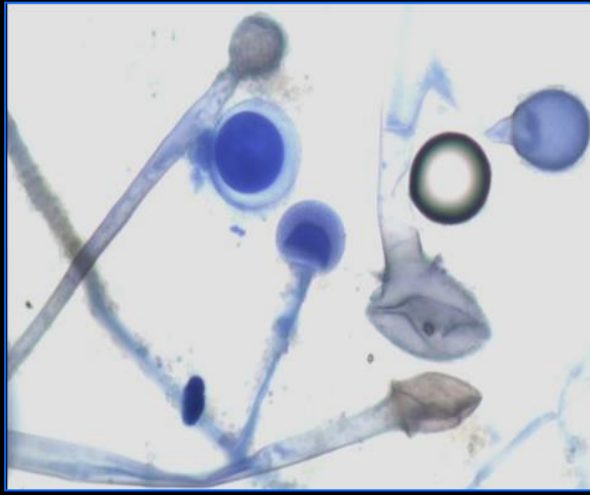
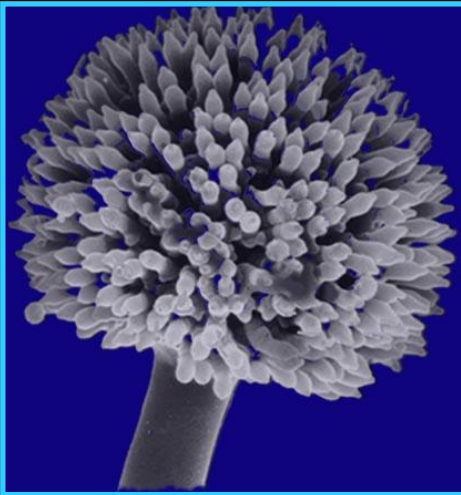


Patient d'hématologie et si c'est une mycose invasive?



MP Revel
Hôpital COCHIN, Paris

Les mycoses invasives affectent les patients très immunodéprimés, en particulier:

– Les patients avec **hémopathies**

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie de leucose aigue
- LMC: formes avec granulocytopenie

– Les patients transplantés, en particulier les **transplantés pulmonaires.**

Les mycoses invasives sont dues à:

- **Aspergillus fumigatus, aérocontaminant ubiquitaire**
 - Inhalation distale dans l'arbre bronchique du fait de la petite taille des spores
- **Mais aussi à d'autres champignons**
 - **Mucormycose**

Nécessité d'une **identification microbiologique** car les manifestations radiologiques des formes angioinvasives se recoupent

A. fumigatus est un champignon saprophyte et ubiquitaire

La concentration des spores dans l'air augmente en cas de travaux (*terrassement, réfection de peinture*) et doit être surveillée lors de travaux en milieu hospitalier.



Les laboratoires de mycologie et les services d'hématologie sont équipés de hottes et flux laminaires pour éviter la contamination.

Le développement de *A. fumigatus* est favorisé par certains contextes:

- Chaleur, humidité, présence de matière organique (moquette, feuilles mortes..)

Il existe d'autres sources de contamination auxquelles on pense moins: les épices (poivre) et la marijuana, riches en spores de *fumigatus*,

A déconseiller chez les patients fragiles!



Quels prélèvements effectuer?

- Crachats
 - Examen direct +++: présence de filaments
 - Mise en culture: le résultat est différé
- Lavage broncho alvéolaire, (LBA)
- Recherche d'antigène (LBA) Mise en culture
- Prélèvements sanguins
 - Le patient immunodéprimé a une incapacité à produire des anticorps: on fait une **recherche d'antigénémie** qui traduit une atteinte invasive:
 - Galactomananne: Elisa, test au latex
 - Positif avant les signes cliniques, radiologiques et plus précoce que les cultures mycologiques.
 - La sensibilité et la spécificité sont de 92 et 96%.
 - PCR: les valeurs prédictives négative et positive sont 100% et 15%.



L'identification de *A. Fumigatus* repose sur des critères morphologiques

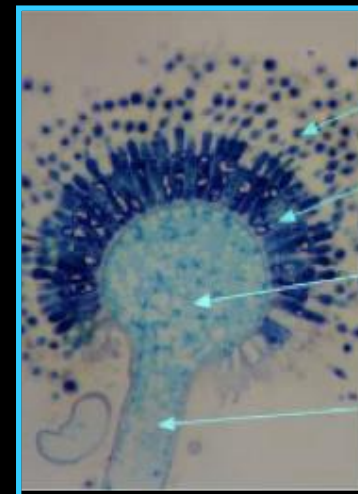
- Spores de couleur verdâtre: apparaissant sur la mise en culture après quelques jours.
- Filaments septés, se ramifiant en formant des angles à 45°.
- Aspect en microscopie optique ou électronique des têtes aspergillaires:

il s'agit de l'organe de fructification, émettant les spores (= conidies) et porté par le filament conidiophore (qui porte les conidies). Pour *fumigatus*, il existe une seule rangée de phialides directement portées par la vésicule.

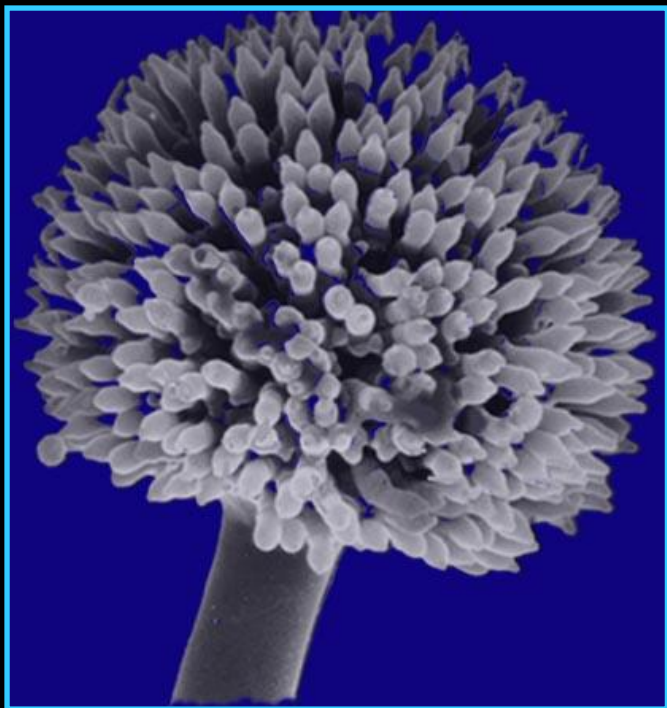
Culture de 8 j d'*A. Fumigatus*



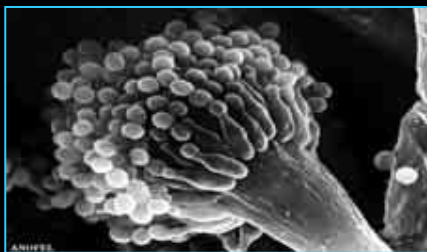
Examen direct de crachats chez un patient ayant une ABPA



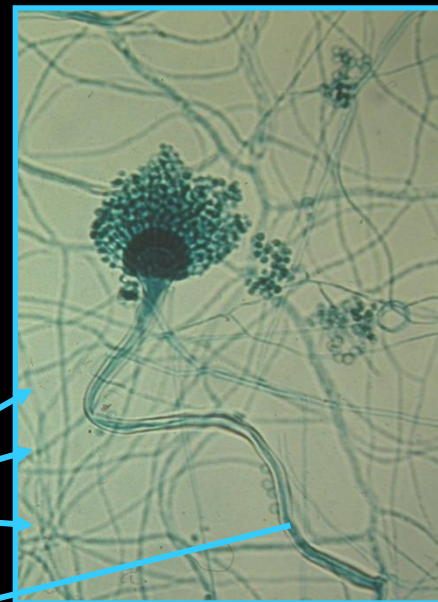
conidies
phialides
vésicule
conidiophore



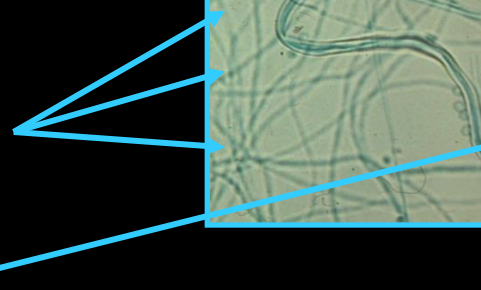
Tête conidienne (300 μ) en microscopie électronique, avec à sa surface les conidies (spores) qui mesurent de 2 à 3 μ



Tête conidienne en microscopie optique, avec une rangée de phialides sur laquelle se projettent les spores, qui se dispersent en périphérie



Filaments



Filament conidiophore, résultant de « l'union » de deux filaments

ASPERGILLOSES INVASIVES

- Formes bronchoinvasives

- Formes angioinvasives

- Trachéo bronchite aigue

- Forme disséminée

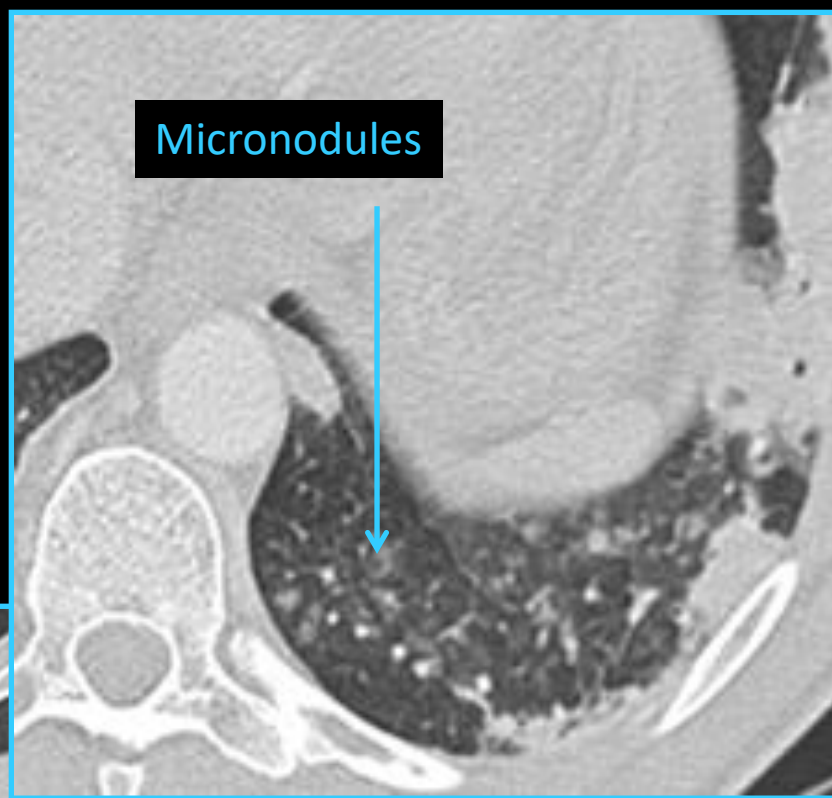
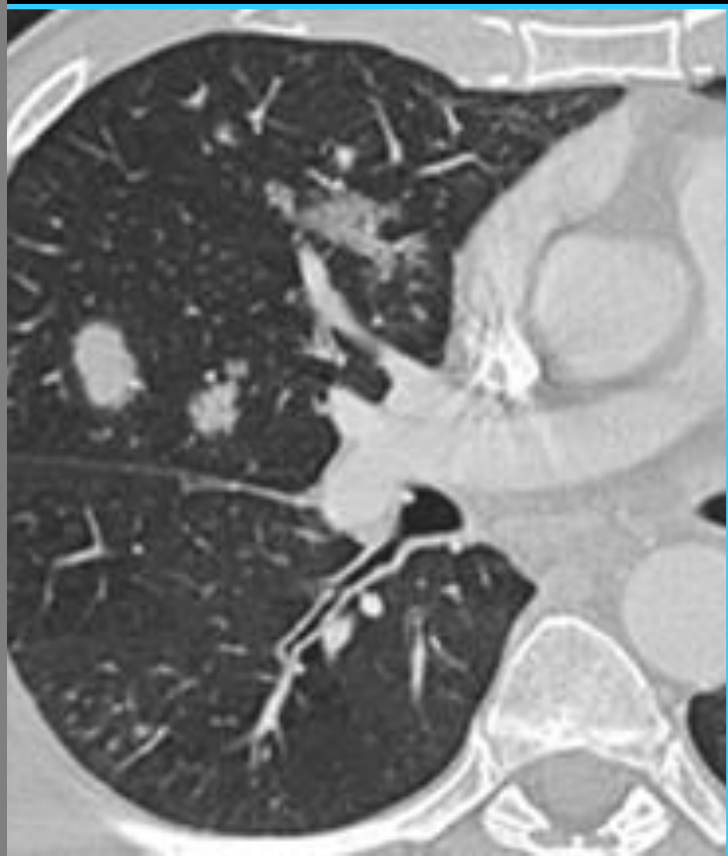
Forme broncho invasive

L'aspergillose broncho invasive, aussi appelée **broncho-pneumonie aiguë aspergillaire**.

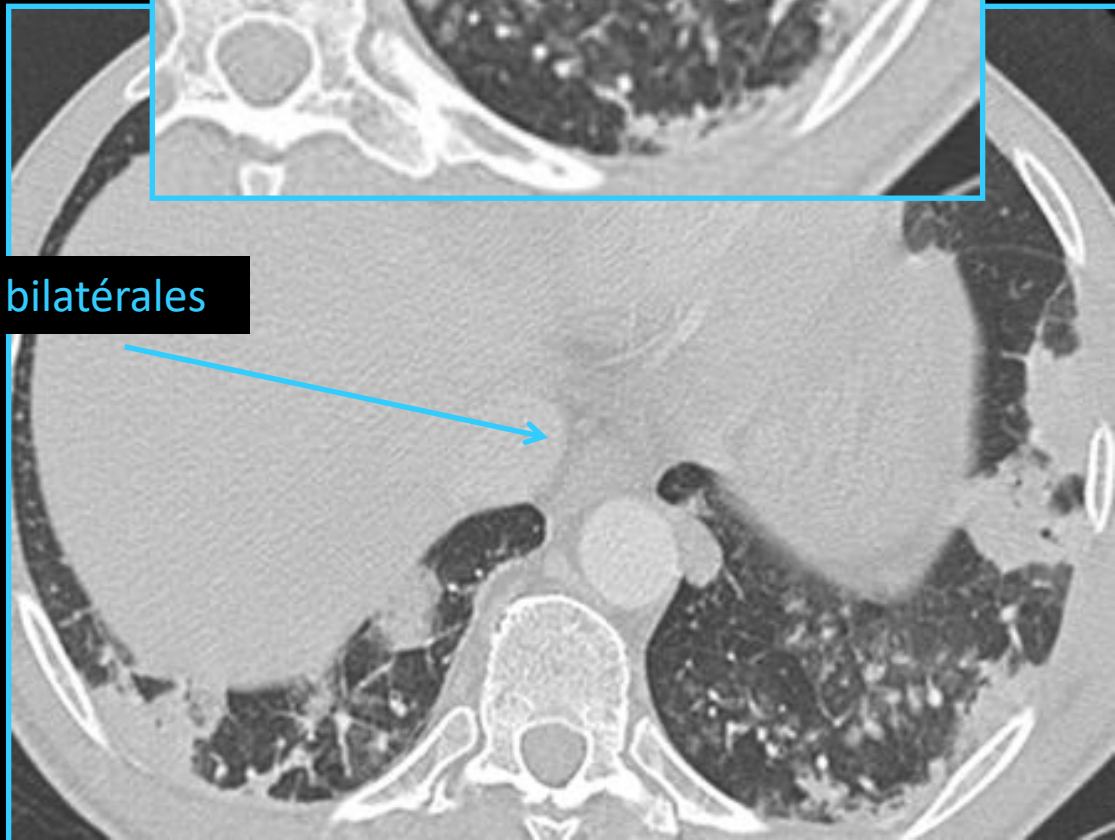
- Correspond à environ 15-30% des aspergilloses invasives.
- L'aspect est similaire à celui des broncho-pneumonies bactériennes
- On retrouve une infiltration des parois bronchiques et du parenchyme adjacent.

- La radiographie de thorax montre des plages de condensations disséminées, uni ou bilatérales.
- L'examen TDM permet d'identifier les signes de bronchiolite: nodules centrolobulaires associés à des opacités linéaires branchées

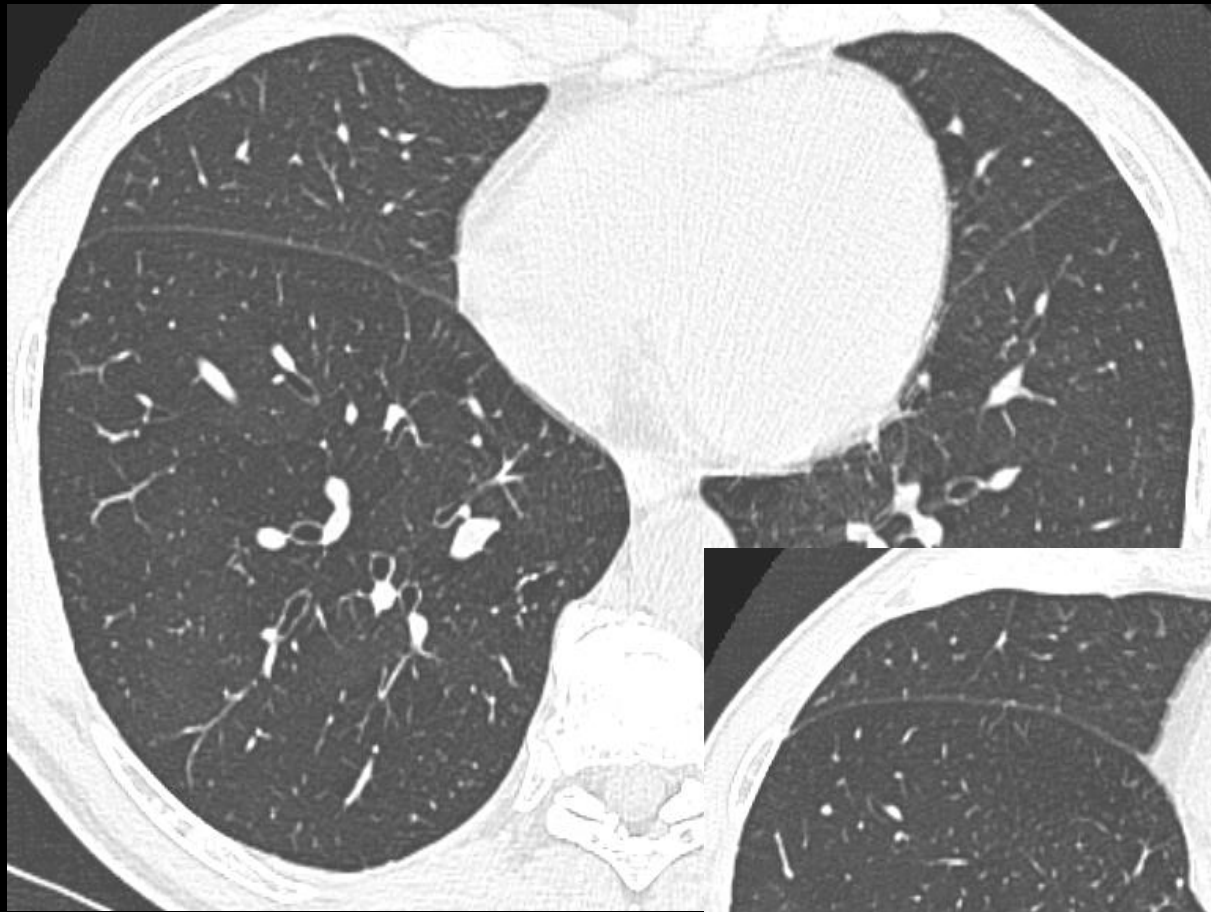
FORME BRONCO-INVASIVE



Condensations bilatérales



Patient de 60 ans
Allogreffe de moelle pour leucose
aigue
Syndrome fébrile



Evolution favorable après traitement



Forme angio invasive

La forme angio invasive se traduit par :

- Des **nodules avec signe du halo** (verre dépoli périphérique, traduisant une hémorragie alvéolaire prélésionnelle).
- Des plages de **condensation focale** sous pleurales, analogues aux images d'infarctus d'origine embolique crurorique.
- Une **excavation rapide** des nodules et zones de condensation, dans 4 à 16% des cas.

La cavitation rapide accompagne souvent la guérison d'un état neutropénique

Elle est due à la nécrose de coagulation du parenchyme, secondaire à l'infiltration des petits vaisseaux par des filaments mycéliens

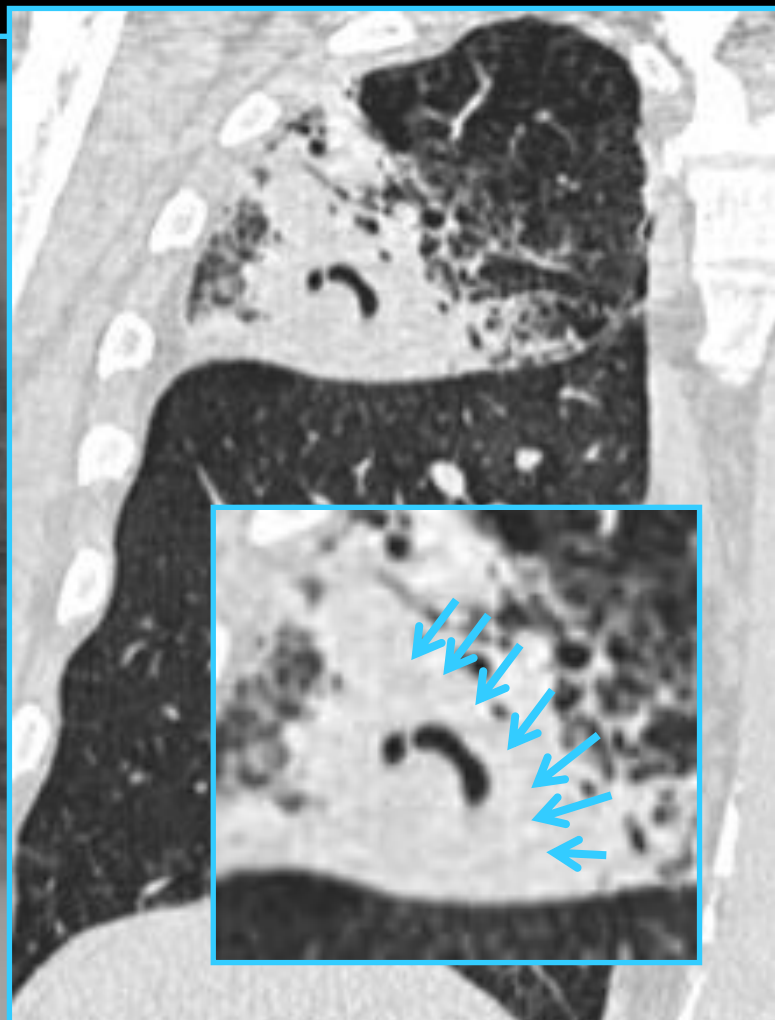
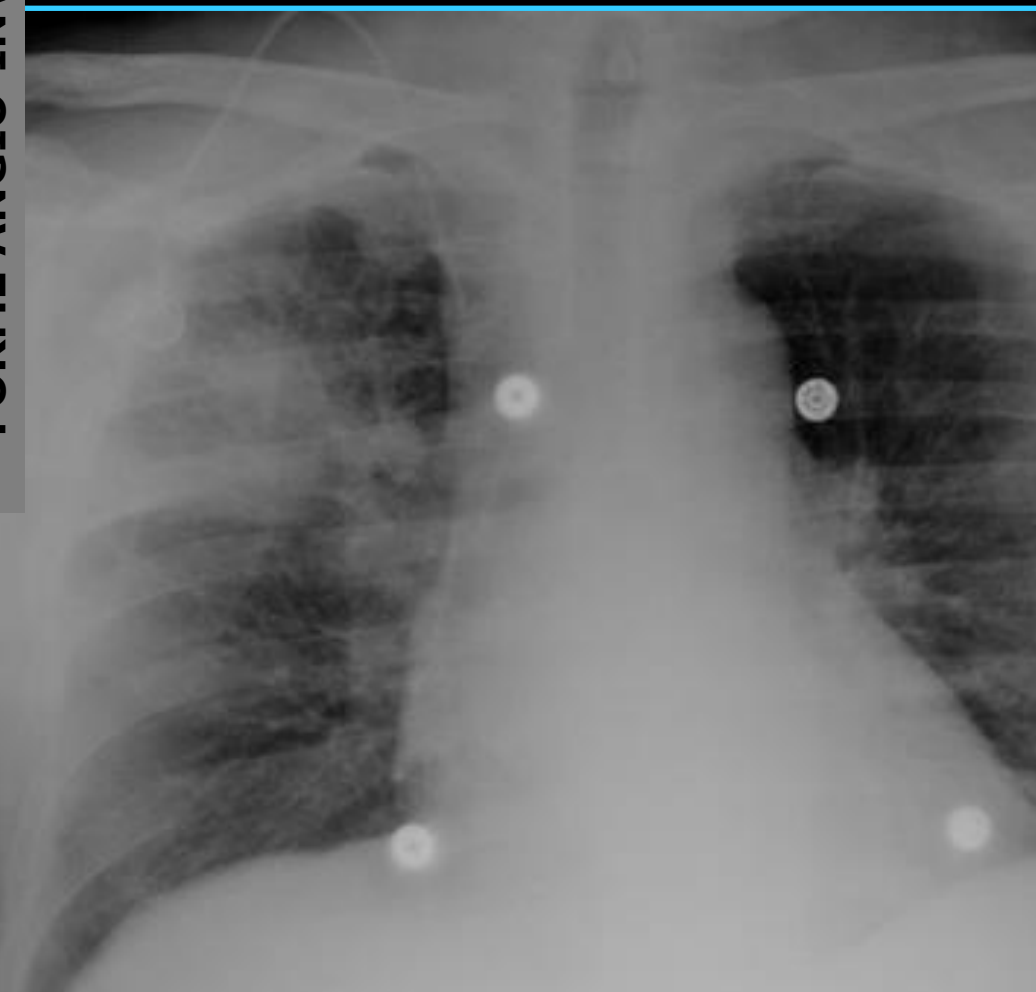
Elle aboutit à la formation d'un **aspergillome primaire** (séquestre mycotique)

On retrouve:

- Une opacité centrale surmontée d'un croissant aérique.
- Qui se développe en moins de 2 semaines.

Au contraire de l'aspergillome des infections saprophytes, qui se développe au sein d'une cavité pré existante.

L'exploration tomodensitométrique en coupes fines est le gold standard



Condensation du lobe supérieur droit, pour laquelle le scanner démontre un caractère excavé avec un signe du croissant clair gazeux

Cavitation d'une image nodulaire

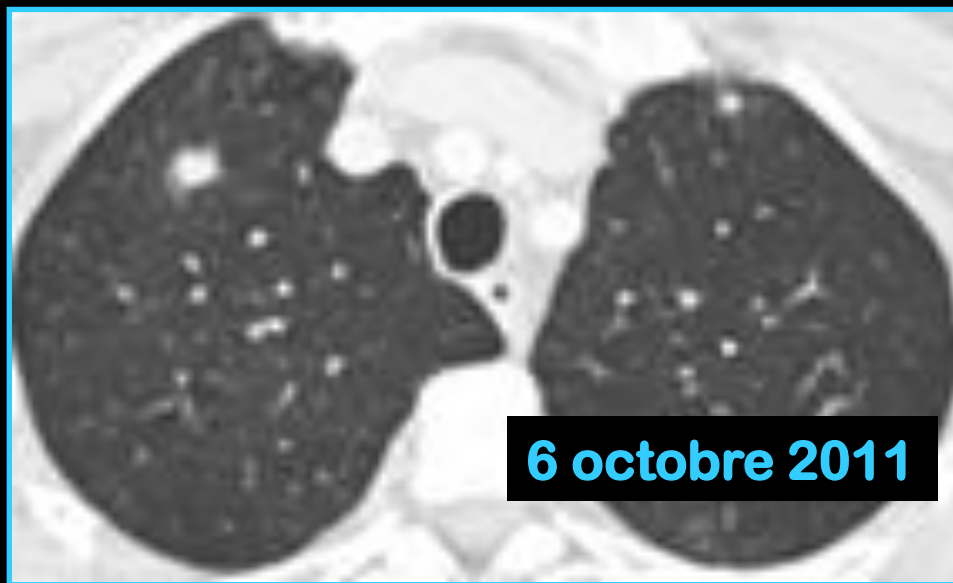
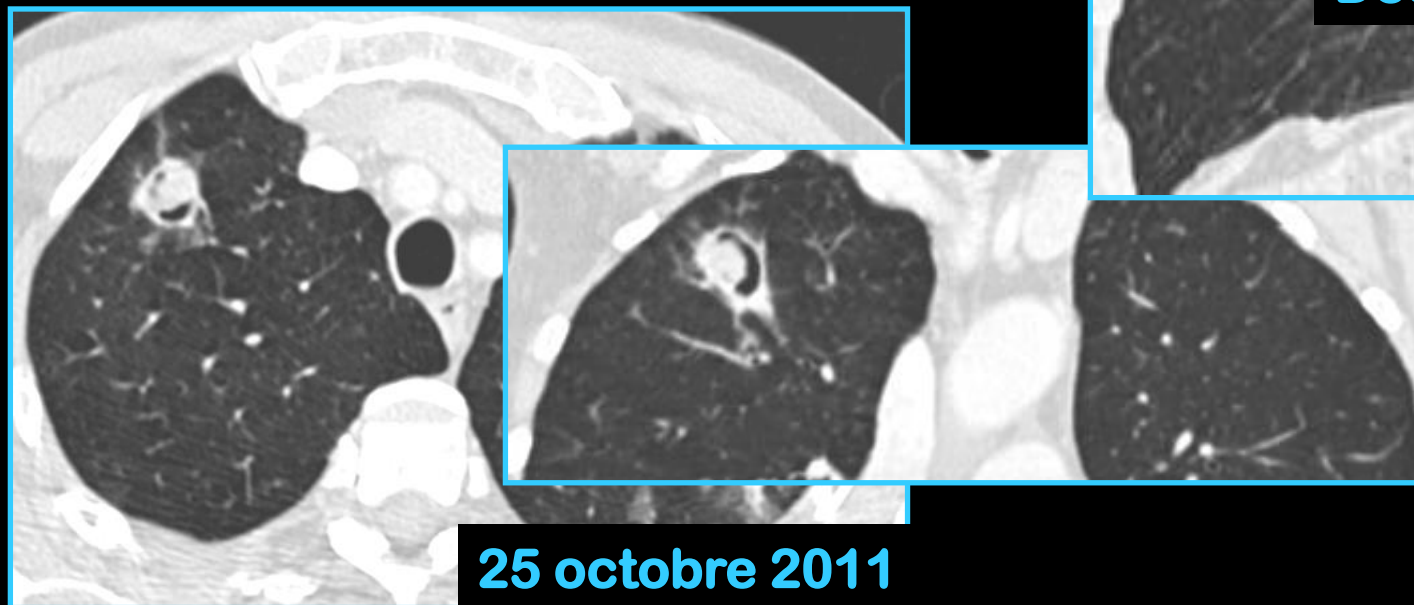
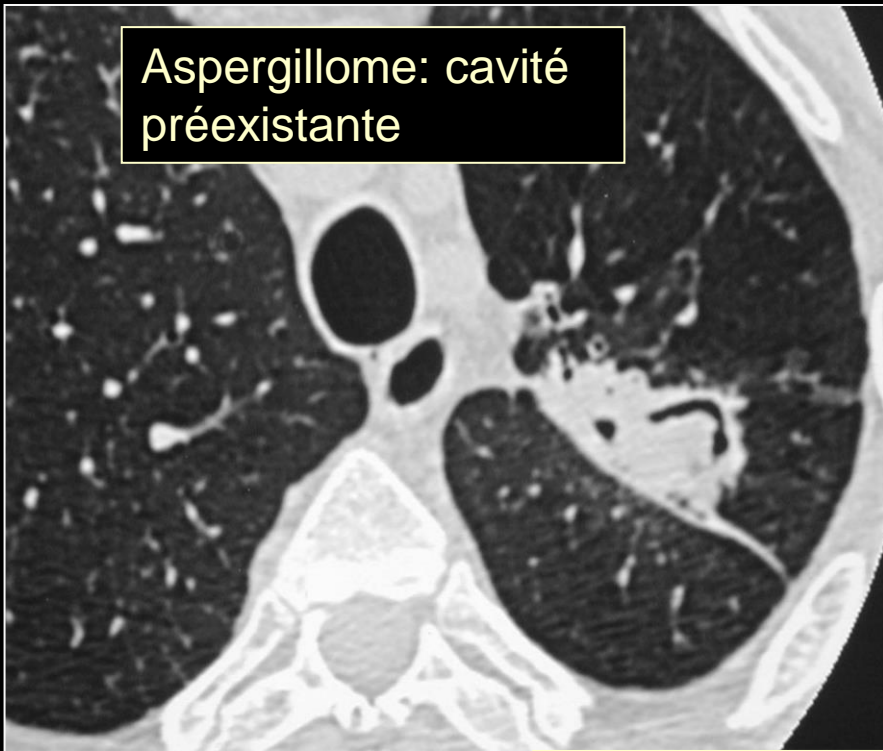


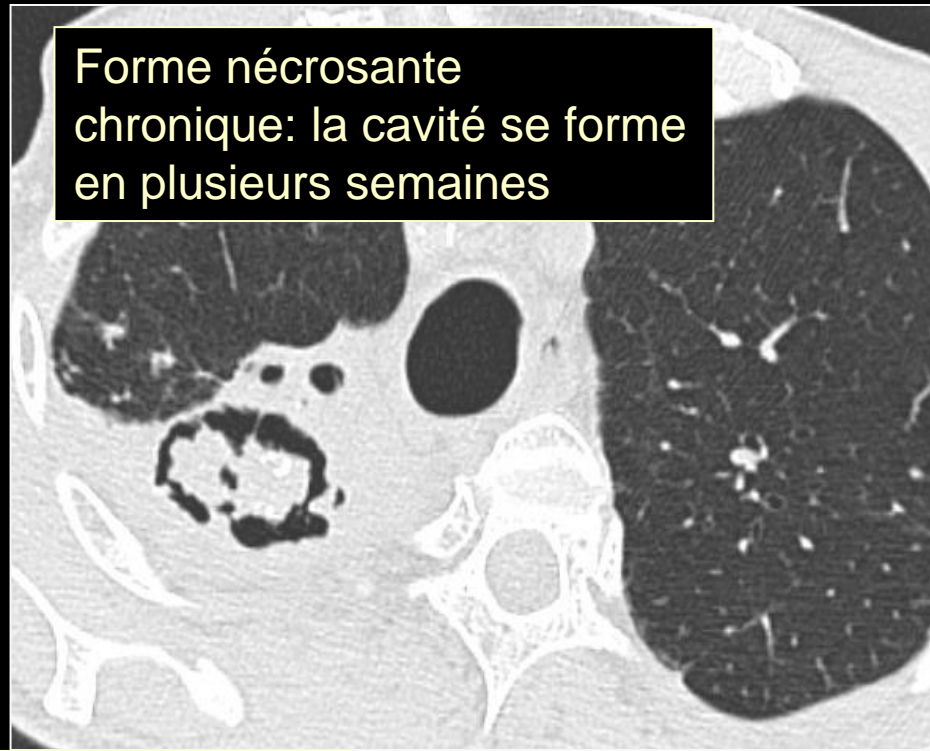
Image stellaire cicatricielle



Aspergillome: cavité préexistante



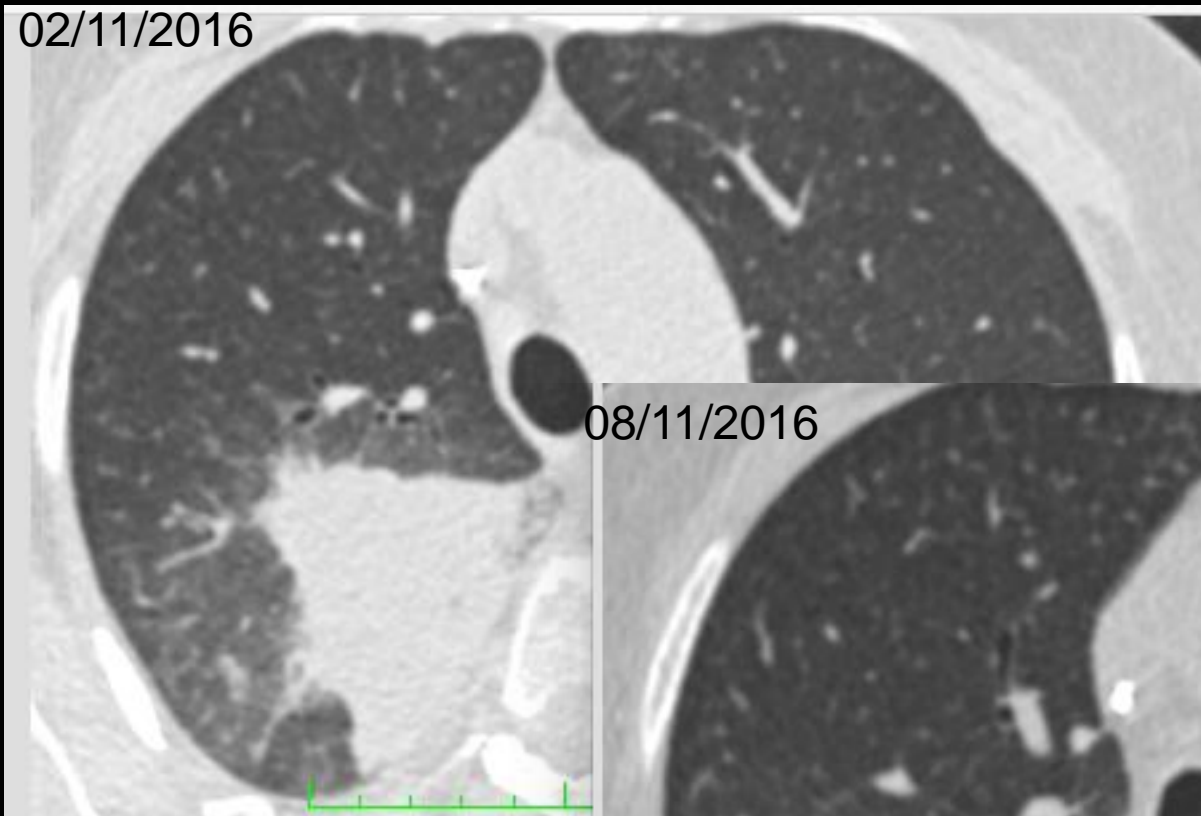
Forme nécrosante chronique: la cavité se forme en plusieurs semaines



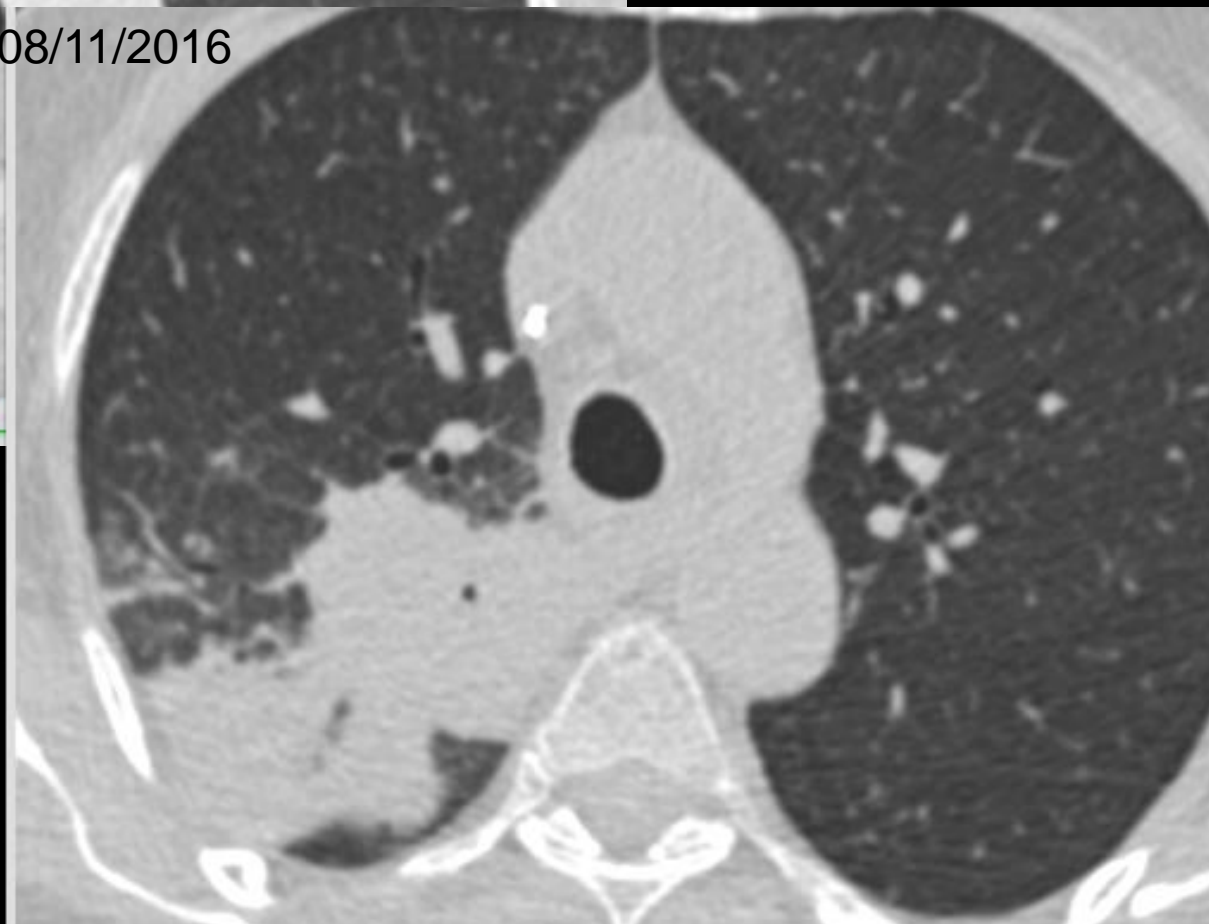
Forme invasive: la cavité se forme en quelques jours



02/11/2016



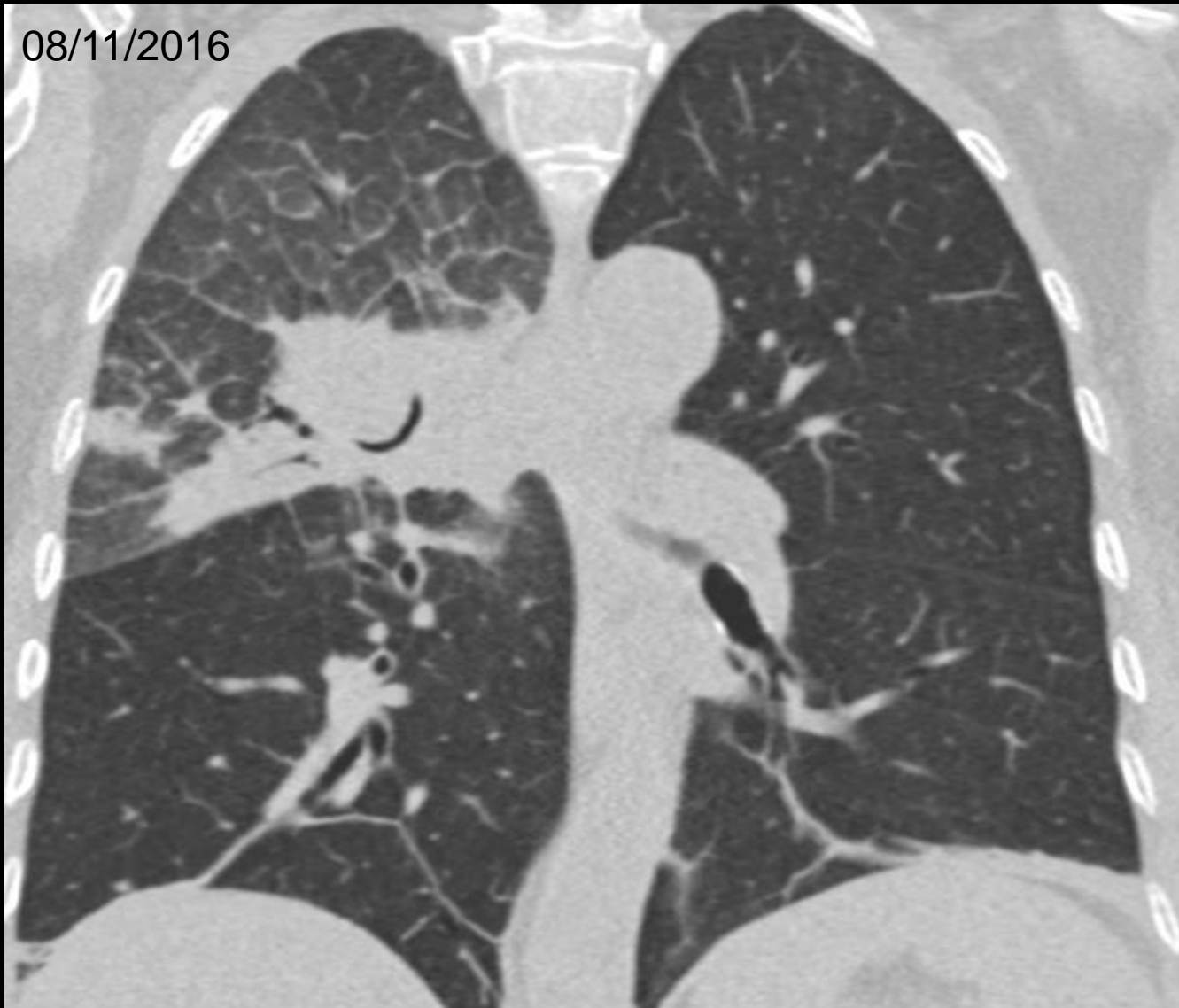
08/11/2016



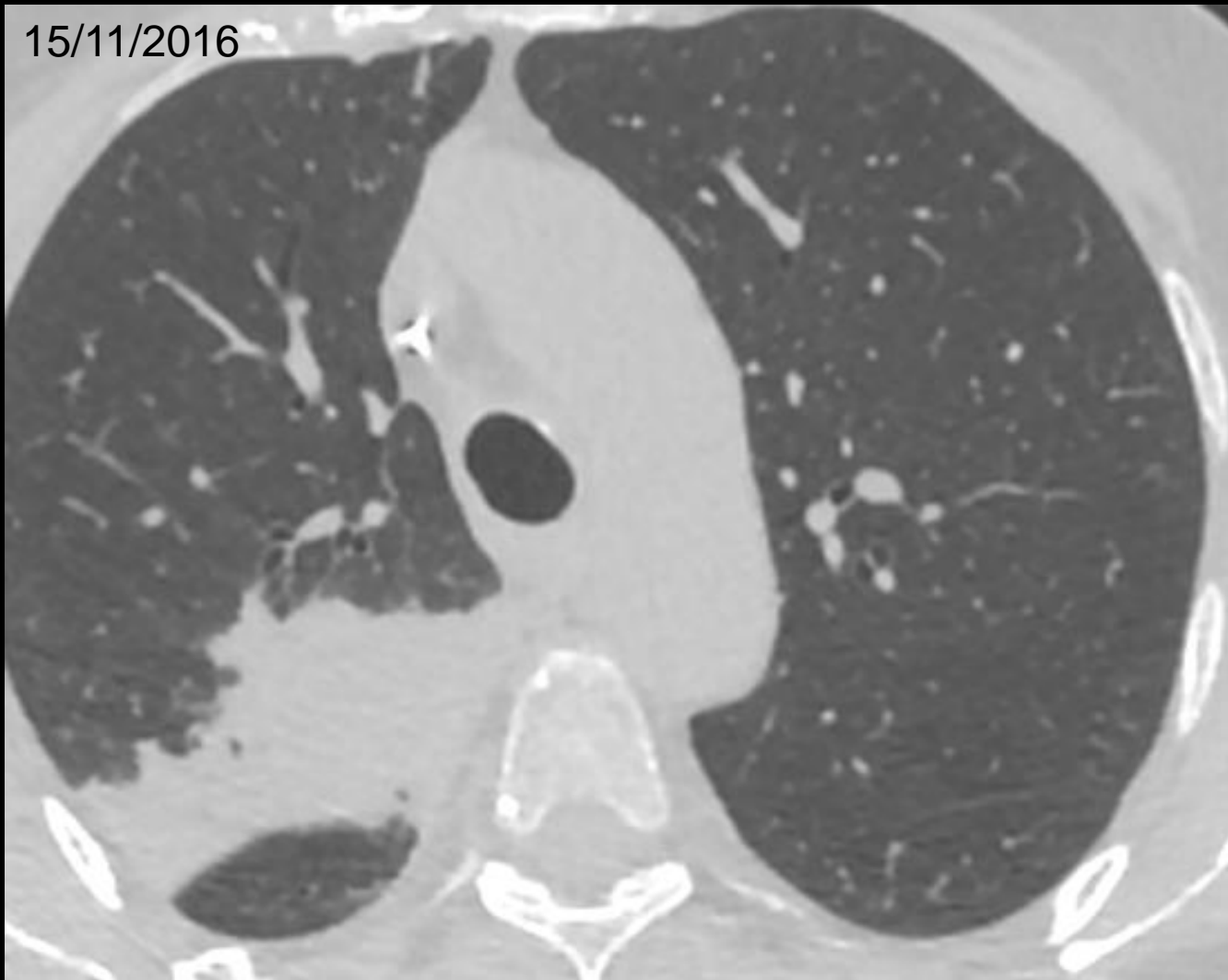
Mme Lucienne B....76
ANS

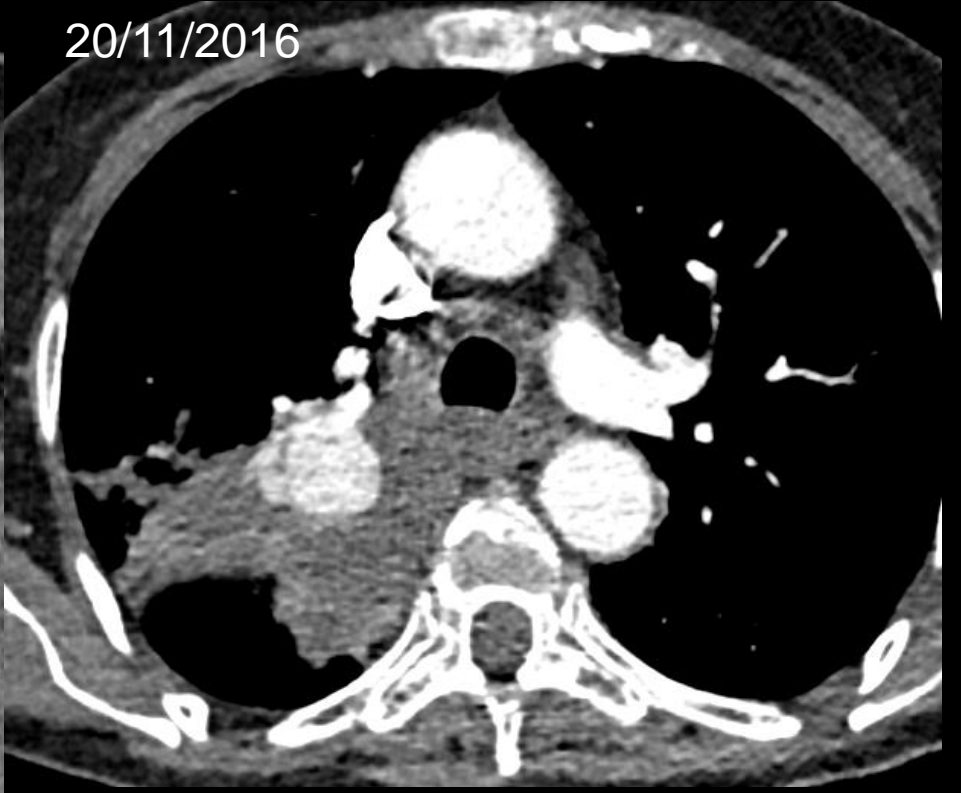
Aplasie du 30/10 au 8/11

08/11/2016

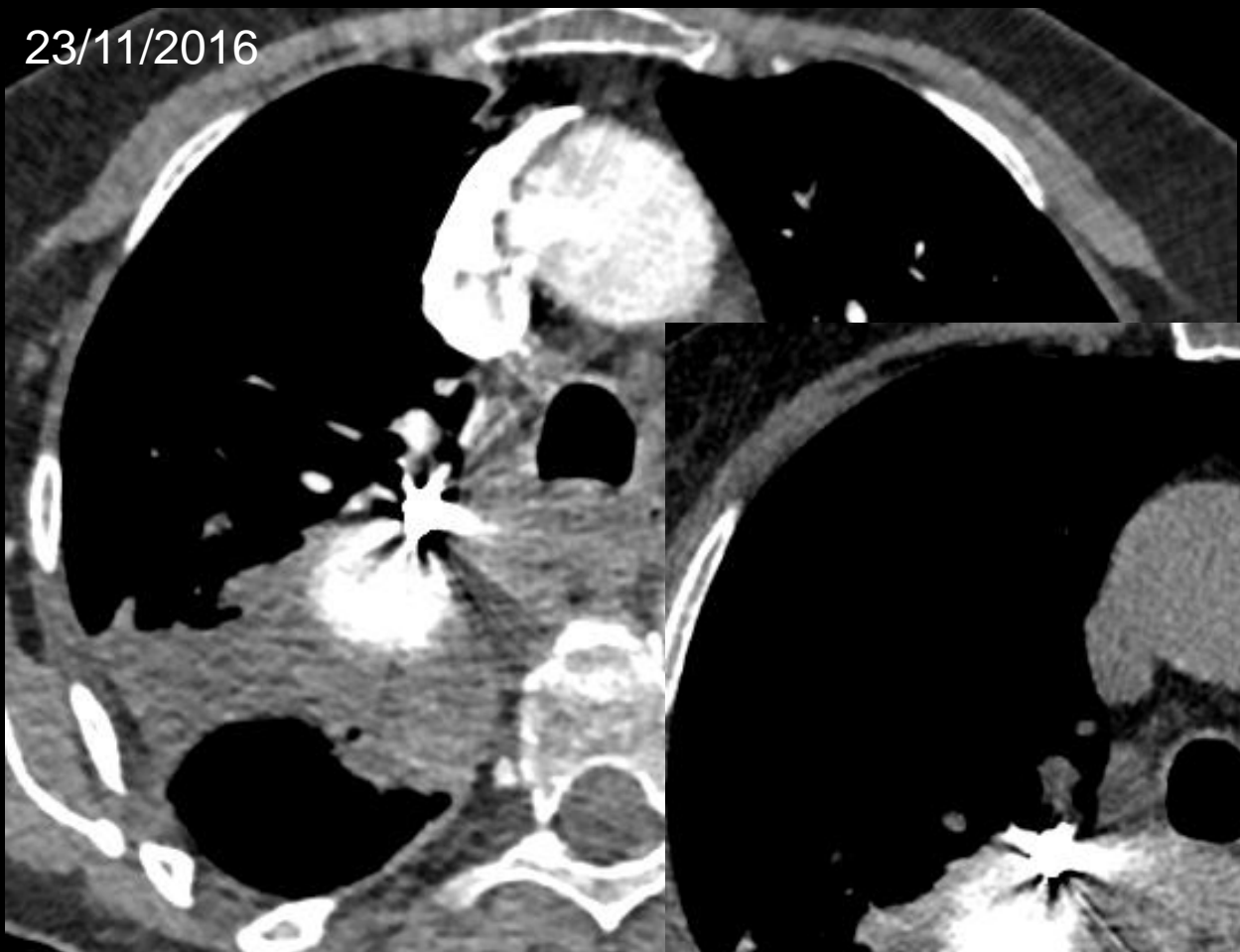


15/11/2016

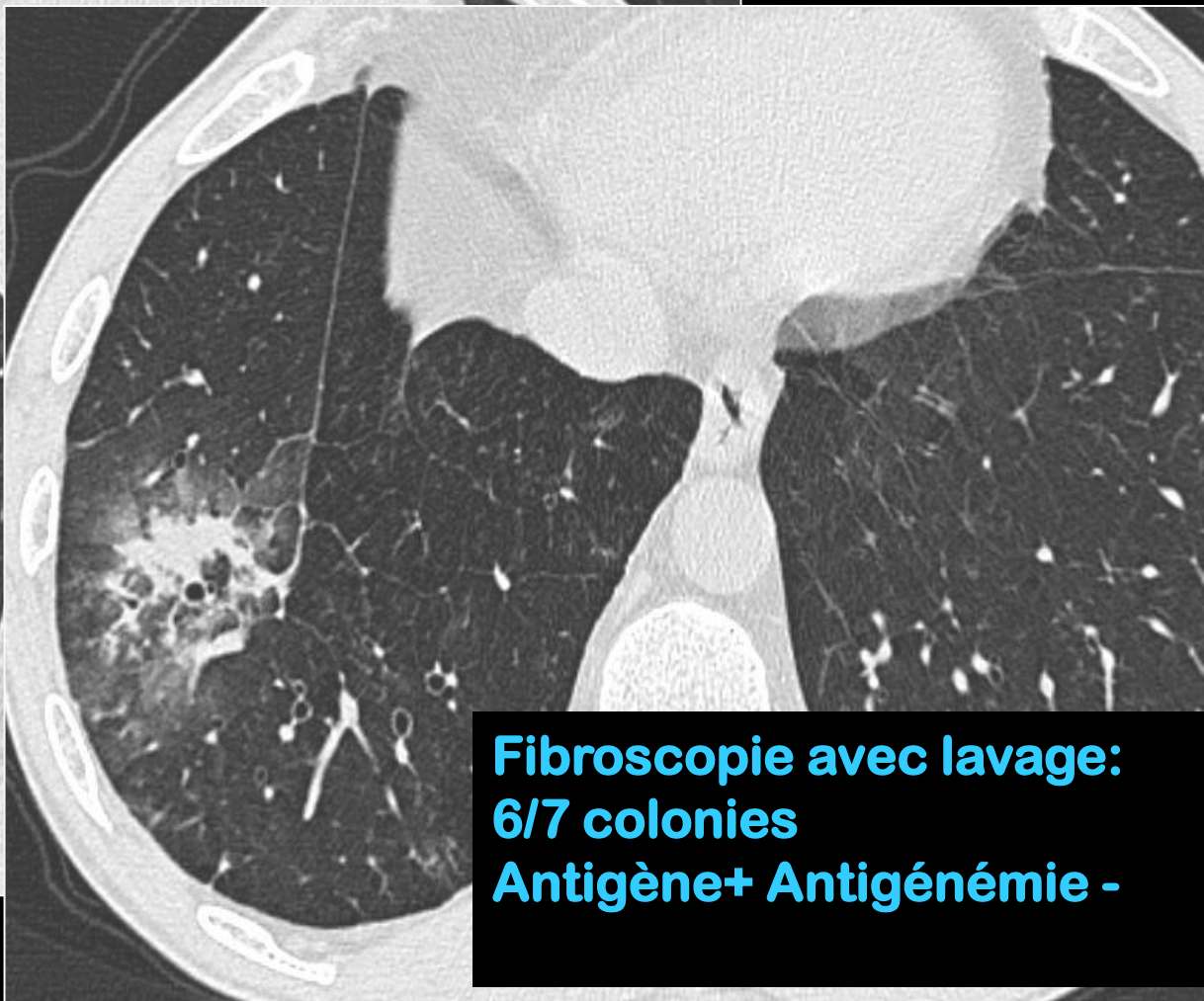
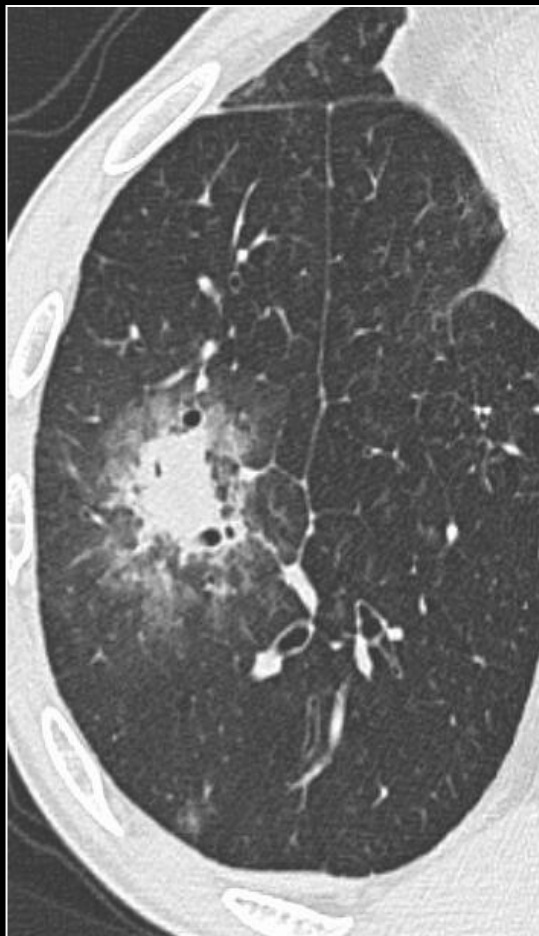




23/11/2016

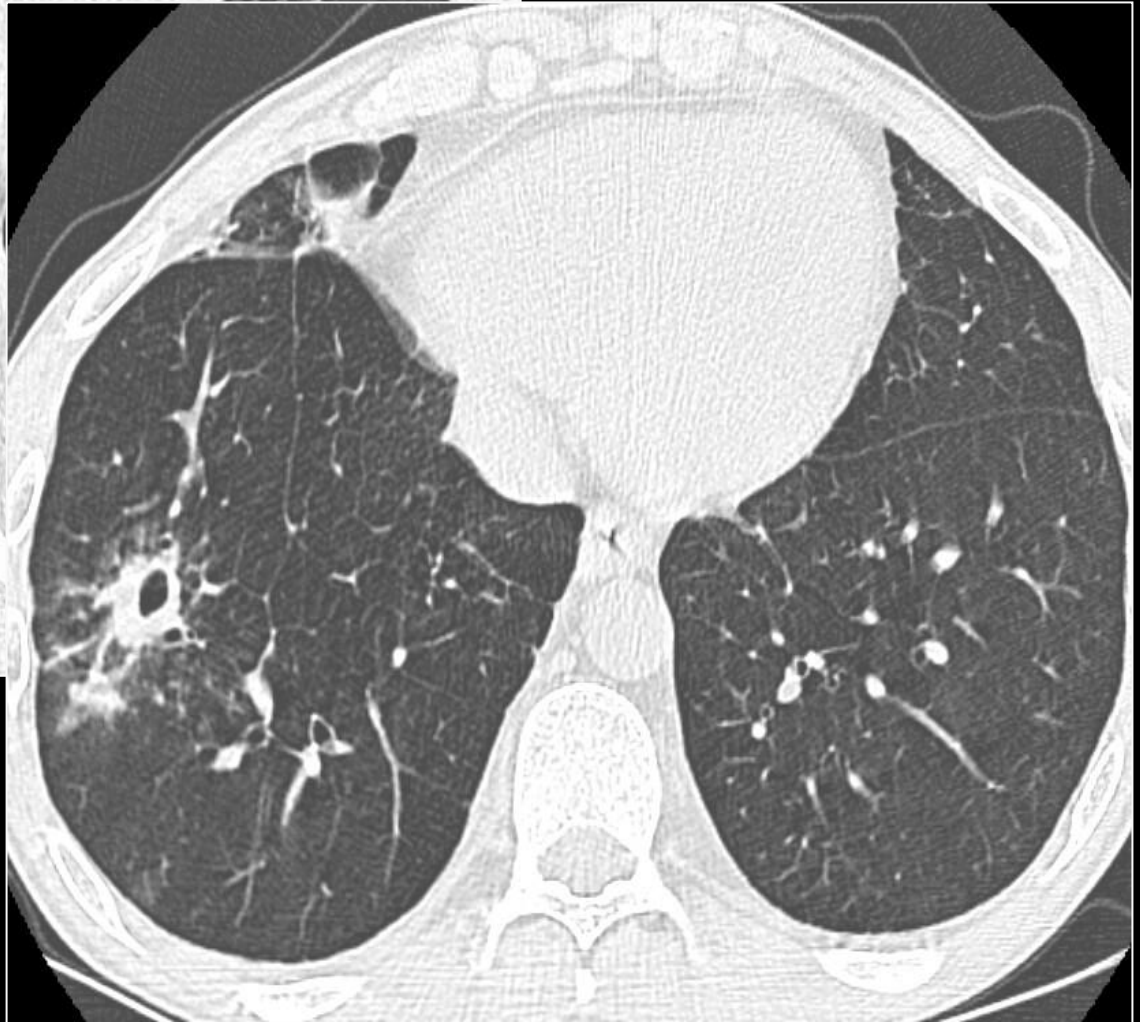
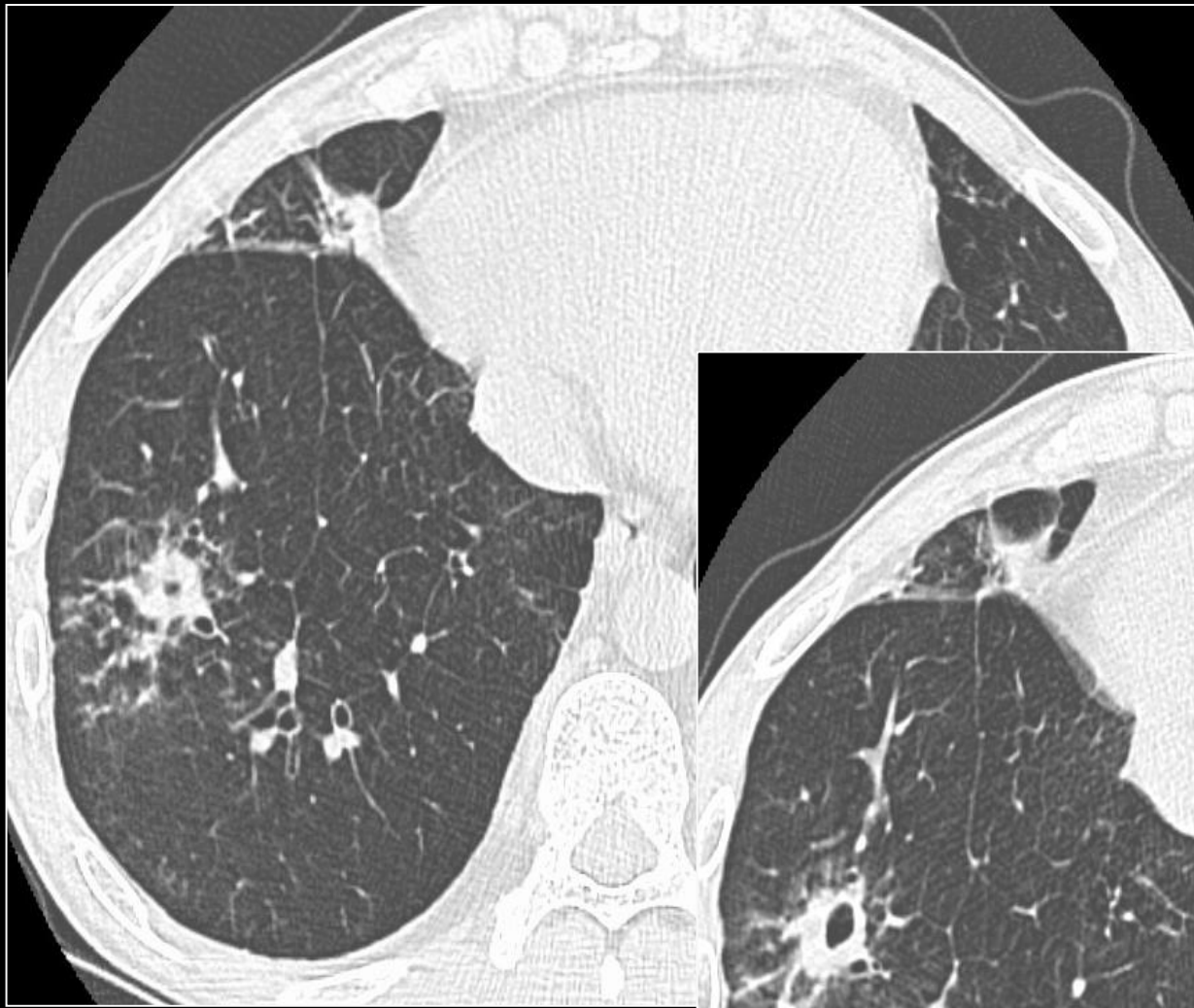


Signe du halo

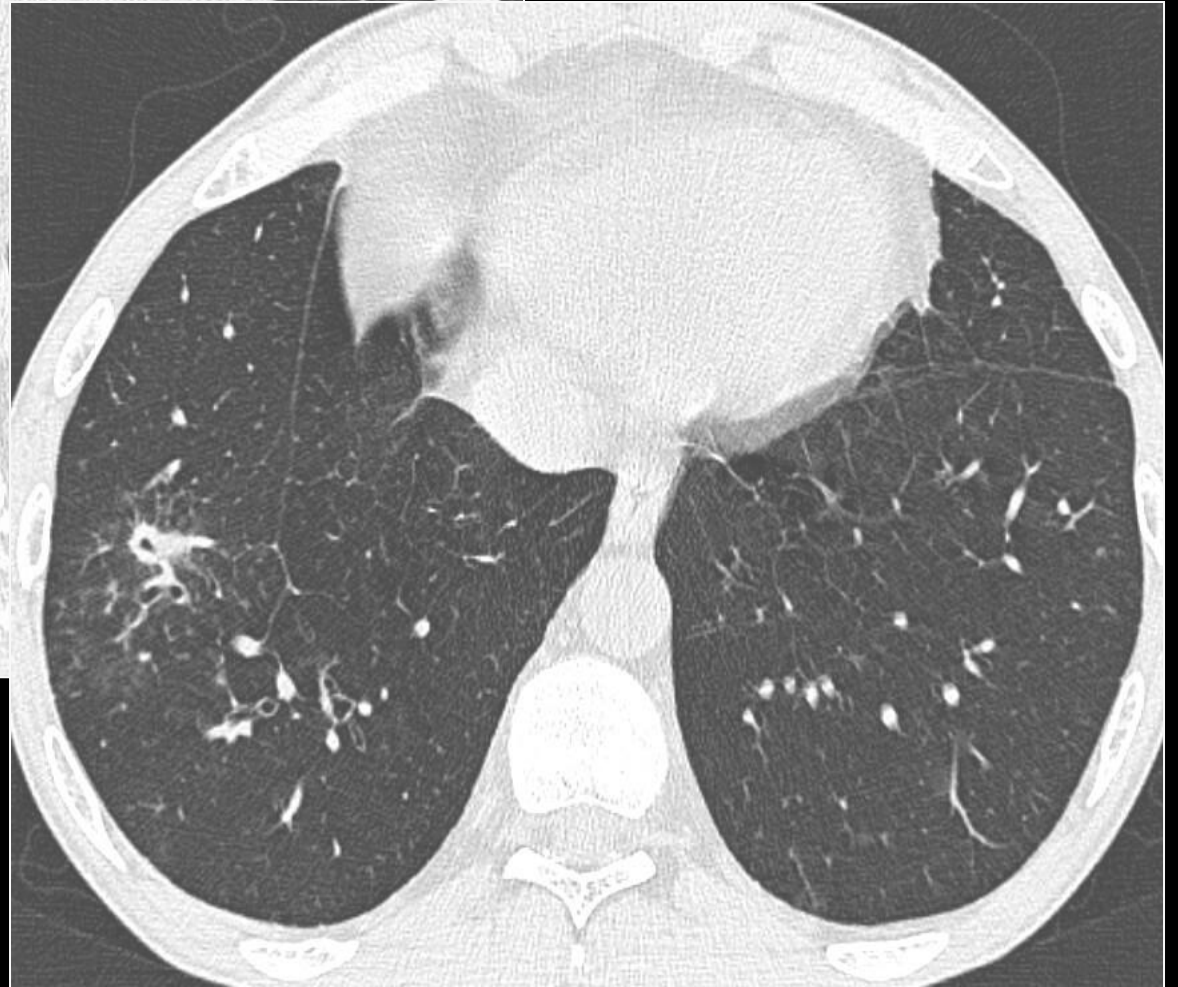


**Fibroskopie avec lavage:
6/7 colonies
Antigène+ Antigénémie -**

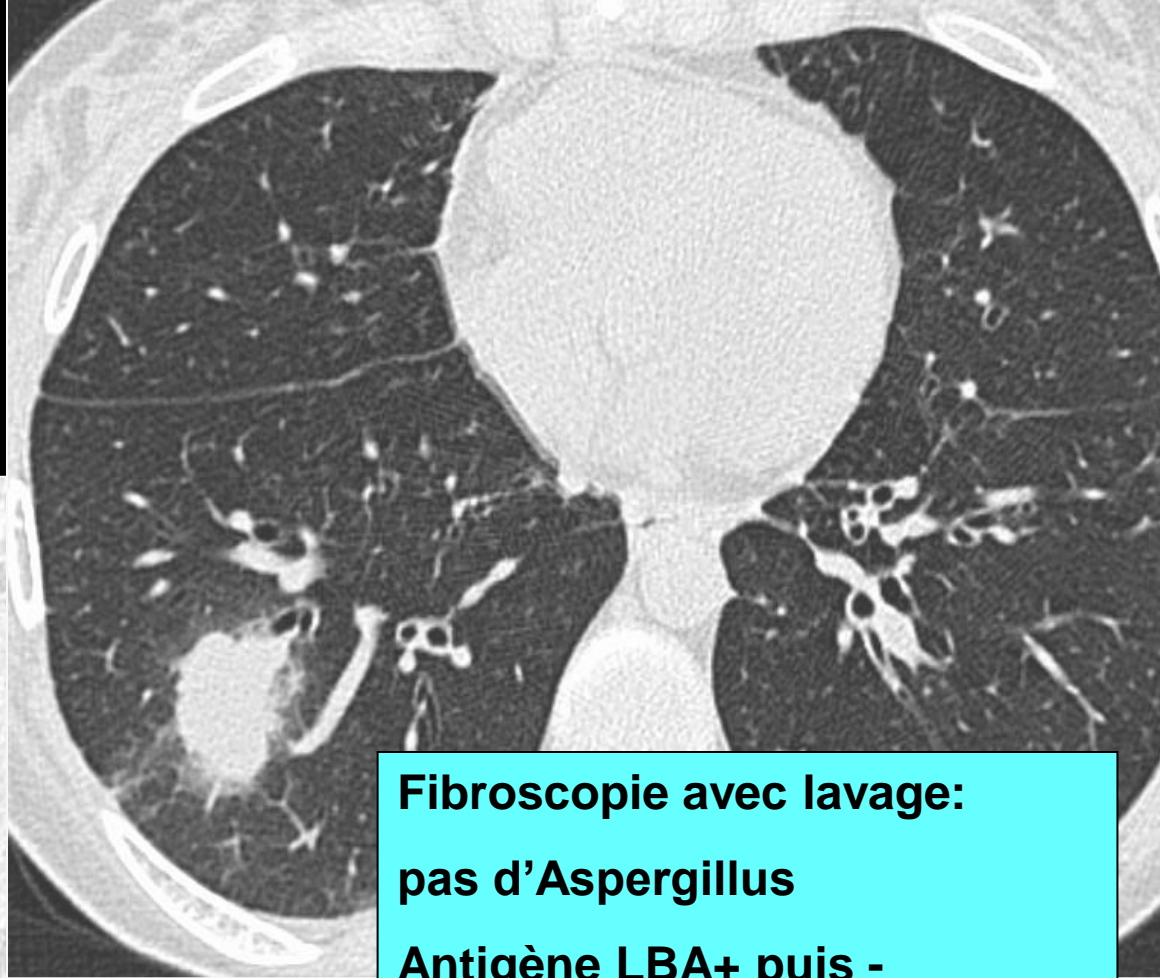
16/05/03



06/06/03



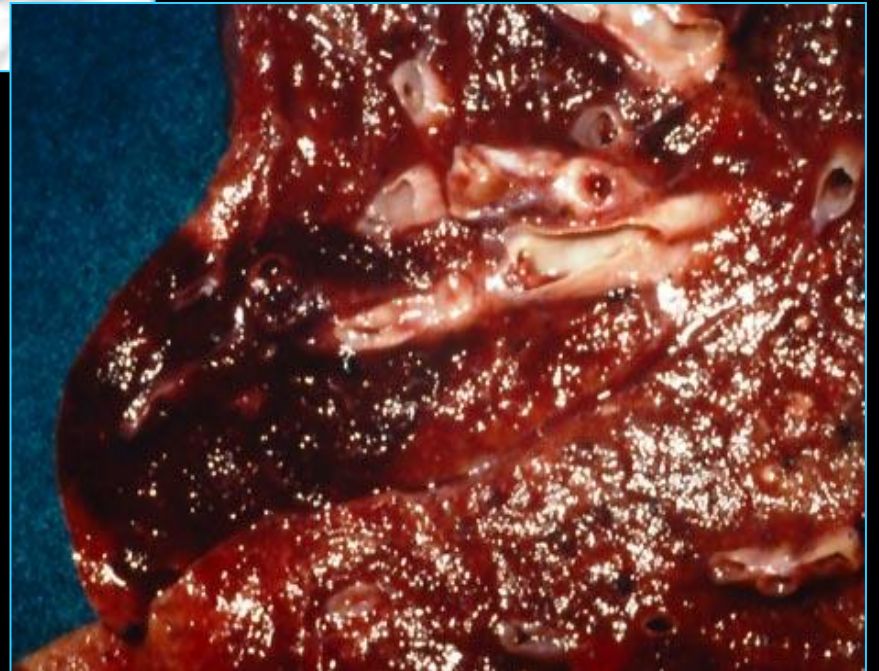
01/08/03



**Fibroskopie avec lavage:
pas d'Aspergillus
Antigène LBA+ puis -
Antigénémie ++++**



Halo et Infarcissement



Autres mycoses invasives

MUCORMYCOSE

TDM le 04/05/2015

Mme Marie F M....77 ans

Traitement pour lymphome
cérébral

Aplasie fébrile du 24/04 au
05/05

Tazocilline arrêtée le 25/04 au
profit de Tiénam + vanco
devant une patiente toujours
fébrile.

Le 27/04, ajout de cancidas.
Le 28/04, ablation du picline
car inflammatoire. Culture du
Picc négative.

Antibiotiques rétrogradés à du
Fortum le 04/05 car pas de
germe identifié, associé au
targocid et au cancidas.

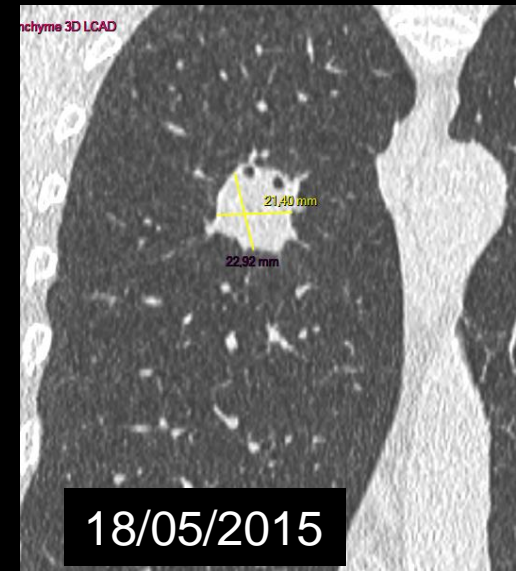
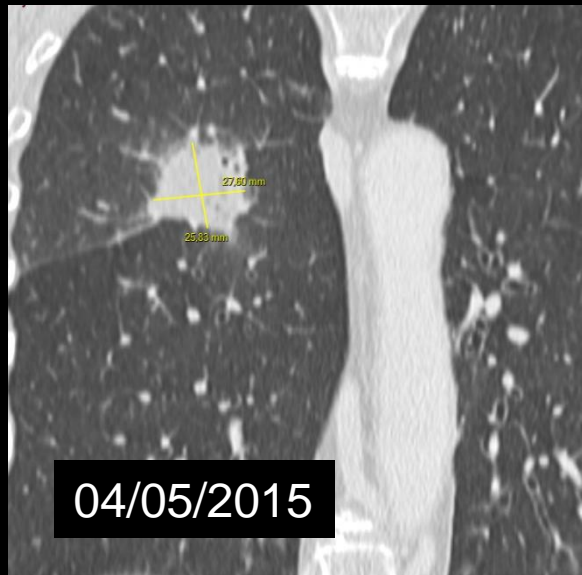




Avis pneumologique 1 : forte suspicion d'infection fongique- LBA
Les antigénémies aspergillaires dans le sang et sur le LBA étant revenues négatives, le Vfend est arrêté le 07/05, ainsi que le Fortum, le Targocid et le Flagyl

Bonne évolution sous Ambisome, patiente apyrétique,
Diminution de l'Ambisome à 3mg/kg le 18/05 pour permettre d'équilibrer plus facilement le bilan électrolytique.

Avis pneumologique 2: régression peu satisfaisante de la lésion,
indication à un geste chirurgical



SEGMENTECTOMIE DORSALE REGLEE DU LOBE SUPERIEUR DROIT

Renseignements cliniques : suspicion de mucormycose du lobe supérieur droit chez une patiente en aplasie médullaire post-chimiothérapie pour un lymphome cérébral.

MACROSCOPIE

- Segmentectomie dorsale réglée du lobe supérieur droit

La pièce communiquée mesure 9,5 x 5 x 3 cm. A la coupe, on observe une plage relativement bien limitée, nodulaire à centre nécrotique mesurant 2,2 x 1,9 x 2 cm. Prélèvements adressés en mycologie et congélation.

Repérage des prélèvements : 2 : sections chirurgicales vasculaire et bronchique, 3 à 7 : lésion incluse en totalité, 8 : parenchyme pulmonaire normal.

- Ganglion interlobaire : Un fragment de 2 x 1 x 0,7 cm inclus en totalité (bloc 1).

MICROSCOPIE

La lésion correspond à un foyer de nécrose ischémique, secondaire à de multiples thromboses vasculaires d'origine infectieuse lié à de nombreux filaments de type mucoral, courts, épais, non septés parfois de forme chifonné, colorés par le Grocott et le PAS. Ce foyer nécrotique communique avec une bronche ulcérée (blocs 5 et 6), entourée par de nombreuses cellules géantes. Cette lésion a été réséquée en totalité.

La lumière des sections chirurgicales vasculaires contient également des filaments de type mucorale.

Absence de lésion tumorale.

Le ganglion interlobaire est sans particularité.

CONCLUSION :

Segmentectomie dorsale réglée du lobe supérieur droit : lésion de nécrose ischémique liée à de multiples thromboses vasculaires d'origine infectieuse (filaments de type mucormycose, à confronter avec les résultats mycologiques).

Les sections chirurgicales vasculaires sont également envahies par les filaments.

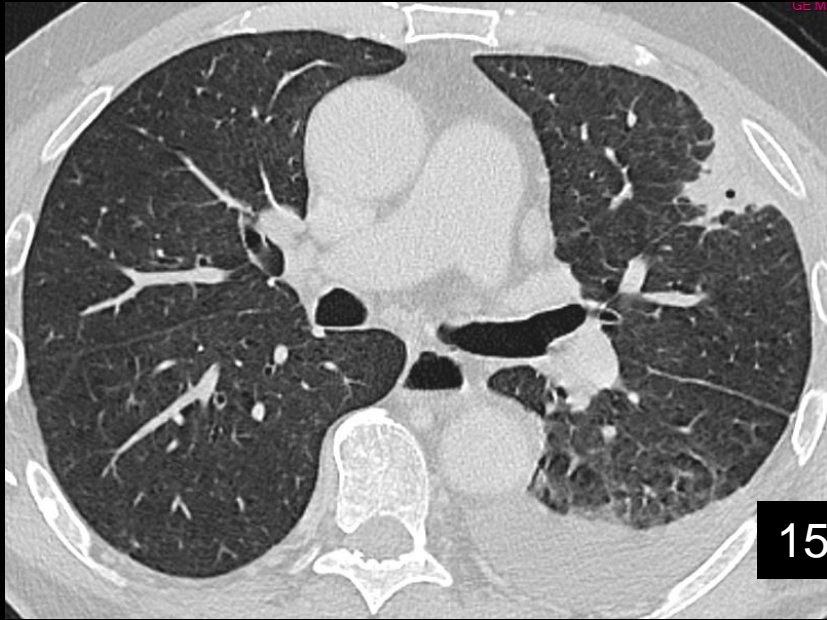


Homme de 72 ans LLC & suspicion de vascularite
Traitement par RITUXIMAB 375 mg/m² (J1 le 17/03, J8 le 23/03, J15 le 06/04, J22 le 12/04) & CORTANCYL

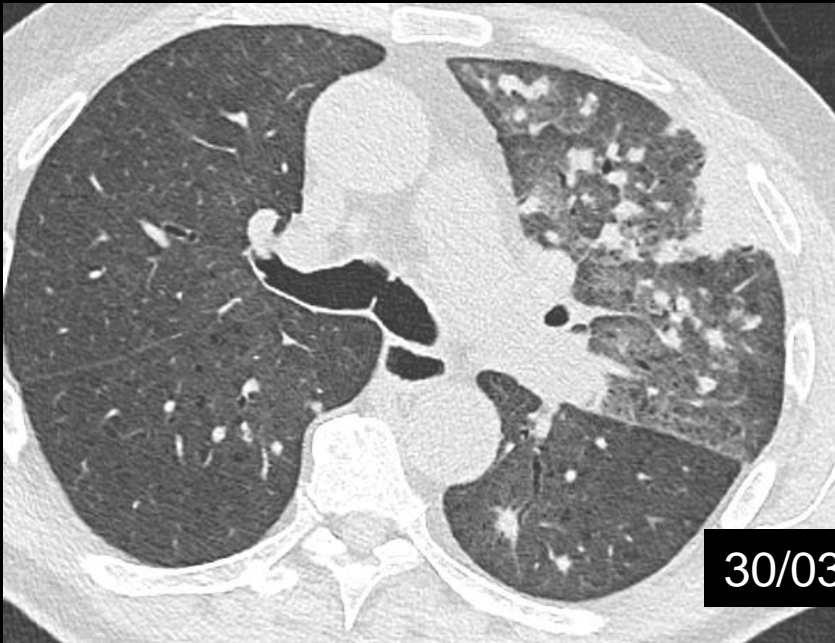
En hôpital de jour pour le J22 de RITUXIMAB, tachycardie inexplicée, majoration de la dyspnée d'effort depuis 3 jours, désaturation à 92%, S1Q3 à l'ECG, effet shunt au GDS, amenant au diagnostic de 2 embolies pulmonaires segmentaire et sous-segmentaire de la lingula avec persistance d'une image d'aval compatible avec un infarctus pulmonaire ET majoration avec excavation d'un nodule du lobe supérieur droit (aspect compatible avec la granulomatose MAIS évoquant une origine infectieuse (régression en taille de la plupart des autres nodules pulmonaires)

Apparition d'un nouveau nodule pulmonaire excavé sur le scanner avec fibroscopie bronchique normale macroscopiquement, et au LBA, réalisé dans le segment médial du lobe moyen, liquide trouble légèrement hémorragique CMV à 5.9 log,

- Mucormycose pulmonaire confirmée PCR dans le sang + CMV dans le LBA=> AMBISOME 25/04

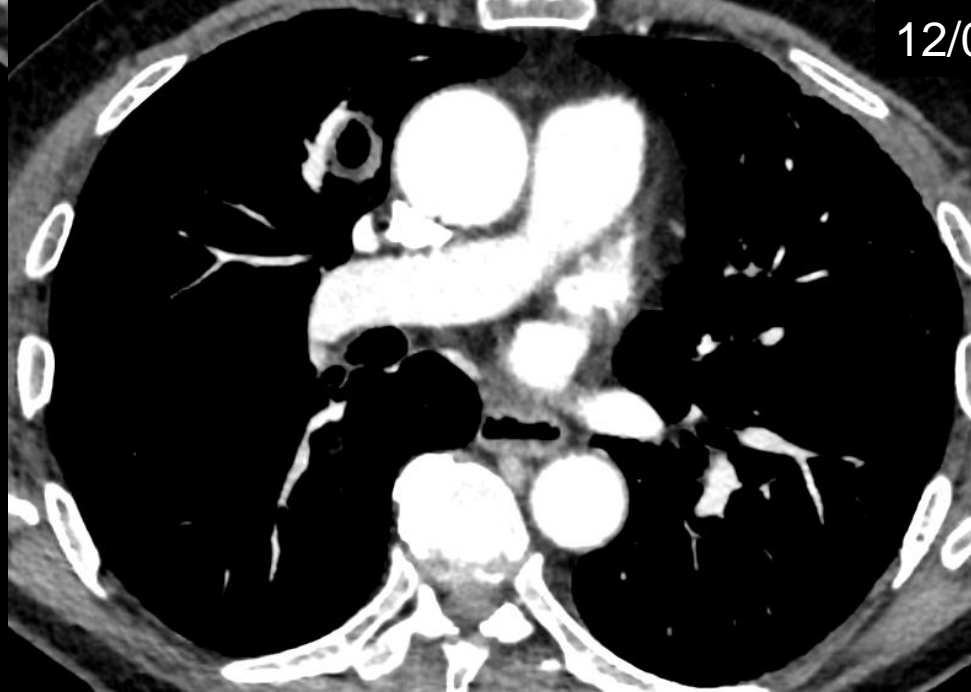
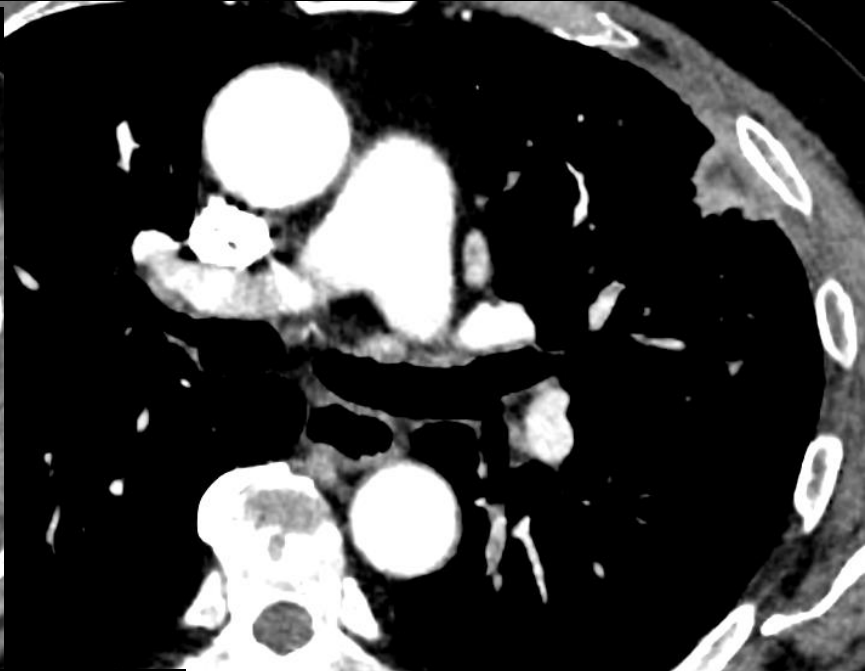
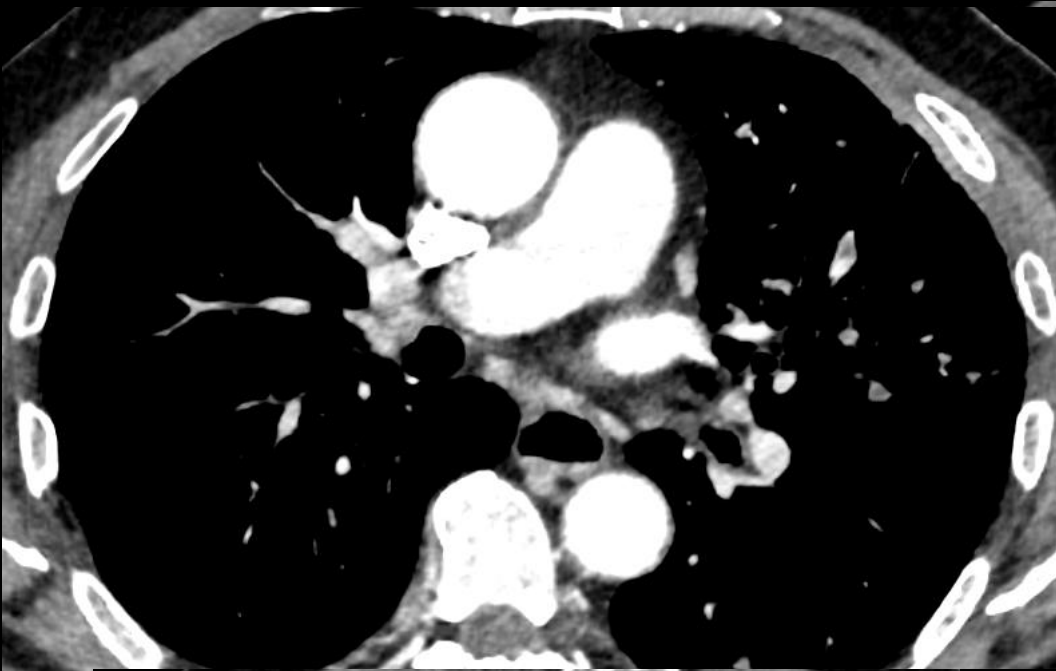


15/03/2018



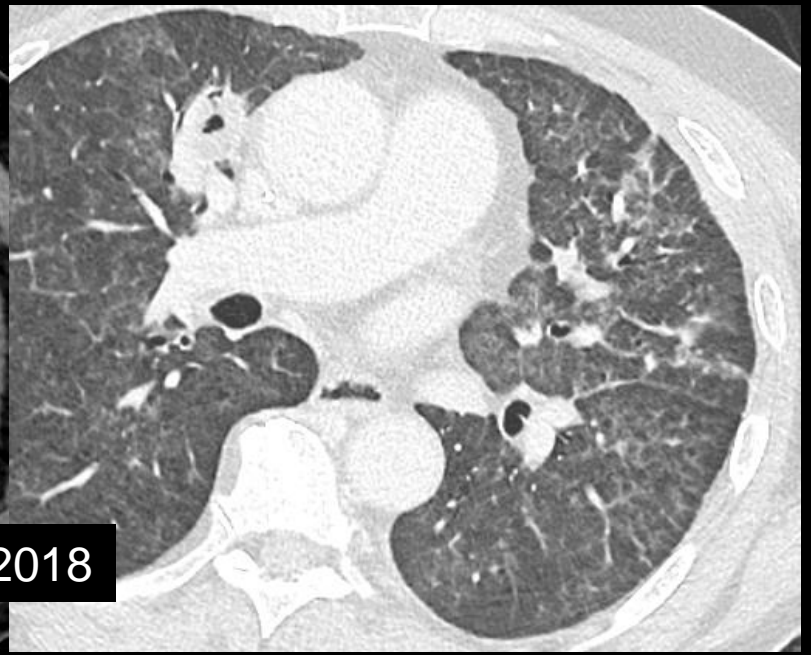
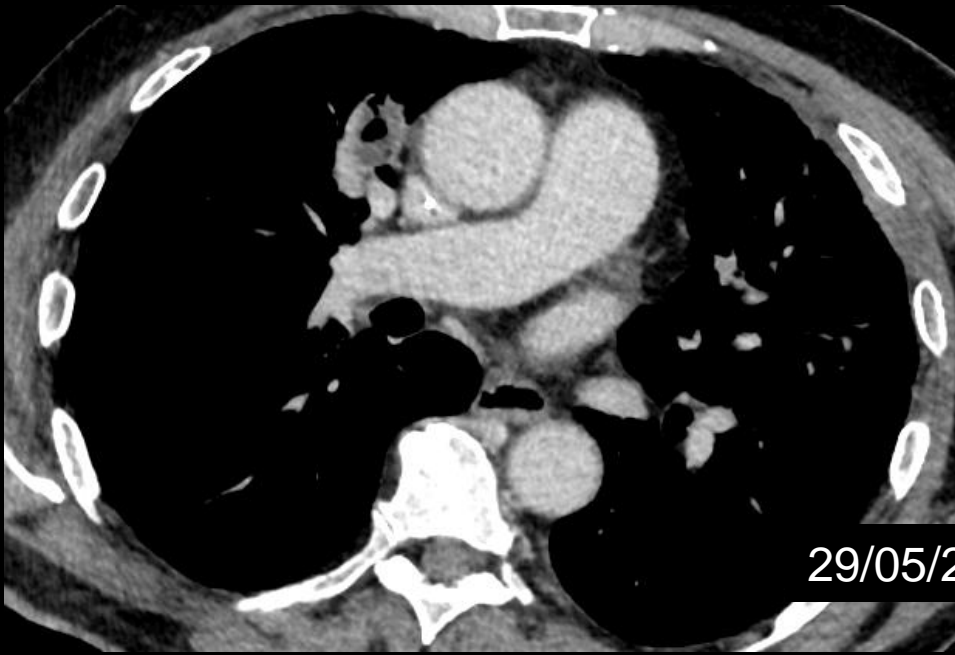
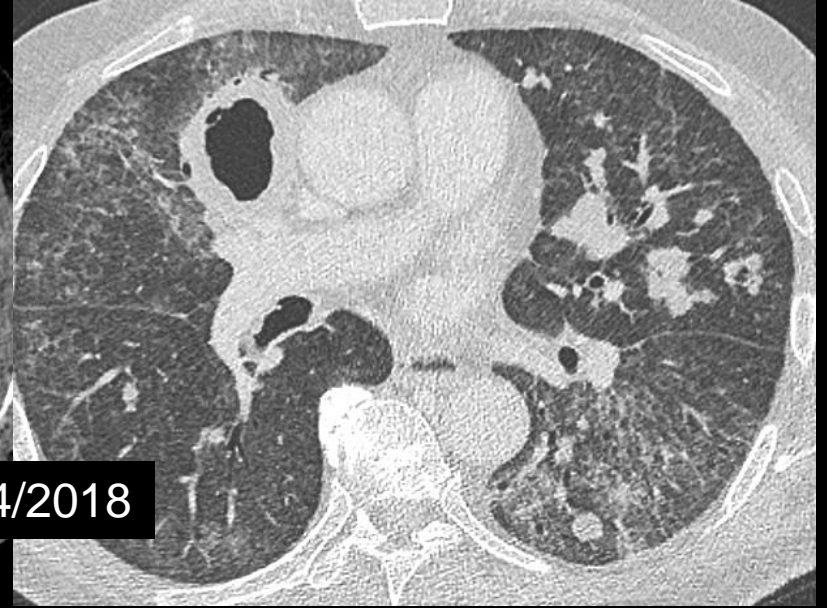
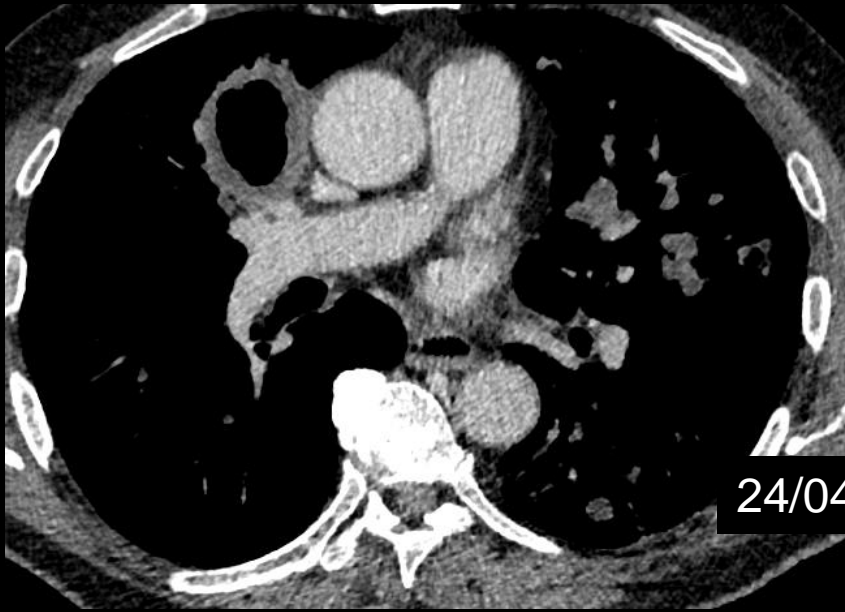
30/03/2018



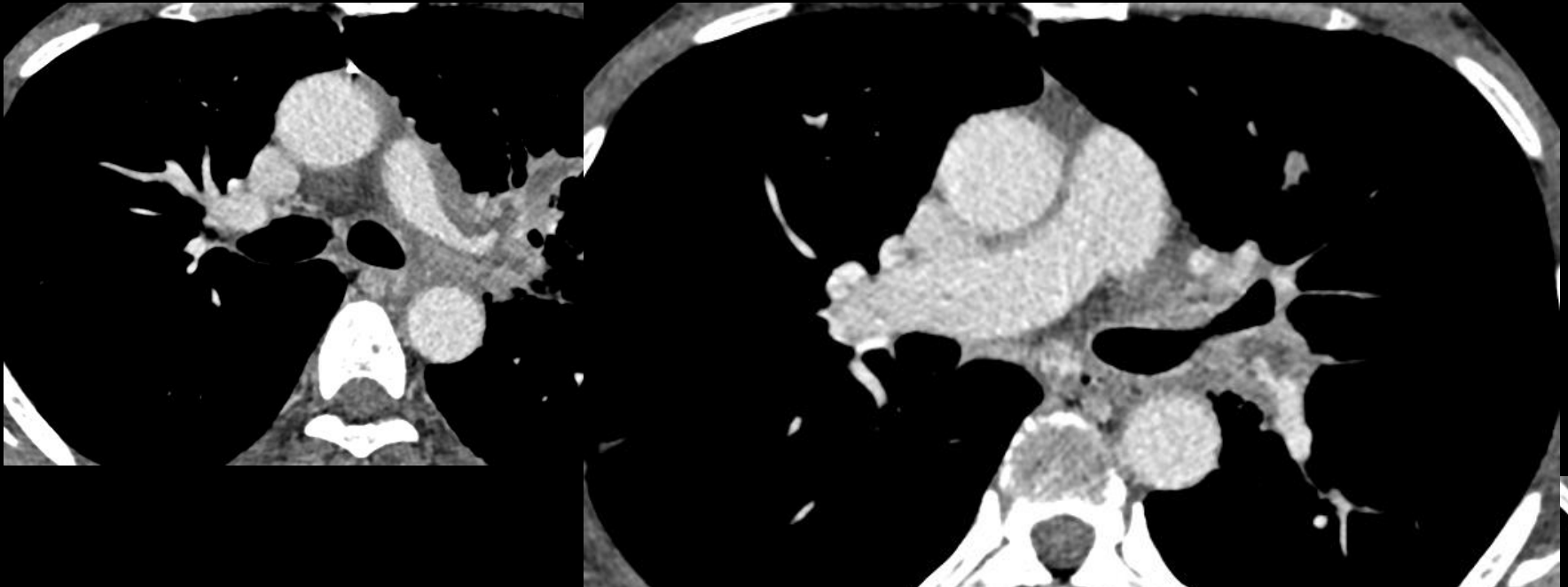


12/04/2018





H 49 ans agranulocytose chronique chez un greffé hépatique



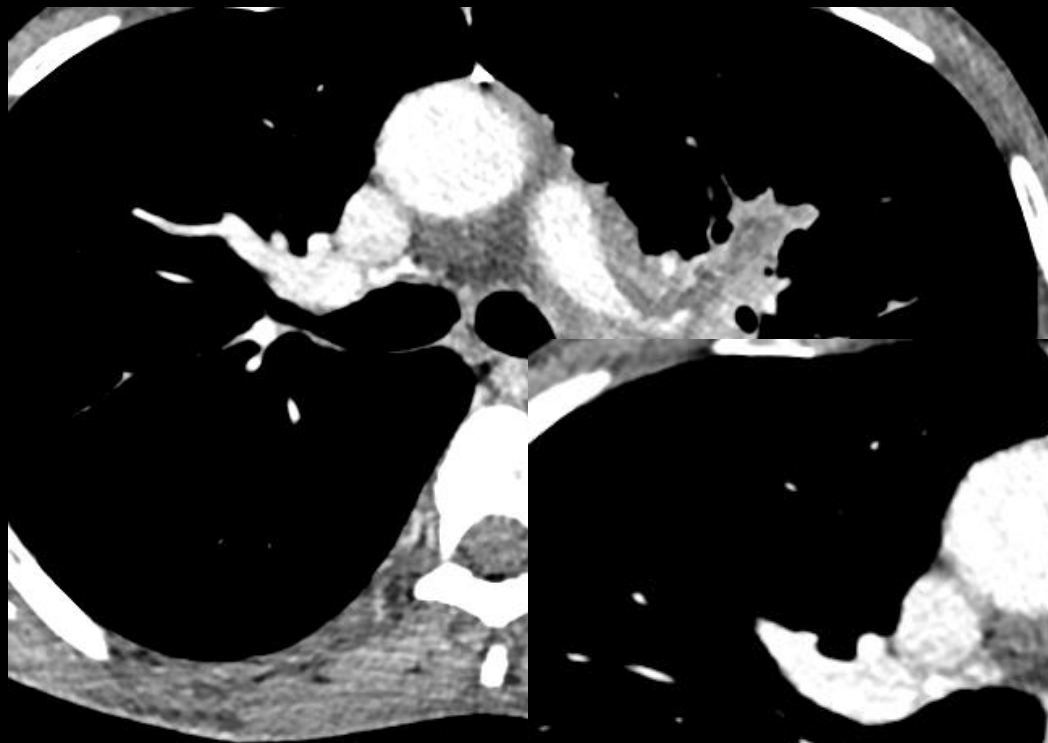
CYTOPONCTION A L'AIGUILLE DE WANG D'UN GANGLION HILAIRE GAUCHE

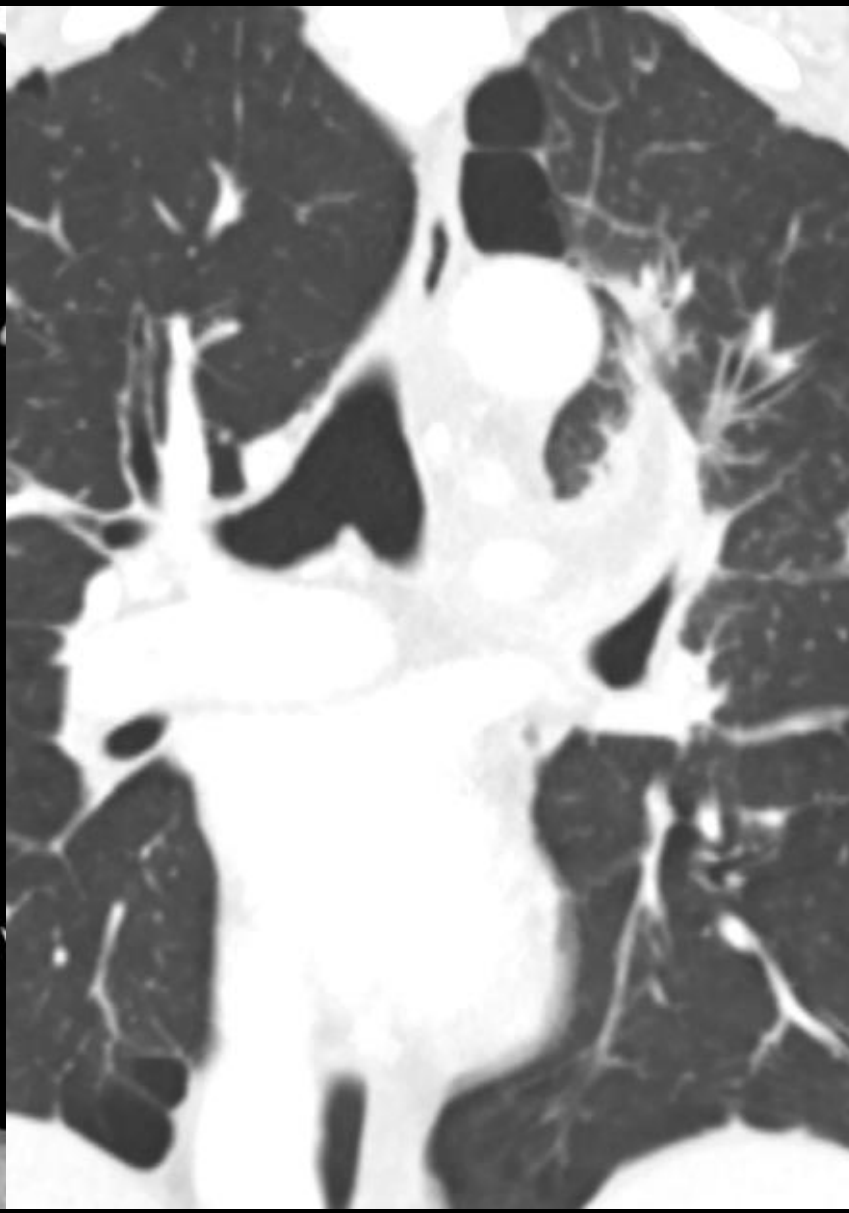
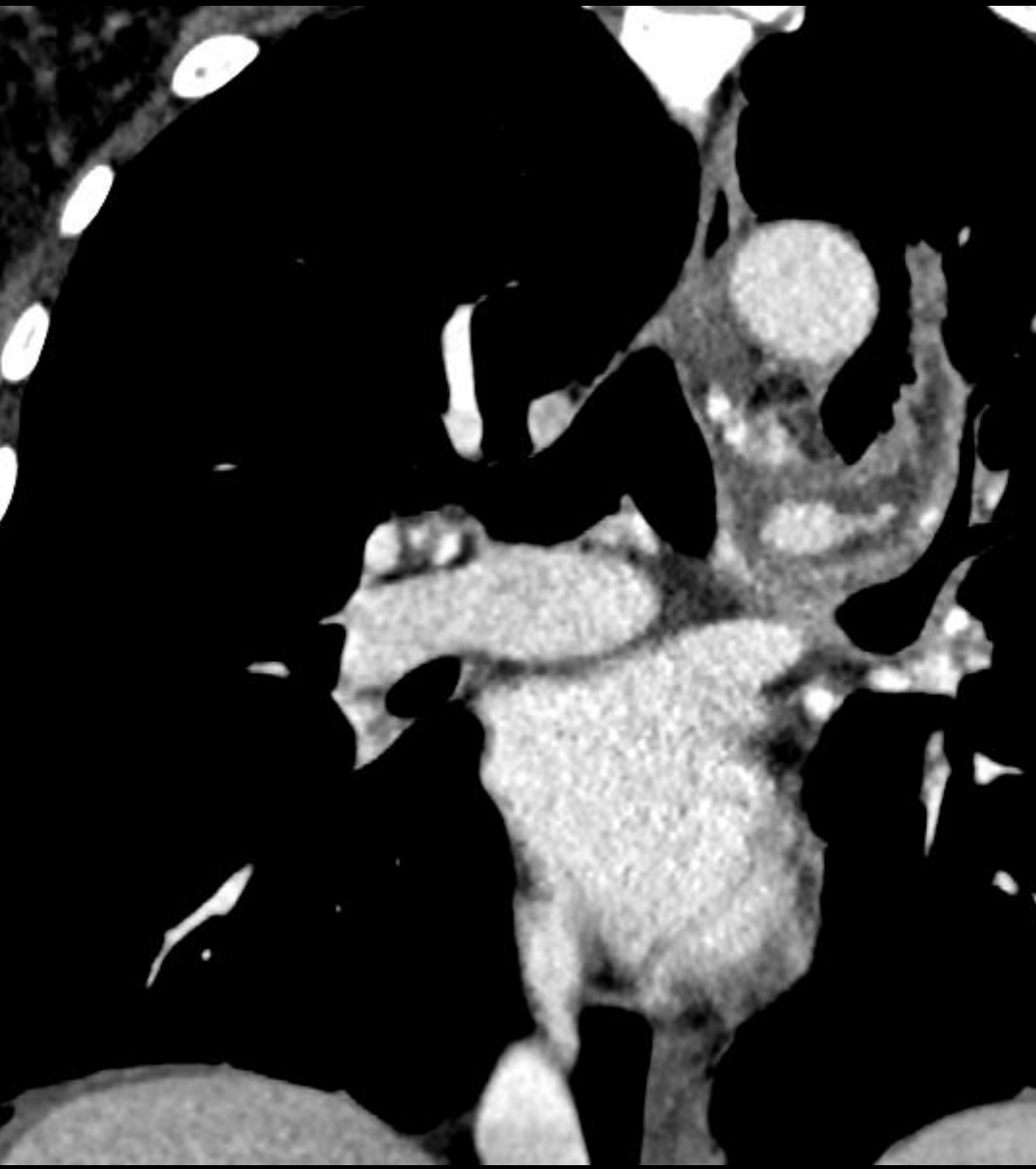
Le matériel confié fait l'objet de cytoblocs.

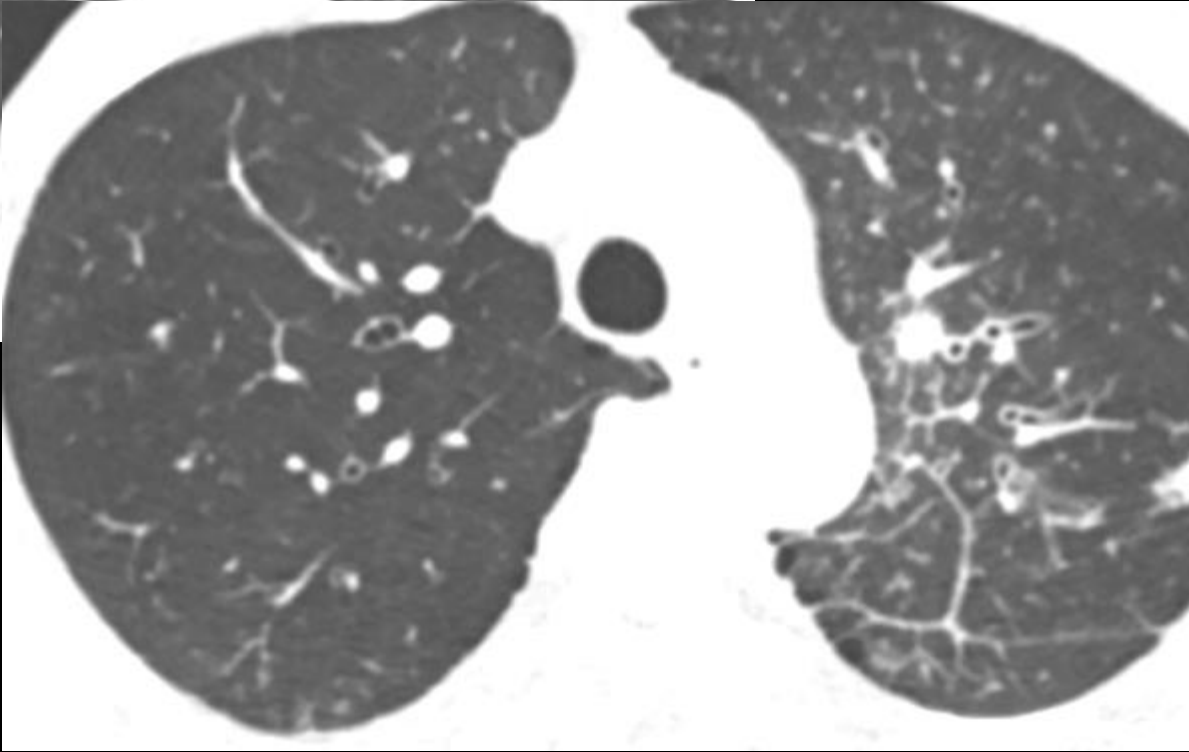
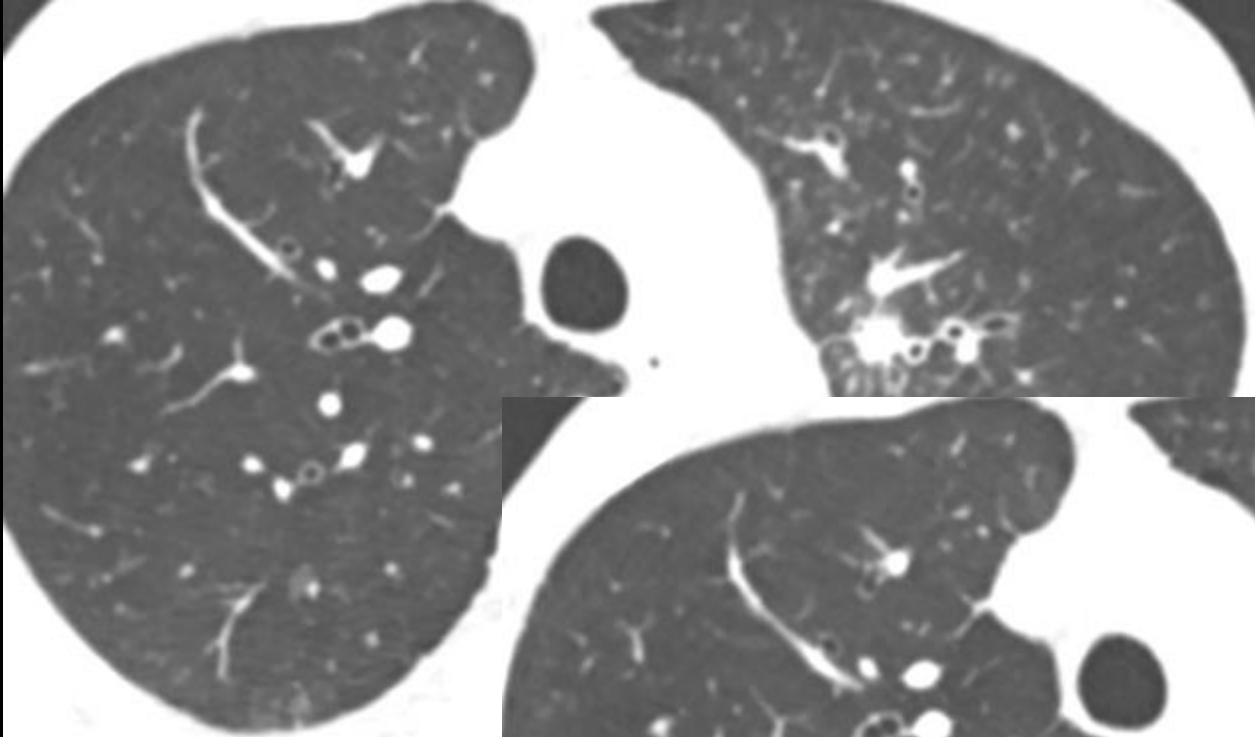
Après coloration par HES, on observe sur un fond nécrotique, quelques cellules cylindriques bronchiques, un peu de cartilage, enfin des filaments larges ramifiés, quelques images de spores.

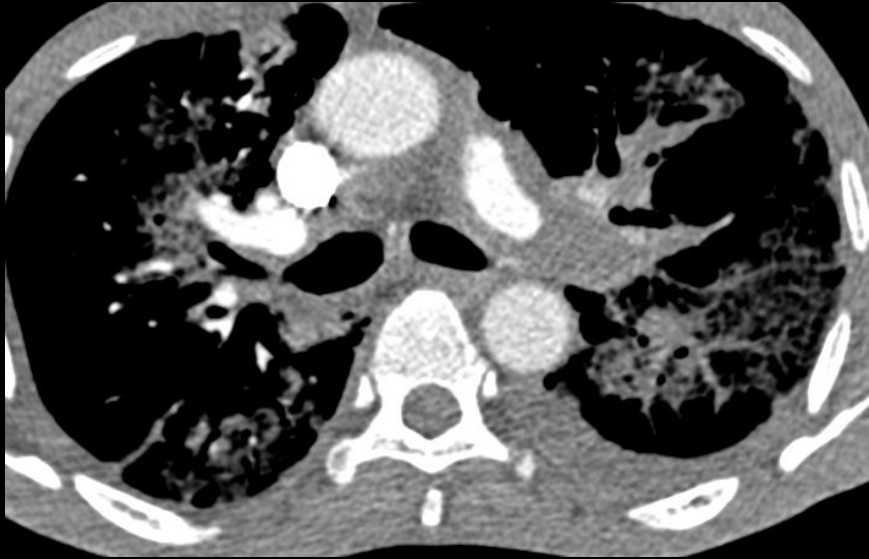
CONCLUSION :

Matériel nécrotique avec filaments mycéliens dont la morphologie évoque une mucormycose





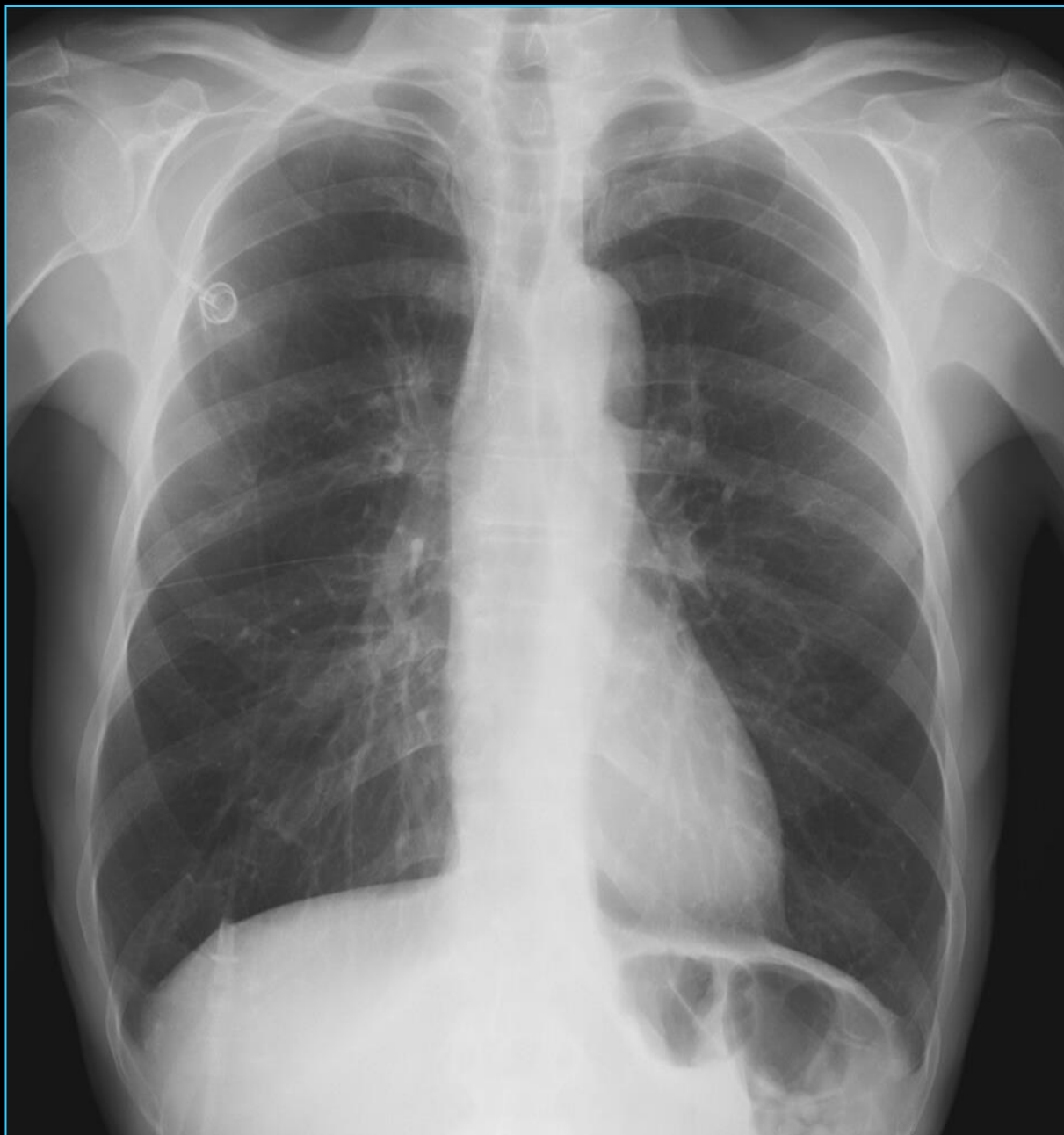




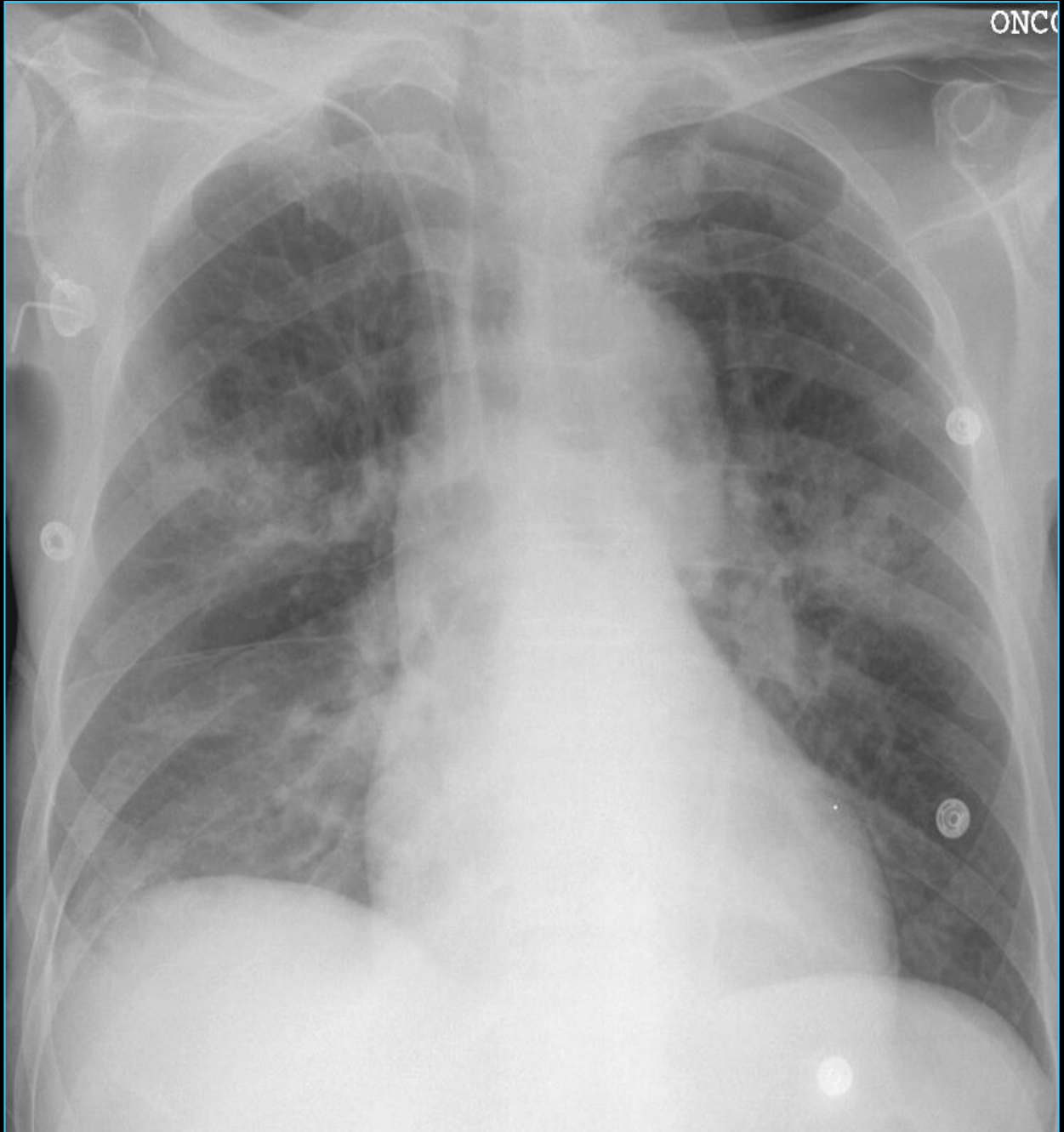
Mr Paul M...71 ANS

Aplasie du 14/11 au 20/11

17/11/03



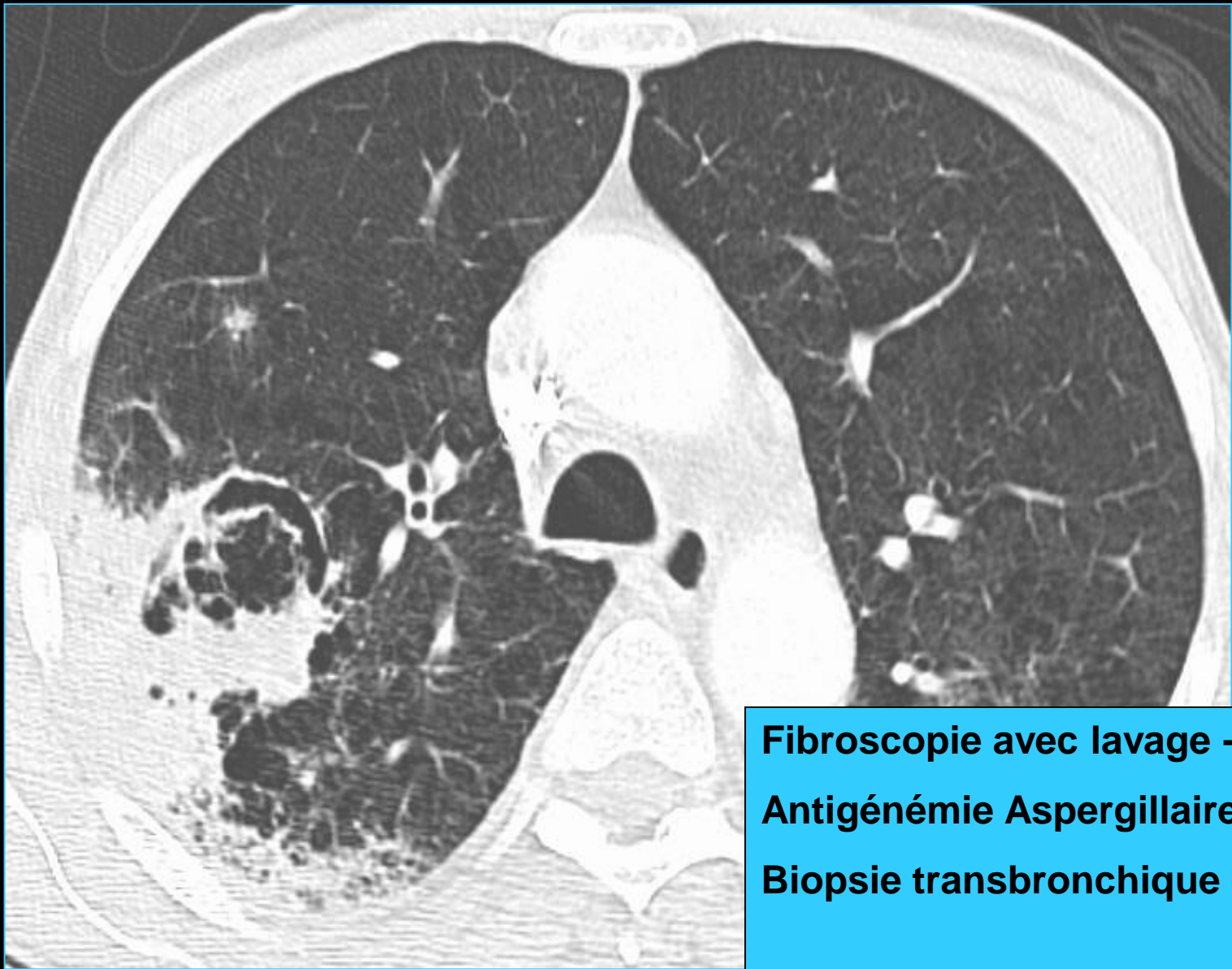
ONCC



20/11/03

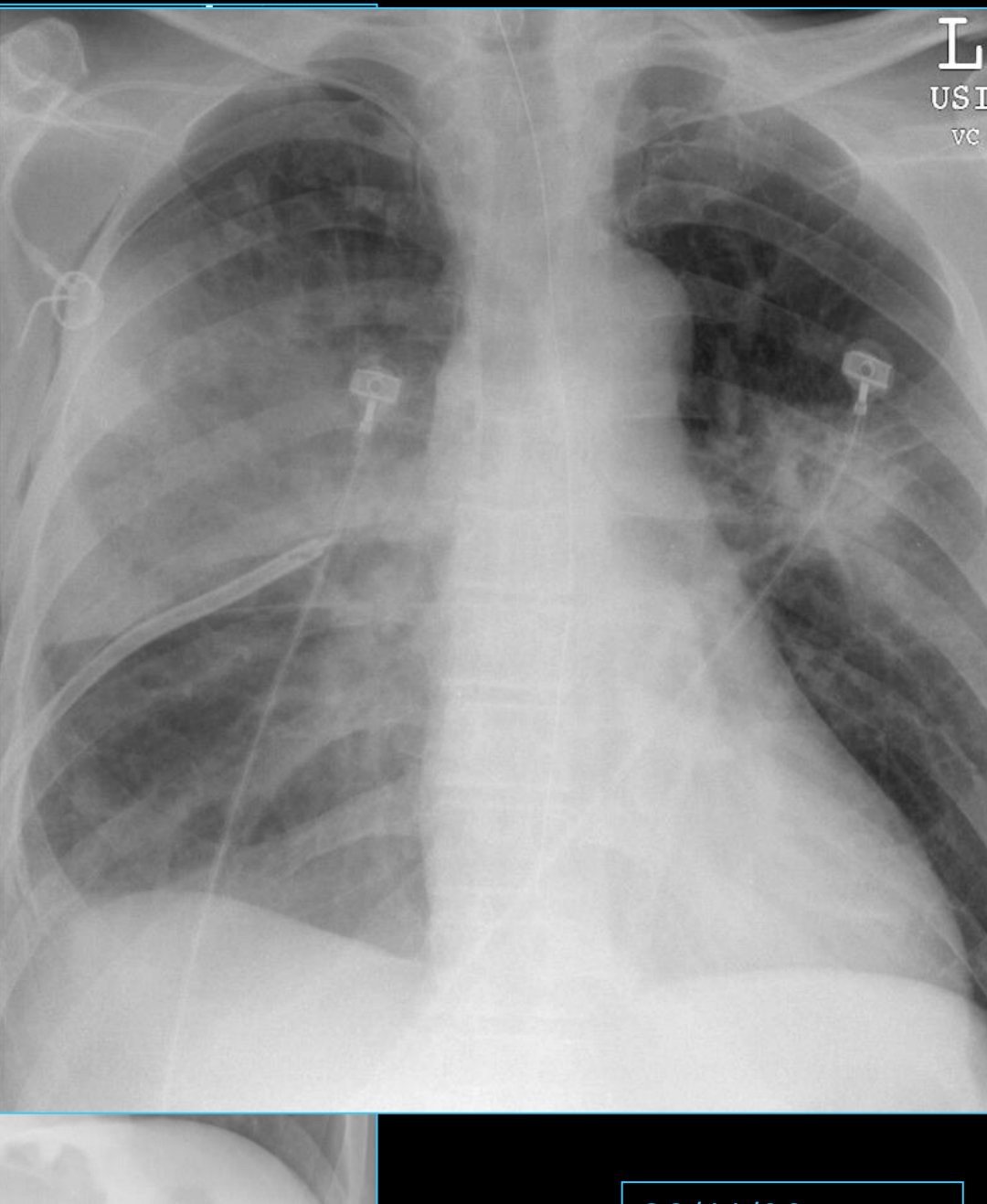
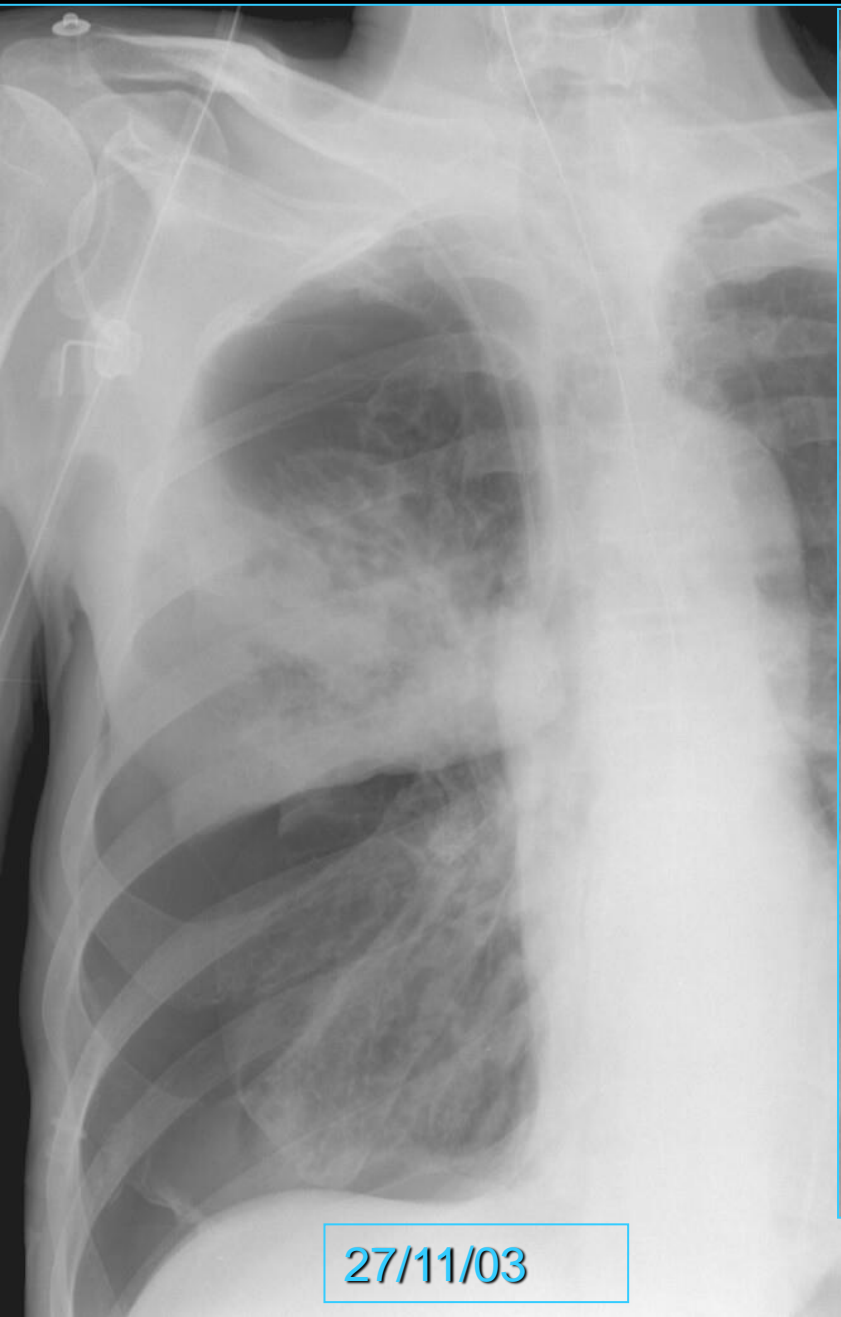


25/11/03



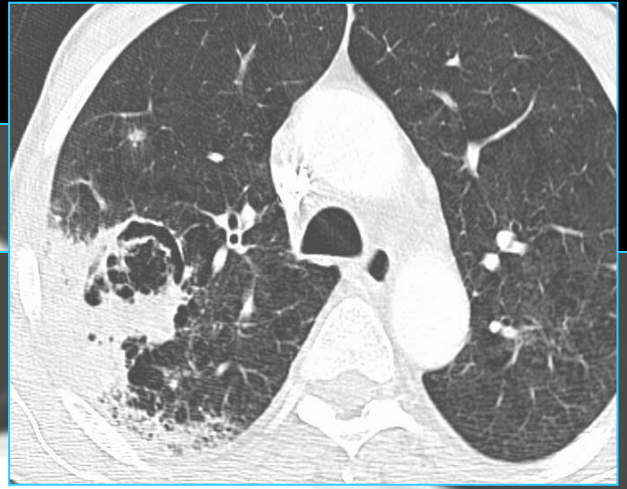
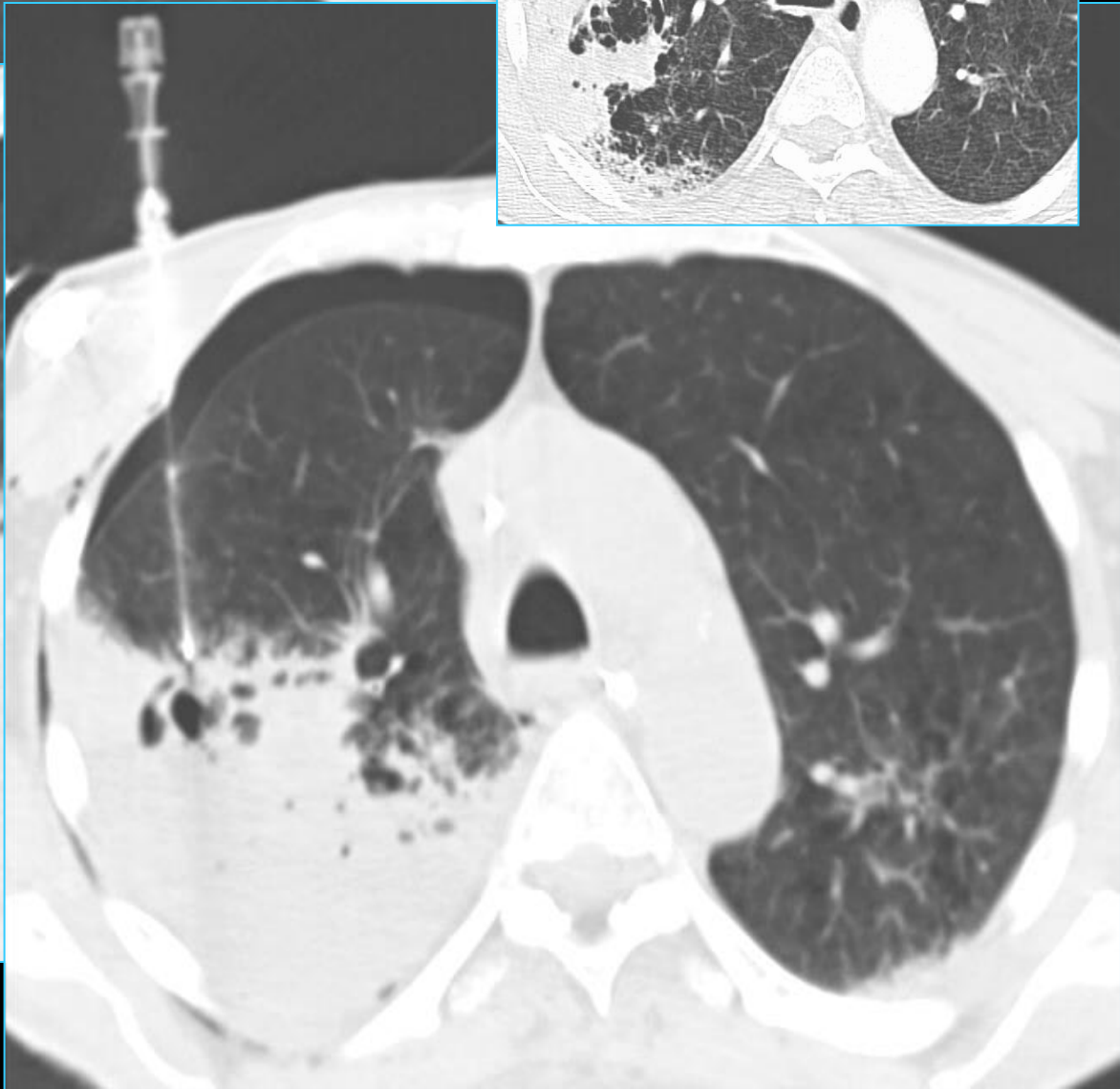
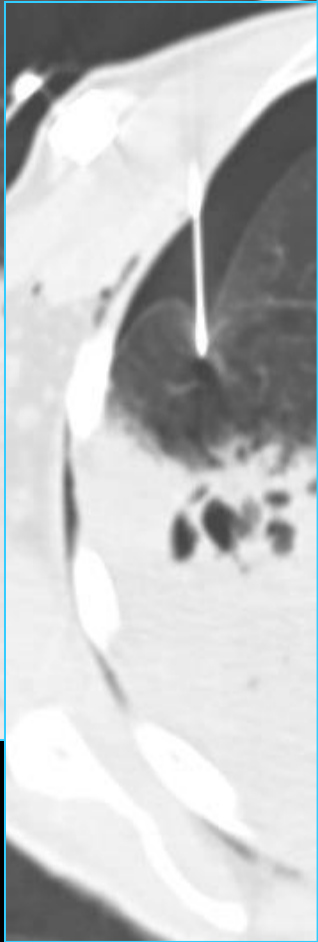
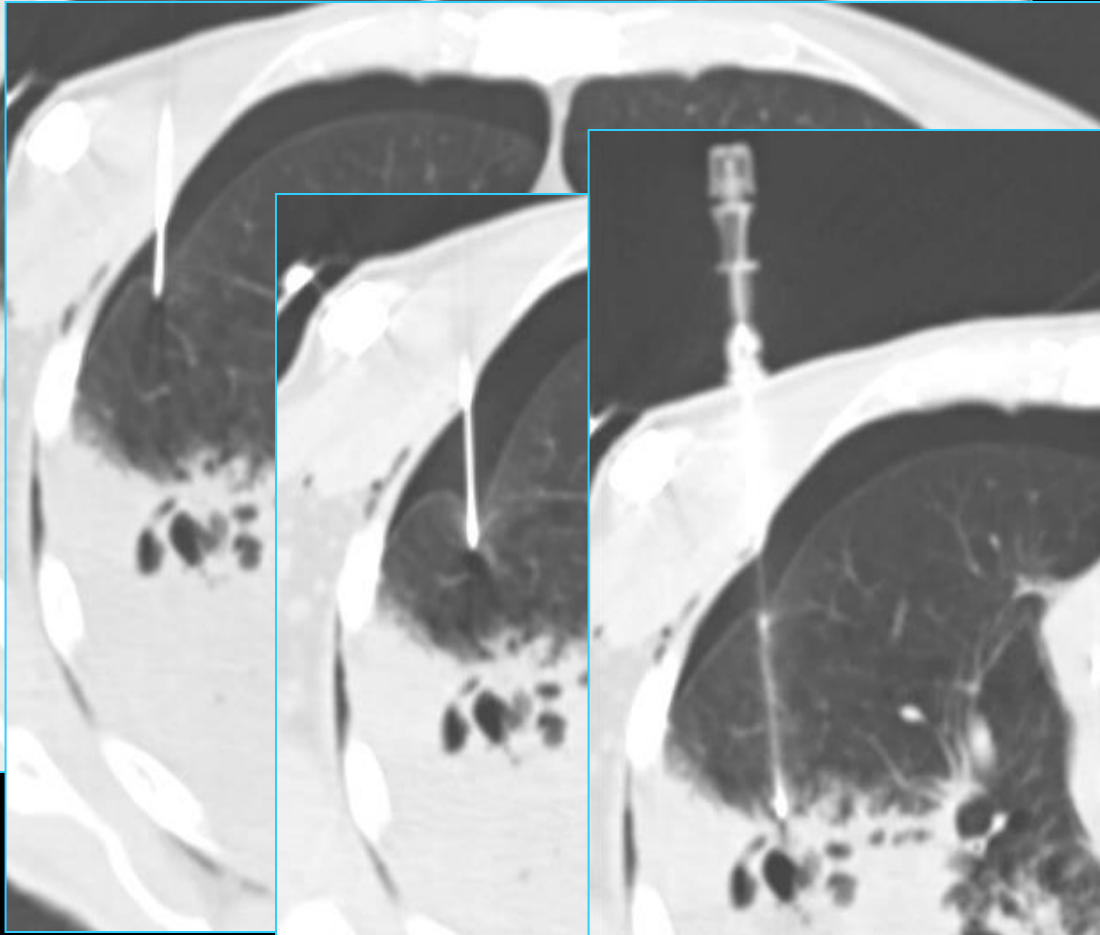
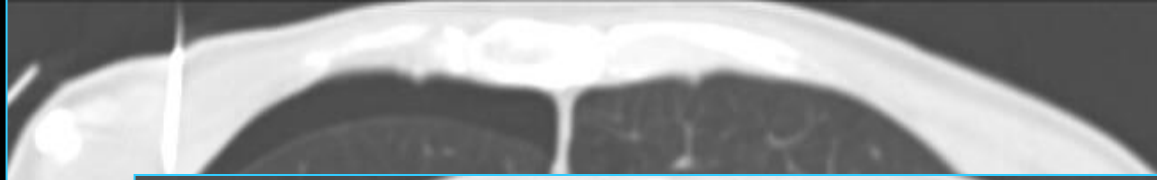
**Fibroskopie avec lavage -
Antigénémie Aspergillaire -
Biopsie transbronchique -**

26/11/03



27/11/03

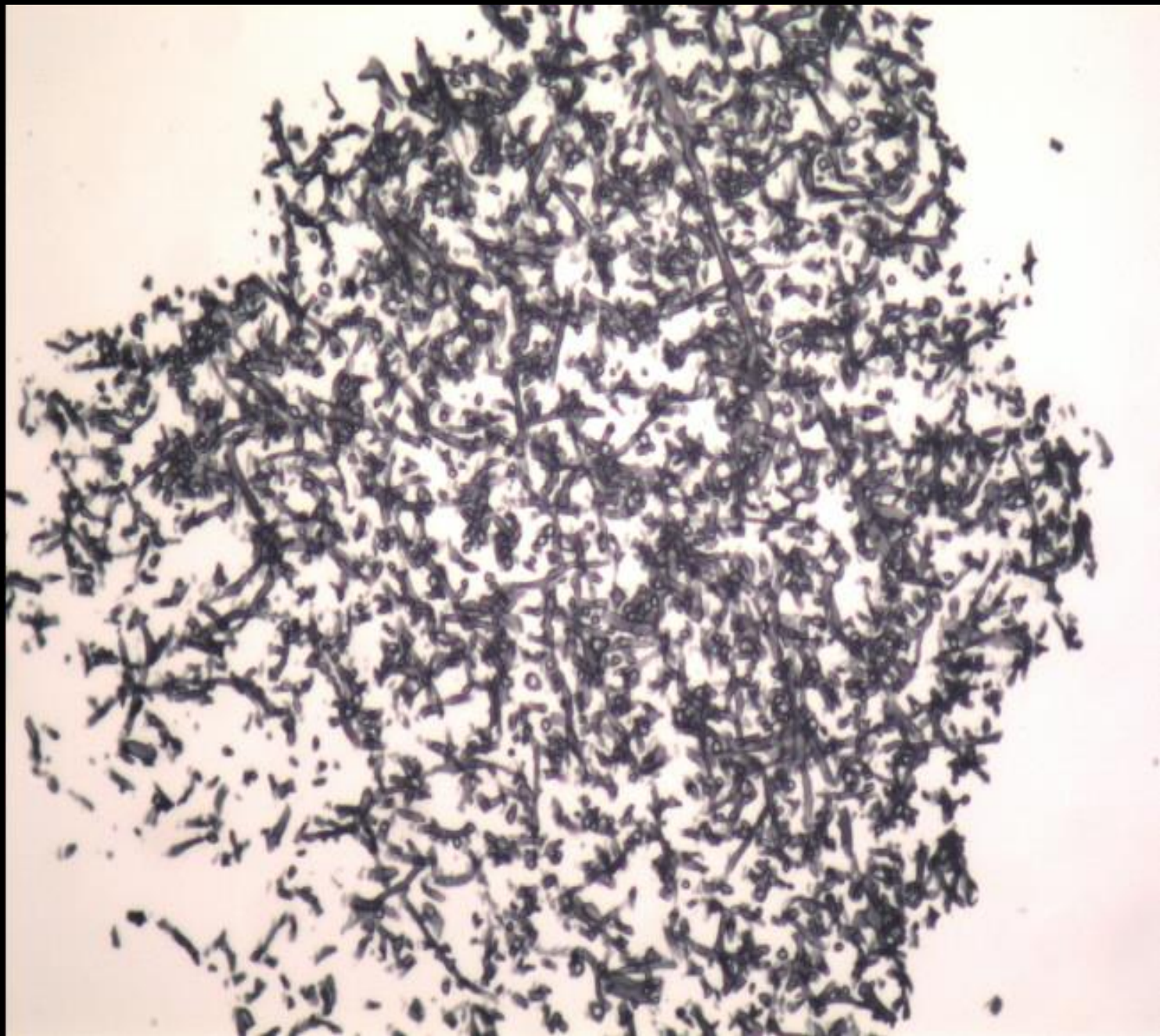
28/11/03



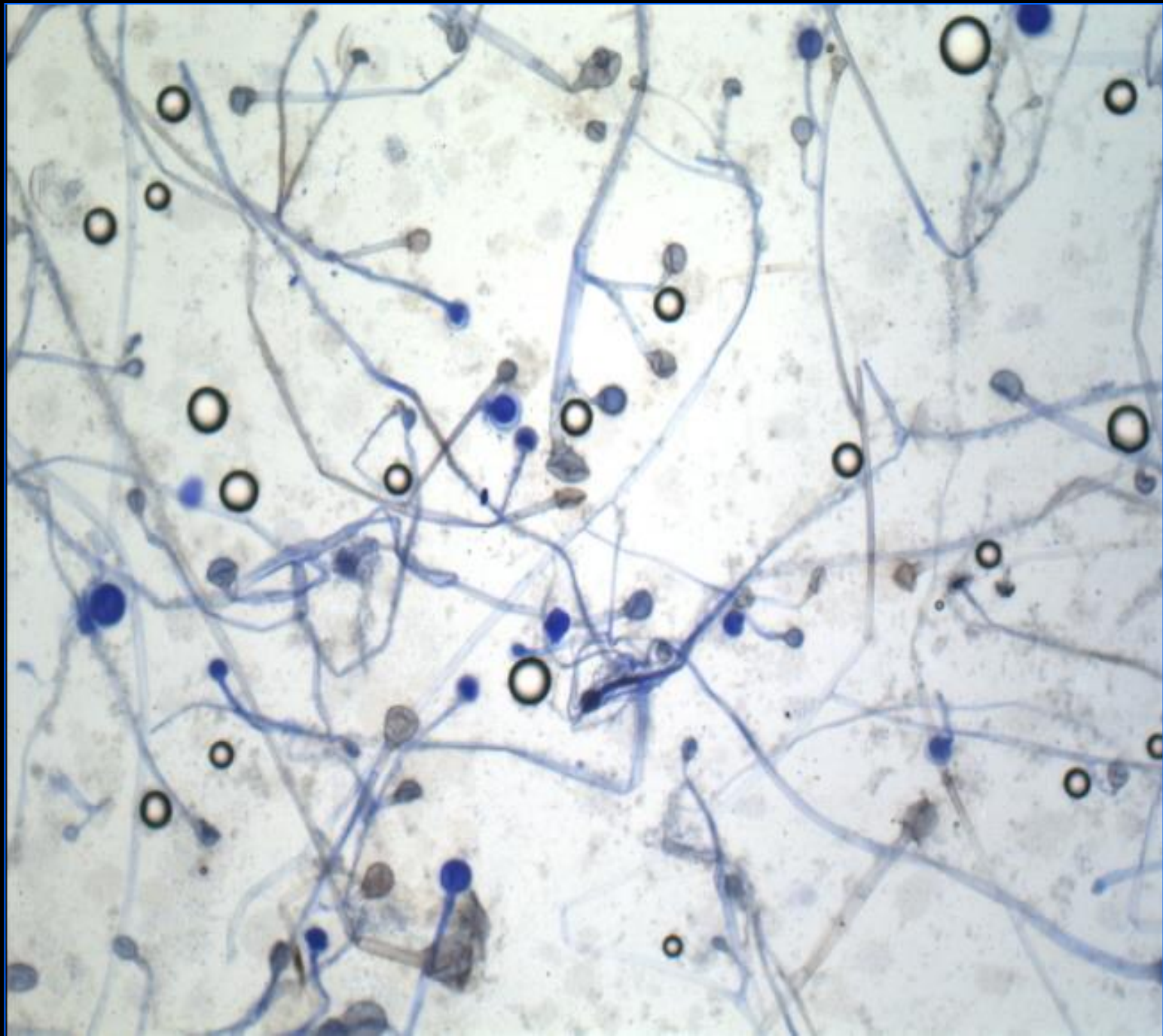


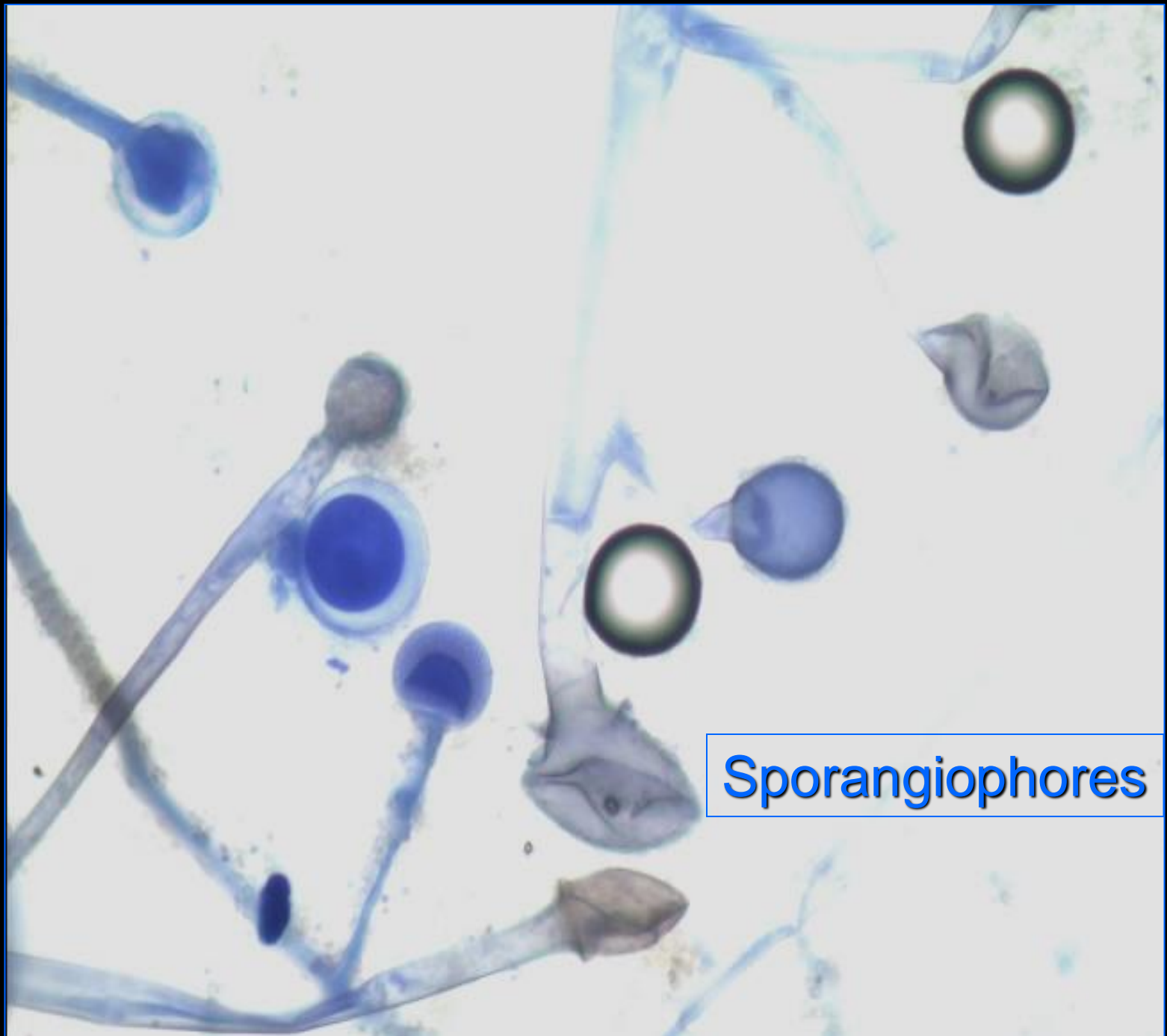
Examen direct
nombreux filaments
Culture
Mucormycose

Post ponction

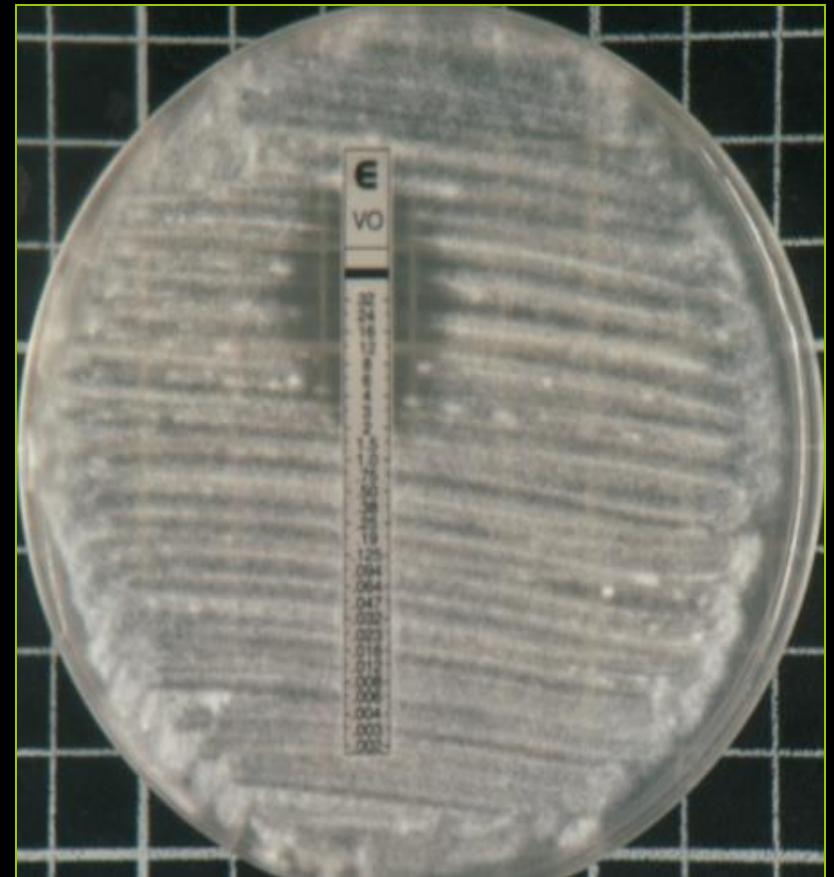
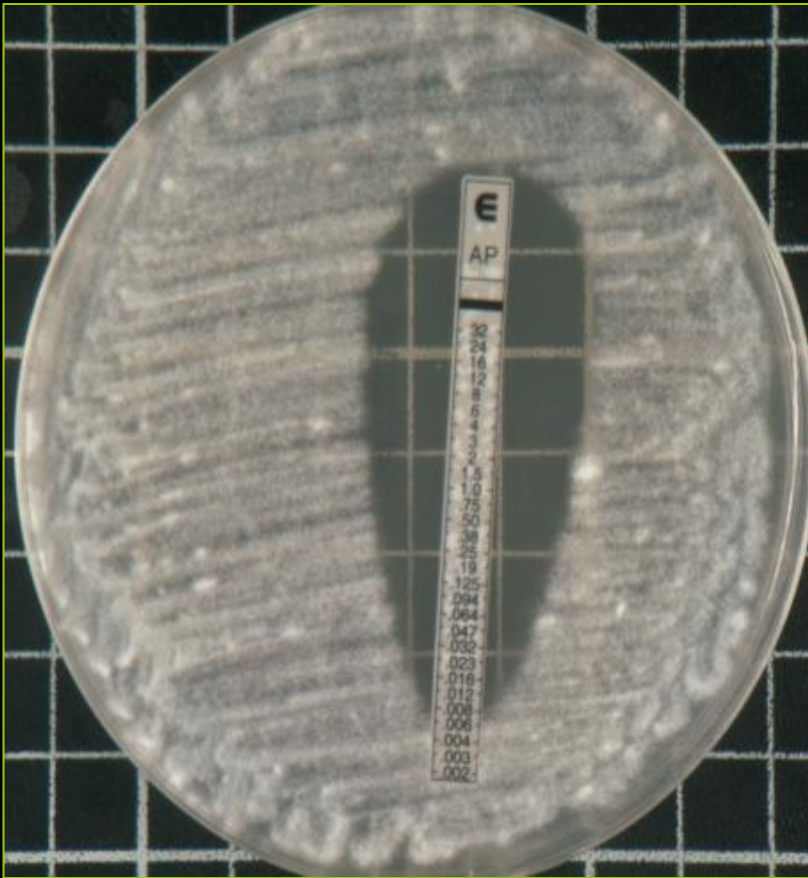






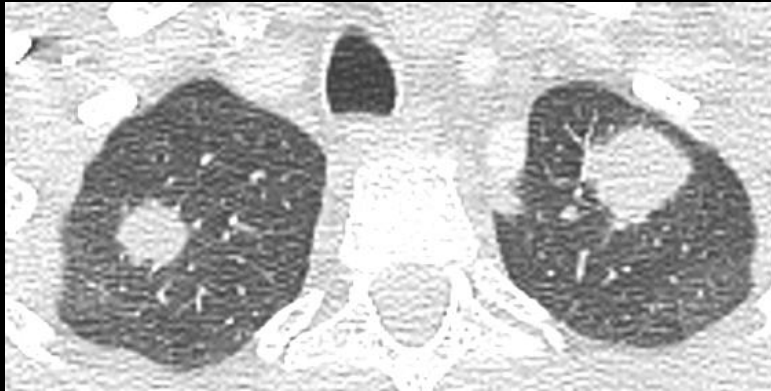


Sporangiophores



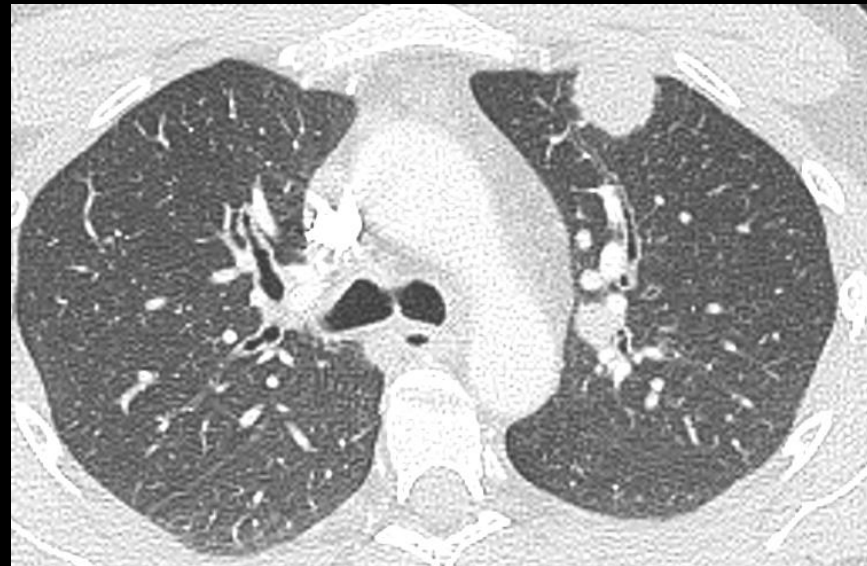
CERCLE D'INHIBITION: plus important avec l'amphotericine

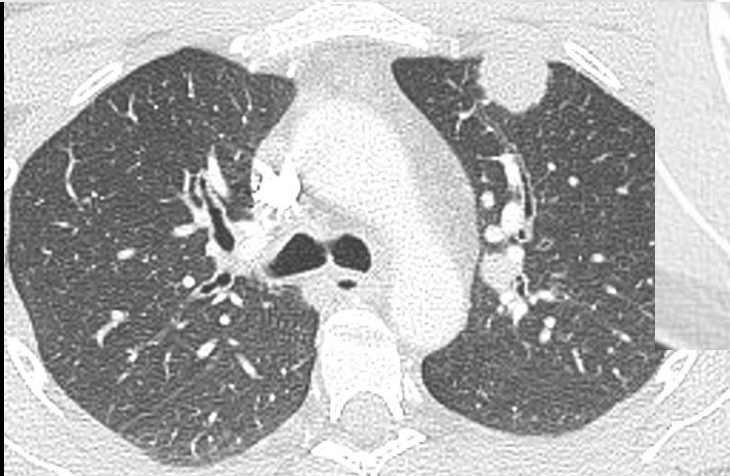
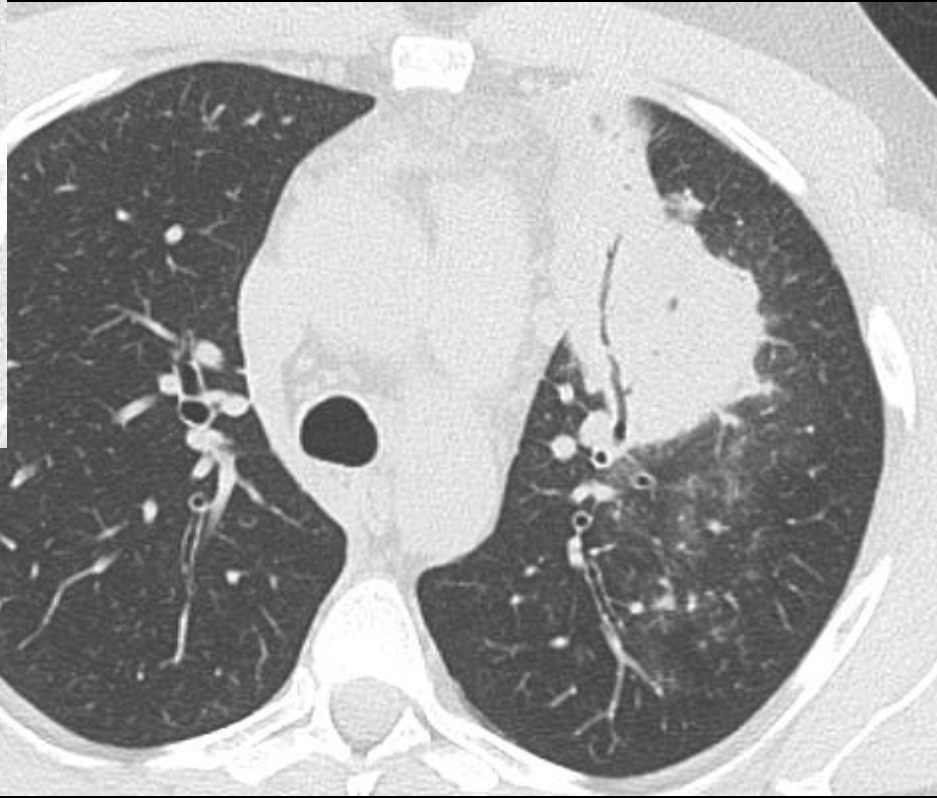
Patient de 35 ans, première poussée de GPA



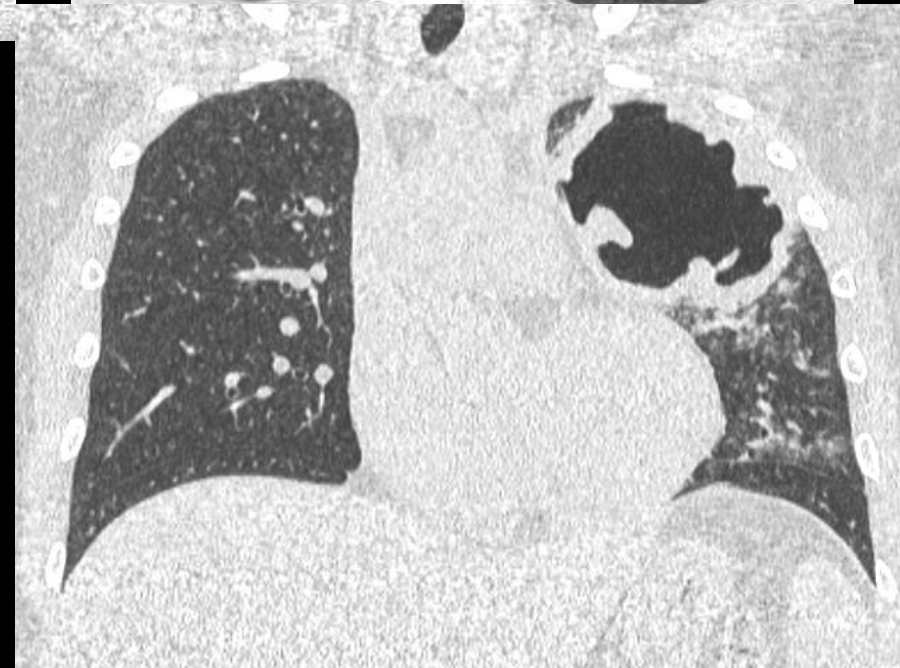
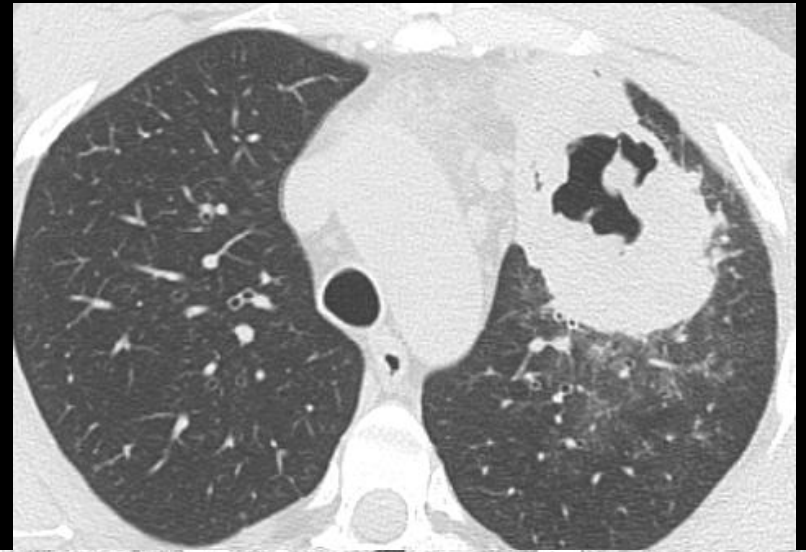
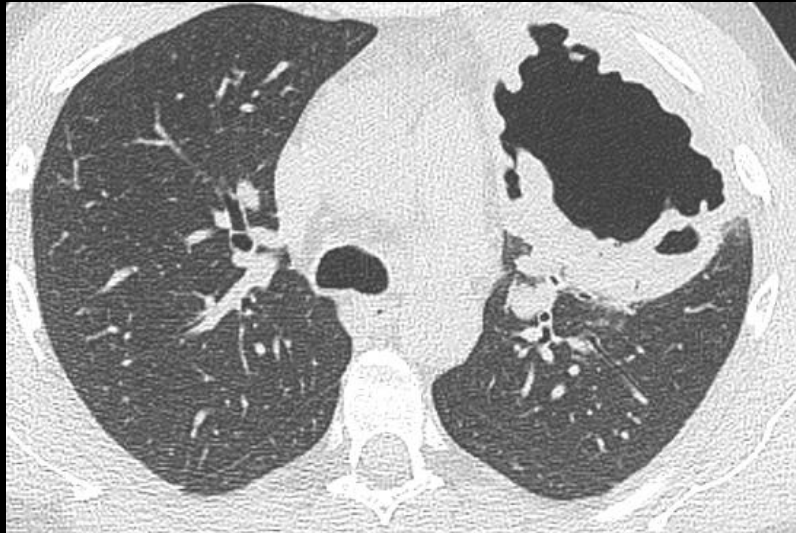
Juin 2013

Traitement par
Bolus, anticorps
monoclonaux anti-CD20 et
échanges plasmatiques

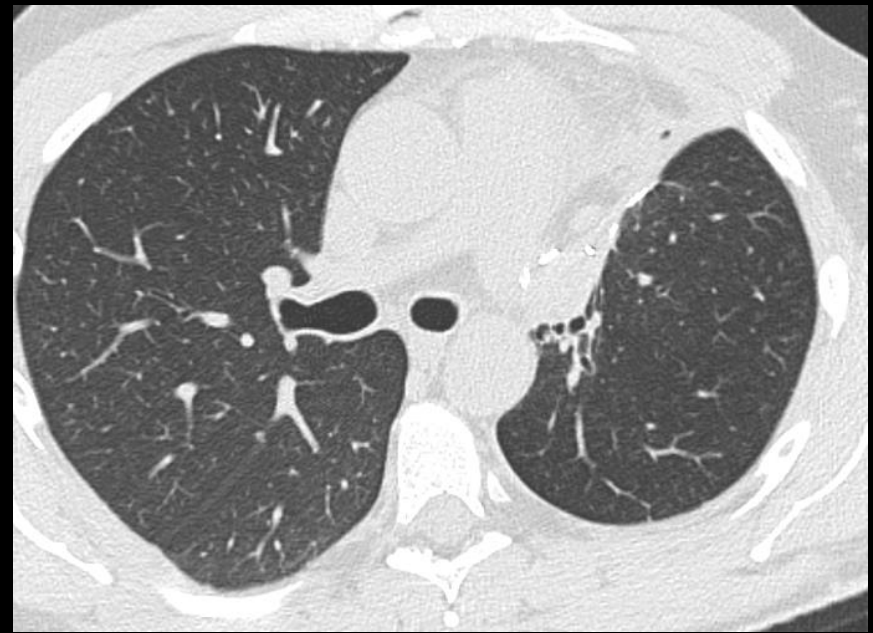




15 jours plus tard.....



- LBA :
 - Colonies de FUSARIUM et de TRICHODERMA
- ECBC :
 - Klebsielle pneumoniae 10⁶
- Traitement par antifongiques et antibiotiques puis décision de lobectomie supérieure gauche
- Confirmation de la maladie de Wegener à l'anatomopathologie de la pièce opératoire.



SYNTHESE

Mycoses invasives

– Forme broncho invasive: rien ne distingue d'une bronchopneumonie classique

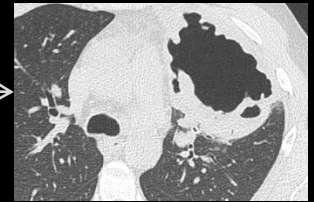
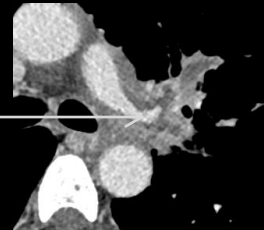
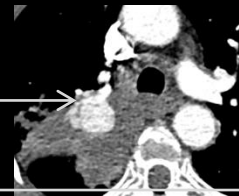
– Formes angioinvasives:

- Halo, nodule ou condensation s'excavant rapidement

- Images d'infarctus

- Faux anévrismes

- Invasion endoartérielle



– Pas de distinction possible aspergillus/mucormycose en imagerie: données microbiologiques

