

Nodule pulmonaire suspect d'IFI

Blandine Rammaert

Maladies infectieuses et tropicales, CHU Poitiers

INSERM U1070

DESC maladies infectieuses et tropicales janvier 2019

Mme R. 66 ans

- LAL B phi négatif diagnostiquée en avril 2017 sur AEG, 40% blastes circulants
- Induction le 19/04/2017 après préphase de corticoïdes : idarubicine, vincristine, cytarabine, cyclophosphamide
- Aplasie fébrile durant l'induction, infection de KTC à *E. gallinarum* et bactériémie à *E. coli*
- Conso n°1 : pas de complications
- Myélogramme du 23/07 : rechute blastique 87%
- Rattrapage protocole HYPER CVAD : 1^{er} cycle 24/07-7/08

Mme R. 66 ans

- 31/08/2017 : HYPER CVAD n°2. bloc métothrexate et Aracytine
- Leuco 1600/mm³, Hb 7,5 g/dL, plaquettes 116000/mm³
- J5 de la chimio (J1 d'aplasie): leuco 700/mm³, Hb 9,4 g/dL, plaquettes 82000/mm³, Fièvre à 39°C, aucun point d'appel, début pipéracilline/tazobactam
- À 48h d'antibiothérapie : apyrétique, <100 leucocytes
- J9 de la chimio : stop pipe/tazo car 48h d'apyrexie. Redevient fébrile le soir, début céfépime, CRP 38
- J12 de la chimio (soit J8 aplasie) : toujours fébrile à 39°C, CRP 96, TDM sinus + thorax

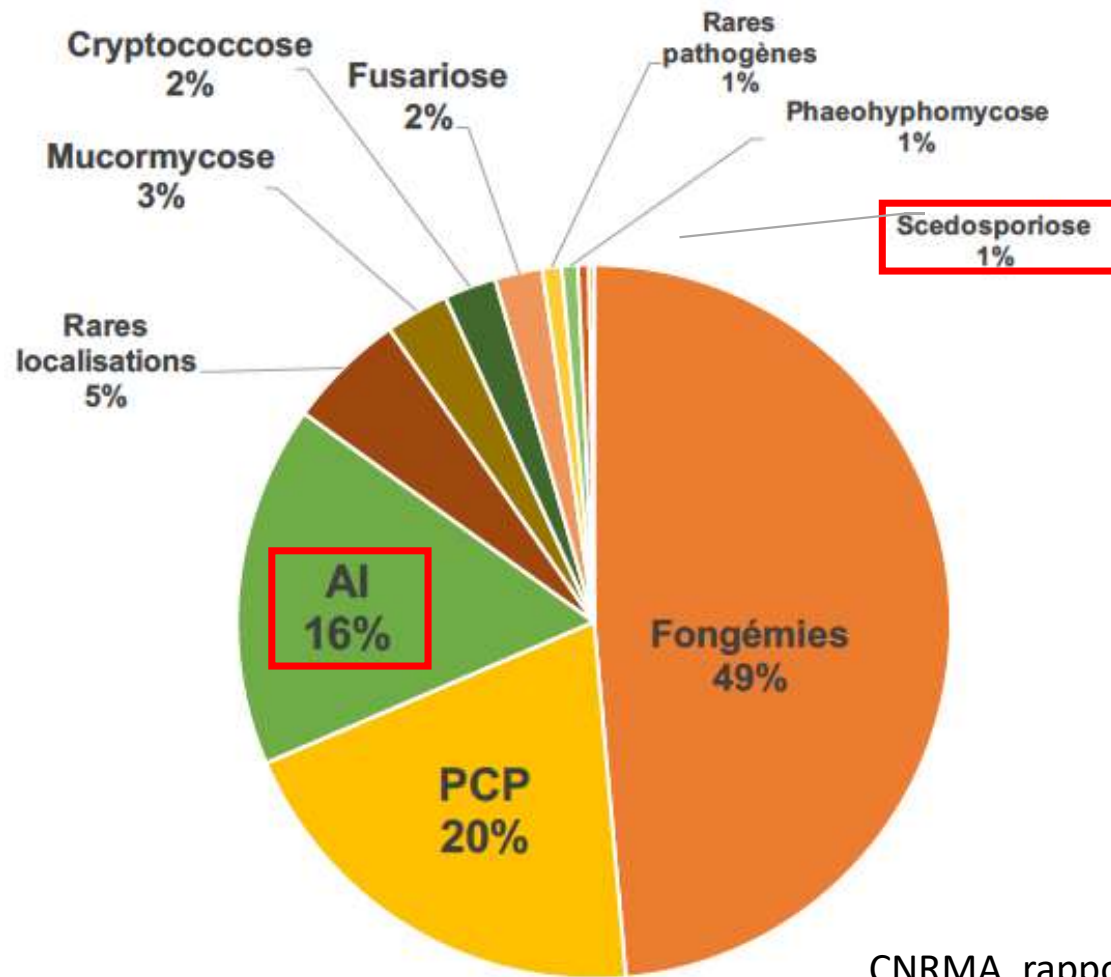


Q1

- Quelles sont vos hypothèses diagnostiques dans ce contexte ?
 - A. Localisation extra-médullaire de LAL B
 - B. Leucostase pulmonaire
 - C. Pneumonie bactérienne
 - D. Aspergillose invasive
 - E. Scedosporiose

- Quelles sont vos hypothèses diagnostiques dans ce contexte ?
 - A. Localisation extra-médullaire de LAL B : exceptionnelle sous forme de sd alvéolaire, atteint plutôt le médiastin (Lamour, Revue maladies respir 2009; Uzunhan, Revue maladies respir 2010)
 - B. Leucostase pulmonaire : exceptionnelle sous forme de condensation pulmonaire, LA hyperleucocytaire, généralement sd interstitiel, +/- fébrile (Stefanski, Medicine (Baltimore) 2016)
 - C. Infection bactérienne** : oui mais déjà sous pipéracilline-tazobactam
 - D. Aspergillose invasive**
 - E. Scedosporiose**

Les IFI en France



N=7115

CNRMA, rapport 2016, données RESSIF 2012-2016

Q2

- Vous suspectez une IFI. Quels examens complémentaires faites-vous ?
 - A. TDM des sinus
 - B. TDM cérébrale avec injection
 - C. Antigène galactomannane dans le sang
 - D. PCR panfongique dans le LBA
 - E. PCR Mucorales dans le LBA

- Quels examens complémentaires faites-vous ?

A. TDM des sinus

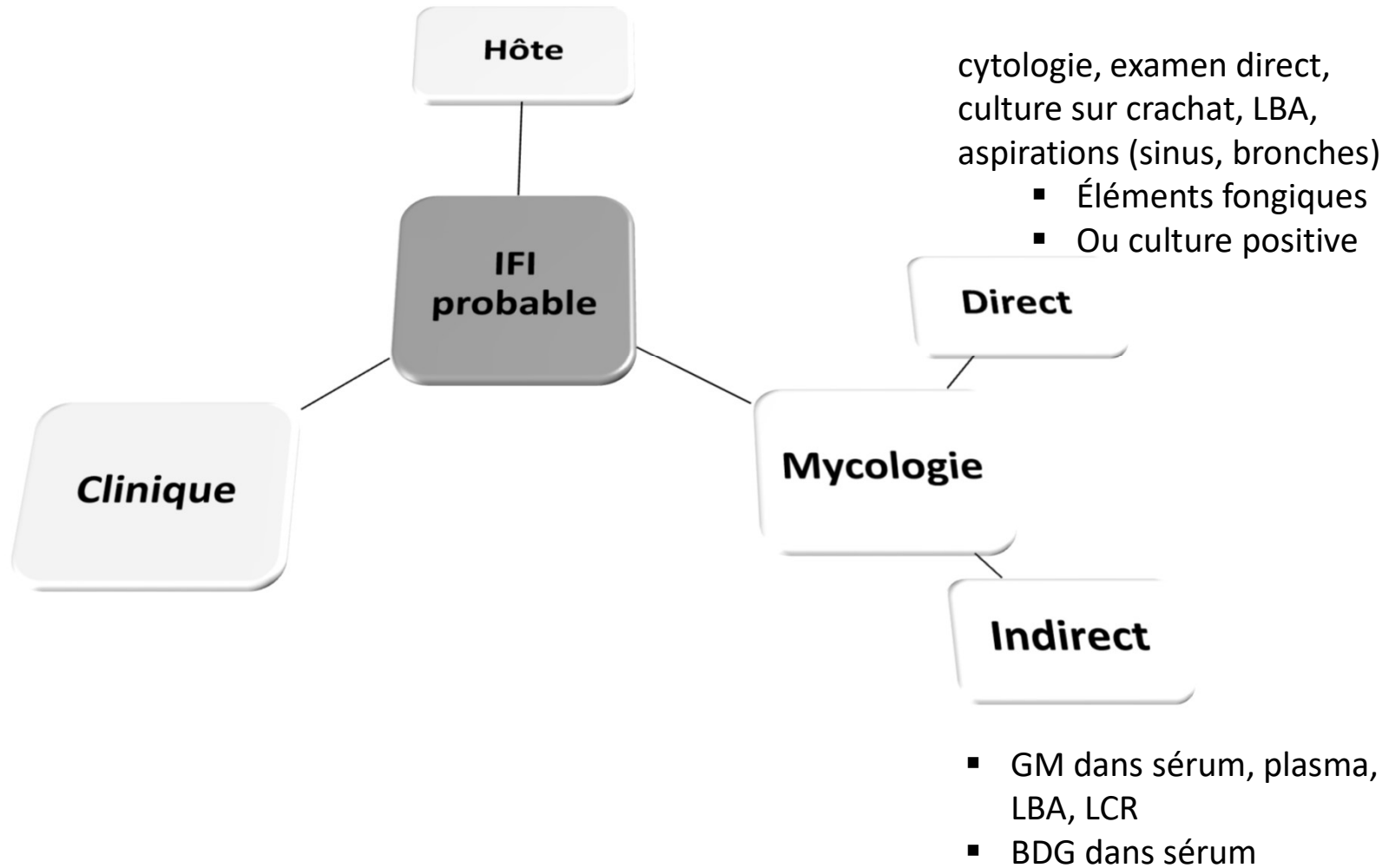
B. TDM cérébrale avec injection

C. Antigène galactomannane dans le sang

D. PCR panfongique dans le LBA : pas de standardisation, non recommandée

E. PCR Mucorales dans le LBA

Définition EORTC/MSG



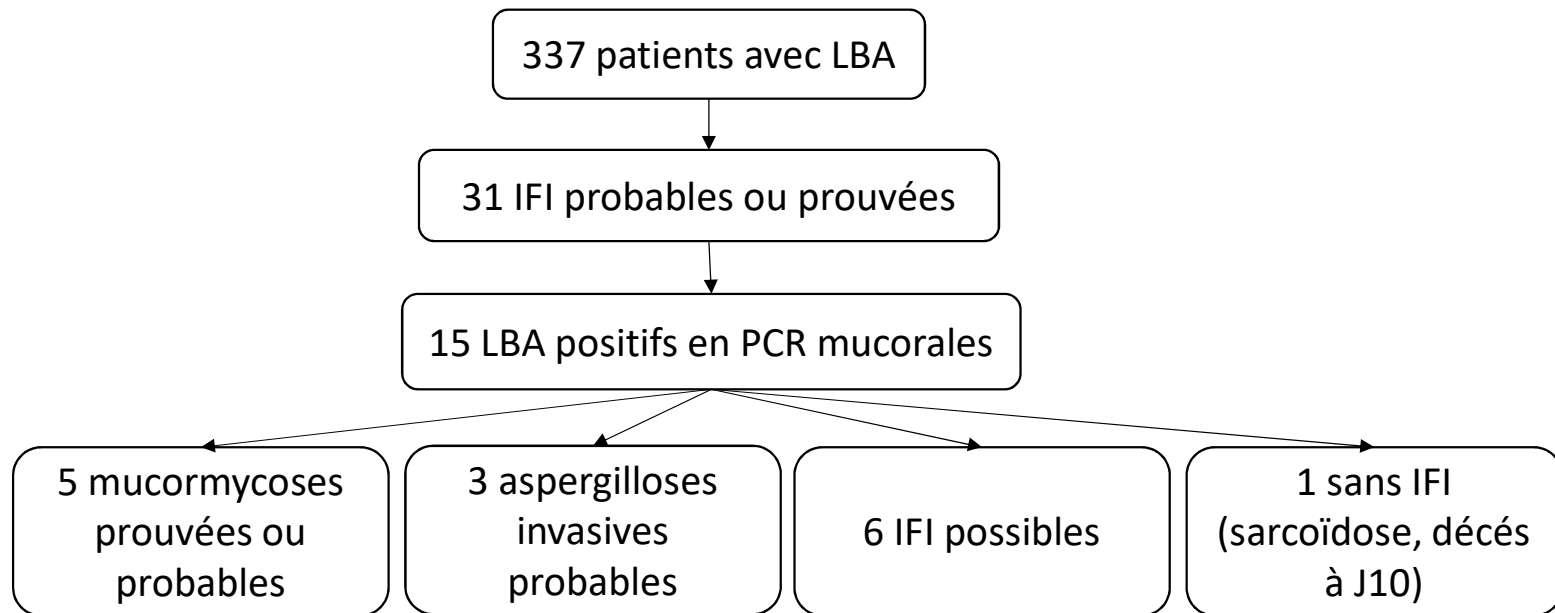
PCR Mucorales dans le sérum

34 hemato (LA, HSCT, MDS), 3 diabètes, 2 SOT, 5 autres (trauma, noyade)

Mucormycoses	≥1 qPCR +	qPCR négativée après ttt	qPCR non négativée après ttt
Prouvée (n=25)	22	9	11
Probable (n=19)	14	5	8
Total (N=44)	36 (81%)	14 100% survie à J10	19 100% décès à J10

- Volume du sérum doit être >500 µL
- qPCR + 2 j (0-18) avant les signes radiologiques pulmonaires
- Intérêt de sérums itératifs (avant et après traitement)

PCR Mucorales dans le LBA

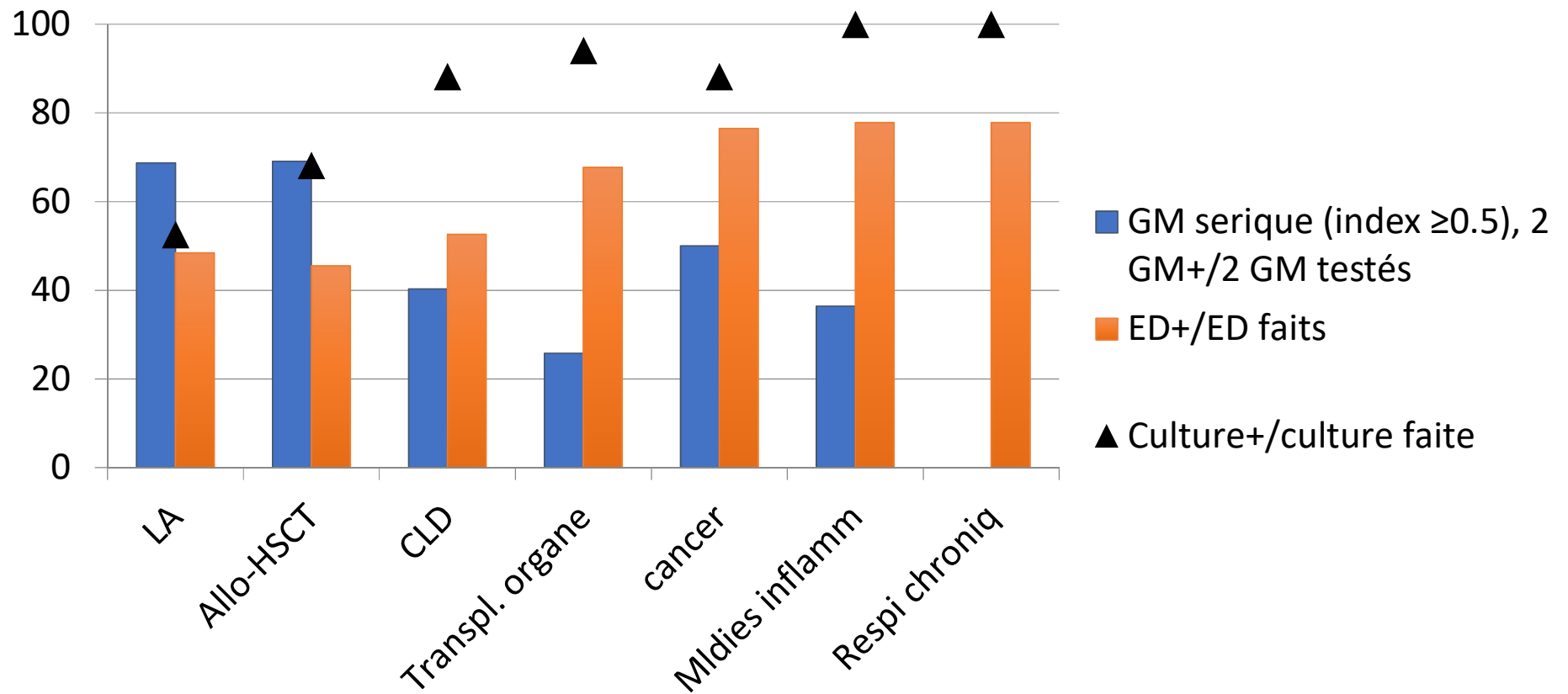


Galactomannane dans le sang

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Patients with a haematological malignancy	To diagnose IA	GM in blood ^a		
• Neutropenic patients			A	II
• Non-neutropenic patients			B	II
ICU patients	To diagnose IA	GM in blood ^a	C	II
Solid organ recipients	To diagnose IA	GM in blood ^a	C	II
Any other patient	To diagnose IA	GM in blood ^a	C	II
Cancer patients	To monitor treatment	GM in blood ^a	A	II

+ Screening x2/semaine chez patients neutropénie profonde/prolongée **sans prophylaxie**

Galactomannane dans le sang



PCR Aspergillus sang et LBA

PCR on whole blood, serum or plasma

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Patients with haematological malignancies	To diagnose IA	PCR on blood samples	B	II
	To diagnose IA	PCR on serum samples		
	To diagnose IA	PCR on whole blood samples		
Haematopoietic stem cell transplantation	To diagnose IA	Prospective screening PCR on whole blood samples	B	II
	To diagnose IA	Prospective screening PCR on blood samples	B	II
	To diagnose IA	PCR and GM in BAL	A	II

+ sensibilité diminuée par les antifongiques

Arvanitis, J Clin Microbiol 2014

PCR on bronchoalveolar lavage or cerebrospinal fluid

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Patients undergoing allogeneic stem cell transplantation recipients not on mould-active prophylaxis	To diagnose IA	BAL PCR	B	II
Patients with pulmonary infiltrates and haematological malignancies and prolonged neutropenia	To diagnose IA	BAL PCR	B	II
ICU patients, mixed populations	To diagnose IA	BAL PCR	B	II
Patients with haematological malignancies	To diagnose CNS aspergillosis or meningitis	CSF PCR	B	II

Ullmann CMI 2018_ESCMID guidelines

Performance des biomarqueurs

Test/test combination	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Serum IL-8 (> 300 pg/mL)	45% (5/11)	98% (62/63)	83% (5/6)	91% (62/68)
Serum IL-8 (> 60 pg/mL)	55% (6/11)	92% (58/63)	55% (6/11)	92% (58/63)
Serum IL-8 (> 14 pg/mL)	82% (9/11)	63% (40/63)	28% (9/32)	95% (40/42)
Serum IL-6 (> 40 pg/mL)	73% (8/11)	70% (44/63)	30% (8/27)	94% (44/47)
Serum LFD (45 min)	9% (1/11)	97% (61/63)	33% (1/3)	86% (61/71)
Serum BDG (> 80 pg/mL)	45% (5/11)	75% (47/63)	24% (5/21)	89% (47/53)
Blood Aspergillus PCR	0% (0/10)	100% (55/55)	–	85% (55/65)
Serum LFD (15 min)	0% (0/10)	98% (54/55)	–	84% (54/64)
BALF LFD (10 min)	73% (8/11)	95% (60/63)	73% (8/11)	95% (60/63)
BALF Aspergillus PCR	27% (3/11)	98% (58/59)	75% (3/4)	91% (58/64)
BALF LFD (15 min)	73% (8/11)	87% (55/63)	50% (8/16)	95% (55/58)
BALF IL-8 (> 556 pg/mL)	91% (10/11)	48% (30/63)	23% (10/43)	97% (30/31)
BALF IL-8 (> 1000 pg/mL)	73% (8/11)	67% (42/63)	28% (8/29)	93% (42/45)
Serum IL-8 (> 300 pg/mL) AND/OR Serum IL-6 (> 40 pg/mL)	73% (8/11)	70% (44/63)	30% (8/27)	94% (44/47)
Serum IL-8 (> 300 pg/mL) AND/OR BALF LFD (10 min)	100% (11/11)	94% (59/63)	73% (11/15)	100% (59/59)
Serum IL-8 (> 300 pg/mL) AND/OR BALF LFD (15 min)	100% (11/11)	86% (54/63)	55% (11/20)	100% (54/54)
Serum IL-8 (> 300 pg/mL) AND/OR BALF Aspergillus PCR	91% (10/11)	97% (57/59)	83% (10/12)	98% (57/58)

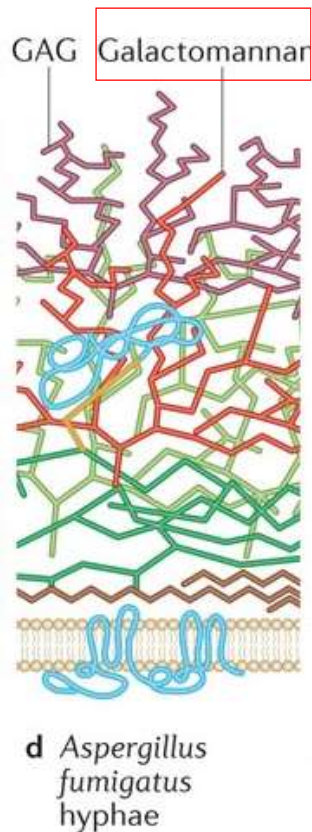
11 AI probables
63 sans AI

Q3

- A propos de l'antigène galactomannane
 - A. C'est un sucre de la paroi d'*Aspergillus*, *Fusarium*, *Talaromyces* et *Histoplasma*
 - B. Il peut se positiver en cas de transfusion plaquettaire
 - C. Sa performance en tant que test diagnostique est meilleure dans le sérum que dans le LBA
 - D. Il peut se positiver après injection d'immunoglobulines
 - E. Son dosage doit être renouvelé pour conclure à un vrai positif

- A propos de l'antigène galactomannane
 - A. C'est un sucre de la paroi d'*Aspergillus*, *Fusarium*, *Talaromyces* et *Histoplasma***
 - B. Il peut se positiver en cas de transfusion plaquettaire**
 - C. Sa performance en tant que test diagnostique est meilleure dans le sérum que dans le LBA
 - D. Il peut se positiver après injection d'immunoglobulines**
 - E. Son dosage doit être renouvelé pour conclure à un vrai positif**

Ag GM d'*Aspergillus* spp.



- Marqueur d'aspergillose invasive
- Test Platelia *Aspergillus*®
- Détectable dans sérum, LBA, LCS, urines (seuil ??)
- Seuil à 0,5 dans sérum et à 1 dans LBA
- En hemato : $\geq 0,5 \times 2$ ou $1 \geq 0,7$ en screening
- Se 80% dans LCS pour aspergillose SNC

GM : faux positifs

- Transfusions de plaquettes et produits dérivés sanguins
- Nutrition parentérale (gluconate de calcium)
- Lait et produits lactés
- Ig IV : Tegeline > Clairyg > autres
- Autres champignons : *Fusarium*, *Histoplasma*, *Geotrichum*, *Talaromyces*, *Cryptococcus*
- Abrasion de la muqueuse gastrique (mucite, GVH digestive)
- ((Pipe-tazo))

Martin-Rabadan CID 2012; Surmont J clin microbiol 2007; Gangneux, Lancet 2012;
Bougnoux ECCMID 2010;

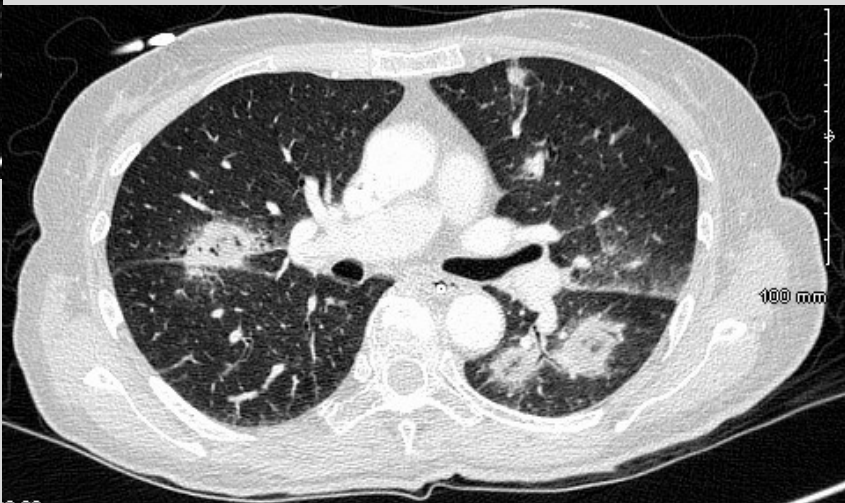
Performance GM LBA vs serum

- Meta-analyse chez 783 patients d'hématologie à haut risque d'AI
- Meilleures performances avec cut-off de 1.5 : Se=0.92 (95% CI=0.48–0.99), Sp= 0.98 (95% CI=0.78–1.00),
- GM dans LBA > GM dans sérum

	LBA	sérum
Sensibilités poolées	0.81 (95% CI 0.63–0.92)	0.78 (95% CI 0.61–0.89)
Spécificités poolées	0.93 (95% CI 0.83–0.97)	0.98 (95% CI 0.94–1.00)

- Début du voriconazole le 11/09
- Fibro + LBA le 12/09
- Le bilan biologique retrouve : Na=136, K=4,4, prot 59, CRP 204 mg/L, ASAT=22 UI/L, ALAT=43 UI/L, PAL=224 UI/L, GGT=465 UI/L, créatininémie=44 umol/L, DFG=123 ml/mn
- Ag GM négatif dans sérum et LBA
- PCR aspergillaire négative dans le LBA et le sérum
- PCR Mucorales en attente

- Après avis infectio : switch pour AmB liposomale 5 mg/kg le 12/09
- Si dégradation respiratoire ou hémoptysie : AngioTDM
- AngioTDM fait le 15/09 pour dégradation respiratoire



Q4

Quelles propositions sont vraies ?

- A. Le signe du halo inversé est spécifique des mucormycoses
- B. Les nodules des patients avec une mucormycose sont plus gros que ceux des aspergilloses
- C. Les images radiologiques pulmonaires des mucormycoses ne sont pas différenciables de celles des aspergilloses invasives
- D. Dans la mucormycose, le signe du halo inversé est plus présent chez les patients neutropéniques que chez les non neutropéniques
- E. Le signe du croissant gazeux est spécifique des aspergilloses pulmonaires invasives

Q4

Quelles propositions sont vraies ?

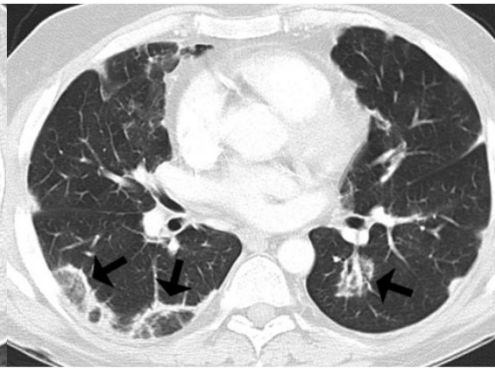
- A. Le signe du halo inversé est spécifique des mucormycoses
- B. Les nodules des patients avec une mucormycose sont plus gros que ceux des aspergilloses
- C. Les images radiologiques pulmonaires des mucormycoses ne sont pas différenciables de celles des aspergilloses invasives**
- D. Dans la mucormycose, le signe du halo inversé est plus présent chez les patients neutropéniques que chez les non neutropéniques**
- E. Le signe du croissant gazeux est spécifique des aspergilloses pulmonaires invasives

Diagnostics différentiels du signe du halo inversé

API



Pneumonie organisée



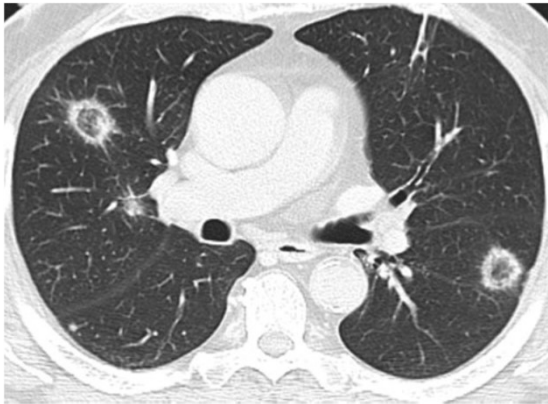
sarcoïdose



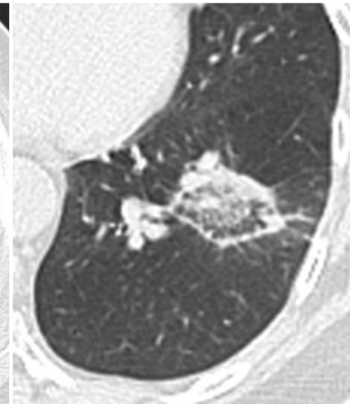
EP



Métastases de cancer du rein



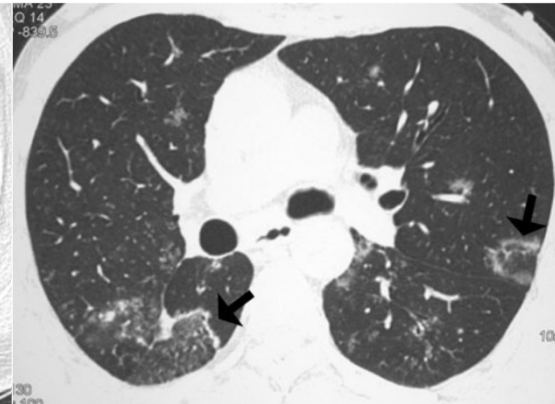
Post-radiofréquence



radiothérapie



paracoccidioidomycose



TB,
Legionnellose,
Wegener,
adenok...

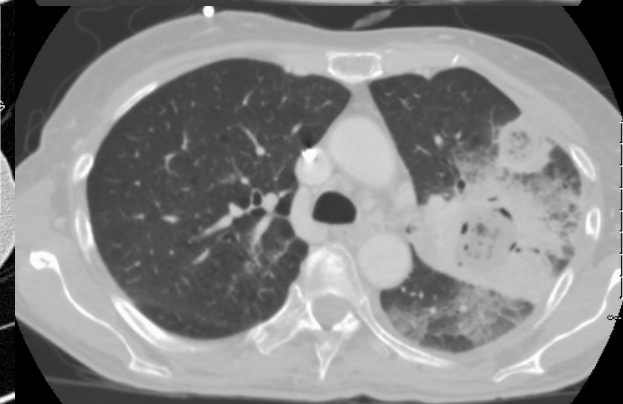
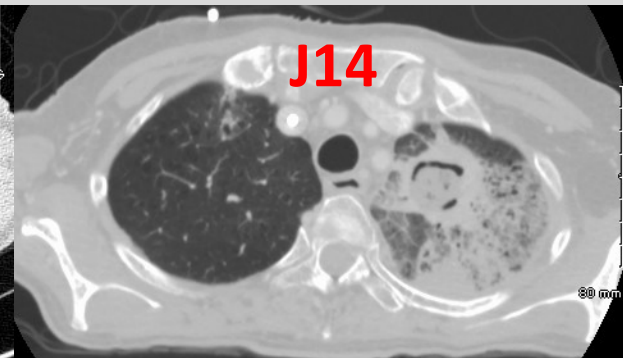
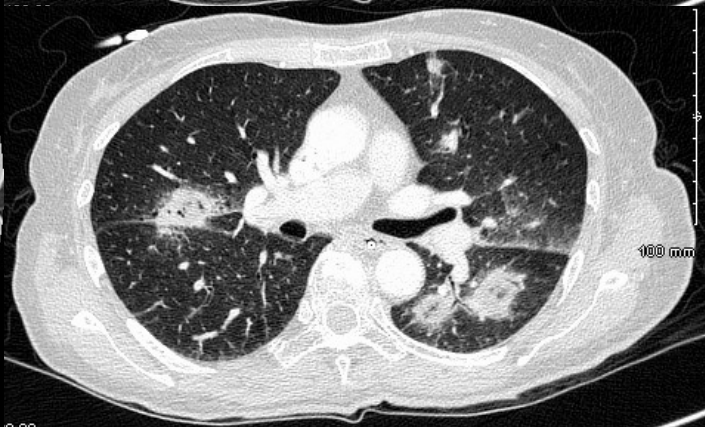
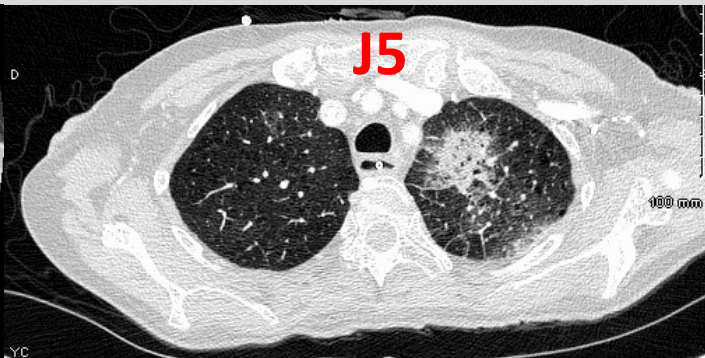
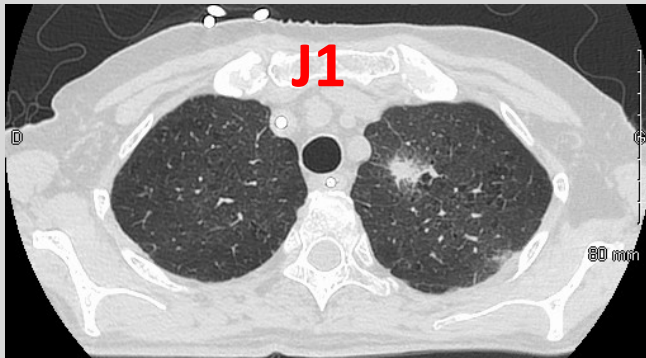
Images radiologiques des mucormycoses pulmonaires identiques à celles des aspergilloses

CT finding	Patients with PZ (n = 16)	Patients with IPA (n = 29)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Time to initial CT scan after infection onset, median days (range) ^a	5 (-3 to 19)	2 (-4 to 18)25	...	
Nodules of ≤3 cm in maximum diameter ^b	11/14 (79)	17/24 (71)83	...	
Median no. of nodules (range)	11 (1-30)	3 (1-16)17	...	
≥10 Nodules present	7/11 (64)	3/17 (18)	8.16 (1.41-47.04)	.02	19.82 (1.94-202.29)	.012
Mass lesions of >3 cm in maximum diameter	5/16 (31)	5/24 (21)48	...	
Air-space consolidations ^c	6/16 (38)	7/24 (29)73	...	
Cavitations	4/16 (25)	4/24 (17)69	...	
Halo sign	4/16 (25)	5/24 (21)93	...	
Air-crescent sign	1/16 (6)	0/24 (0)40	...	
Ipsilateral hilar lymph nodes of ≥10 mm ^d	7/16 (44)	10/23 (43)54	...	
Pleural effusion ^e	10/16 (63)	8/24 (33)10	5.07 (1.06-24.23)	.042
Tree-in-bud opacities	2/16 (13)	7/24 (29)11	...	

Signe du halo inversé plus présent chez les patients neutropéniques ayant une mucormycose

Radiologic findings	Group 1 (neutropenic) (n=patients)	Group 2 (not neutropenic) (n=patients)	P value
Number	14	13	NA
Reversed halo sign (RHS)	11	4	.021
Reticulations inside ground-glass opacity (in case of RHS)	10	3	.476
Halo sign	2	3	.648
Consolidation	5	4	1
Ground-glass opacity	7	5	.704
Cavitation	4	3	1
Pleural effusion	5	5	1
Nodules	7	9	.44
Micronodules	2	4	.385
Bronchial syndrome	5	2	.385
Parietal location	2	1	.481
Extrathoracic locations	8	5	.449

- Suite à la TDM du 15/09, l'AmBL est augmentée à 7,5 mg/kg/j.
- La PCR Mucorales sur sérum revient positive à *Rhizomucor pusillus*.
- La TDM de réévaluation est faite le 25/09 (J14 de la 1^{ère} TDM). La patiente est apyrétique.
- Les PNN sont à 400/mm³



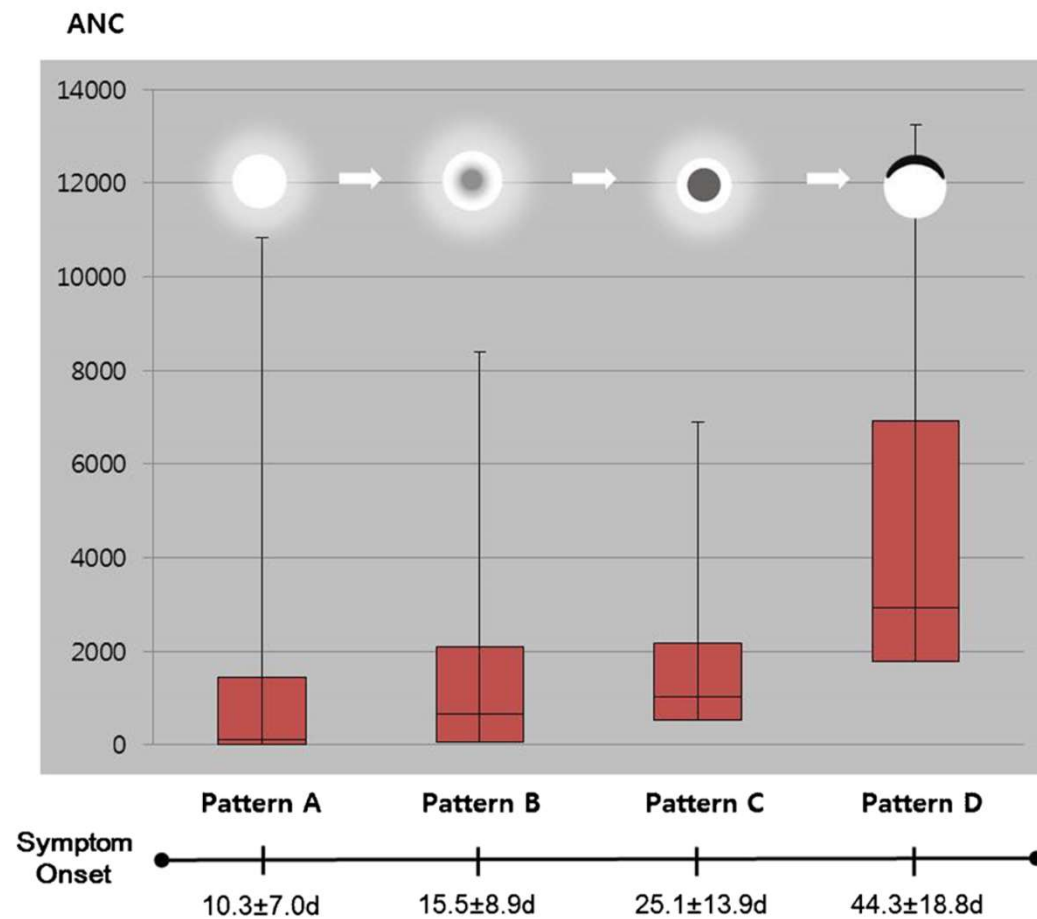
Q5

- Devant l'évolution des lésions à la TDM thoracique à J14 :
 - A. Vous faites une bithérapie en ajoutant l'izavuconazole
 - B. Vous appelez le chirurgien
 - C. Vous poursuivez l'amphotéricine B liposomale même dose
 - D. Vous augmentez la posologie de l'AmBL à 10 mg/kg/j
 - E. Vous faites une prière

Q5

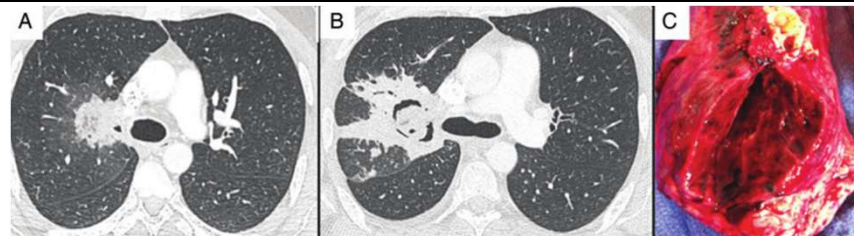
- Devant l'évolution des lésions à la TDM thoracique à J14 :
 - A. Vous faites une bithérapie en ajoutant l'izavuconazole
 - B. Vous appelez le chirurgien
 - C. Vous poursuivez l'amphotéricine B liposomale même dose**
 - D. Vous augmentez la posologie de l'AmBL à 10 mg/kg/j
 - E. Vous faites une prière

Évolution des lésions pulmonaires de mucormycoses en fonction des PNN



Evolution des images radiologiques en fonction du temps

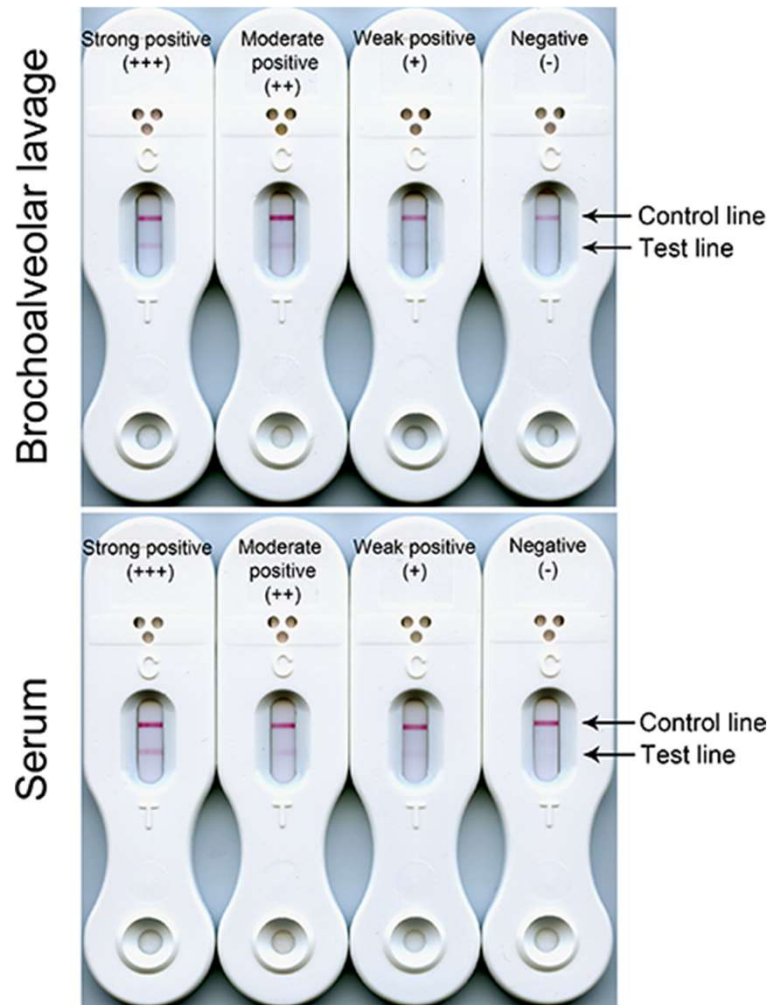
CT characteristics	Days 0–5	Days 6–14	Days 15–26
No. of patients with CT performed	16/16 (100)	11/16 (69)	11/16 (69)
No. of CTs performed	25	14	11
No. of patients with CT during neutropenia	15/16 (94)	9/11 (82)	4/11 (36)
Typical RHS	15/16 (94)	7/11 (64)	0/11 (0)
Diameter of lesion ≤ 3 cm	2/16 (12)	0/11 (0)	1/11 (9)
Diameter of lesion > 5 cm	7/16 (44)	8/11 (73)	9/11 (82)
Micronodules	1/16 (6)	7/11 (64)	10/11 (91)
Pleural effusion	2/16 (12)	6/11 (55)	7/11 (64)
Air-crescent sign or cavitation	0/16 (0)	1/11 (9)	4/11 (36)



Messages clés

- Bilan TDM devant nodule pulmonaire suspect d'IFI : sinus, cerveau
- Biomarqueurs utiles au diagnostic : GM sérum et LBA, PCR Aspergillus dans sérum et LBA, PCR Mucorales sérum et LBA
 - Si possible avant les antifongiques
 - Prélèvements sanguins itératifs
- Les lésions pulmonaires fongiques évoluent avec le temps et les PNN
- Une excavation n'est pas un signe de mauvaise évolution

Aspergillus lateral flow device



Immuno-chromatographie
mAb JF5, détecte une
glycoprotéine sécrétée
durant la croissance des
filaments

Thornton, Clin Vaccine immunol 2008; Pratt,
current fungal infect rep 2016

BDG false positives

Still an issue

- Severe mucositis and disruptions of GI tract integrity
- *Candida* or mold colonization
- Receipt of human blood products
 - Albumin
 - **immunoglobulins**
 - coagulation factors
- Enteral nutrition
- Treatment with pegylated asparaginase

No longer an issue

- Antibiotics (amox-ac clav, pipe-tazo, ampi-sulbactam)
- Severe bacteremia
- Haemodialysis and hemofiltration
- After major surgery, gauzes