

Que faire de l'isolement d'un aspergillus dans les voies respiratoires d'un patient BPCO ?

Atelier VM-At1

Sandra DURY

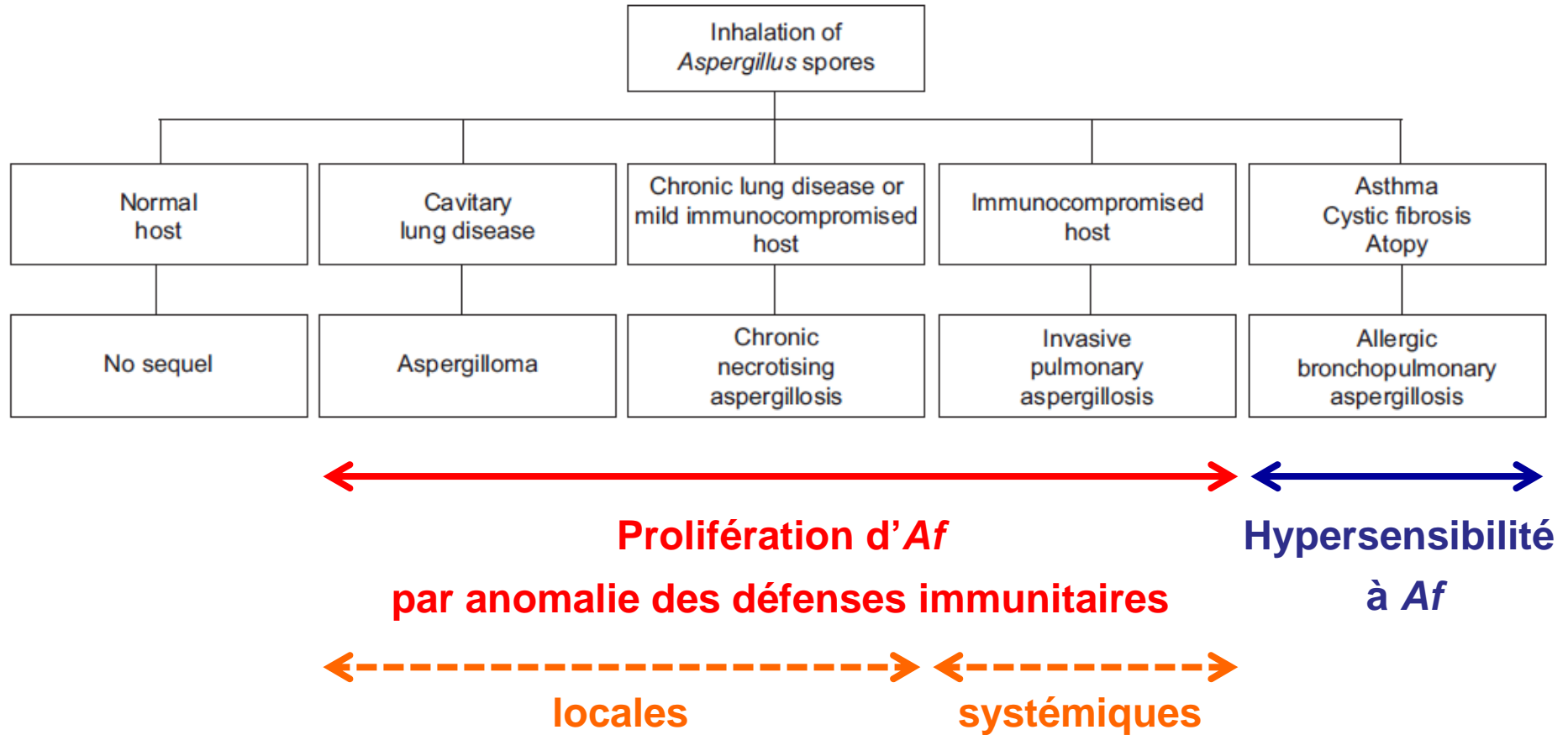
CHU REIMS

Liens d'intérêt
Aucun

Pouvoir Pathogène d'*Af*

- Colonisation fréquente des VAI des patients BPCO par des micro-organismes potentiellement pathogènes
- Bactéries et virus = cause majeure des exacerbations de BPCO
- Rôle potentiel de la colonisation fongique et des éventuelles infections mal compris
- *Af* = champignon cosmopolite et saprophyte → spectre étendu de pathologies

Pouvoir Pathogène d'Af



Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011

Faut-il et quand rechercher l'Af ?

- État stable: «ECBC» non recommandé
- En cas d'exacerbations

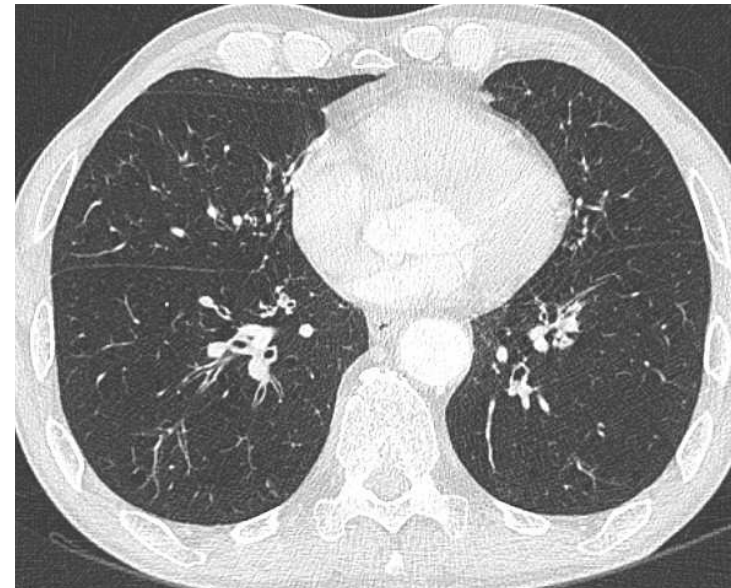
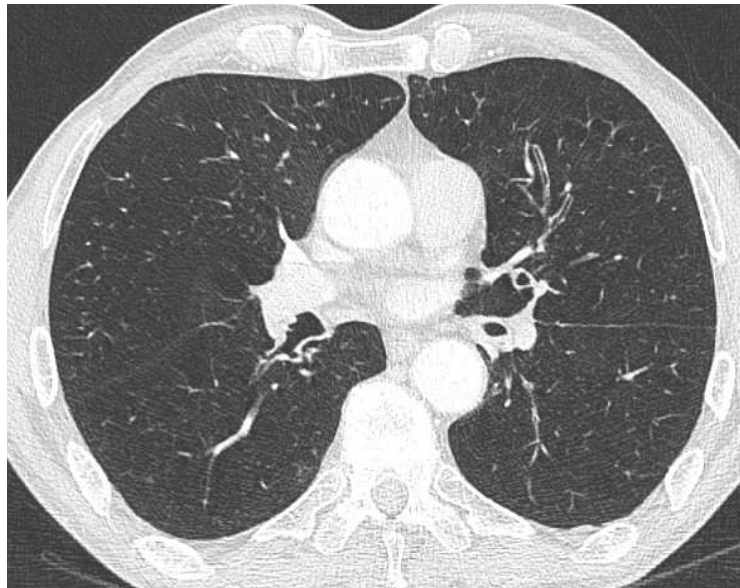
Examens complémentaires complets en ambulatoire

- Selon l'état clinique du patient : radiographie de thorax, ECG si comorbidité et pour aider au diagnostic (embolie pulmonaire, arythmie, insuffisance cardiaque droite).
- NFS (polyglobulie ou saignement).
- Examen de crachat : non recommandé en 1^{re} intention ; à réaliser en cas de recherche de germes particuliers, après des exacerbations répétées.
- Ionogramme (hyponatrémie ou hypokaliémie associées), glycémie.

HAS – BPCO – Février 2012

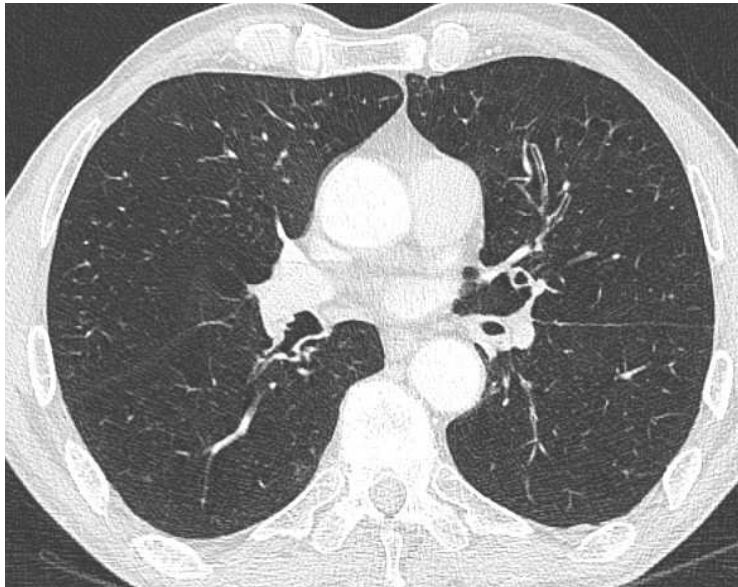
Cas clinique n°1

- **Avril 2013: M. KAR..., 68 ans**
 - BPCO post-tabagique sevré (48 PA): VEMS = 680 mL (24%)
 - Exacerbations infectieuses et spastiques itératives
 - Mai 2012: isolement d'un PA traité spécifiquement et non retrouvé depuis
 - Mise en route azithromycine 250 mg: 1 cp/j > 6mois
 - Aucune amélioration: 1 exacerbation/mois → arrêt fin 01/2013



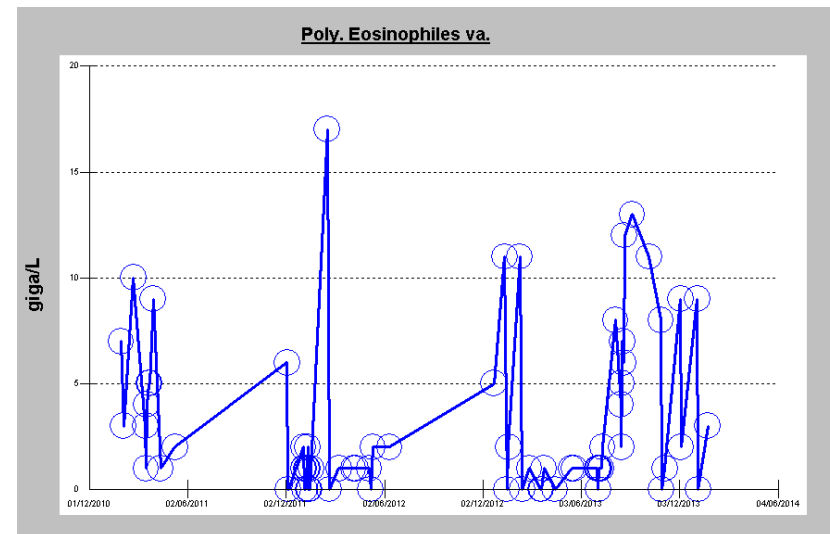
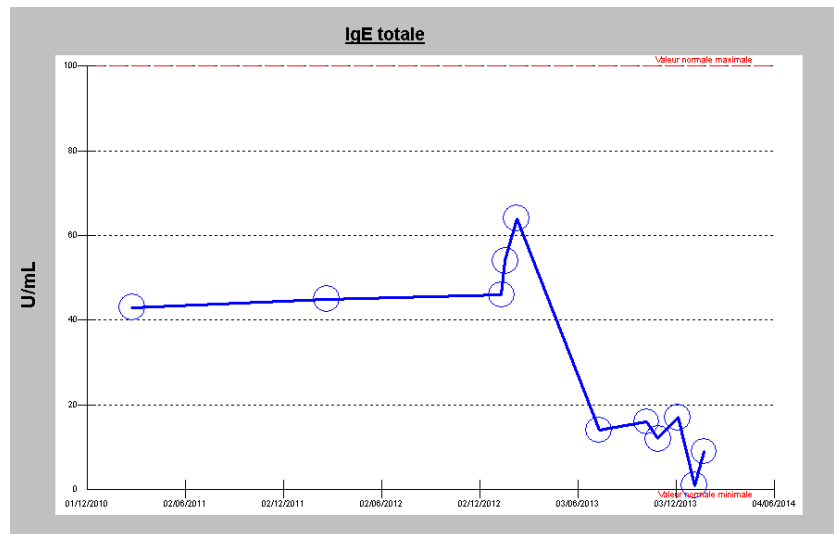
Cas clinique n°1

- **Avril 2013: M. KAR..., 68 ans**
 - BPCO post-tabagique sevré (48 PA): VEMS = 680 mL (24%)
 - Exacerbations infectieuses et spastiques itératives
 - Mai 2012: isolement d'un PA traité spécifiquement et non retrouvé depuis
 - Mise en route azithromycine 250 mg: 1 cp/j > 6mois
 - Aucune amélioration: 1 exacerbation/mois → arrêt fin 01/2013



Cas clinique n°1

- **Avril 2013: M. KAR..., 68 ans**
 - Isolement d'Af dans ECBC/FB de façon intermittente depuis janvier 2011
 - Autres stigmates aspergillaires : négatifs dont RAST < 0,1 U/mL



– **Que proposez-vous?**

Cas clinique n°1

- **Avril 2013: M. KAR..., 68 ans**
 - Janvier à juillet 2013: itraconazole: 200 mg/j sans modification de la fréquence des exacerbations
 - Juillet 2013 : chirurgie d'un thymome et arrêt de l'itraconazole
 - Janvier 2014 : CO à 10 mg/j et réintroduction de l'itraconazole de 200 à 400 mg/j

Colonisation à *Af* des VAI

- Identification d'*Af* dans les VAI d'un patient BPCO en l'absence de majoration de la dyspnée, de bronchospasme ou d'apparition d'un infiltrat pulmonaire

Bulpa P et al; Eur Respir J 2007

TABLE 1 Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subjects and controls

	COPD subjects	Controls
Subjects n	128	22
Male	89 [70]	8 [36]
Age years	69 [47–86]	58 [41–79]
Smoking pack-years	54 [10–207]	10 [0–30]
Atopy %	34	35
FEV ₁ % predicted	48 ± 3	116 ± 3
Filamentous fungal culture positive	63 [49]	3 [14]
<i>Aspergillus fumigatus</i> culture	47 [37]	2 [9]

Data presented as n (%), mean [range] or mean ± SEM, unless otherwise stated. FEV₁: forced expiratory volume in 1 s.

Bafadhel M et al; Eur Respir J 2014

Colonisation à Af des VAI

TABLE 2 Clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease subjects according to filamentous fungal status

	No fungus culture	<i>A. fumigatus</i> culture	Other filamentous fungus culture	p-value
Subjects n	65	47	16	
Male	41 [63]	35 [75]	13 [81]	0.24
Age years	68 [47-87]	72 [53-86]	68 [51-82]	0.10
Current smokers	31 [48]	11 [23]	6 [37]	0.03
Ex-smokers	33 [51]	34 [72]	10 [63]	0.07
Pack-years smoked	56 [10-207]	49 [10-130]	57 [12-138]	0.56
Exacerbations in previous year	3 [1-12]	3 [1-8]	3 [1-10]	0.30
GOLD I	3 [5]	2 [4]	1 [6]	0.95
GOLD II	27 [42]	16 [34]	3 [18]	0.22
GOLD III	19 [28]	16 [34]	6 [38]	0.76
GOLD IV	16 [25]	13 [28]	6 [38]	0.58
Inhaled corticosteroid dose [#] µg	1389 ± 86	1628 ± 84	1754 ± 130	0.05
Atopy % (95% CI)	34 [22-50]	55 [38-70]	14 [1-53]	0.07
FEV ₁ /FVC [†] %	49 ± 1	49 ± 2	46 ± 4	0.55
FEV ₁ [†] % predicted	51 ± 2	48 ± 2	44 ± 5	0.38
Peripheral leukocytes ⁺ × 10 ⁹ cells·L ⁻¹	8.7 [8.1-9.3]	7.8 [7.3-8.4]	7.9 [6.8-9.2]	0.12
Peripheral blood eosinophils ⁺ %	2.4 [2.1-2.9]	2.5 [2.1-3.0]	2.5 [1.7-3.8]	0.56
Sputum total cell count ⁺ × 10 ⁶ cells·g ⁻¹	2.1 [1.5-3.1]	4.1 [2.9-5.9]	4.1 [2.8-5.9]	0.03
Sputum neutrophils %	66 ± 3	78 ± 3	78 ± 6	0.03
Sputum eosinophils ⁺ %	1.1 [0.6-1.2]	0.8 [0.6-1.2]	1.7 [0.7-4.2]	0.19
Total IgE [‡] kU·L ⁻¹	39.4 ± 156.7	57.7 ± 165.5	46.9 ± 151.4	0.64
CRP [§] mg·L ⁻¹	3 ± 7	3 ± 8	5 ± 9	0.65
<i>A. fumigatus</i> -specific IgE >0.35 ^f %	13	15	0	0.26
<i>A. fumigatus</i> IgG >40 ^f %	18	28	15	0.26
SGRQ total units	56 ± 2	53 ± 2	47 ± 4	0.14
CRQ total units	3.8 ± 0.1	4.2 ± 0.2	4.4 ± 0.2	0.08
VAS total mm	167 ± 10	162 ± 13	157 ± 11	0.90

Colonisation à *Af* des VAI

- Identification d'*Af* à plusieurs reprises de façon consécutive chez un même patient BPCO est faible.
- Isolement d'*Af* lors des exacerbations de BPCO
 - 16,6 à 28 % des cas
 - Co-infection avec d'autres pathogènes = 14%
 - Pas de lien avec échelle de dyspnée et sévérité de la BPCO

Bafadhel M et al; Eur Respir J 2014

- Exacerbation sévère l'année précédente
- Colonisation plus fréquente à *Pseudomonas aeruginosa*
- Pas de différence de mortalité à 1 an (12,5%)

Huerta A et al; Respir Research 2014

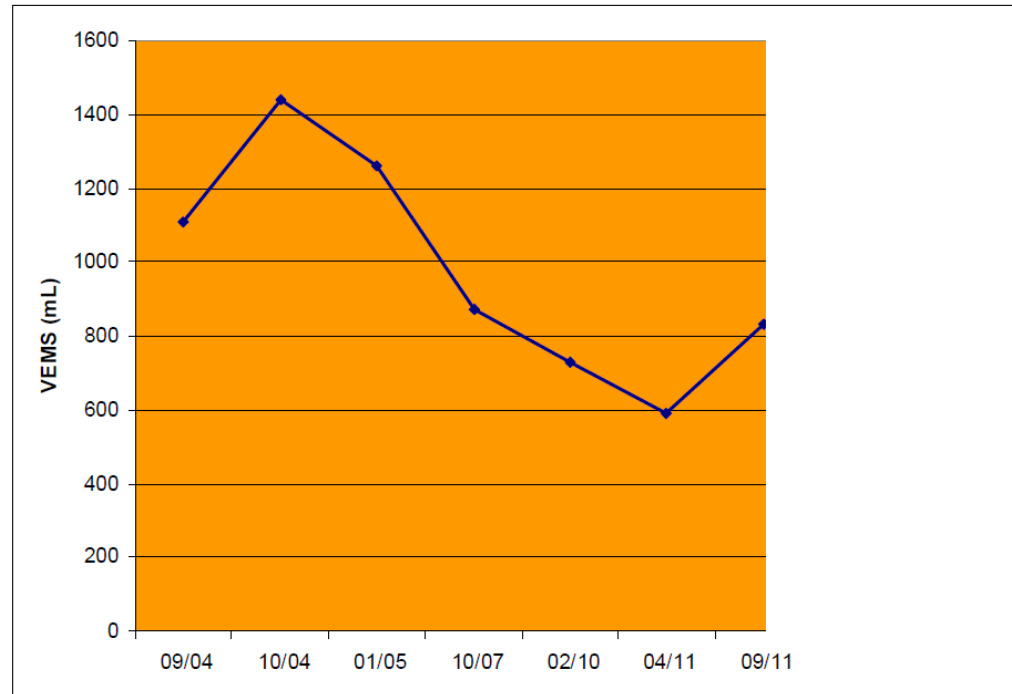
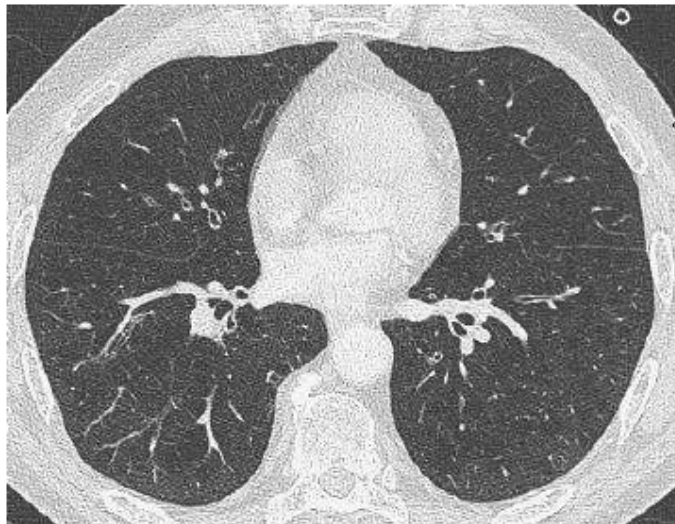
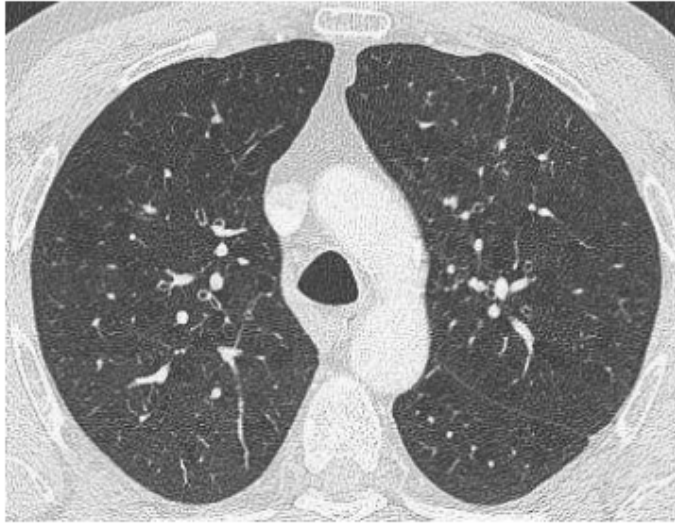
Cohorte de 240 patients BPCO hospitalisés pour une exacerbation; VEMS = $44 \pm 15\%$

- Pas de traitement spécifique recommandé

Cas clinique n°2

- **Décembre 2011: M. PER..., 58 ans**
 - BPCO post-tabagique sevré (60 PA), sans déficit en α 1-AT
 - Exogénose sevrée en avril 2011
 - Profession : retraité plombier-maçon (amiante)
 - HDLM
 - Pas d'asthme dans l'enfance ou début de l'âge adulte
 - De 1998 (arrêt tabac) à 2010: 1 bronchite « spastique » / an
 - Entre 2010 et 2011:
 - ☞ 6 exacerbations infection / an
 - ☞ 3 hospitalisations dont 1 séjour en réa post ACR
 - Bilan complet avant transplantation pulmonaire?

Cas clinique n°2

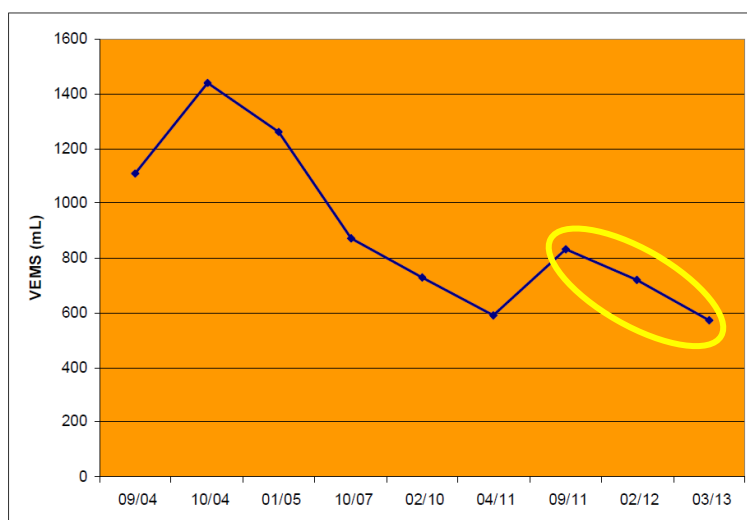


- PNEo = 400 (sous CO)
- IgE totales = 1170
- RAST asp = 0.26
- FB = pas d'aspergillus

→ **Que proposez-vous ?**

Cas clinique n°2

	12/2011	02/2012	06/2012	08/2012	01/2013	03/2013
PNEO	400	200	200	-	0	100
IgE totales	1170	2043	1412		1008	1312
RAST aspergillaires	0.26	0.33	0.32		0.13	0.17
Sérologie aspergillaire	Nég.	-	-	-	-	-
Aspergillus	-	-	-	-	-	Nd
TDM	Ø DDB Ø impactions	-	-	-	-	
Solupred	60 mg	30 mg	20 mg	↗ 30 mg	30 mg	30 mg
Sporanox	100 mg x 2	100 mg x 2	100 mg x 2	100 mg x 2	↗ 300 mg/j	↗ 400 mg/j
Aérosols	x 6	x 3 - 4	x 3-5	x 3	x 4	x 4



- En 2012: 3 exacerbations dont 2 H
- En 2013 : 1 séjour en réanimation
- 01/2014 : Décès en réanimation (bronchospasme, puis infection à *Pseudomonas aeruginosa*)

Sensibilisation à *Af*

- Test cutané en lecture immédiate + et/ou RAST Asp ↗
- Prouvée chez 8,5 à 13% des patients BPCO

Agarwal R et al; Med Mycol 2010

TABLE 4 Predictors of *Aspergillus fumigatus* sensitisation in chronic obstructive pulmonary disease subjects at stable state

	OR (95% CI)	p-value
Exacerbation frequency	1.17 [0.89–1.55]	0.27
FEV1 % predicted	0.95 [0.91–0.99]	0.02
Sputum eosinophils %	1.04 [0.34–3.23]	0.94
Total sputum neutrophil count	2.12 [0.78–5.81]	0.14
<i>Aspergillus fumigatus</i> culture	1.23 [0.34–4.49]	0.76

Bold type represents statistical significance at $p < 0.05$. FEV1: forced expiratory volume in 1 s.

Cause ou conséquence?

Bafadhel M et al; Eur Respir J 2013

- Pas de traitement recommandé

Cas clinique n°3

- **Mme XIM..., 54 ans**
 - ATCD de lymphome B (chimiothérapie en 2008)
 - Tabac = 40 PA, 30 cigarettes/j
 - BPCO modérée: VEMS = 1,18 L (50%); Tiff = 45%
- HDLM : Bronchite traînante malgré AB



19/09/2011

Cas clinique n°3

■ Examens

- VEMS = 830 ml (35%)
- FB: bouchon dans la LSD
- Nombreuses colonies d'*Af*
- PNE : N (sous CO)
- IgE totales = 4700
- RAST Asp = 59

→ **Que proposez-vous ?**



19/09/2011

Cas clinique n°3

■ Examens

- VEMS = 830 ml (35%)
- FB: bouchon dans la LSD
- Nombreuses colonies d'*Af*
- PNE : N (sous CO)
- IgE totales = 4700
- RAST Asp = 59

■ Prise en charge « ABPA »

- CO et antifongiques:18 mois
- Récidive à l'arrêt du ttt et à la reprise de son travail (tri sélectif)
- ➔ Maladie professionnelle ? (RG 66 B : maladie respiratoire de mécanisme allergique)
- ➔ Exposition à son domicile (enquête hygiène)



26/09/2011

Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

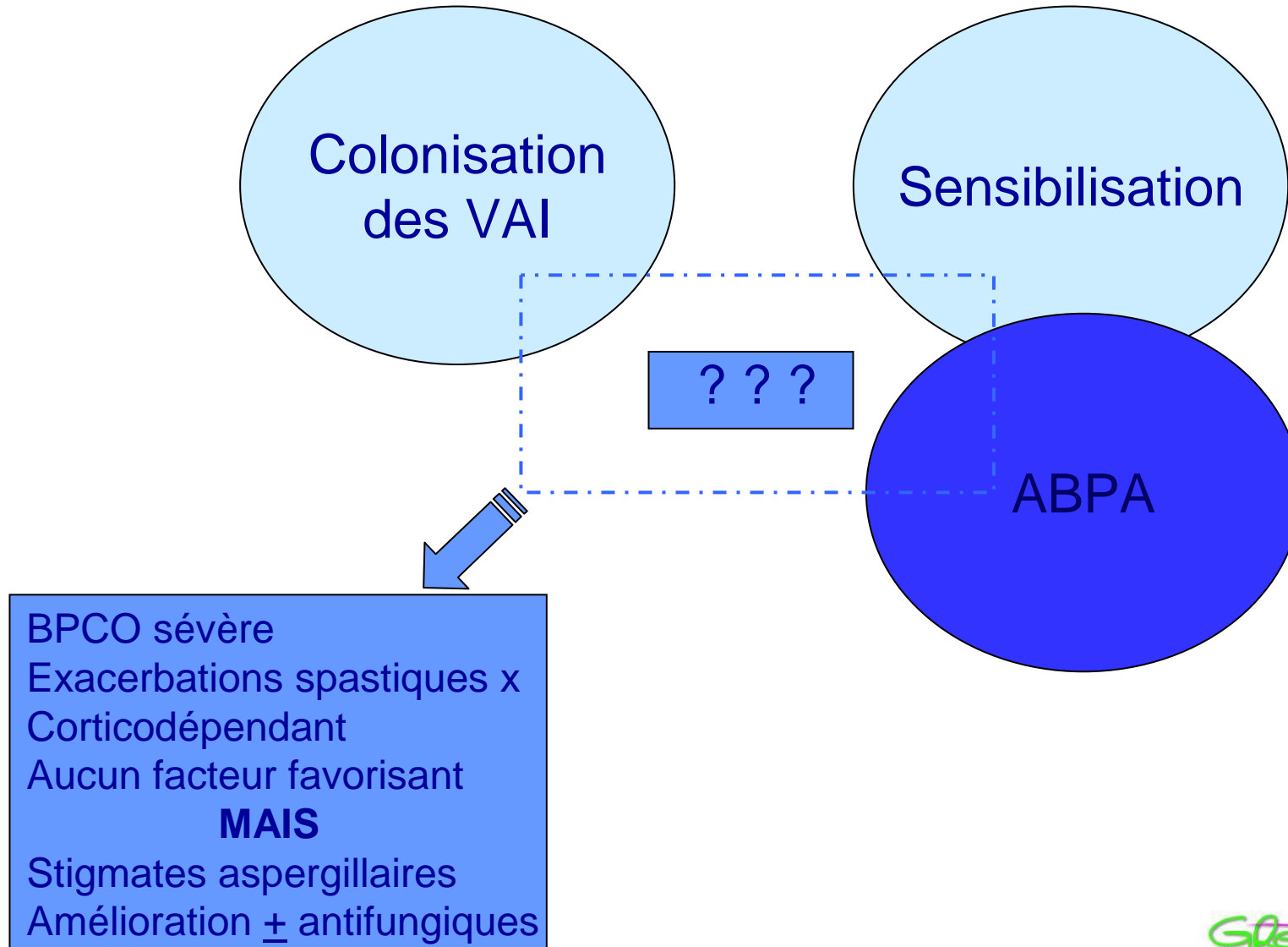
- Sensibilisation à *Af* habituellement considérée comme la 1^{ère} étape du développement ultérieur éventuel d'une ABPA
- Mais à la différence de l'asthme ou de la mucoviscidose, ABPA exceptionnelle dans la BPCO
 - Inflammation différente dans les VA ?
 - Sous-diagnostic par présentation différente ?
 - Critères diagnostiques habituels non adaptés ?
- Prise en charge
 - CO = 0,5 mg/kg/j puis ↘ progressive
 - Anti-fongiques

TABLE 5 Diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis

Asthma
Immediate skin reactivity to <i>Aspergillus</i>
Serum precipitins to <i>Aspergillus fumigatus</i>
Increased serum IgE and IgG to <i>Aspergillus fumigatus</i>
Total serum IgE >1000 IU·mL ⁻¹
Current or previous pulmonary infiltrates
Central bronchiectasis
Peripheral eosinophilia (1000 cells·μL ⁻¹)

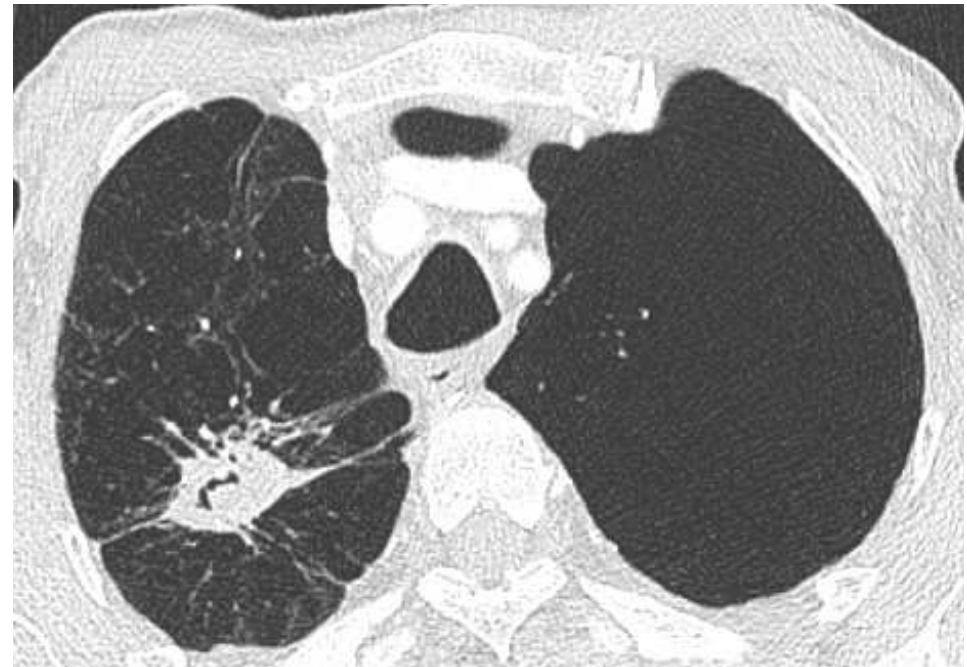
Ig: immunoglobulin. Adapted from [231, 233].

Quid des formes « frontières » ?



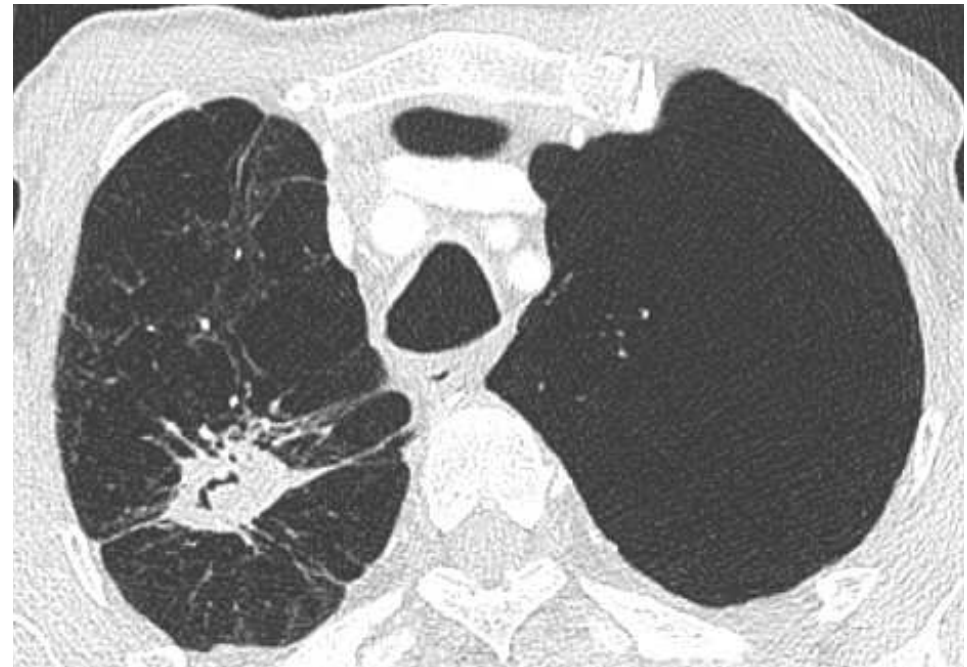
Cas clinique n°4

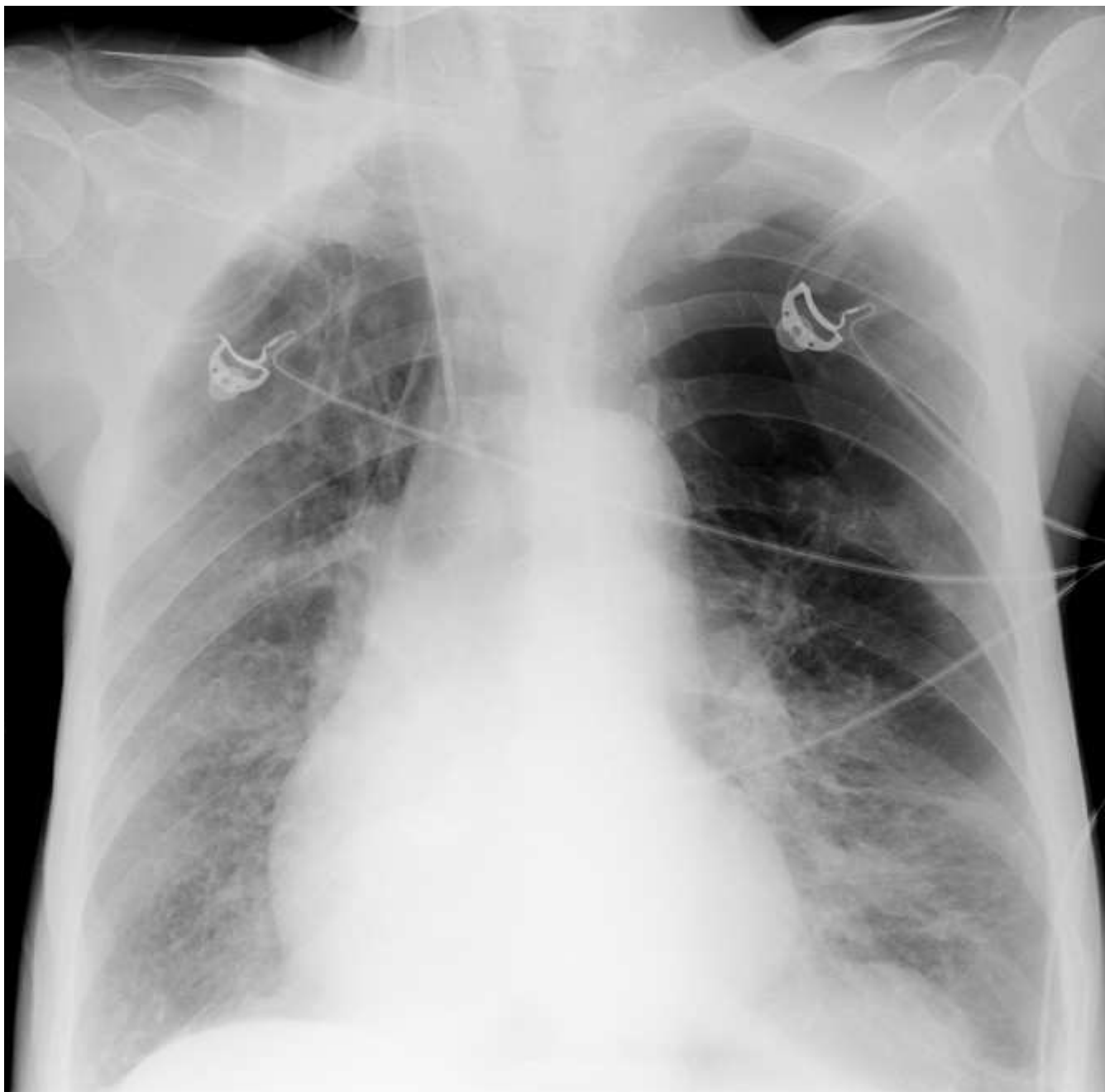
- M. MOH..., 73 ans
 - ATCD
 - Tabac = 60 PA non sevré
 - BPCO; VEMS = 450 ml (22%)
 - HDLM en 2008
 - Aggravation d'une dyspnée
 - Bronchites itératives
 - Examens
 - IgE totales = 387 UI/L
 - RAST Asp = 11,4
 - Sérologie Asp : 4 arcs
- Que proposez-vous?



Cas clinique n°4

- M. MOH..., 73 ans
- ATCD
 - Tabac = 60 PA non sevré
 - BPCO; VEMS = 450 ml (22%)
- HDLM en 2008
 - Aggravation d'une dyspnée
 - Bronchites itératives
- Examens
 - IgE totales = 387 UI/L
 - RAST Asp = 11,4
 - Sérologie Asp : 4 arcs
- Prise en charge
 - Chirurgie impossible
 - Pas de ttt antifongique





Stabilité TDM

Pas de complications spécifiques

Décès en mars 2012 d'une IRA

Aspergillome

- Terrain propice / emphysème
- Aspect TDM typique
 - Aspect en « grelot »
 - Lobes supérieurs
 - Unique ou multiple
 - Calcifications possibles
 - Épaississement pleural adjacent
- Expectoration Af + \approx 50%
McCarthy DS et al; Clin Allergy 1973
- Sérologie aspergillaire positive sauf si CO
Rafferty P et al; Thorax 1983
- Prise en charge
 - Abstention
Limper AH et al; AJRCCM 2011
 - Traitement médical décevant
 - Chirurgie si hémoptysies récurrentes mais morbi-mortalité > 25 % (hémorragie, fistule broncho-pleurale, empyème,..)
 - Si hémoptysie + inopérabilité = artério-embolisation
Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011

Aspergillome... oui mais...



Sérologie = 5 arcs dont l'arc
spécifique

ADK cT3N3M1b ; tabac = 40 PA

PEC : Chimiothérapie et
traitement anti-fongique

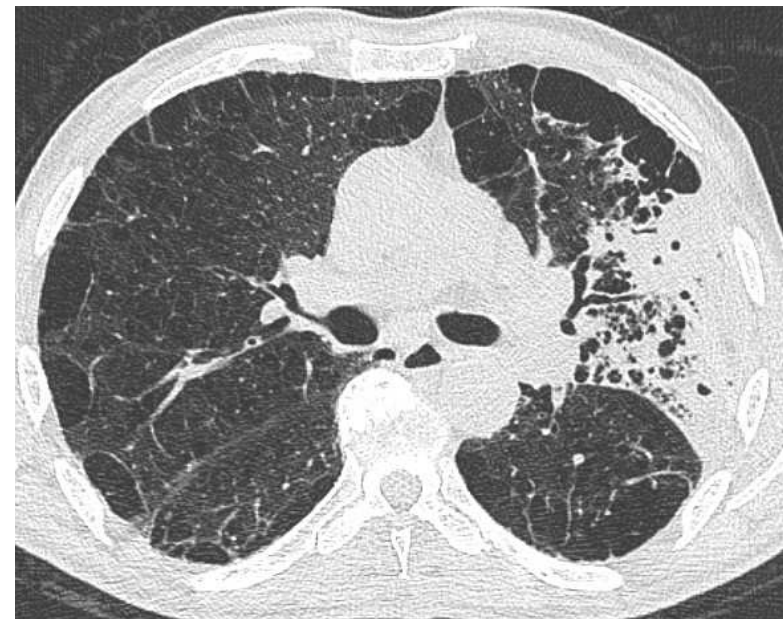
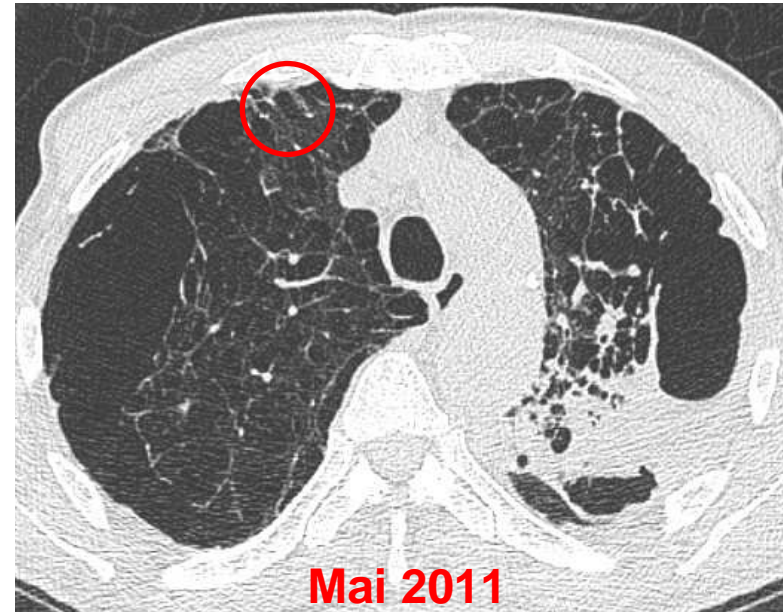


Cas clinique n°5

- Patient 71 ans
- Tabac 40 PA
- Emphysème non déficitaire avec VEMS=1,83 L (83%)
- Condensation LSG résistante aux AB
- FB: pas de pyogène
- Sérologie aspergillaire positive à 5 arcs

→ Quel est votre diagnostic?

→ Quelle prise en charge ?

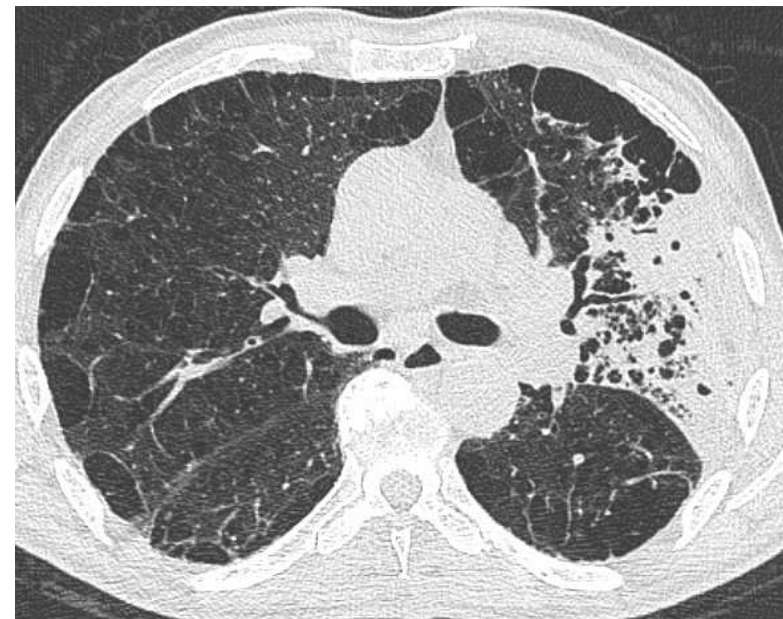
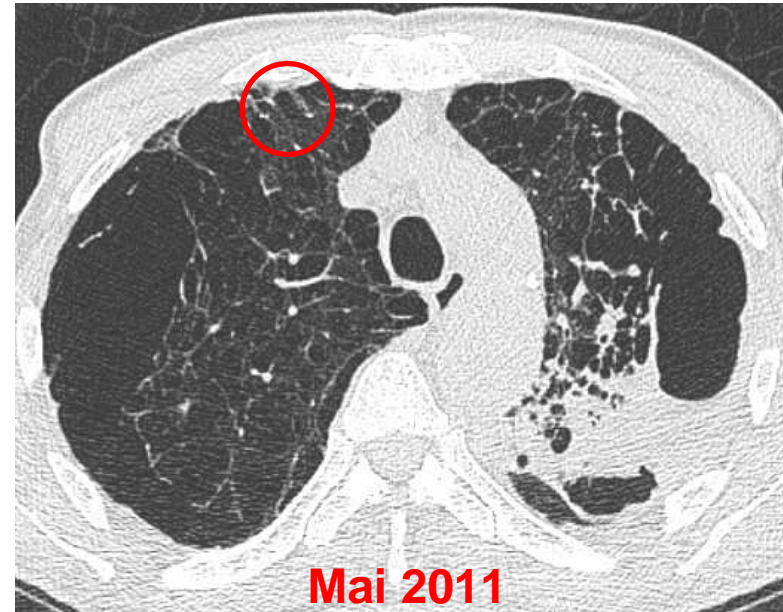


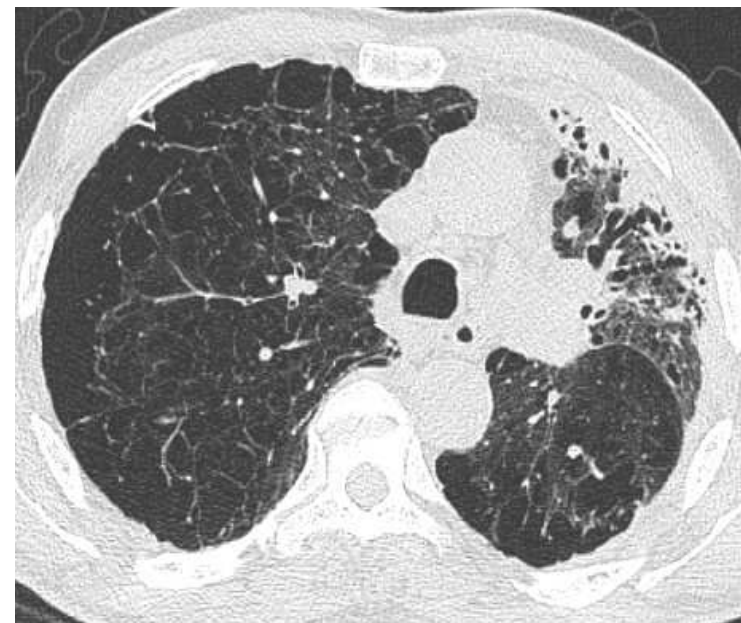
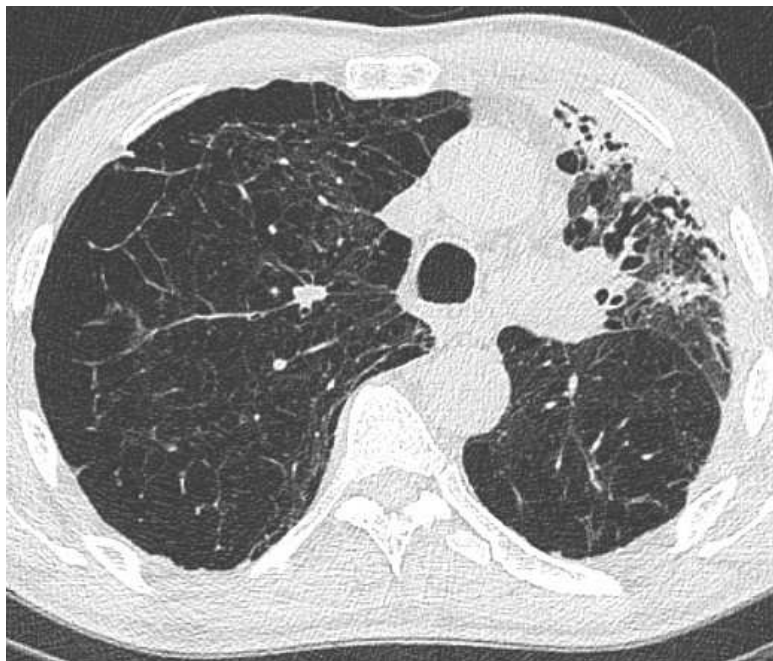
Cas clinique n°5

- Patient 71 ans
- Tabac 40 PA
- Emphysème non déficitaire avec VEMS=1,83 L (83%)
- Condensation LSG résistante aux AB
- FB: pas de pyogène
- Sérologie aspergillaire positive à 5 arcs

Aspergillose Nécrosante Chronique

→ Traitement antifongique





Octobre 2011

Mars 2012

Aspergillose Nécrosante Chronique

- Facteurs de risque
 - Altération des défenses locales: BPCO,...
 - Immunodépression modérée: DID, OH, CO faible, dénutrition,...
- Diagnostic formel : ana-path → impossible
- Diagnostic présomptif

TABLE 4 Diagnostic criteria for chronic necrotising aspergillosis

Diagnostic criteria	Characteristics
Clinical	<u>Chronic</u> (>1 month) pulmonary or systemic symptoms, including at least one of: weight loss, productive cough or haemoptysis No overt immunocompromising conditions (e.g. haematological malignancy, neutropenia, organ transplantation)
Radiological	<u>Cavitary pulmonary</u> lesion with evidence of paracavitary infiltrate New cavity formation, or expansion of cavity size over time
Laboratory	Elevated levels of inflammatory markers (C-reactive protein, plasma viscosity or erythrocyte sedimentation rate). <u>Isolation of <i>Aspergillus</i> spp.</u> from pulmonary or pleural cavity, <u>or positive serum <i>Aspergillus</i> precipitin test.</u> <u>Exclusion of other pulmonary pathogens,</u> by results of appropriate cultures and serological tests, that are associated with similar disease presentation, including mycobacteria and endemic fungi

Adapted from [186].

Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011

- Traitement: antifongique

Autre opacité résistante aux AB

■ Aspergillose Pulmonaire Invasive

- Pneumonie caractérisée par une invasion du parenchyme pulmonaire avec une érosion vasculaire et une nécrose fongique
- BPCO représenterait la pathologie sous-jacente d'environ 1% des API (hématologie et transplantés) surtout pour les stades sévères et très sévères
- Probabilité de développer une API pour un patient BPCO chez qui *Af* isolé dans l'arbre respiratoire (colonisation) = 22%

Guinée J et al; Clin Microbiol Infect 2010

75% des patients BPCO étaient sous CO depuis 2,6 ans au moment du diagnostic

Samarakoon P et al; Chron respir Dis 2008

Aspergillose Pulmonaire Invasive

- Combinaison de plusieurs facteurs chez le BPCO
 - Dénutrition
 - Altération de la fonction ciliaire et les multiples exacerbations infectieuses réduisent la clairance des pathogènes
 - Utilisation d'AB à large spectre lors des exacerbations perturbe la flore locale et peut favoriser le développement d'*Af*
 - Le recours aux corticoïdes a un impact sur la distribution et la fonction des PNN, Mc, Lc,...
 - De hautes doses de CSI peuvent constituer un FDR d'API
 - Comorbidités: OH, diabète insuliné,...

Barouky et al; Eur Respir Intern Med 2013

Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011

Aspergillose Pulmonaire Invasive

■ Présentation clinique

- Pneumonie résistante aux AB dans 95% des cas
- Fièvre = 38%
- Recours à l'IOT = 3/4 des patients
- 91 à 95 % de décès

Bulpa P et al; Eur Respir J 2007

Samarakoon P et al; Chron respir Dis 2008

- Retard diagnostique \approx 12 jours après le début des symptômes
- Patients âgés
- Statut respiratoire précaire
- Multiples comorbidités

Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011

Ne pas considérer la présence d'Af comme une simple colonisation dans ce contexte

Aspergillose Pulmonaire Invasive

- Diagnostic difficile en l'absence de signes/marqueurs hautement spécifiques/sensibles
 - BPC = diagnostic de certitude mais exceptionnellement pratiquée sur ce terrain
 - Présence d'Af dans le LBA: hautement suspecte; dans 48 à 88% des API Af associé à un autre pathogène (considéré à tort comme un contaminant)
 - Rentabilité des BTB est faible (25%) et à risque sur ce terrain
 - Antigénémie aspergillaire
 - Se \approx 50%; Sp \approx 100%; VPP / VPN \approx 90%
 - Positivité définie par 2 tests + successifs (\nearrow Se) \rightarrow TDM et LBA (avec recherche Ag dans LBA \rightarrow \nearrow Se)

Guinée J et al; Clin Microbiol Infect 2010

Bulpa P et al; Eur Respir J 2007

Aspergillose Pulmonaire Invasive

- Diagnostic difficile en l'absence de signes/marqueurs hautement spécifiques/sensibles
 - TDM thoracique
 - Condensations (64%), nodules (5%) et excavations (5%)
 - 2 aspects quasiment pathognomoniques chez les patients d'hématologie sont exceptionnels chez le BPCO:
 - Signe du «halo» = verre dépoli secondaire à l'hémorragie entourant un nodule ou une masse
 - Signe du «croissant gazeux» = rétraction de l'infarcissement du parenchyme pulmonaire formant un fin croissant gazeux

Guinée J et al; Clin Microbiol Infect 2010

Conclusion

- *Af* à rechercher chez les patients BPCO sévères
 - Colonisation et sensibilisation : relevance clinique ? Pas de traitement spécifique
 - Exacerbations itératives et cortico-dépendance après bilan étiologique exhaustif négatif
 - traitement antifongique d'épreuve?
 - Opacité résistante aux antibiotiques d'autant plus que le patient est sous CO et/ou présence de comorbidités
 - ne pas banaliser la découverte *Af* souvent associée à un autre pathogène
 - traitement antifongique
- Aspergillus Overlap syndrome

Kousha M et al; Eur Respir Rev 2011