014;57 Suppl 3:8-12.
10. Pana ZD, et al. Therapeutic strategies for invasive fungal infections in neonatal and pediatric patients: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(5):693-710.
11. Bitar D, et al. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. *BEH* 2013;12-13:109-14.
12. Sahin U, et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother*. 2016;22(8):505-14.
13. Markowski J, et al. Fungal colonization of the respiratory tract in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant recipients: a study of 573 transplanted patients. *Med Sci Monit*. 2015;21:1173-80.
14. Lortholary O, et al. Épidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007). *BEH* 2013;12-13:121-24.
15. Bonnet S, et al. Long-term follow up of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation recipients and leukemia patients: Differences in risk factors and outcomes. *Curr Res Transl Med*. 2017;65(2):77-81.
16. Osakabe L, et al. Influence of Oral Anaerobic Bacteria on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: Oral Mucositis and General Condition. *Transplant Proc*. 2017;49(9):2176-2182.
17. Groll AH, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e327-40.
18. Gamaletsou MN, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. *Turk J Haematol*. 2018;35(1):1-11.
19. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*. 2012;125(1 Suppl):S3-13.
20. Schwartz IS, Patterson TF. The Emerging Threat of Antifungal Resistance in Transplant Infectious Diseases. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(3):2.
21. Perlin DS, et al. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e383-e392.
22. Jensen RH. Resistance in human pathogenic yeasts and filamentous fungi: prevalence, underlying molecular mechanisms and link to the use of antifungals in humans and the environment. *Dan Med J*. 2016;63(10).
23. Sharma C, Chowdhary A. Molecular bases of antifungal resistance in filamentous fungi. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(5):607-616.
24. Busca A, et al. Reviewing the importance and evolution of fungal infections and potential antifungal resistance in haematological patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2015;3(4):237-241.
25. Lortholary O, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55:532-8.
26. Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i5-i11.
27. Liao Y, et al. Epidemiology and Outcome of Trichosporon Fungemia: A Review of 185 Reported Cases From 1975 to 2014. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(4):ofv141.

28. Epstein DJ, *et al.* Echinocandin prophylaxis in patients undergoing haematopoietic cell transplantation and other treatments for haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_1):i60-i72.
29. Maertens J, *et al.* European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 update. *BMT* 2011;46:709-18.
30. Duarte RF, Lyon S. Invasive fungal infections: managing the continuum of risk in HCT patients. *Future Microbiol.* 2017;12:843-846.
31. Maertens J, *et al.* Update ECIL 5, Primary Antifungal Prophylaxis, September 19-21, 2013. Consulté le 28/02/2018 @ https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014_ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis_2020062014_Final.pdf
32. Alanio A, Bretagne S. Difficultés de diagnostic et d'expertise microbiologique des infections fongiques invasives. *BEH* 2013;12-13:115-17.
33. De Pauw B, *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research, Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group, the National Institute of Allergy, Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
34. Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment: an appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses.* 2008;51 Suppl 1:31-4.
35. Ruhnke M, Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Ther Adv Hematol.* 2016;7(6):345-359.
36. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(7):1779-87.



GILEAD SCIENCES

S.A.S. au capital de 76 224,50 Euros

65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt

Tel +33 (0)1 46 09 41 00 Fax : +33 (0)1 46 09 41 06 www.gilead.com

SIREN 391 360 971 RCS Nanterre – APE 4646 Z

TVA intracomm.FR 663 913 609 71