



## Performance diagnostique du $\beta$ -D-glucane pour le diagnostic d'infection fongique invasive chez les patients d'hématologie admis en réanimation

E Azoulay (1); N Guigue (2); M Darmon (3); D Mokart (4); V Lemiale (1); A Kouatchet (5); J Mayaux (6); F Vincent (7); M Nyunga (8); F Bruneel (9); A Rabbat (10); C Lebert (11); R Hamidfar-Roy (12); AP Meert (13); D Benoit (14); F Pene (15);

(1) Service de Réanimation Médicale, CHU Saint-Louis, Paris; (2) Service de Biologie, CHU Saint-Louis, Paris; (3) Réanimation Médico-Chirurgicale, CHU Saint-Etienne - Hôpital Nord, Saint-Etienne; (4) Service de Réanimation, Institut Paoli-Calmettes, Marseille; (5) Service de Réanimation Médicale et de Médecine Hyperbare, Chu d'angers, Angers; (6) Service de Pneumologie et Réanimation Médicale, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris; (7) Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, CHU Avicenne, Bobigny; (8) Service de Réanimation, CH de Roubaix, Roubaix; (9) Service de Réanimation Médico-Chirurgicale, CH de Versailles - Site André Mignot, Le Chesnay; (10) Service de Réanimation Pneumologique, CHU Cochin - Saint-Vincent de Paul - Site Cochin, Paris; (11) Service de Réanimation, CHD les Oudairies, La Roche-sur-Yon; (12) Service de Réanimation Médicale, CHU de Grenoble - Hôpital A. Michallon, La Tronche; (13) Service de Réanimation Médicale, Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgique; (14) Service de Réanimation, Hopital Universitaire de Gent, Gent, Belgique; (15) Service de Réanimation Médicale, CHU Cochin - Saint-Vincent de Paul - Site Cochin, Paris.

### Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) restent un évènement péjoratif chez les patients d'hématologie. Le dosage du  $\beta$ -D-glucane a été proposé avec des résultats encourageants dans plusieurs études menées en hématologies [1]. La performance de ce test en réanimation reste cependant insuffisamment étudiée. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance diagnostique et pronostique du  $\beta$ -D-glucane dans une cohorte prospective multicentrique de patients d'onco-hématologie.

### Patients et Méthodes

737 patients d'hématologie admis dans 13 services de réanimation entre Janvier 2010 et Mai 2011 ont été inclus. Un échantillon de plasma a été centrifugé et congelé à l'admission. La prise en charge diagnostique et thérapeutique a été réalisée de façon routinière dans cette étude observationnelle. Les critères de diagnostic d'IFI ont respecté les dernières recommandations : critères EORTC pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (API), présence de trophozoïtes ou de kystes de *pneumocystis jirovecii* sur une expectoration induite ou un liquide de LBA pour le diagnostic de pneumocystose pulmonaire (PCP), hémoculture positive à *Candida* pour les candidémies ou à *fusarium* pour les fusarioses, et présence de mucorales sur une expectoration induite ou un liquide de LBA pour le diagnostic de zygomycose. Le dosage du  $\beta$ -D-glucane a été réalisé avec le kit fungitell selon les instructions de l'industriel. Les résultats sont rapportés en n (%) ou médiane (IQR).

### Résultats

Parmi les 737 patients, les maladies sous-jacentes étaient 232 lymphomes, 200 LAM, 101 LMC/LLC, 97 myélomes multiples, 49 une LAL, et 41 syndromes myélodysplasiques et 17 maladies de Hodgkin. Ces hémopathies étaient inaugurales (n = 283, 38.4%), en rémission (n = 174, 23.6%), ou non contrôlées (n = 280, 38%). A l'admission, 398 (54%) patients étaient admis pour insuffisance respiratoire aiguë (IRA). 208 (28.2%)

Numéro de Résumé : **006607 (FR)**

Orateur : **E Azoulay**

Structure : **(Congrès médecin)**

**Pathologie infectieuse**

Références bibliographiques : **1- Lamoth F et al. Clin Infect Dis 2012**

Mode d'étude : **Etude clinique**

Certificat de conformité :

Certificat CCPPRB : **Oui**

Certificat Comité d'Ethique : **Non**

Engagement de cession de droits : **Oui**

Fait le **29/09/2013**

patients étaient neutropéniques et 216 greffés de moelle (113 auto et 103 allo). Plus de 8 patients sur 10 recevaient un traitement de support comprenant une VNI (n = 231, 31.3%), une ventilation mécanique (n = 341, 46.2%), des amines (n = 360, 49%) ou de la dialyse (n = 189, 25.6%). La mortalité en réanimation et à l'hôpital étaient de 25.8% et 37% respectivement.

La prévalence d'IFI dans la population était de 11.8% (78 cas), incluant 54 API, 14 pneumocystoses, 12 candidémies, 2 fusarioses et 2 zygomycoses. Six patients ayant une combinaison d'IFI. Le dosage de  $\beta$ -D-glucane était à 56 (31-141), avec un taux de 50 (30-125) chez les malades sans IFI et de 144 (77-510) chez les malades avec IFI ( $P < 0.0001$ ). 381 patients avaient un taux négatif ( $< 60$ pg/ml, 51.7%), 74 (10%) intermédiaires et 282 positifs ( $> 80$ pg/ml, 38.3%). Parmi les 78 cas d'IFI, 56 (71.8) avaient un taux de  $\beta$ -D-glucane positif et 10 un taux intermédiaire. Parmi les 282 patients ayant un taux de  $\beta$ -D-glucane positif, 132 (45.7%) recevaient un traitement antifongique. Pour un taux de  $\beta$ -D-glucane  $> 80$ pg/ml (seuil optimal), les courbes ROC montraient une AUC à 0,74 (0,69-0,79), avec une sensibilité à 72%, une spécificité à 65%, une VPP de 21% et une VPN de 94% (LHR+ : 2,06 et LHR- : 0,43). Ainsi, pour une probabilité pré-test estimée de 20% d'IFI, un test positif amène une probabilité post-test de 34% et de 10% pour un test négatif. Les mêmes résultats pour une probabilité pré-test estimée de 60% sont de 76% et 39% respectivement. Les performances du  $\beta$ -D-glucane ne sont pas différentes dans le sous-groupe des patients en IRA, des patients greffés de moelle, des patients neutropéniques ou pour le diagnostic des API. Les facteurs indépendamment associés à la présence d'une IFI étaient l'IRA [OR 7,47 (3,62-15,44)], la neutropénie [OR 2,21 (1,32-3,71)], et un taux de  $\beta$ -D-glucane positif [OR 4,16, IC 2,43-7,10]. Un traitement antifongique était administré à 282 (38,3%) patients, comprenant 59 (20,9%) patients avec IFI documentée. Parmi les IFI non PCP, 6 sont décédés avant de pouvoir recevoir un traitement antifongique, incluant 4 patients avec un  $\beta$ -D-glucane positif. Enfin, le taux de  $\beta$ -D-glucane était significativement différent chez les survivants et les non survivants (49 (27-112) vs. 71 (37-223),  $P < 0.0001$ ), et restait indépendamment associé à la mortalité en analyse multivariée ajustée sur le SOFA et les autres déterminants de la mortalité (ventilation, infection fongique, rémission).

L'arbres de classification optimale, incluant l'apport du  $\beta$ -D-glucane, sera présentés lors du congrès.

### Conclusion

Un taux de  $\beta$ -D-glucane positif ( $> 80$ pg/ml) est fortement et indépendamment corrélé à la présence d'une IFI chez des malades d'hématologie admis en réanimation. Cependant, la performance du test reste limitée et le  $\beta$ -D-glucane en lui seul ne peut ni permettre de décider de la mise sous antifongique quand il est positif ni permettre d'arrêter les antifongiques quand il est négatif. Une étude couplant le  $\beta$ -D-glucane à d'autres marqueurs accessoires d'IFI devrait permettre d'en améliorer la sensibilité et la valeur prédictive négative.