

# Cas clinique

## Nodule en hématologie

Séminaire DES 2023

François Danion

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

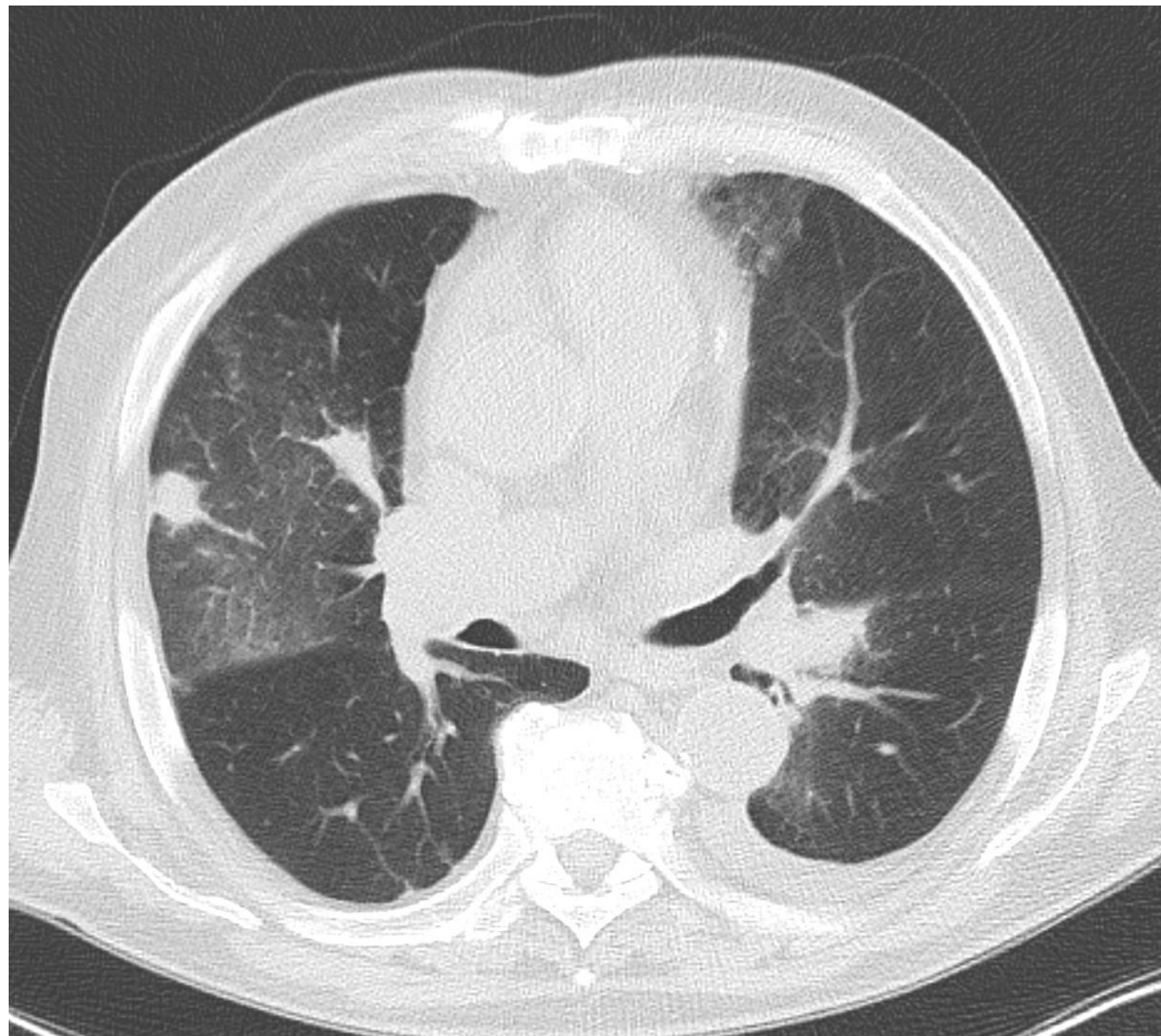
CHU de Strasbourg

## Cas clinique

- Un homme de 35 ans est hospitalisé dans le Service d'hématologie pour une pancytopénie évoluant depuis au moins 10 jours. Une leucémie aigue myéloïde avec biologie moléculaire défavorable est diagnostiquée. Un traitement d'induction par idarubicine + aracytine est débuté, et une prophylaxie antifongique par posaconazole.
- A J7, il présente de la fièvre à 39°C sans point d'appel clinique. Le cathéter veineux central est propre.
- La biologie est la suivante: globules blancs  $<10/mm^3$ , hémoglobine 8 g/dL et 50 000 plaquettes; CRP 160, créatinine 80  $\mu\text{mol/L}$ . La radiographie en chambre est normale.
- Quel traitement anti-infectieux instaurez vous?

- Pipéracilline-tazobactam
- Cefepime
- Vancomycine
- Caspofungine
- Amphotéricine B liposomale
- Voriconazole

- Malgré une antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam à forte dose puis le rajout de vancomycine, la fièvre persiste à 39°C à J12 de l'induction.
- Vous réalisez un scanner TAP.



- Quel diagnostic suspectez-vous?

# Facteurs de risque d'AI

Risks factors/underlying diseases	n (%)
Acute leukaemia	136/393 (34.6)
Acute myeloid leukaemia	90/136 (66.2)
Acute lymphoid leukaemia	21/136 (15.4)
Myelodysplasia	9 (6.6)
Acute transformation	16 (11.8)
Allogeneic HSCT	84/393 (21.4)
Acute myeloid leukaemia	28 (33.3)
Acute lymphoid leukaemia	18 (21.4)
Myelodysplasia	4 (4.8)
Acute transformation	7 (8.3)
Lymphoma	13 (15.5)
Chronic lymphoid leukaemia	3 (3.6)
Multiple myeloma	5 (6.0)
Aplasia	3 (3.6)
Others	3 (3.6)
Chronic lymphoproliferative disorders	85/393 (21.6)
Lymphoma	42 (49.4)
Chronic lymphoid leukaemia	26 (30.6)
Multiple myeloma	13 (15.3)
Others	4 (4.7)

Solid organ transplantation	34/393 (8.7)
Heart	7 (20.1)
Lung	7 (20.1)
Liver	9 (26.5)
Kidney	11 (32.4)
Solid tumours	17/393 (4.3)
Broncho-pulmonary and others	6 (35.3)
Others	11 (64.7)
Systemic inflammatory diseases	18/393 (4.6)
Vasculitis	5 (27.8)
Inflammatory rheumatism	3 (16.7)
Glomerulonephritis	2 (11.1)
Others	8 (44.4)
Chronic respiratory diseases	9/393 (2.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (22.2)
Pulmonary fibrosis	4 (44.4)
Asthma	2 (22.2)
Others	1 (11.1)
None of the above risk factors	10/393 (2.5)

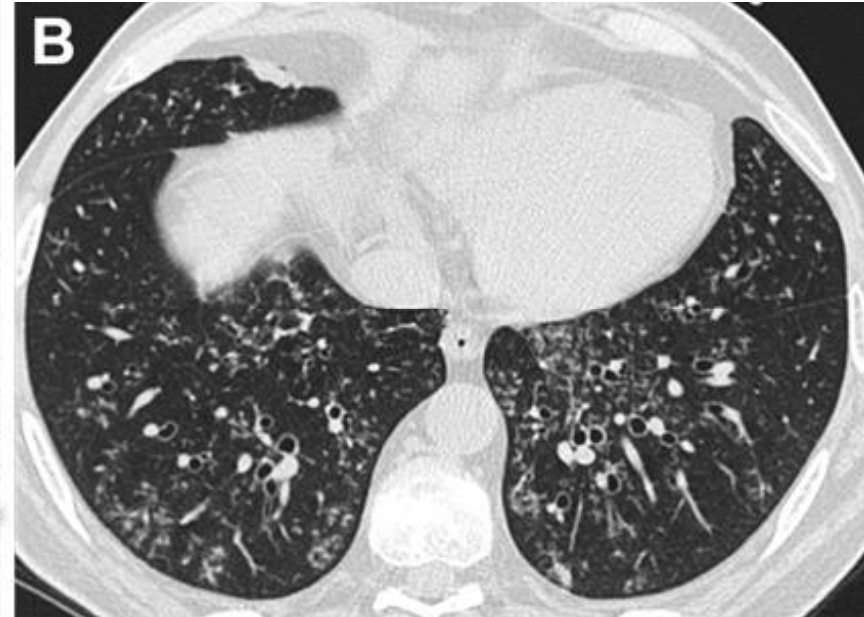
# AI et imagerie

Leucémie aiguë, neutropénie



**Aspergillose angio-invasive**

Allogreffe, corticoïdes



**Aspergillose broncho-invasive**



- Quels examens réalisez-vous
  - Hémocultures
  - LBA
  - Biopsie pulmonaire
  - Antigène aspergillaire sang
  - PCR aspergillaire sang
  - PCR Mucorales sang
  - LBA: Antigene Aspergillaire

Les résultats micro-biologiques sont les suivants:

Bactériologie:  $10^5$  *Pseudomonas aeruginosa*, sensible au cefepime et pipéracilline-tazobactam

Mycologie:

-LBA: filaments à l'examen direct, PCR *Aspergillus fumigatus* positive, Antigène aspergillaire positif à 1,5; culture en cours

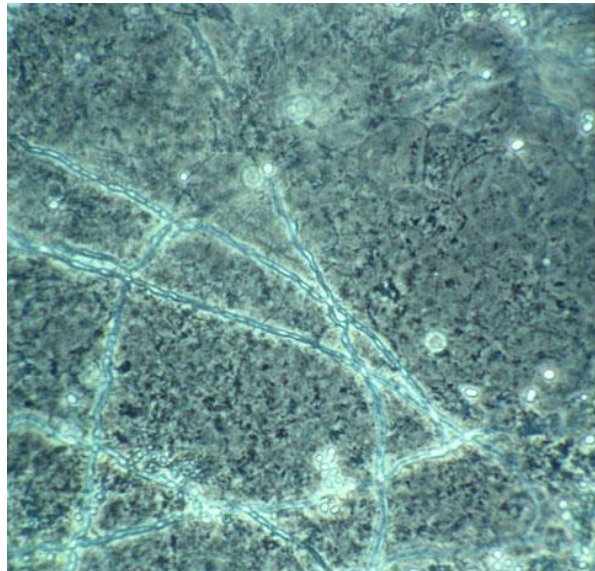
PCR *Aspergillus fumigatus* sérique positive, Antigène aspergillaire positif à 1,5

- L'IRM cérébrale et sinusienne est normale

# Diagnostic: mycologie

## Examen direct

- Largeur 2-3 $\mu$ m
- Septés
- Angles aigus



## Culture

Diagnostic d'espèces

Antifongogramme

Identification:

Phénotypique

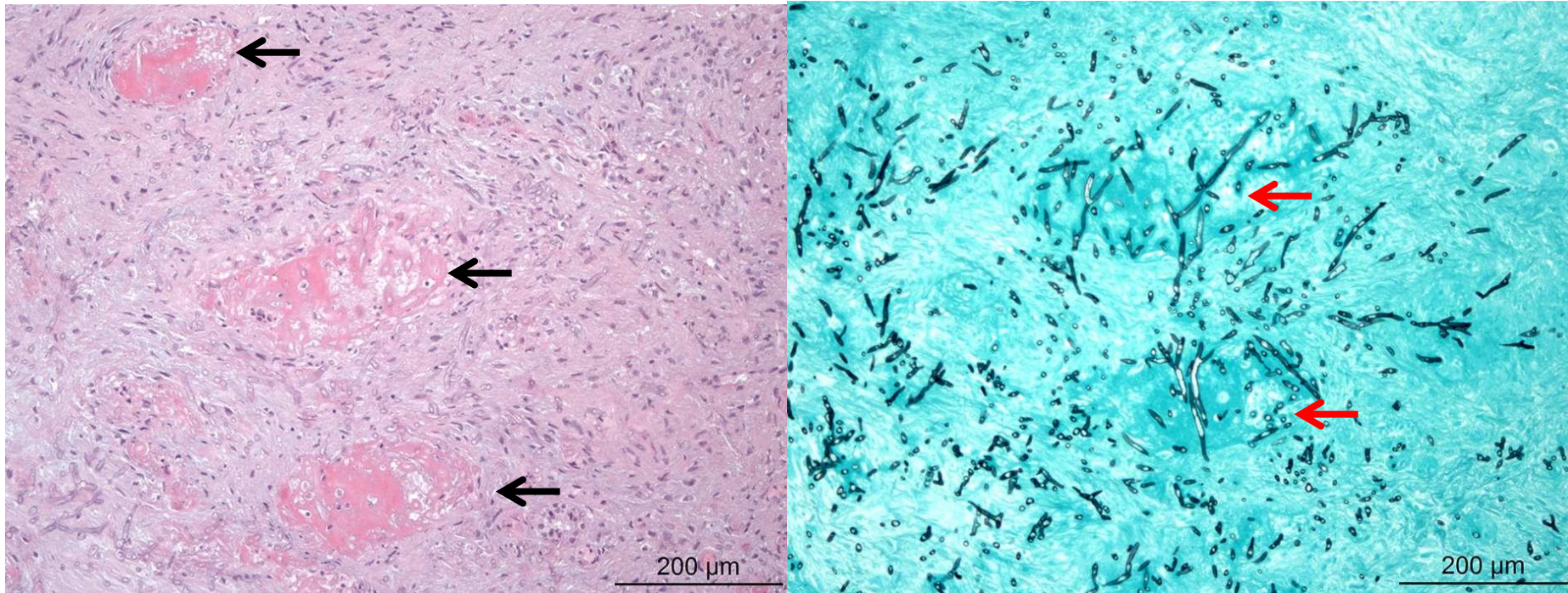
Moléculaire (ITS)

MALDI-TOF MS



# Diagnostic: histologie

Invasion vasculaire (flèches) en HE et Gomori Grocott (coupes séries)



# Diagnostic: marqueurs indirects

Détection du galactomannane sérum, LBA, LCR

Seuil 0,5 dans le sérum

Discuté dans le LBA

	Serum	
	Se	Spe
Global	71-82%	81-89%
AL	70%	92%
HSCT	82%	86%
SOT	22%	84%

LBA	
Se	Spe
90%	94%

Se > culture et ED (50%)

- Selon les critères EORTC/MSGERC, comment classez vous votre aspergillose?

Aspergillose possible

Aspergillose probable

Aspergillose prouvée

Aspergillose putative

# Critères EORTC

## Hôte

- Neutropénie >10 jours
- Hématologie maligne
- Allogreffe
- Transplantation d'organe
- Corticoïdes  $\geq 0,3\text{mg/kg} \geq 3$  sem.
- Immunosuppresseurs T
- Immunosuppresseurs B
- Déficit immunitaire primitif
- GVH III ou IV

## Clinique

- Nodule +/- halo
- Croissant gazeux
- Cavité
- Condensation
- Halo inversé

## Mycologie

- Examen direct
- Culture
- Antigène galactomannane
- PCR

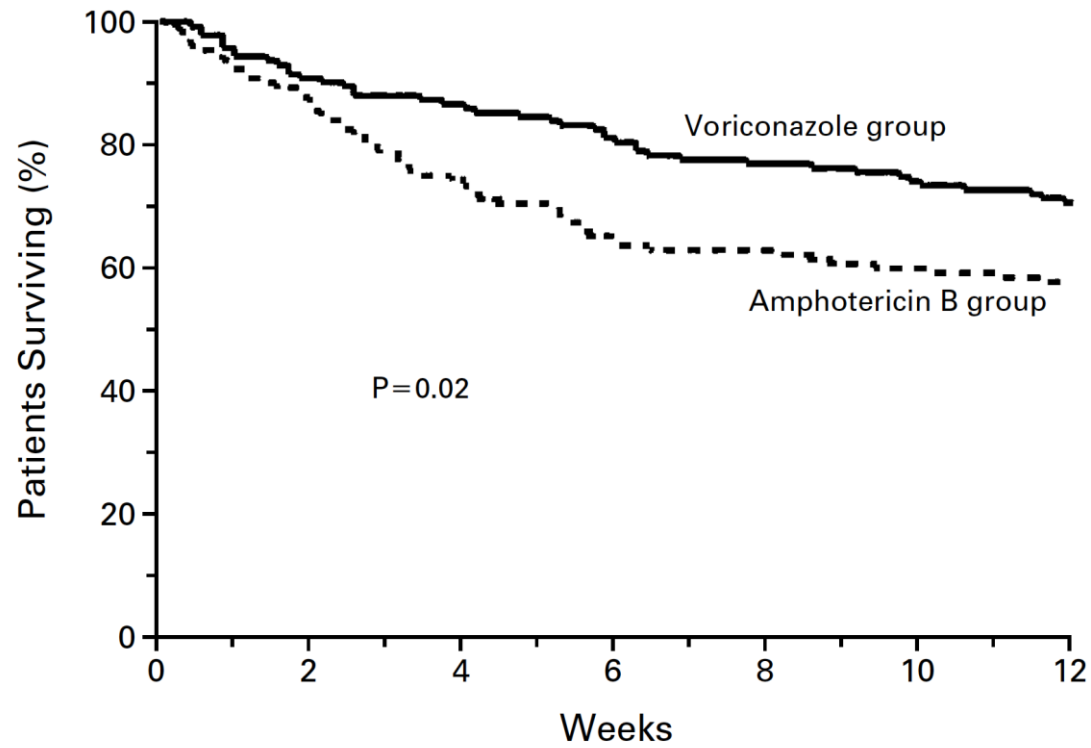
**Critères d'hôte non adaptés à la réanimation**

**Prouvée = identification champignon dans un site stérile**

- Quel traitement instaurez-vous en 1ere intention?
  - Voriconazole
  - Isavuconazole
  - Itraconazole
  - Amphotericine B liposomale
  - Caspofungine



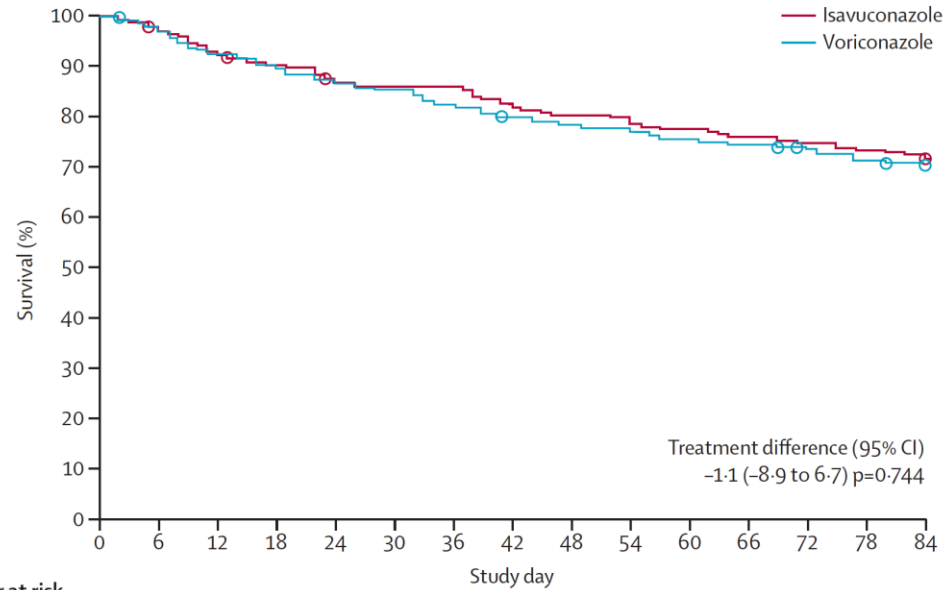
# Traitement



No. AT Risk

Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77

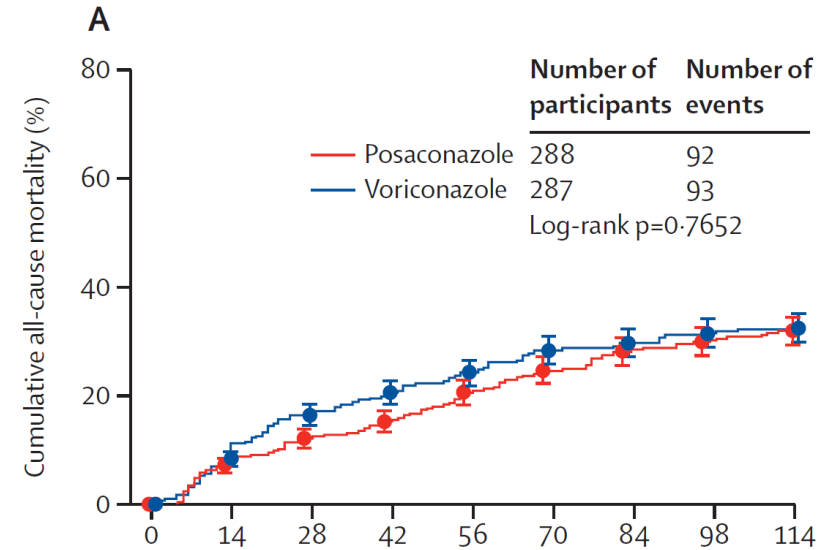
# Traitement



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Isavuconazole	258	252	240	232	224	220	220	211	206	204	199	195	192	188	185	
Voriconazole	258	253	239	233	225	220	213	206	202	199	194	192	188	182	179	

Isavuconazole

Moins d'EI cutanés, oculaires et hépatobiliaires



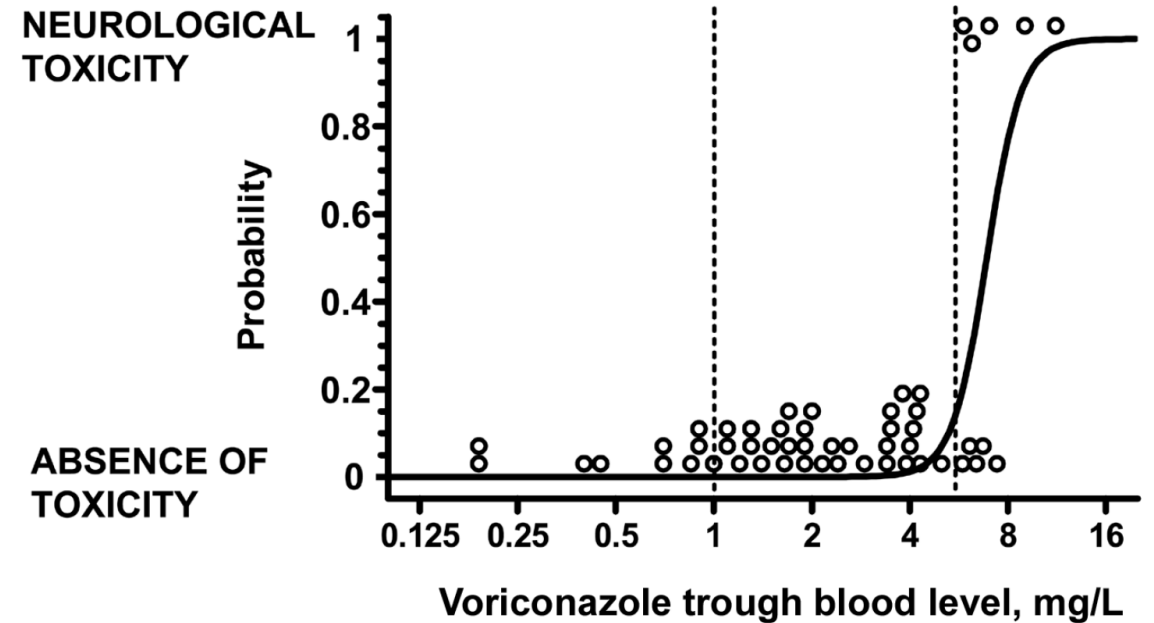
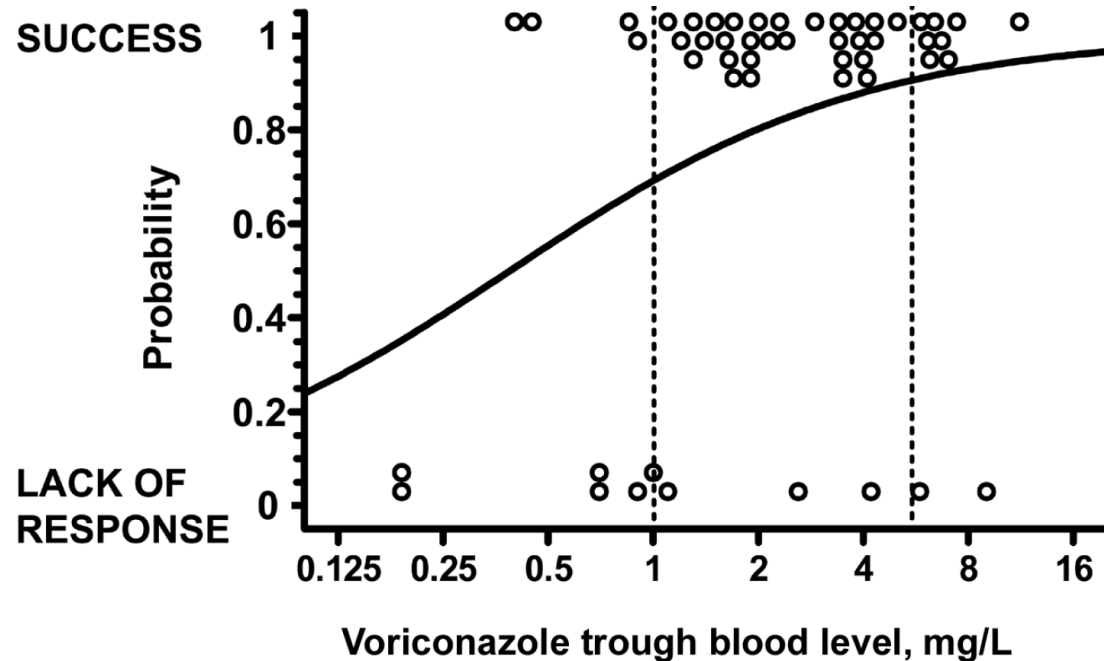
Number at risk		0	14	28	42	56	70	84	98	114
Posaconazole	288	268	254	244	230	219	207	202	196	
Voriconazole	287	267	240	230	215	204	199	195	192	

Posaconazole

Moins d'EI oculaires, hallucinations, biliaires  
Hypokaliémie

# Traitement

- Spectre thérapeutique étroit : voriconazole, dosage ++++



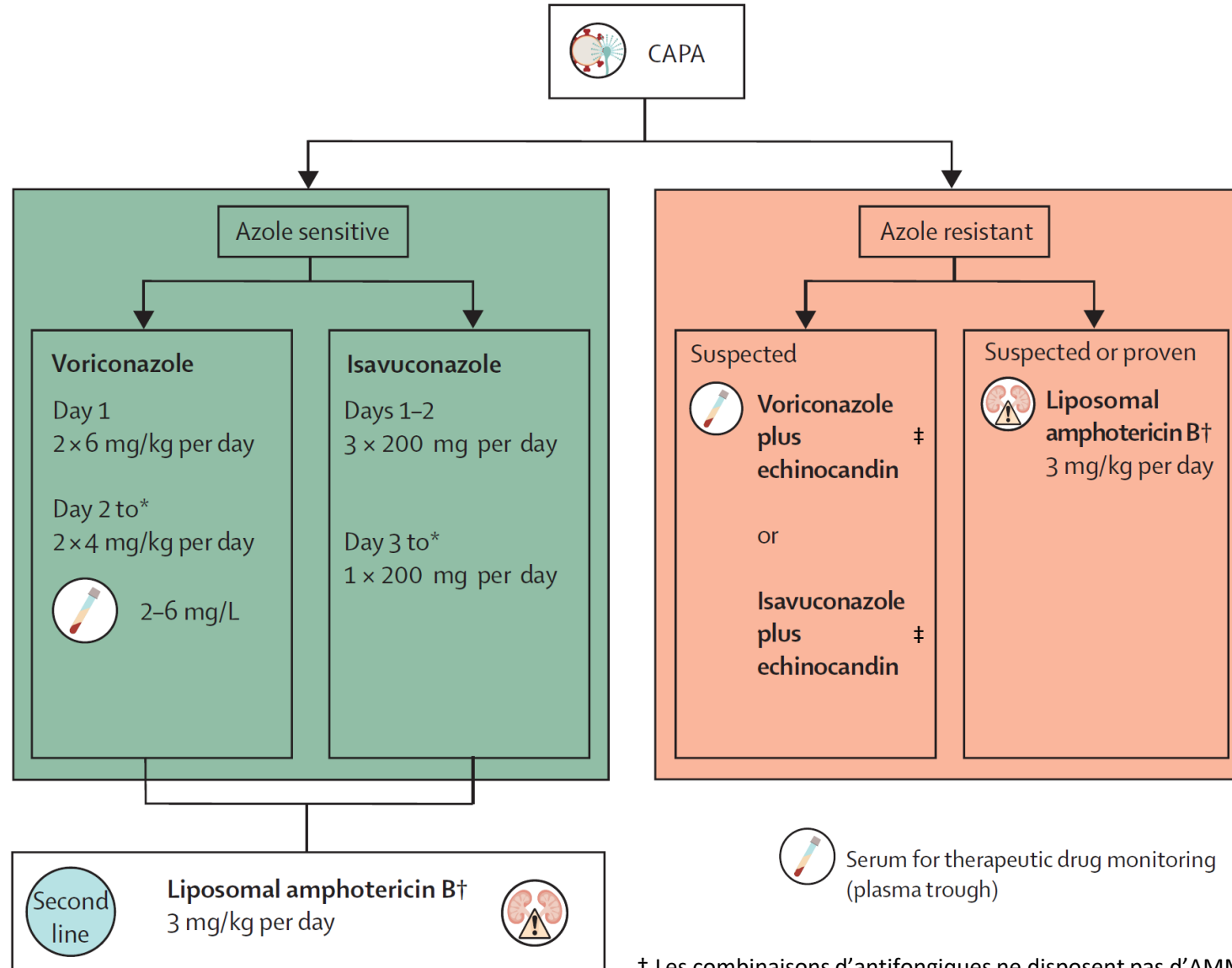
# Traitement

- Interactions médicamenteuses, inhibition du Cytochrome P450
- => adaptations des immunosuppresseurs

	VORICONAZOLE	ISAVUCONAZOLE	POSACONAZOLE
CYP3A4/5	+	+	+
CYP2B6	+	+	
CYP2C9	+		
CYP2C19	++		

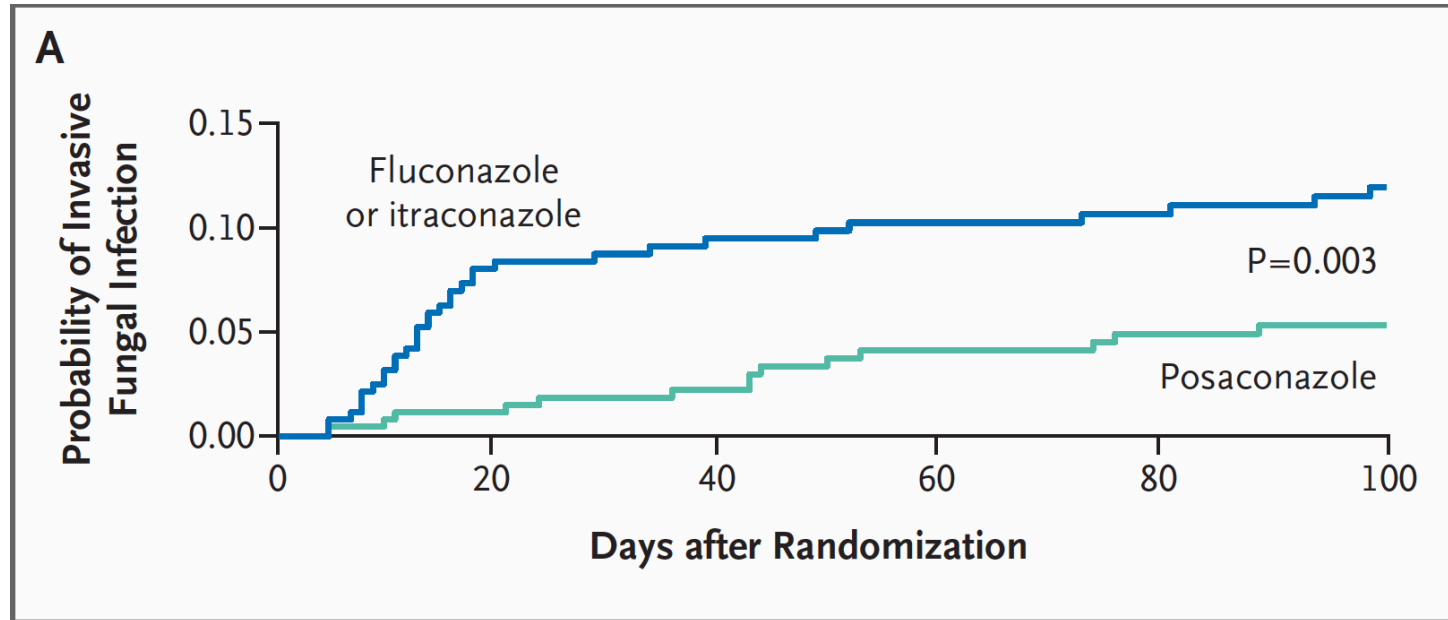
- Amphotéricine B liposomale: surveillance fonction rénale et ionogramme

# Traitement



‡ Les combinaisons d'antifongiques ne disposent pas d'AMM en France

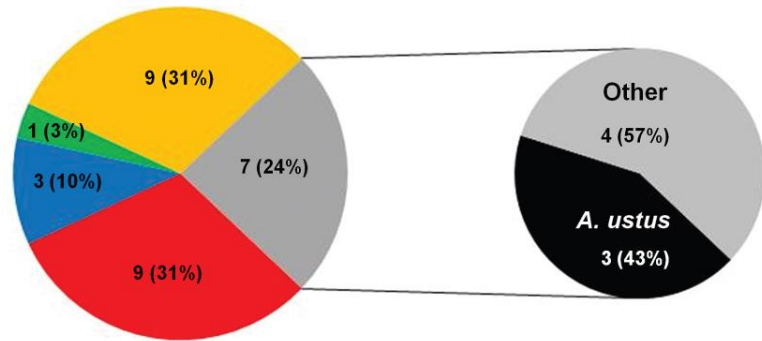
# Prophylaxie en hématologie








- Prophylaxie par posaconazole/voriconazole dans les neutropénies prolongées et dans les allogreffes avec GVH grade 3/4
- Diminution de l'incidence de l'AI

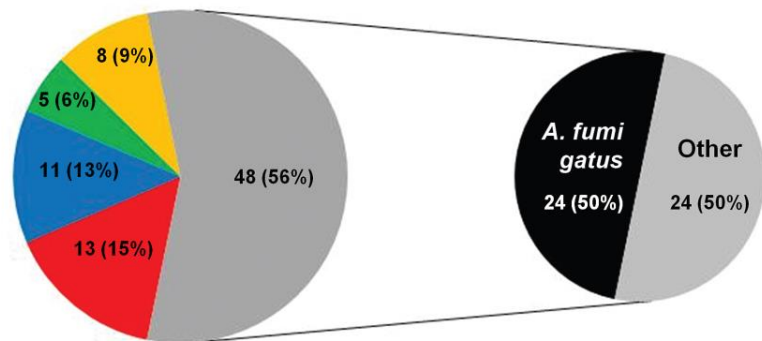
# IFI sous prophylaxie

**Breakthrough IMI (29 fungal pathogens)**



-  *Aspergillus* spp.
-  *Mucorales*
-  *Fusarium* spp.
-  *Scedosporium apiospermum* complex
-  Other molds

**Nonbreakthrough IMI (85 fungal pathogens)**



- Vous instaurez un traitement par voriconazole 6 mg/kg/12 heures à J1 puis 4 mg/kg/12 heures à partir de J2. La culture est positive à *Aspergillus fumigatus* sensible aux azolés. L'évolution est favorable sur le plan clinique.
- A deux semaines de traitement, le patient devient agité et présente des hallucinations visuelles.
- Que faites vous?



- Créatinine
- Bilan hépatique
- NFS
- Dosage voriconazole
- Imagerie cérébrale

- Vous arrêtez transitoirement le voriconazole jusqu'au résultat du dosage. Le taux résiduel revient à 7 mcg/mL. L'état neurologique du patient s'améliore. Le dosage, deux jours plus tard, est à 2 mcg/mL. Vous reprenez le voriconazole en diminuant la posologie.

- Le patient sort de neutropénie à S4, il est en rémission complète sur le plan hémato. Le scanner montre une franche régression des lésions. Le plus gros nodule mesure maintenant 10 mm contre 22 mm auparavant.
- Le projet hématologique est une à deux cures de consolidation par aracytine haute dose puis allogreffe de cellules souches hématopoiétiques.
- Pendant combien de temps allez-vous poursuivre le traitement antifongique?

- Quelle est la durée du traitement curatif de l'aspergillose?

3 semaines

6 semaines

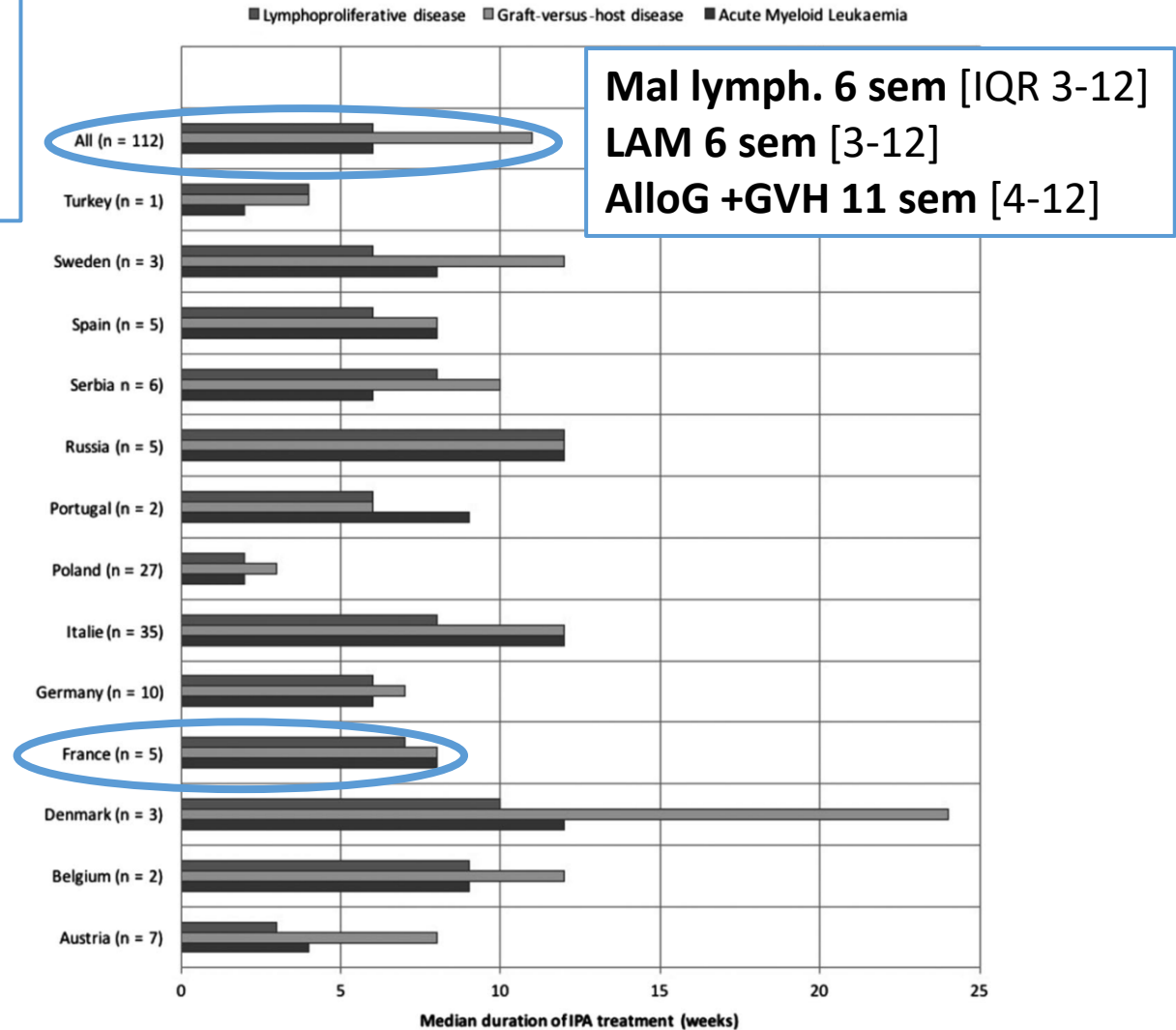
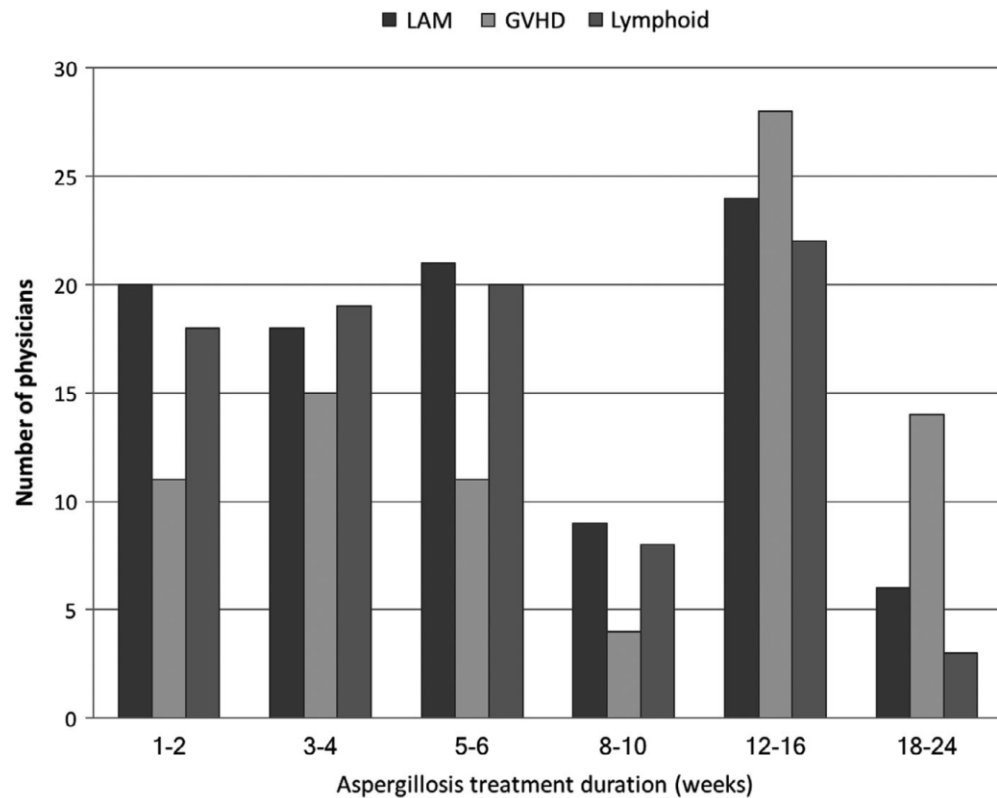
12 semaines

6 mois

Jusqu'à guérison des lésions

# Durée du traitement

Questionnaire EFISG, IDWP-EBMT, EORTC-IDG, SEIFEM  
 Europe, Hématologie, 1 Médecin par centre  
 20 questions, mai-sep 2017  
 112 réponses (dont 91 Hémato., 13 Infectio, 1 microbio)

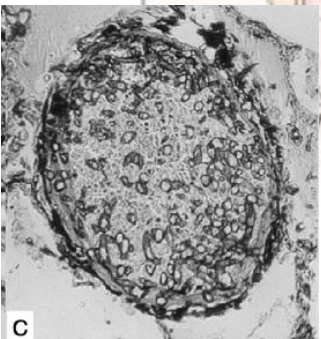


- L'évolution est favorable avec guérison clinique, biologique et radiologique de l'aspergillose à S10. Vous arrêtez le traitement curatif et relayez par posaconazole en comprimé 300 mg/j en prophylaxie secondaire en raison de la prochaine allogreffe.
- A J7 de l'allogreffe, le patient a de la fièvre à 38,5, une toux sèche et une douleur thoracique droite. Le bilan biologique est le suivant: globules blancs  $<10/mm^3$ , hémoglobine 7 g/dL et 40 000 plaquettes; CRP 130, créatinine 85  $\mu\text{mol/L}$ . Vous réalisez un scanner pulmonaire.
- Quel diagnostic évoquez-vous?



# Mucormyose

Angiotropisme+++ → Thrombose





# Emergence des mucormycoses

- Mucormycoses en France

- 1997-2006, 547 cas

- Incidence: 0,9/ 10<sup>6</sup> /yr

- 0,7 cas/10<sup>6</sup> in 1997

- 1,2 cas/10<sup>6</sup> in 2006

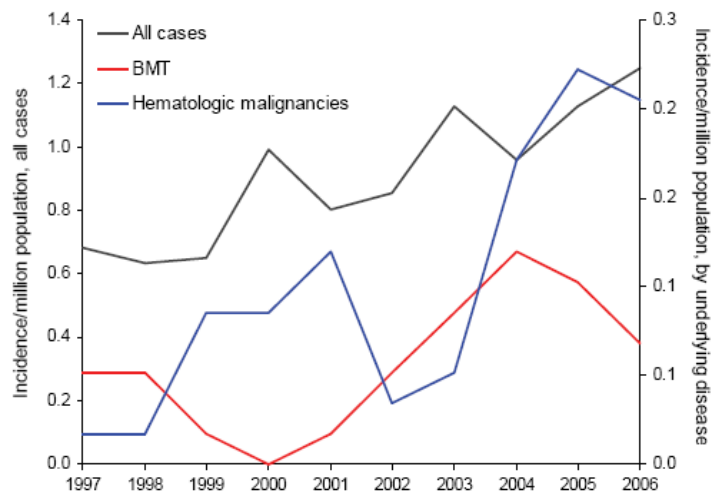


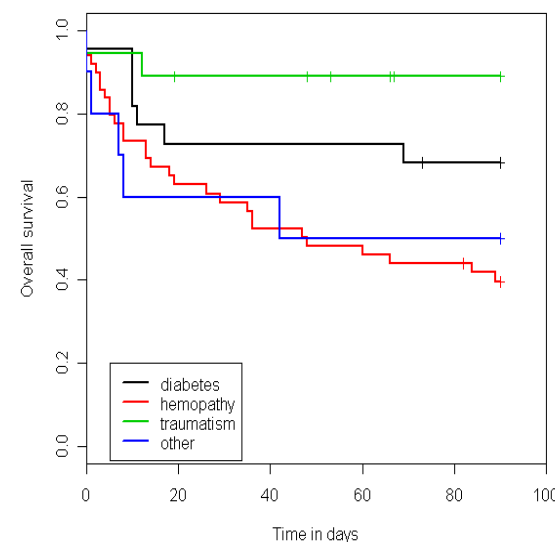
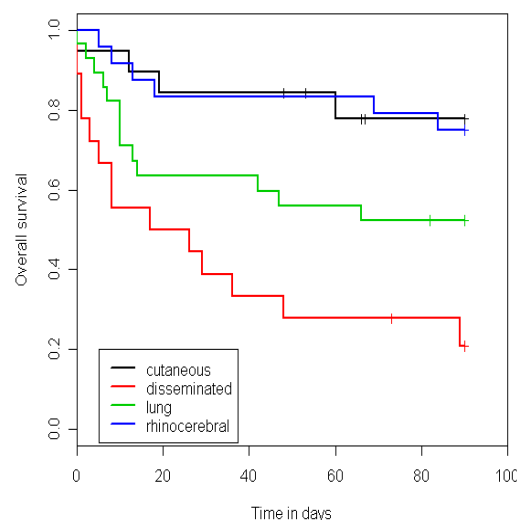
Figure 1. Evolution of the incidence of zygomycosis, France, 1997–2006. BMT, bone marrow transplantation.

- Etude Retrozygo 101 mucormycoses

- 2005-2007

- Mortalité globale: 60%

- A M3: 44%



# Halo inversé

- Leucémie aigue

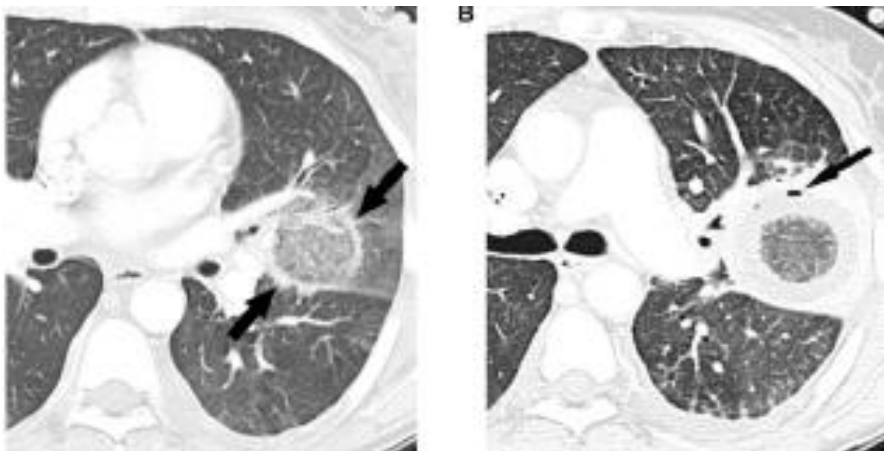
**Table 3. Evolution of Computed Tomographic Scans of 16 Patients With Proven Pulmonary Mucormycosis**

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 $\leq 3$ 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)

Data are presented as No. of scans with characteristic/No. of scans with available data (%). Day 0 corresponds to the day of the first CT scan. Micronodules are defined by diameter  $< 1$  cm.

Abbreviations: CT, computed tomography; RHS, reversed halo sign.

- 189 IFI
- 7 reverse halo sign (4%)
  - 1/132 aspergillosis
  - 6/ 37 mucormycosis (19%)



- Quels examens réalisez-vous?
  - Hémocultures
  - Antigène aspergillaire sang
  - PCR aspergillaire sang
  - PCR Mucorales sang
  - LBA: examen direct + culture bactériologique
  - LBA: examen direct + culture mycologique
  - LBA: Antigène Aspergillaire
  - LBA: PCR Mucorales

- Quels examens réalisez-vous?
  - Hémocultures
  - Antigène aspergillaire sang
  - PCR aspergillaire sang
  - PCR Mucorales sang
  - LBA: examen direct + culture bactériologique
  - LBA: examen direct + culture mycologique
  - LBA: Antigène Aspergillaire
  - LBA: PCR Mucorales

# PCR Mucorales

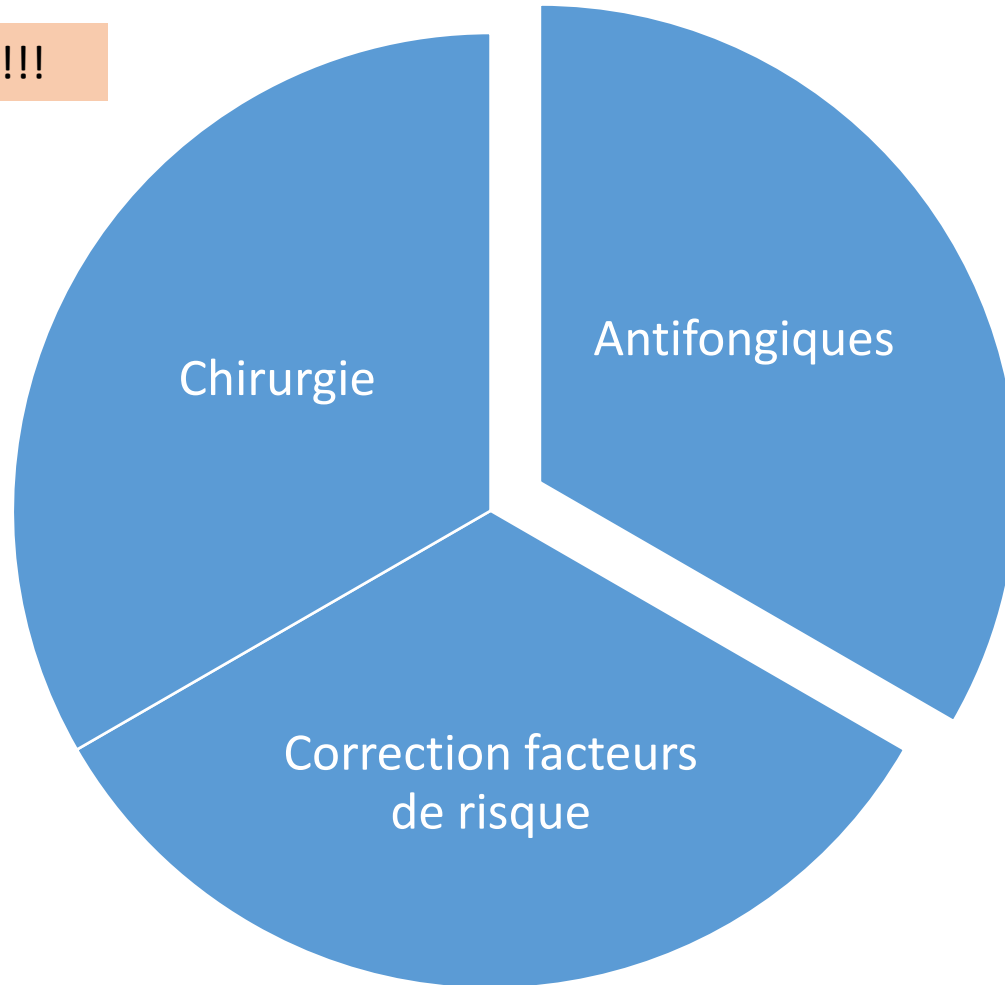
- Etude prospective française, 232 patients suspicion d'IFI
- qPCR ciblant les espèces *Lichtheimia*, *Rhizomucor* et *Mucor/Rhizopus*
- **Sensibilité 85·2%, spécificité 89·8%**
- **Diagnostic précoce:** Positivité 4 jours avant les prélèvements myco/histo and 1 jour avant l'imagerie
- **Marqueur pronostique:** négativité de la PCR Mucorales 7 jours après l'initiation de l'L-AmB associée à une mortalité à J30 inférieure ( $p= 0·02$ ).

- Vous confirmez le diagnostic de mucormycose pulmonaire, sans atteinte cérébrale.
- Quel traitement instaurez-vous?

- Quel traitement instaurez-vous en 1ere intention?
  - Voriconazole
  - Isavuconazole
  - Itraconazole
  - Amphotericine B liposomale
  - Caspofungine

# Traitement mucormycose

Mortalité 40% à 3 mois !!!!!



- **Traitement d'induction**
  - Amphotéricine B liposomale 5 à 10 mg/kg/j
  - Surveillance rein + iono!!!
  - +/- 3-6 semaines
- **Traitement de relai**
  - Après stabilisation/ amélioration clinique et radiologique
  - Isavuconazole ou posaconazole
  - Jusqu'à guérison des lésions