

# INFECTION FONGIQUE : QUAND Y PENSER ?

Olivier Paccoud

Maladies Infectieuses et Tropicales – Necker



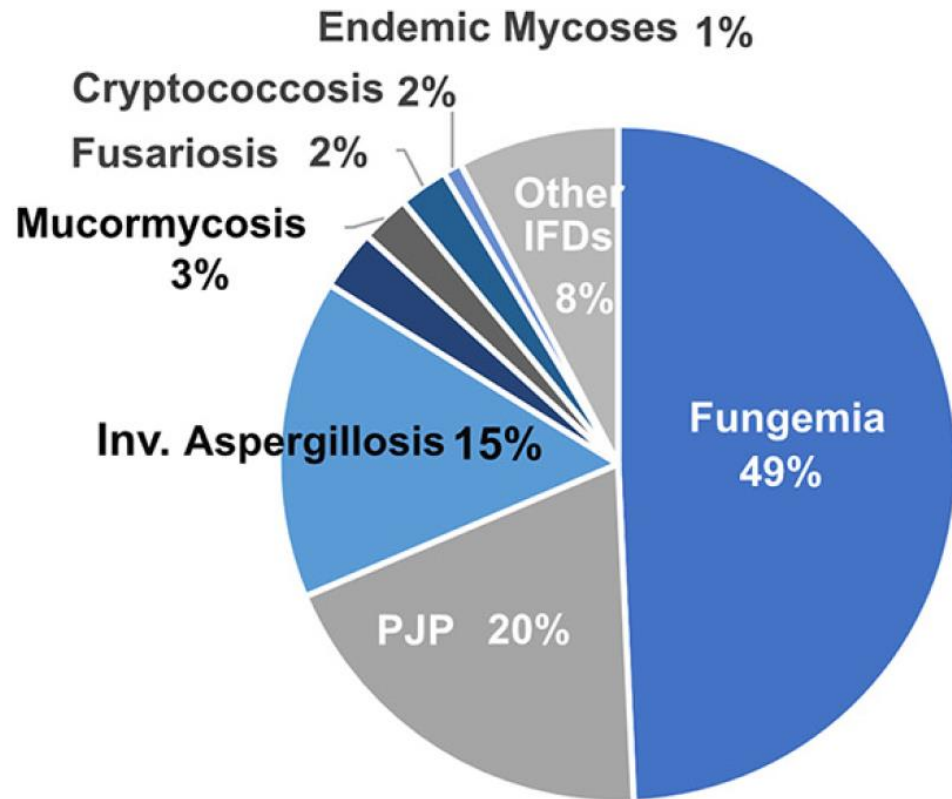
DES Pneumologie IDF  
17/03/2023



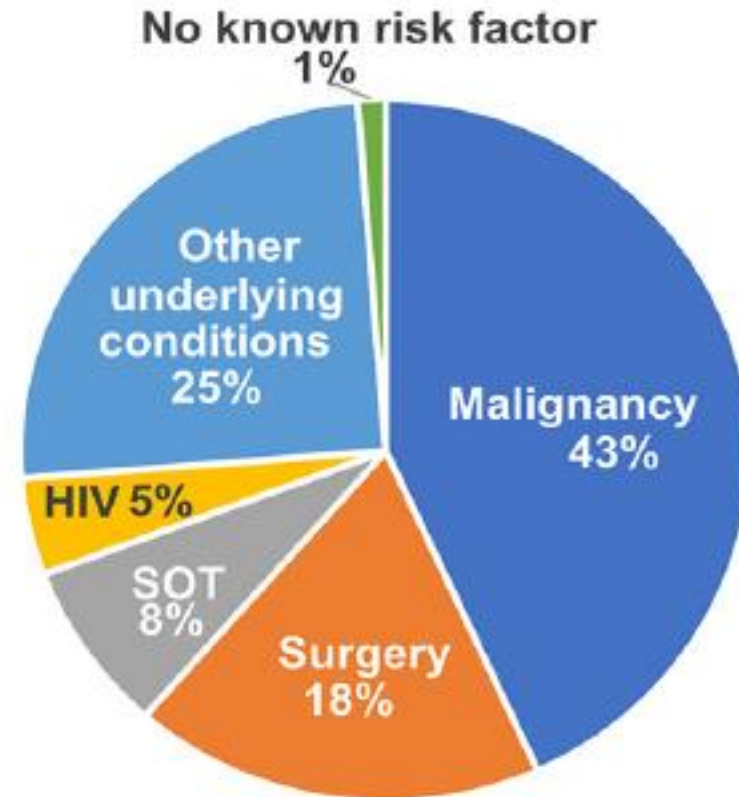
# EPIDÉMIOLOGIE DES IFI

# DONNÉES DU RÉSEAU RESSIF (2012-2018)

10,880 IFI de 2012 à 2018



6.4% de co-infections fongiques



Mortalité à 3 mois : 38.8%

# DONNÉES PMSI

## Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010

Dounia Bitar,<sup>1</sup> Olivier Lortholary,<sup>1</sup> Yann Le Strat, Javier Nicolau, Bruno Coignard, Pierre Tattevin, Didier Che,<sup>2</sup> and Françoise Dromer<sup>2</sup>

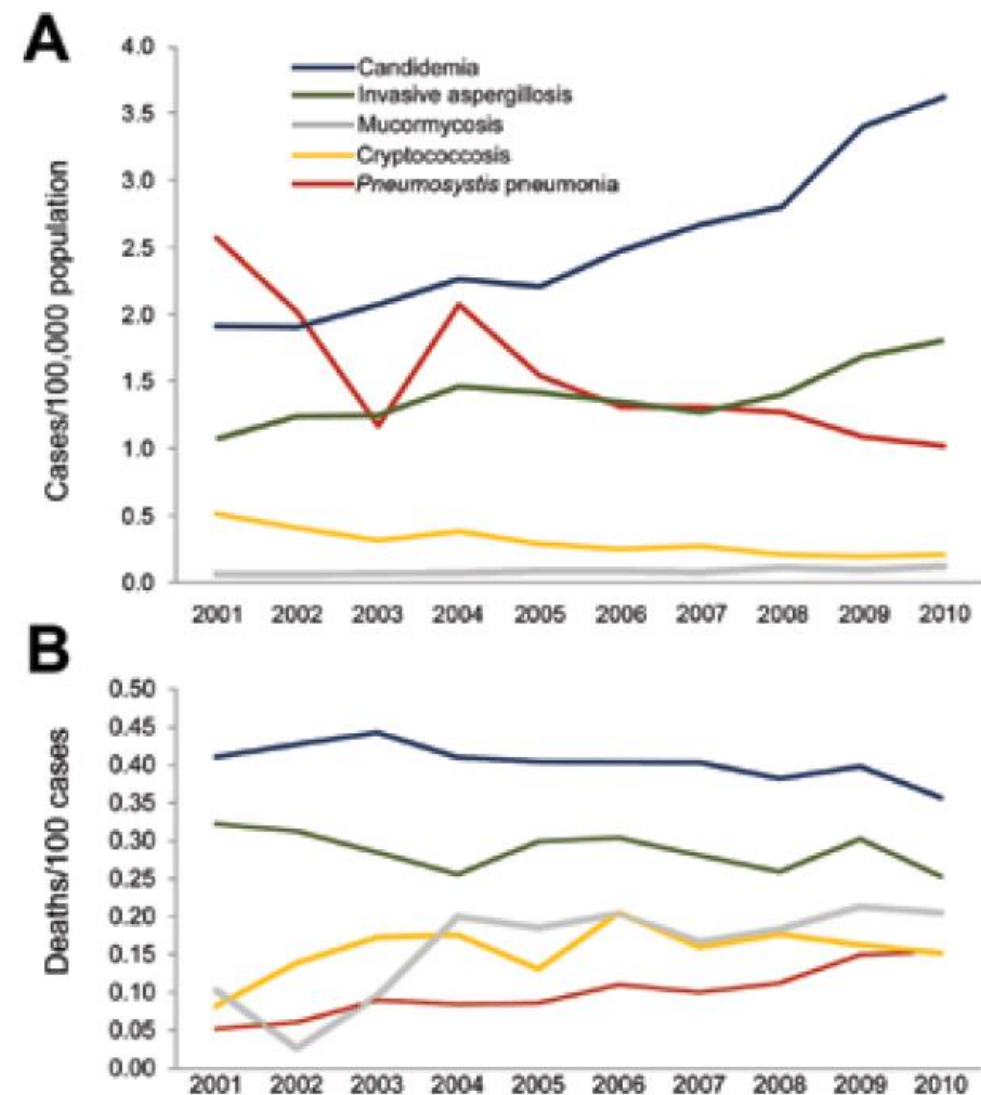
35000 cas en Fr métropolitaine

Incidence: 5.9/100.000 cas/an

Mortalité: 27%

↗ incidence : +1.5% /an

↗ Mortalité intrahospitalière: +2.9% /an



# IFI EN GREFFE D'ORGANE SOLIDE

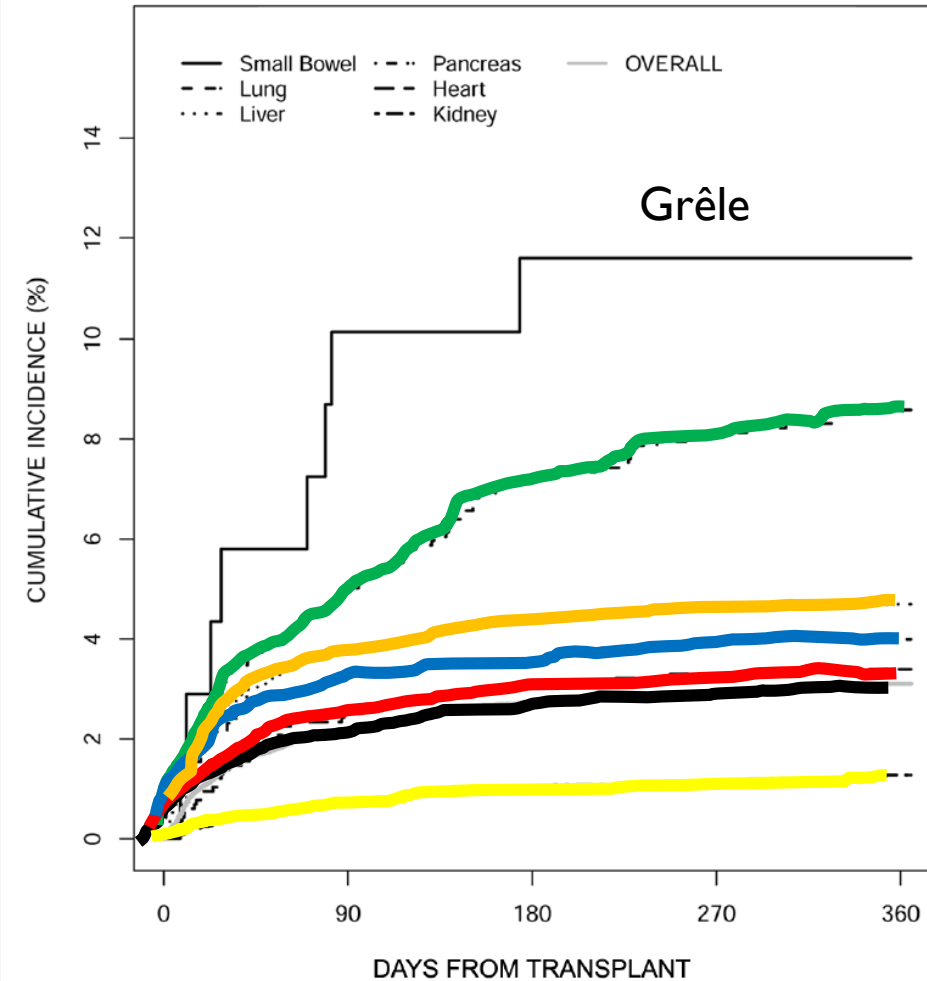
## Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

Peter G. Pappas, Barbara D. Alexander, David R. Andes, Susan Hadley, Carol A. Kauffman, Alison Freifeld, Elias J. Anaissie, Lisa M. Brumble, Loreen Herwaldt, James Ito, Dimitrios P. Kontoyiannis, G. Marshall Lyon, Kieren A. Marr, Vicki A. Morrison, Benjamin J. Park, Thomas F. Patterson, Trish M. Perl, Robert A. Oster, Mindy G. Schuster, Randall Walker, Thomas J. Walsh, Kathleen A. Wannemuehler, and Tom M. Chiller<sup>a</sup>

### • Répartition des différentes IFI:

- Candida: 53%
- Aspergillus: 19%
- Crypto: 8%
- Autres filamenteux: 8%
- Mycoses endémiques: 5%
- Mucor: 2%

## En fonction du type de greffe



Poumon: 8%

Foie: 5%

Pancréas:

Cœur:

Rein: 1.4%

# IFI EN HÉMATOLOGIE

Risque élevé	Risque Intermédiaire	Faible risque
<p>LAM en induction</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-neutropénie initiale</li> <li>-âge élevé</li> <li>-faible probabilité de RC</li> <li>-ATCD IFI</li> </ul>	LAM (autres cas)	LAM en 1 <sup>ère</sup> ligne, sujet jeune
<p>LAL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-sujet âgé</li> <li>-rechute</li> </ul>	LAL (autres cas)	LAL en 1 <sup>ère</sup> ligne, sujet jeune
<p>Allogreffe de CSH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-hémopathie active</li> <li>-GVH</li> </ul>	Allogreffe de CSH donneur apparenté, situation RC, pas de GVH	
	Hémopathie lymphoïde à risque (multiples lignes de préttt), situations particulières (ibrutinib)	Hémopathie lymphoïde en 1 <sup>ère</sup> ligne
	Autogreffe	

# PRÉSENTATIONS PULMONAIRES DE CERTAINES IFI

# CLASSIFICATION PRATIQUE DES CHAMPIGNONS

## LEVURES

Candida  
Cryptococcus  
Trichosporon  
Rhodoturula  
Malassezia  
(Geotrichum)

## DIMORPHIQUES

Histoplasma  
Coccidioides  
Paracoccidioides  
Blastomyces  
Talaromyces (Penicilliose)

## FILAMENTEUX-MOISSISSURES

**septés**

**non septés**

*Mucorales (ie Rhizopus, Lichteimia,..)*

Hyalins = Hyalohyphomycoses

Pigmentés = Phaeohyphomycoses

Alternaria  
Bipolaris  
Cladophialophora  
Exophiala  
Exserohilum

## Dermatophytes

Genre *Microsporum*  
Genre *Epidermophyton*  
Genre *Trichophyton*

## Aspergillus

## Autres Hyalohyphomycetes

Fusarium  
Scedosporium  
Penicillium  
Paecilomyces  
Acremonium  
Cladosporium

PCP

# CLASSIFICATION PRATIQUE DES CHAMPIGNONS

## LEVURES

Candida  
Cryptococcus  
Trichosporon  
Rhodoturula  
Malassezia  
(Geotrichum)

## DIMORPHIQUES

Histoplasma  
Coccidioides  
Paracoccidioides  
Blastomyces  
Talaromyces (Penicilliose)

## FILAMENTEUX-MOISSISSURES

septés

non septés

*Mucorales (ie Rhizopus, Lichteimia,..)*

Hyalins = Hyalohyphomycoses

Pigmentés = Phaeohyphomycoses

Alternaria  
Bipolaris  
Cladophialophora  
Exophiala  
Exserohilum

## Dermatophytes

Genre *Microsporum*  
Genre *Epidermophyton*  
Genre *Trichophyton*

## Aspergillus

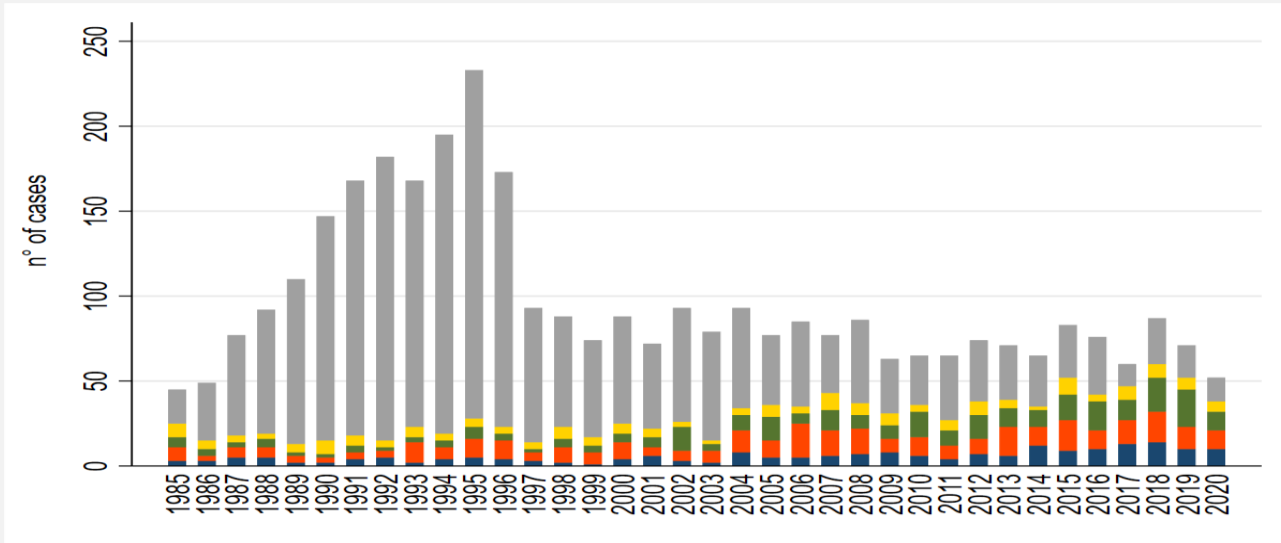
## Autres Hyalohyphomycetes

Fusarium  
Scedosporium  
Penicillium  
Paecilomyces  
Acremonium  
Cladosporium

PCP

# LEVURES: CRYPTOCOCCUS

## VIH vs. Non-VIH (1985-2020)



- Masse unique/multiple
- Cavitation

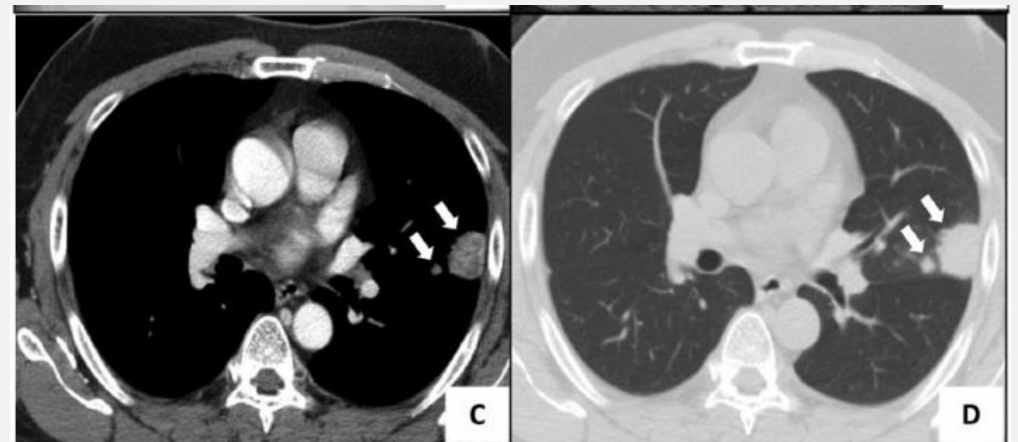


80%



13%

VIH: 7%  
Non-VIH: 25%

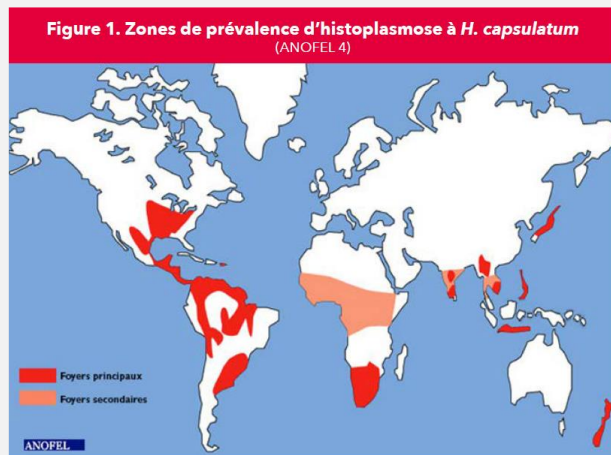
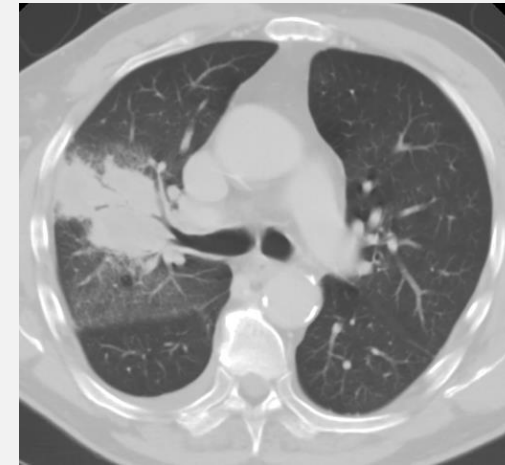


# MYCOSES ENDÉMIQUES: HISTOPLASMOSE

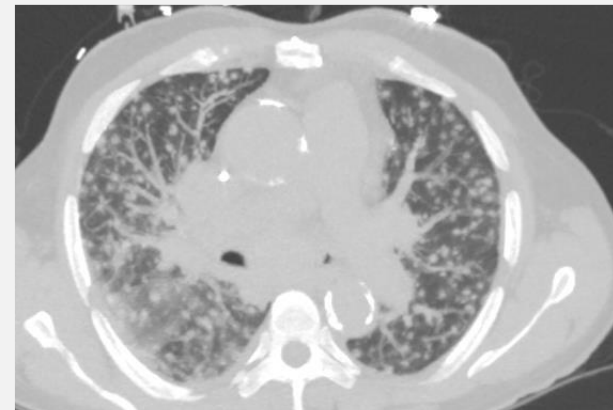
**Tableau 1. Formes cliniques d'histoplasme var. capsulatum**

	<b>Pulmonaire aiguë</b>	<b>Pulmonaire chronique</b>	<b>Disséminée</b>
Terrain	Immunocompétent	Pathologie pulmonaire préexistante	Immunodéprimé
Durée des symptômes	< 10 j	Plusieurs semaines	Aiguë, subaiguë ou chronique
Clinique	Pneumonie communautaire, douleurs thoraciques	Altération de l'état général, aggravation des signes respiratoires existants, hémoptysie	Fièvre, signes cutanéomuqueux, respiratoires, neuroméningés, hépato-splénomégalie, pancytopenie
Radiographie thoracique	Infiltrats lobaires ou diffus, adénopathies médiastinales	Lésions cavitaires et infiltrats prédominants dans les sommets	Pneumopathie interstitielle diffuse

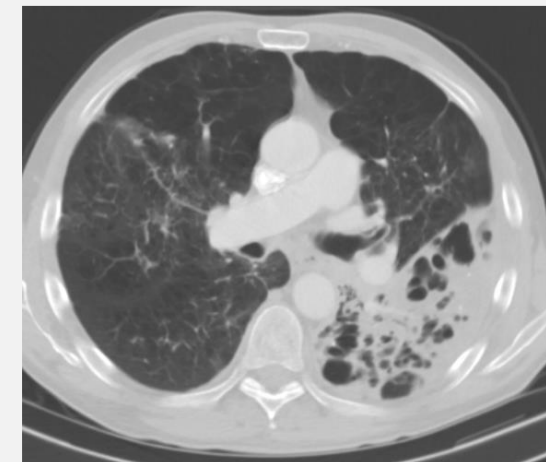
aigue



Milaire



Chronique cavitaire



# FILAMENTEUX NON SEPTÉS: MUCORMYCOSE

## Etude RetroZygo (2005-2007)

101 cas en France

### Terrain sous-jacent

	No (%) of Patients
Mean (SD) age, years	50.7 ( $\pm$ 19.9)
Male sex	59/101 (58)
Main risk factor	
Hematological malignancy <sup>a</sup>	50/101 (50)
+ HSCT	12/50 (24)
+ GVHD	5/50 (10)
+ Diabetes mellitus	9/50 (18)
+ Corticosteroids	13/50 (26)
+ Neutropenia	41/50 (80)
Diabetes mellitus <sup>b</sup>	23/101 (23)
Type 1	10/23 (43)
Ketoacidosis	8/23 (35)
Solid organ transplantation	3/101 (3)
Trauma	18/101 (18)
Other <sup>c</sup>	7/101 (7)

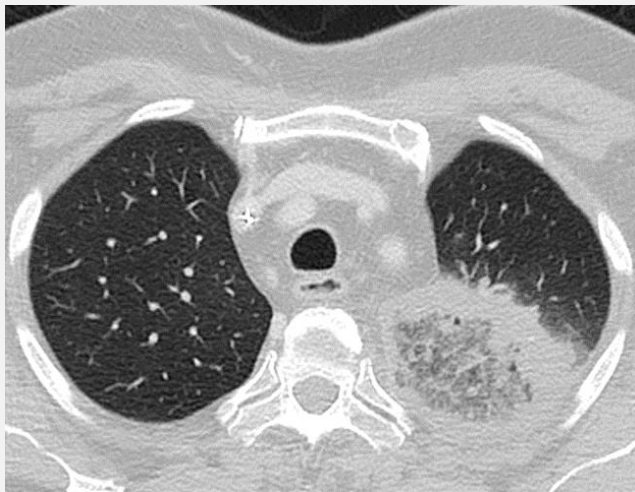
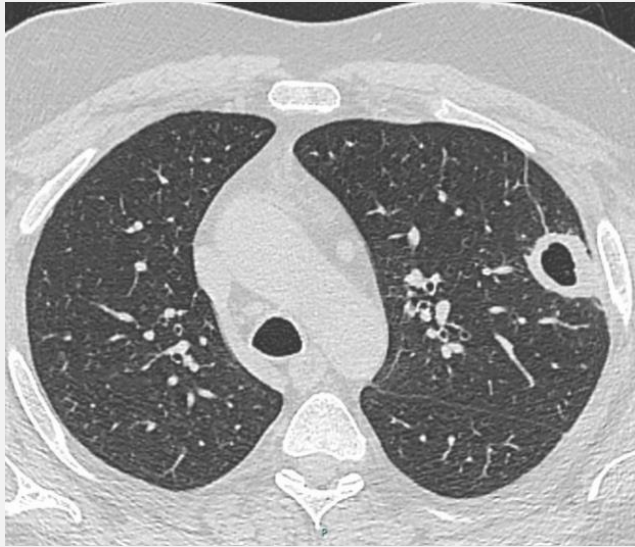
### Localisation en fonction du terrain

	No.(%) of Patients With Each Underlying Factor			
	Hematological Malignancy (n = 50)	Diabetes Mellitus (n = 23)	Trauma (n = 18)	SOT (n = 3)
Lung	22 (44)	3 (13)	0	1
Rhinocerebral	6 (12)	16 (70)	1 (6)	0
Cutaneous	4 (8)	0	15 (83)	0
Disseminated	13 (26)	2 (9)	1 (6)	1
Other	5 (10)	2 (9)	1 (6)	1

Mortalité à 3 mois = 44%

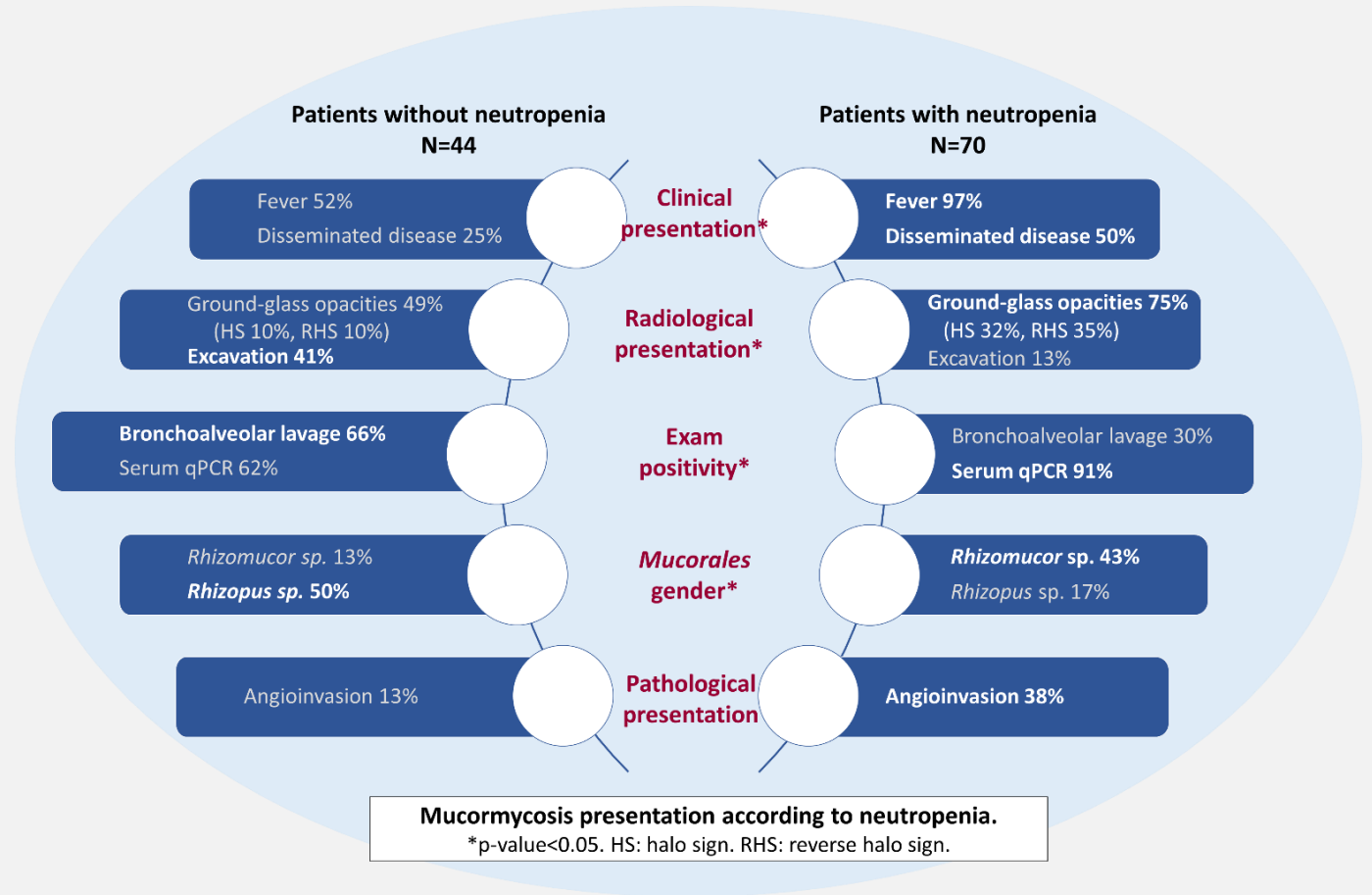
- 25% infection rhinocérébrale
- 79% infection disséminée
- 48% infection pulmonaire
- 22% infection cutanée

# FILAMENTEUX NON SEPTÉS: MUCORMYCOSE



114 cas de mucormycose pulmonaire en France

Principal déterminant de la présentation pulmonaire = neutropénie



# LES ASPERGILLOSES

Aspergillose pulmonaire invasive

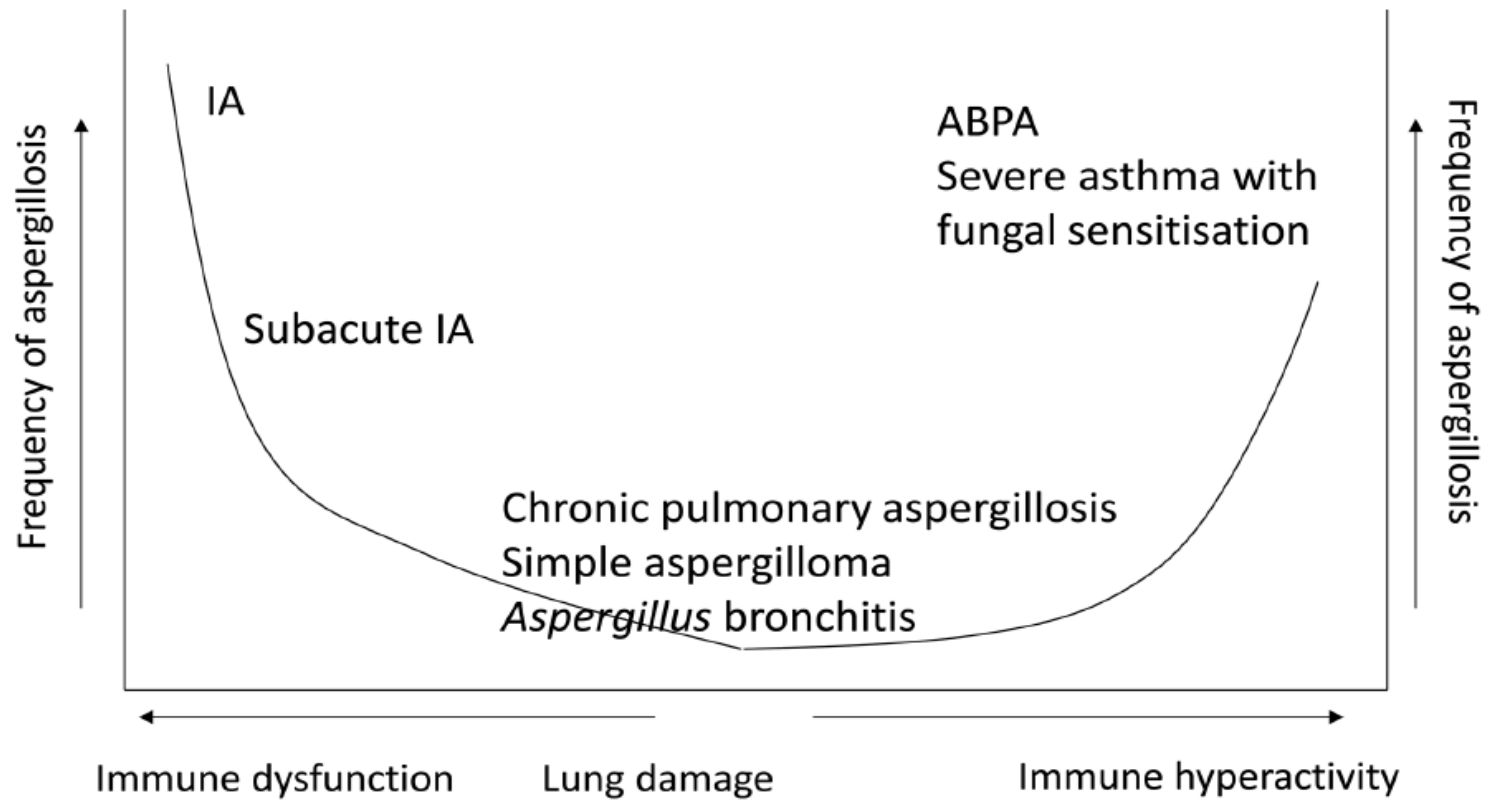
Aspergillose broncho-invasives

Aspergilloses pulmonaires chroniques

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

Différences :

- terrain
- mode d'évolution
- présentations
- modalités diagnostiques
- prise en charge



Aspergillose Invasive

Neutropénique  
Angioinvasion

Ag GM/PCR

Aspergilloses chroniques

Cavité préexistante  
Immunodépression  
modérée

Sérologie

ABPA

Asthme

IgE

# ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE

## Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

### Infection prouvée:

- Histologie
- culture positive d'un site stérile (hors LBA/urines/sinus)
- PCR seulement si histo aussi

### Infection probable/possible:

- Critère d'hôte
- Critère clinicobiologique
- Critère mycologique

### EORTC/MSG

**Host criterion:** neutropenia, hematological malignancies, alloSCT, aGVHD, solid organ transplant, steroids, T-cell or B-cell immunosuppressant, inherited severe immunodeficiency

**Clinical criterion:** dense well-circumscribed lesion with or without a halo, air-crescent sign, cavity, wedge-shaped and segmental or lobar consolidation

**Mycological criterion:** positive microscopy or culture from a respiratory sample, GM or PCR + in BAL or blood

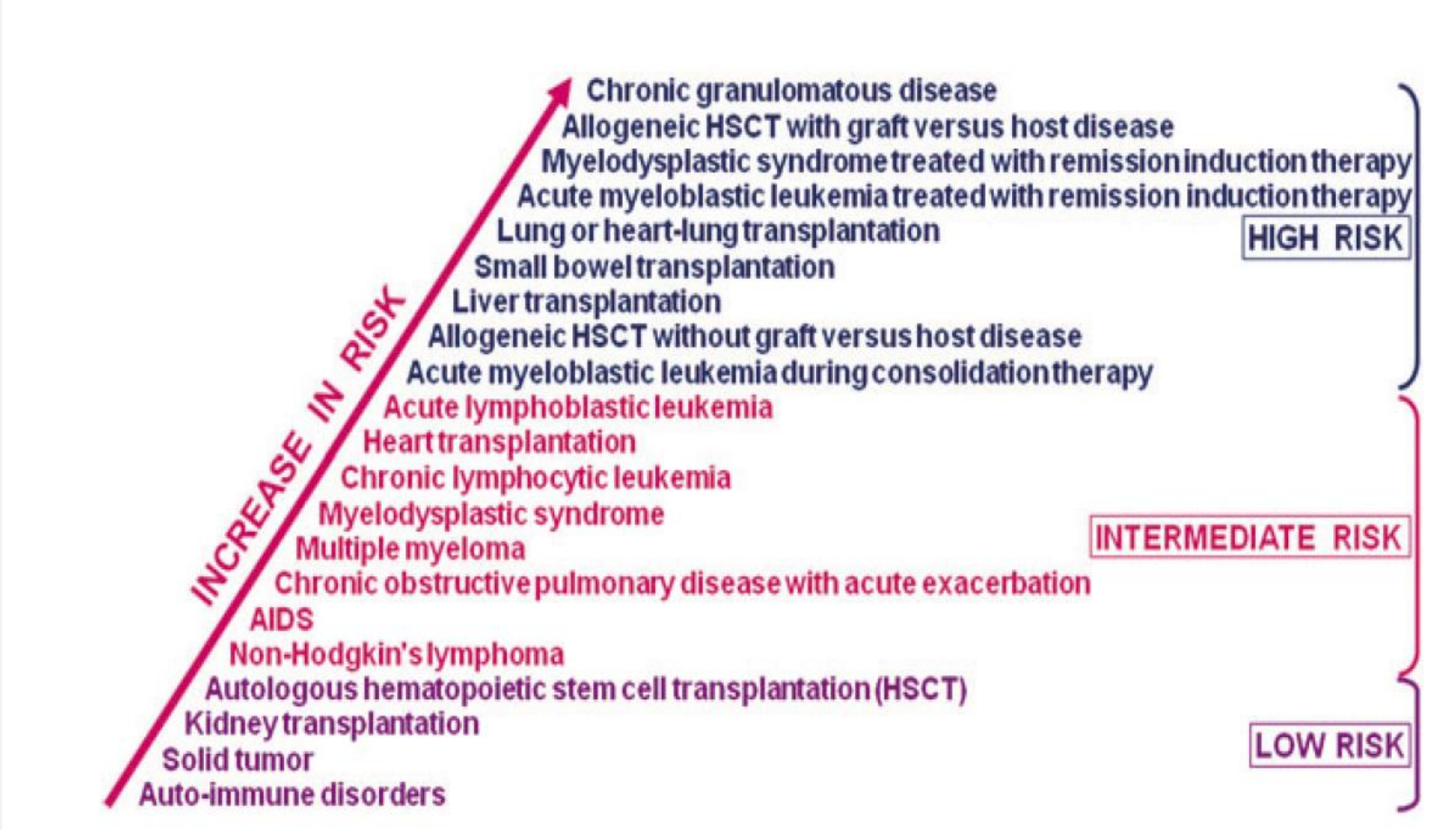
3 criteria:

**Probable IA**

2 criteria:

**Possible IMD**

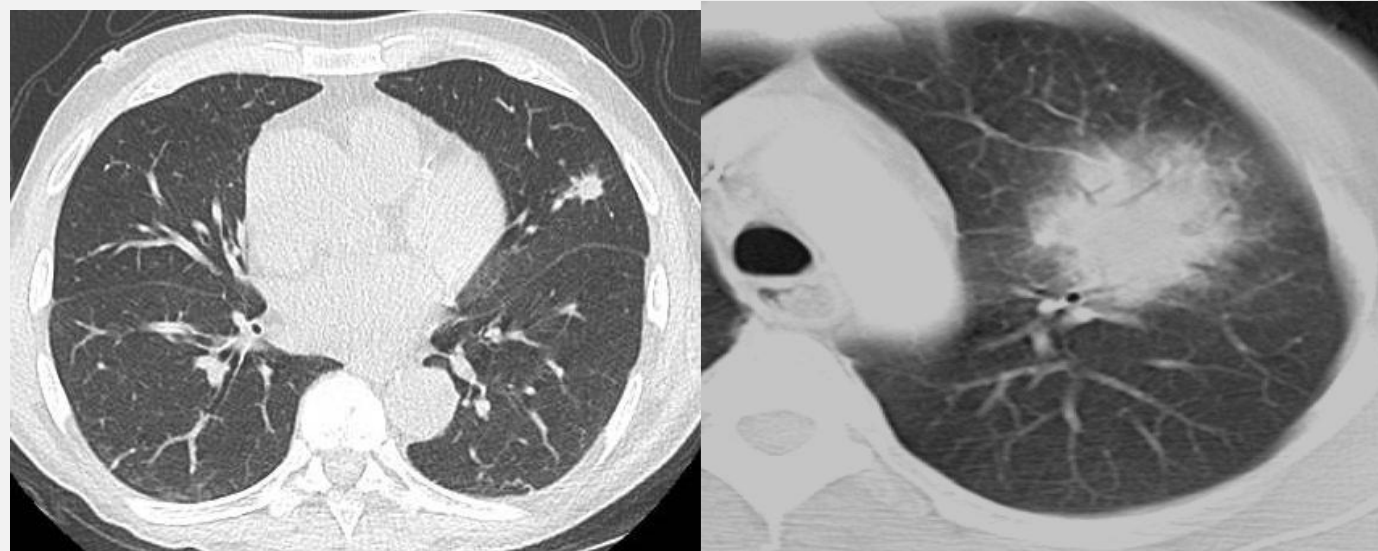
# CRITÈRE D'HOTE



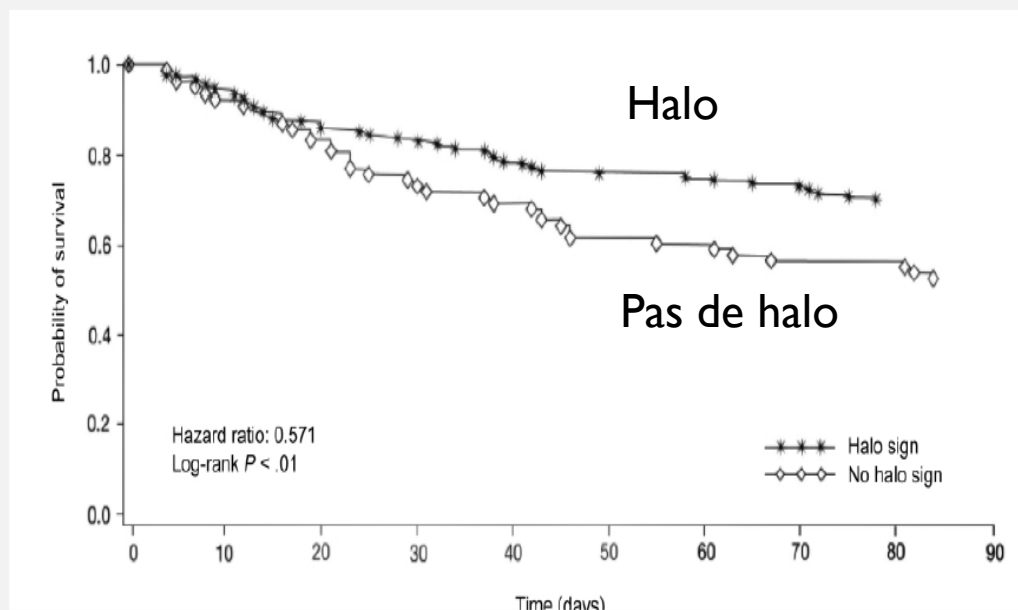
Host factors
Recent history of neutropenia ( $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [ $<500$ neutrophils/ $\text{mm}^3$ ] for $>10$ days) temporally related to the onset of invasive fungal disease
Hematologic malignancy <sup>a</sup>
Receipt of an allogeneic stem cell transplant
Receipt of a solid organ transplant
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of $\geq 0.3$ mg/kg corticosteroids for $\geq 3$ weeks in the past 60 days
Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$ blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days
Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)
Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

# CRITÈRE CLINIQUE

## Nodule +/- signe du halo



Imaging finding	No. (%) of patients (N = 235)
Macronodule ( $\geq 1$ cm in diameter) <sup>a</sup>	222 (94.5)
Halo sign <sup>b</sup>	143 (60.9)
Consolidation <sup>c</sup>	71 (30.2)
Macronodule, infarct shaped	63 (26.8)
Cavitary lesion <sup>d</sup>	48 (20.4)
Air bronchograms	37 (15.7)
Clusters of small nodules (<1 cm in diameter)	25 (10.6)
Pleural effusion	25 (10.6)
Air crescent sign	24 (10.2)
Nonspecific ground-glass opacification	21 (8.9)
Consolidation, infarct shaped	18 (7.7)
Small-airway lesions <sup>e</sup>	16 (6.8)
Atelectasis	7 (3.0)
Hilar/mediastinal lesion	4 (1.7)
Pericardial effusion	2 (0.9)



Signe précoce

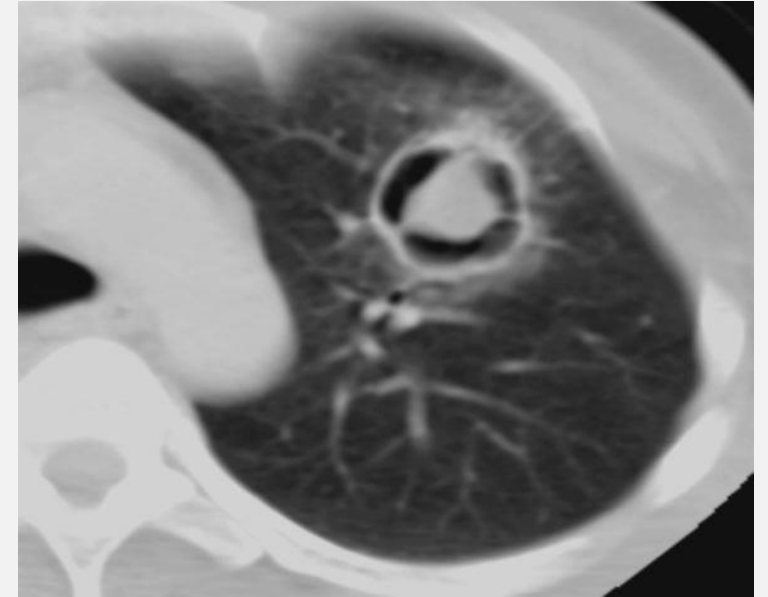
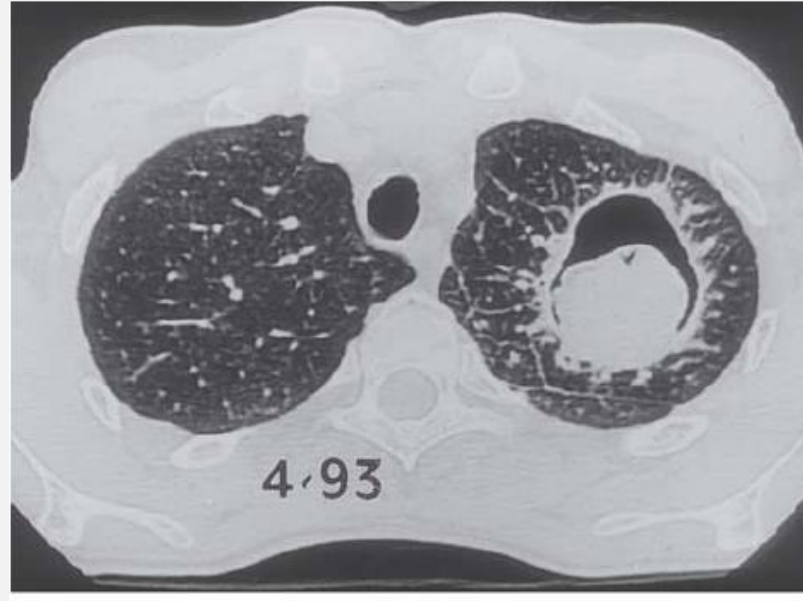
D0 96%  
D3 68%  
D7 22%  
D14 19%

# CRITÈRE CLINIQUE

## Signe du croissant gazeux

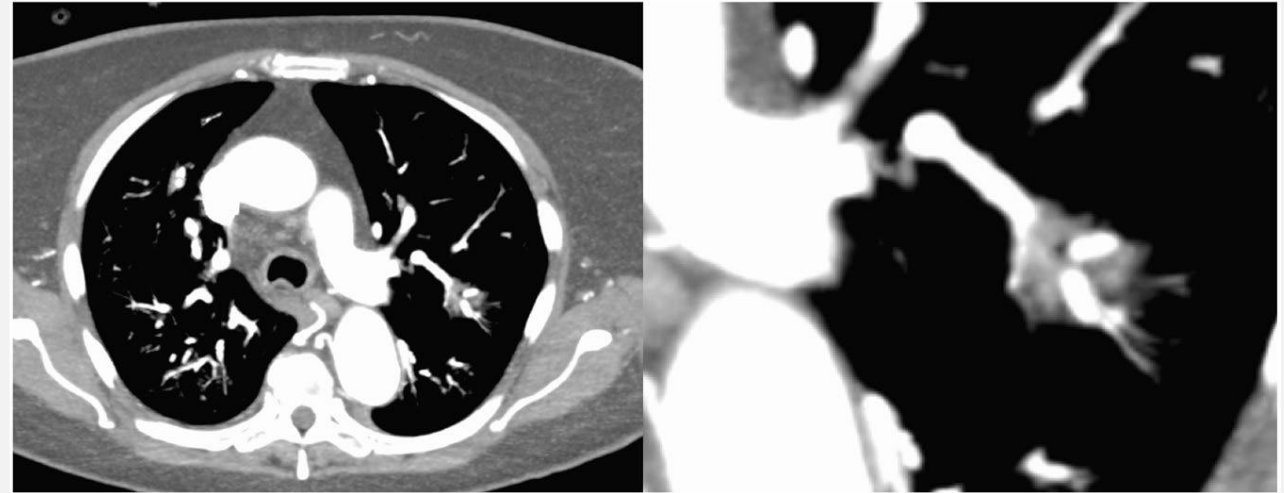
Signe tardif  
Contexte de sortie d'aplasie

D0 0%  
D3 8%  
D7 28%  
D14 63%

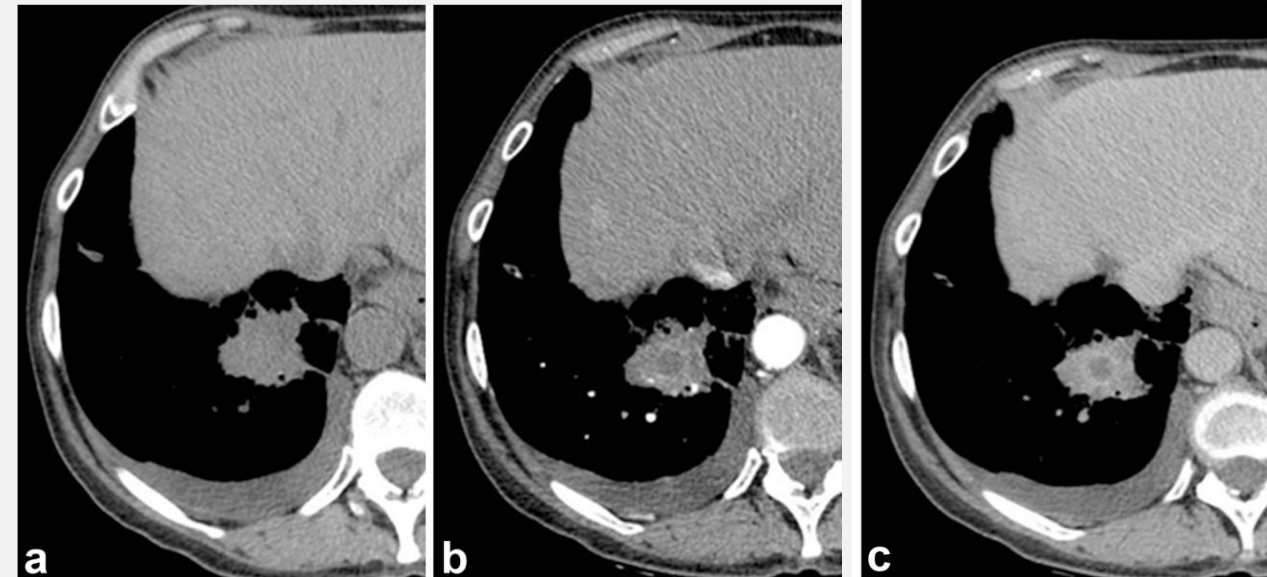


# CRITÈRE CLINIQUE

« signe de l'occlusion »



« signe de l'hypodensité »



Henzler 2017

Sassi 2018

# CRITÈRE MYCOLOGIQUE

## **Ag Galactomannane (sérum, LBA)**

- GM dans le sérum ou le LBA ou le LCR  $\geq 1,0$
- GM sérum  $\geq 0,7$  et GM LBA  $\geq 0,8$

## **PCR Aspergillose :**

- $\geq 2$  PCR consécutives positives dans sérum, plasma ou sang
- PCR LBA positive
- PCR positive sérum, sans ou plasma ET 1 PCR positive dans le LBA

**Examen direct ou culture** d'Aspergillus dans crachat, LBA, brosse, aspiration

- Peu/pas d'intérêt du Béta-D-glucane dans le diagnostic de l'aspergillose invasive

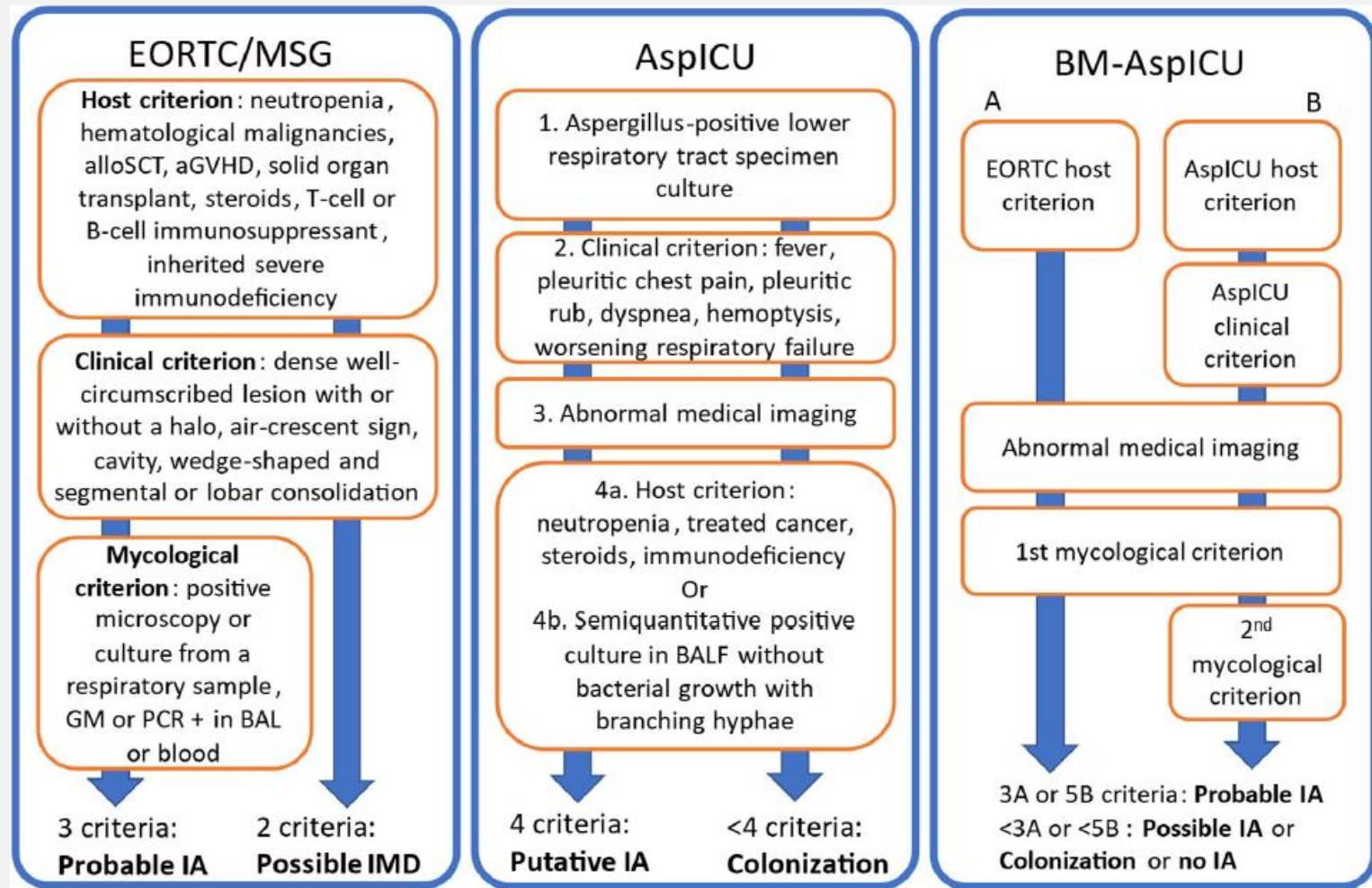
## Sensibilité variable du GM sang

Méta analyse de 27 études entre 1996 et 2005

Population	Sensibilité	Spécificité
Onco hemato adulte	70%	92%
Allogreffe adulte	82%	86%
Onco hemato et Allo enfant	89%	85%
Transplantation organe	22%	84%

Pfeiffer C et coll. CID 2006

# APPLICABLE EN RÉA?



# ASPERGILLOSE BRONCHOINVASIVE: IAPA

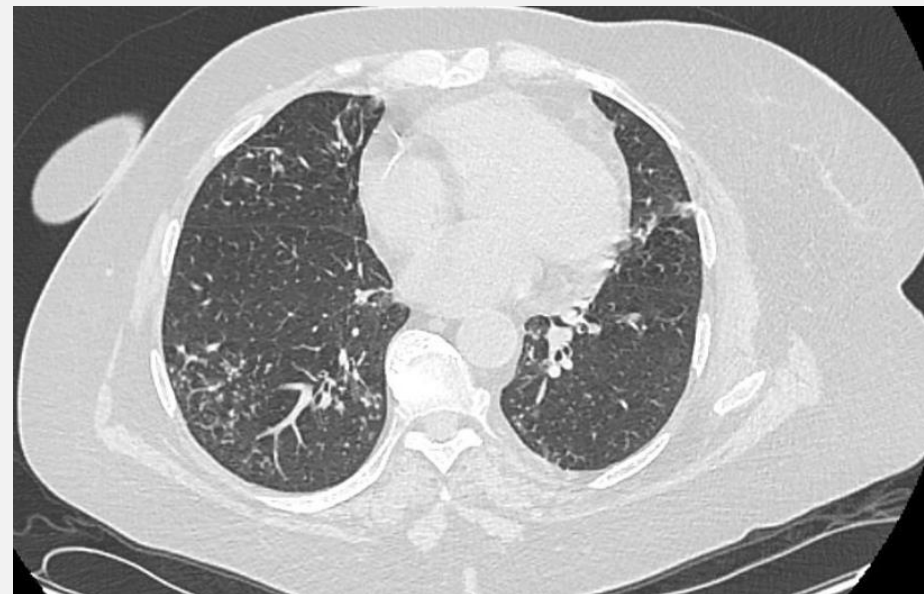
## Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study

*Alexander F A D Schauwvlieghe\*, Bart J A Rijnders\*, Nele Philips, Rosanne Verwijs, Lore Vanderbeke, Carla Van Tienen, Katrien Lagrou, Paul E Verweij, Frank L Van de Veerdonk, Diederik Gommers, Peter Spronk, Dennis C J J Bergmans, Astrid Hoedemaekers, Eleni-Rosalina Andrinopoulou, Charlotte H S B van den Berg, Nicole P Juffermans, Casper J Hodiamont, Alieke G Vonk, Pieter Depuydt, Jerina Boelens, Joost Wauters, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis study group*

432 sujets hospitalisés en réanimation pour une grippe (2009-2016)  
83/432 (18%) avec un diagnostic d'IAPA

Délai médian de survenue : 3 jours

Mortalité à 3 mois: 51% pour ceux avec IAPA vs. 28% sans



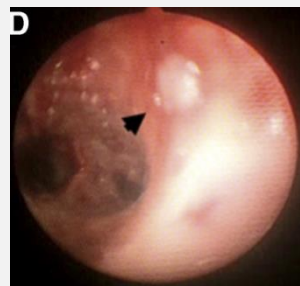
### Incidence variable selon les pays

Canada : 7%

Fr : 2%

Be/Ne : 18-23%

### Cas particulier des formes trachéobronchiques



# ASPERGILLOSE BRONCHOINVASIVE: CAPA

## Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study

*Jean-Pierre Gangneux\*, Eric Dannaoui\*, Arnaud Fekkar, Charles-Edouard Luyt, Françoise Botterel, Nicolas De Prost, Jean-Marc Tadié, Florian Reizine, Sandrine Houzé, Jean-François Timsit, Xavier Iriart, Béatrice Riu-Poulenc, Boualem Sendid, Saad Nseir, Florence Persat, Florent Wallet, Patrice Le Pape, Emmanuel Canet, Ana Novara, Melek Manai, Estelle Cateau, Arnaud WThille, Sophie Brun, Yves Cohen, Alexandre Alanio, Bruno Mégarbane, Muriel Cornet, Nicolas Terzi, Lionel Lamhaut, Estelle Sabourin, Guillaume Desoubeaux, Stephan Ehrmann, Christophe Hennequin, Guillaume Voiriot, Gilles Nevez, Cécile Aubron, Valérie Letscher-Bru, Ferhat Meziani, Marion Blaize, Julien Mayaux, Antoine Monsel, Frédérique Boquel, Florence Robert-Gangneux, Yves Le Tulzo, Philippe Seguin, Hélène Guegan, Brice Autier, Matthieu Lesouhaitier, Romain Pelletier, Sorya Belaz, Christine Bonnal, Antoine Berry, Jordan Leroy, Nadine François, Jean-Christophe Richard, Sylvie Paulus, Laurent Argaud, Damien Dupont, Jean Menotti, Florent Morio, Marie Soulié, Carole Schwebel, Cécile Garnaud, Juliette Guitard, Solène Le Gal, Dorothée Quinio, Jeff Morcet, Bruno Laviolle, Jean-Ralph Zahar\*, Marie-Elisabeth Bougnoux\**

509 sujets hospitalisés en réanimation pour COVID (1<sup>ère</sup> vague)

128/509 (25%) ont eu  $\geq 1$  épisodes d'IFI

Délai médian de survenue : 8 jours

Mortalité en réa: 61.8% pour ceux avec CAPA vs. 32% sans

FdR CAPA :

-l'âge >62 ans

-dexaméthasone et anti IL-6

-durée >14j de VM

FdR mortalité:

-l'âge > 62 ans

-greffe d'organe solide

-CAPA

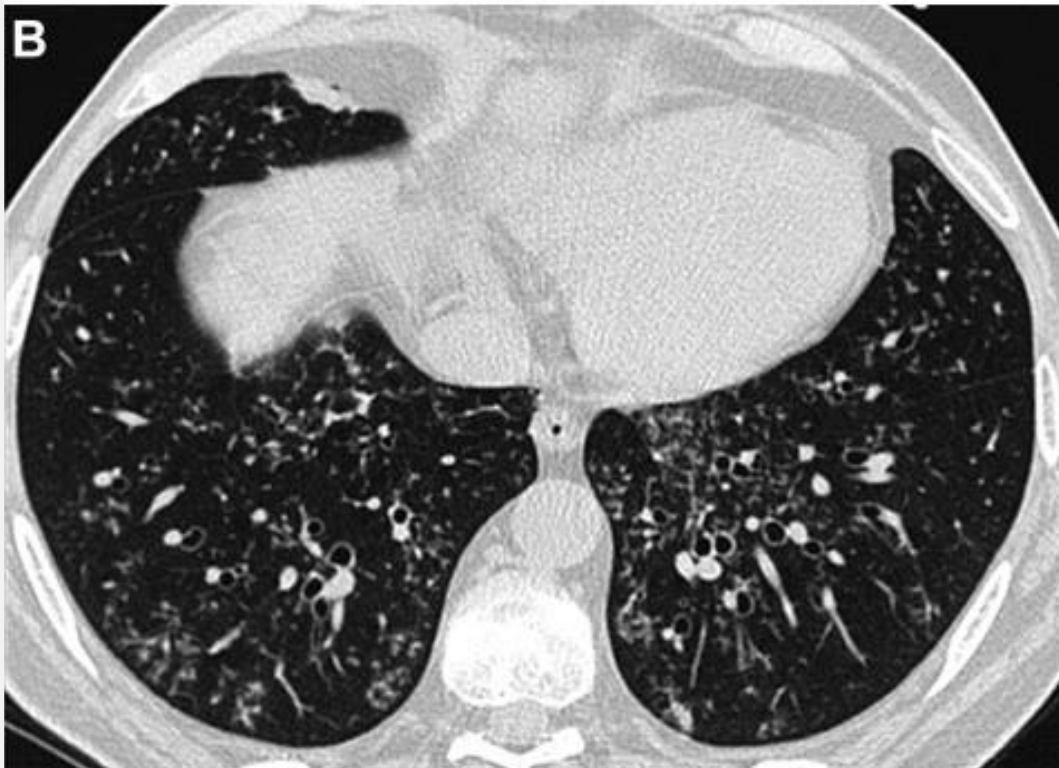
## Vraie incidence de la CAPA?

-5-30% en réanimation selon les études..

-définitions non validées

-évolution des thérapeutiques et des modalités de prise en charge en réa au cours des vagues successives

# ASPERGILLOSE BRONCHOINVASIVE: ALLO-HSCT



Complication précoce de l'allogreffe

**Table 3. Association between lung CT scan pattern and leukocyte count**

	Leukocyte count < 100/mm <sup>3</sup> (n = 27)	Leukocyte count > 100/mm <sup>3</sup> (n = 28)	<i>P</i>
Angioinvasive disease* (n = 140)	13	1	.001
At least 1 airway-invasive sign (n = 22)	4	18	.001
Airway-invasive disease† (n = 15)	2	13	.005

# ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE

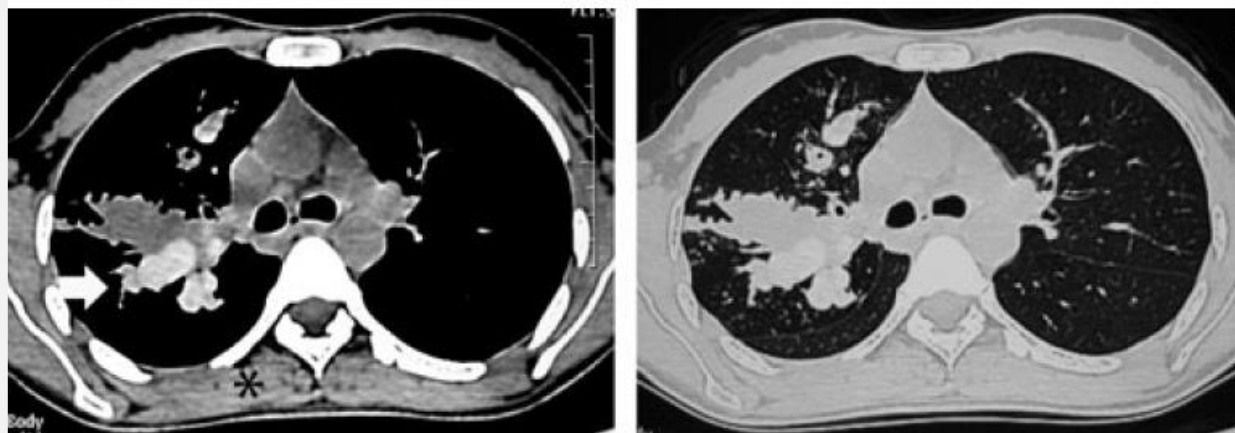
Critères obligatoires :

- Présence d'une hypersensibilité immédiate au test cutané aspergillaire ou IgE sp aspergillaires  $> 0,35$  kUA/l
- IgE totales  $> 1\ 000$  UI/ml

Autres critères (au moins 2 des 3):

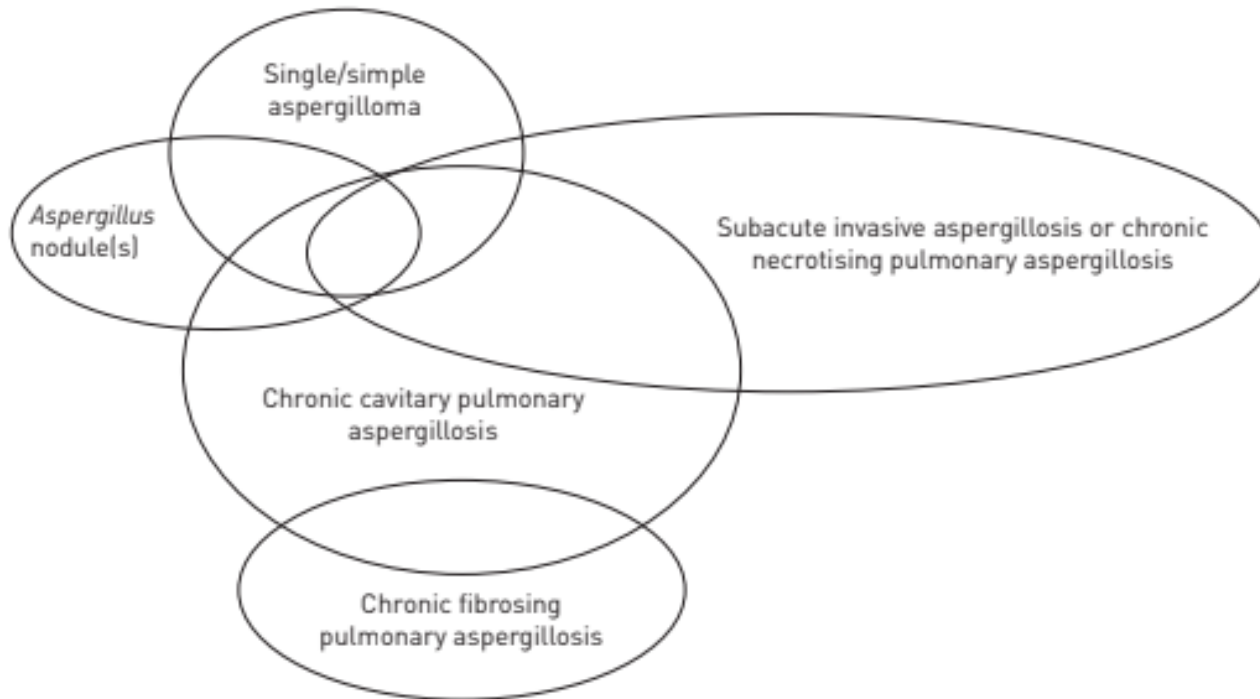
- Présence d'anticorps précipitants ou d'IgG positifs envers *Aspergillus fumigatus*
- Infiltrats radiologiques liés à une ABPA (transitoires/persistants/dilatations bronchiques)
- Hyperéosinophilie  $> 500$  éléments/mm<sup>3</sup> en l'absence de corticothérapie en cours ou préalable

Bronchectasie + impaction mucoïde



# ASPERGILLOSES CHRONIQUES

Plusieurs formes chroniques +/- complexes et chevauchées



Pathologies pulmonaires pré-existantes  
Immunodépressions modérées

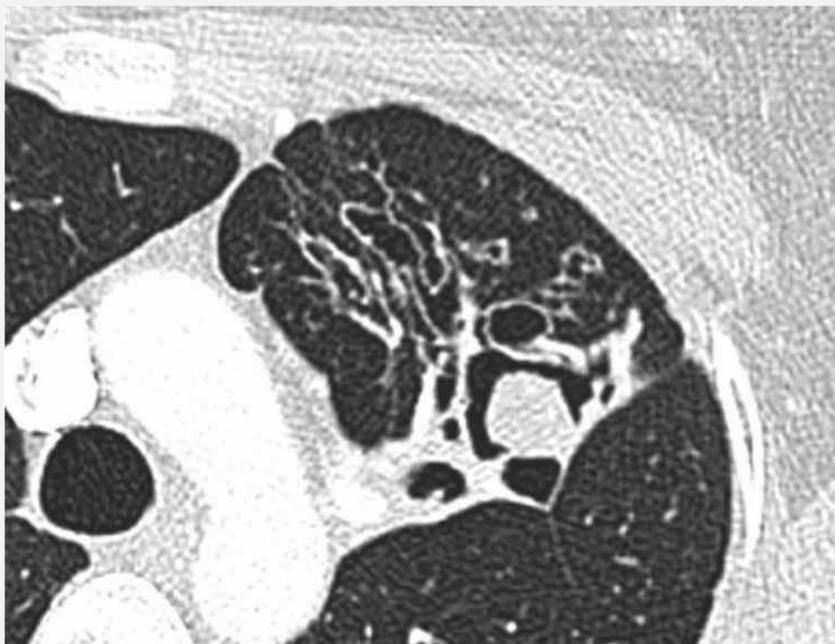
Mauvaise sensibilité du galactomannane  
et de la PCR

Sérologie +++

Prélèvements mycologiques +++

# ASPERGILLOSES CHRONIQUES

## Aspergillome



Aspect caractéristique + sérologie  
Aspergillus positive suffit au diagnostic

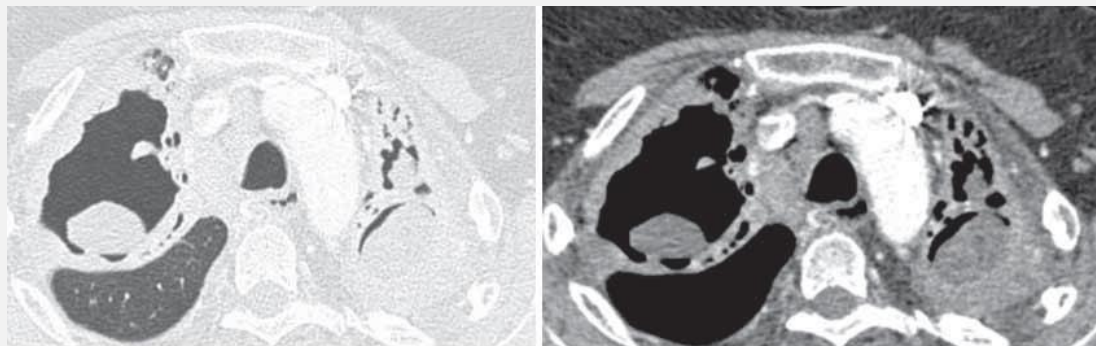
## Nodule



≠ API:  
Evolution chronique  
Pas de cavitation  
Pas d'angioinvasion

# ASPERGILLOSES CHRONIQUES

## Aspergillose cavitaire chronique



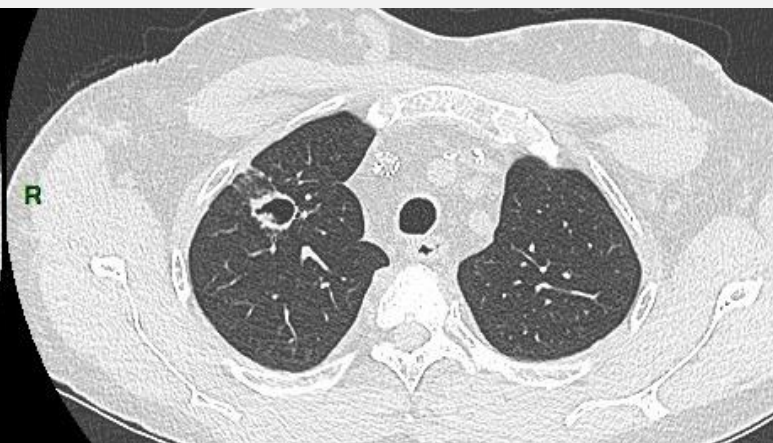
Evolution lente (plusieurs mois) d'une/plus cavités +/- aspergillomes  
Risque principal: hémoptysie

## Aspergillose semi-invasive

Evolution rapide, AEG



2018



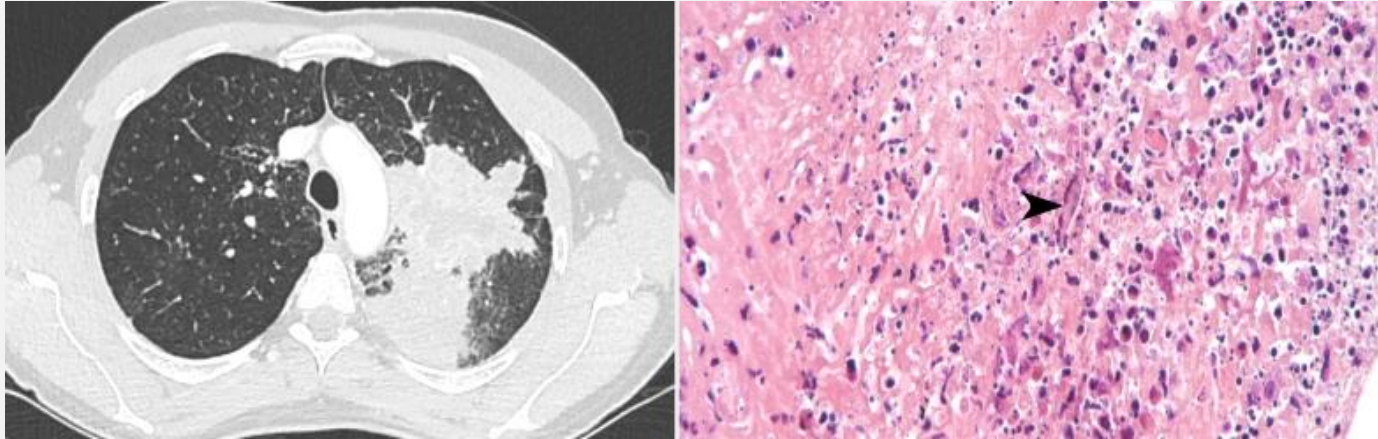
01/2023



02/2023

# FORMES DE CHEVAUCHEMENT / COMPLEXES

Invasive + ABPA sur CGD



Cavitaire chronique + ABPA sur STAT3



Fièvre, AEG, Toux en qq sem  
Ag GM + sang et LBA  
Hyperéosinophilie  
IgE totaux et spécifiques élevés

QUESTIONS?