

# Quizz Immunodéprimé

16 Mai 2025

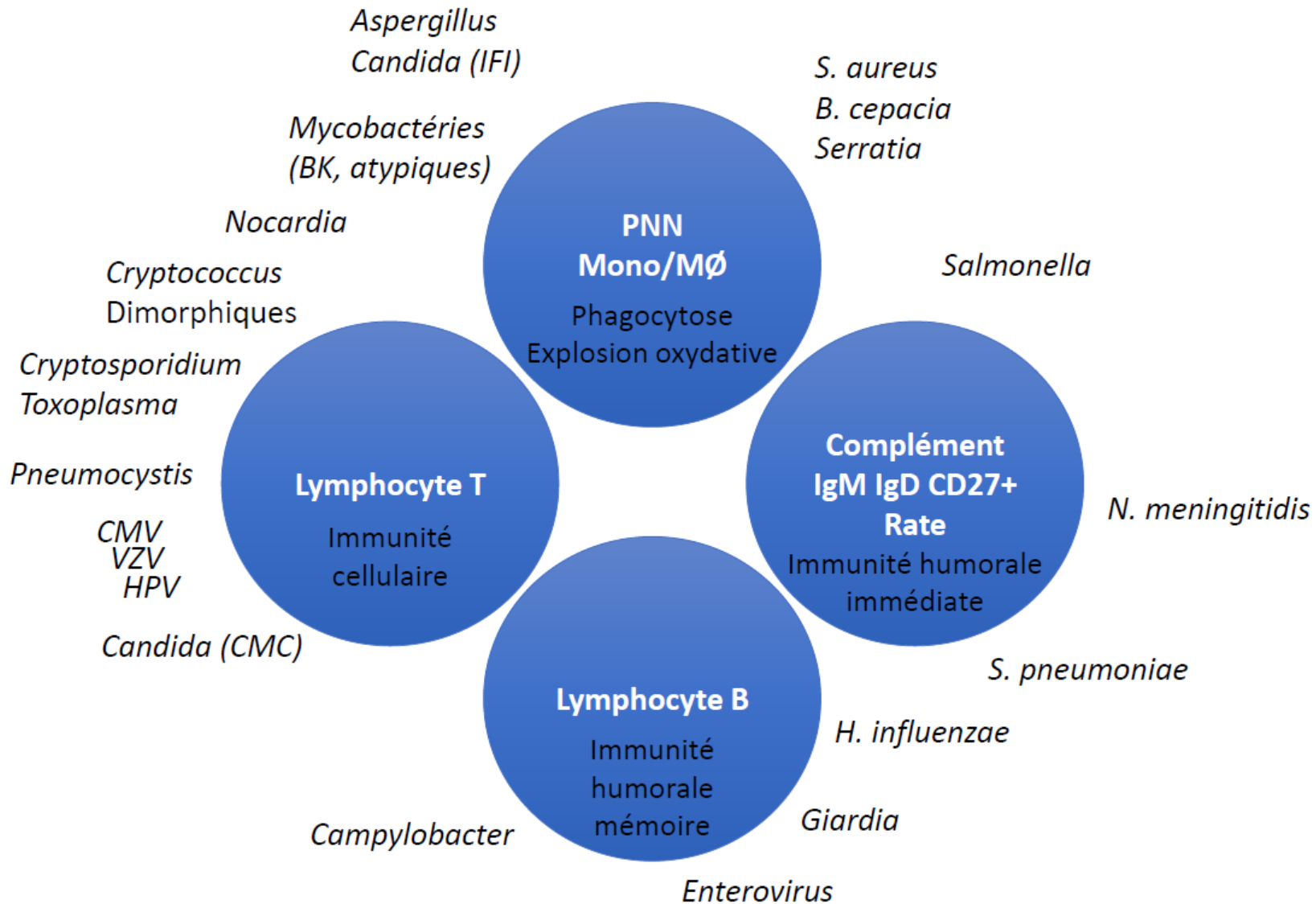
DIU Stratégies thérapeutiques et préventives en pathologie infectieuse



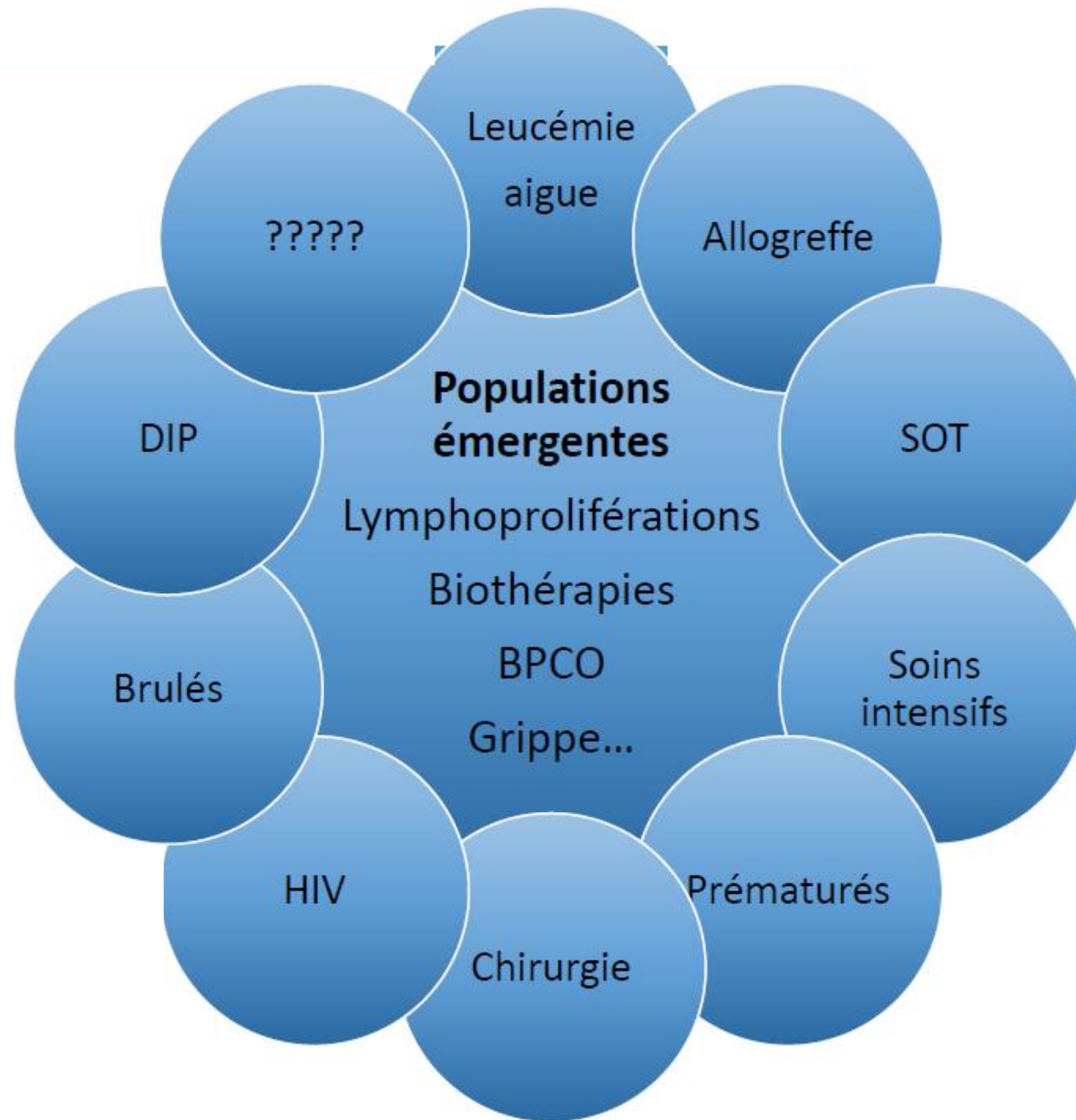
Olivier Paccoud – Necker – Enfants Malades



# Infections et immunité: de nombreux acteurs



# Infections et immunité: et de nombreux terrains



# Fièvre chez une PVVIH

Homme de 28 ans

Pas d'antécédents médicaux

Vivant à Cayenne, Guyane, en métropole depuis 6 mois

Histoire de la maladie:

Symptômes évoluant depuis 4 semaines: toux sèche, fièvre, douleurs thoraciques, sueurs nocturnes et perte de poids

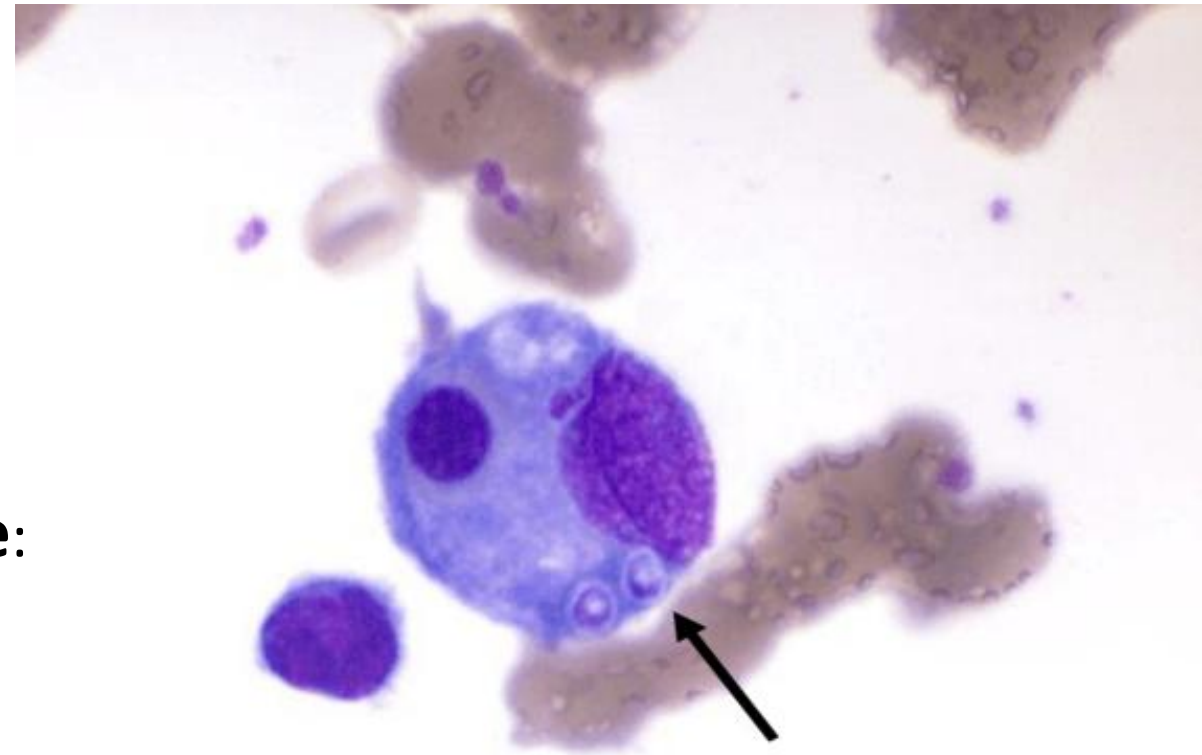
Sérologie VIH positive

CD4: 12



- BK crachats X 3 négatifs au direct, cultures en cours
- NFS:
  - -Anémie normocytaire à 7g/dL
  - -Neutropénie à 800 PNN/mm<sup>3</sup>
  - -Thrombopénie à 75.000/mm<sup>3</sup>
- CRP: 130mg/L
- LDH à 4N

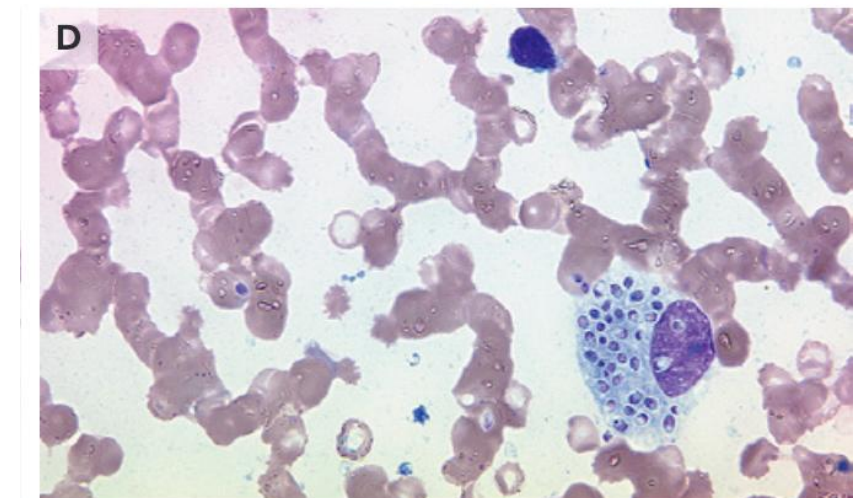
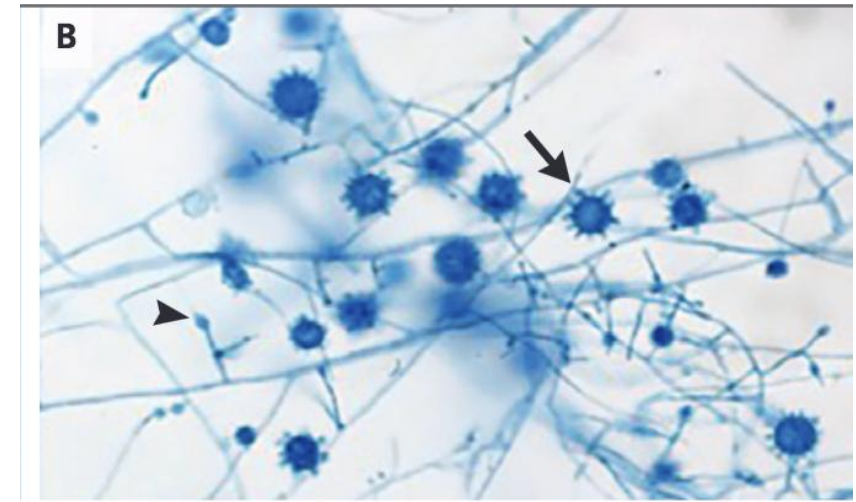
**Frottis de moelle:**



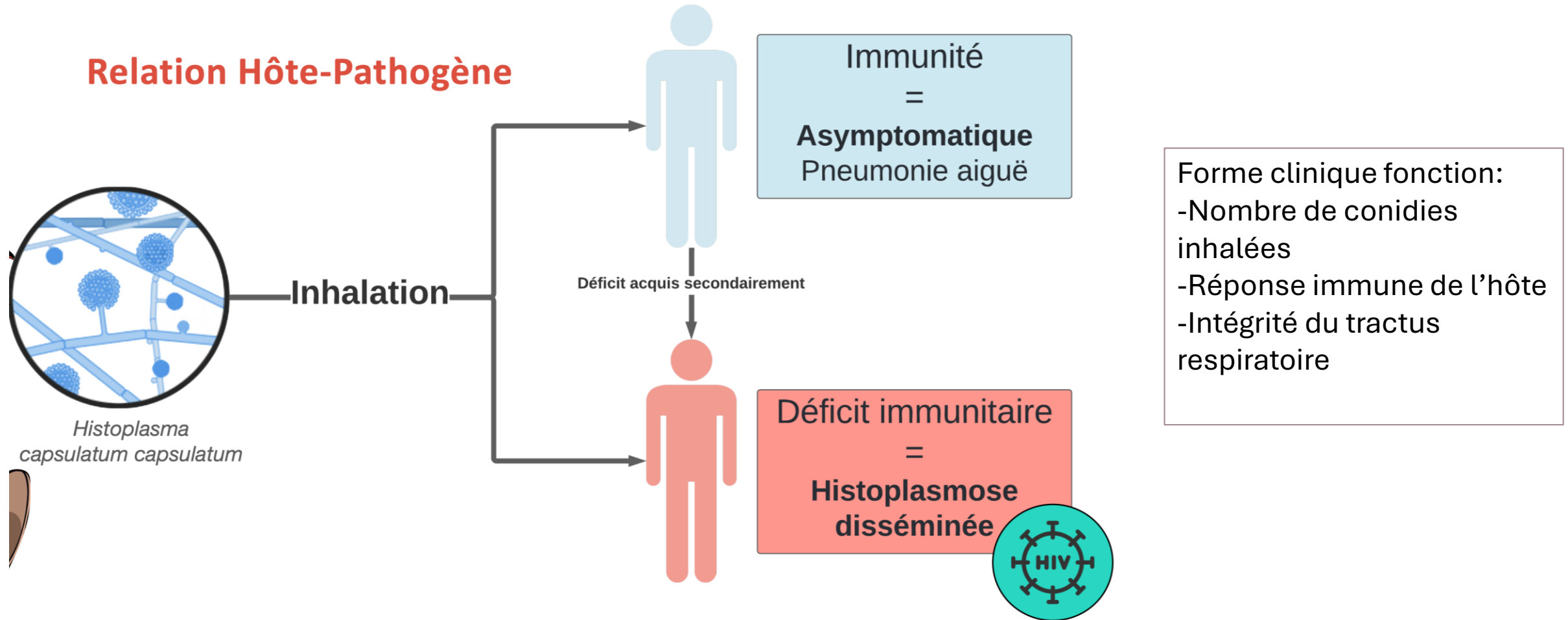
## Le Pathogène

*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*

- Champignon dimorphique:
  - Forme filamenteuse dans l'environnement
  - Forme levure dans les tissus
- Réservoir:
  - guano chauves souris
  - déjections oiseaux
  - retrouvées ds  $\frac{3}{4}$  des épidémies et  $\frac{1}{4}$  des cas sporadiques (95% des cas)



# Histoplasme disséminée PVVIH



# Histoplasmose disséminée

## Présentation clinique



- PVVIH
- Surtout CD4 < 50
- 1/3 hospitalisés
- 2/3 avaient déjà reçu des ARV

- Fièvre, perte de poids
- Toux chronique
- Lésions cutanées, ulcères buccaux
- Diarrhée
- Adénopathies
- Hépatosplénomégalie

**Table 3.** Distribution of CD4 count cells among patients with histoplasmosis and tuberculosis in study of prevalence of histoplasmosis among persons with AIDS, Nigeria

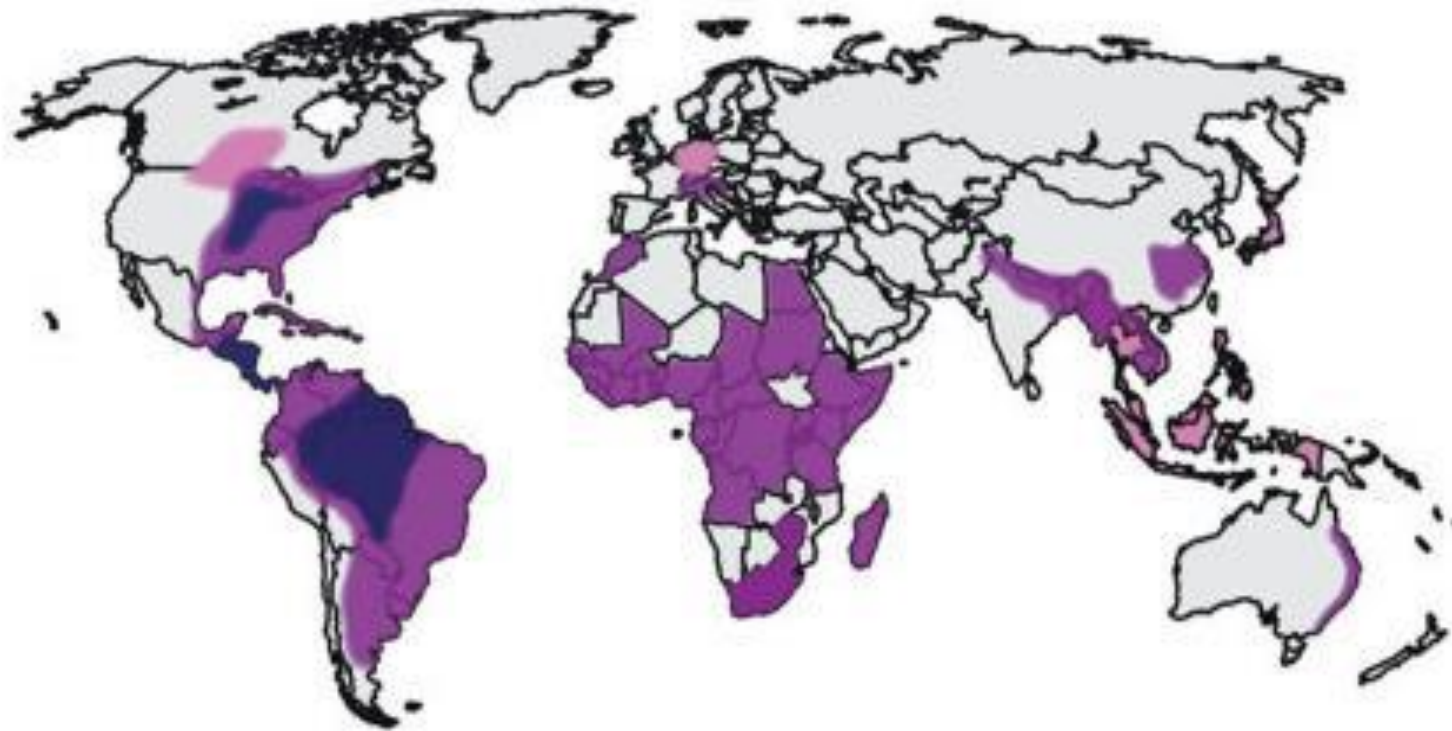
CD4 count	No. (%) participants	No. histoplasmosis urine Ag+/total no. (%)*	No. with tuberculosi/total no. (%)†
0–50	129 (13.1)	15/129 (11.6)	11/129 (8.5)
51–100	136 (13.8)	8/136 (5.9)	36/136 (26.5)
101–200	420 (42.5)	23/420 (5.5)	11/420 (2.6)
WHO clinical stage 3/4	303 (30.7)	30/303 (9.9)	59/303 (19.5)

\*p = 0.063 (Pearson  $\chi^2$  test).

†p < 0.001 (Pearson  $\chi^2$  test).

# Histoplasme disséminée PVVIH

## D Histoplasmosis



- Estimated range in North, Central, and South America
- Multiple cases reported
- Case reports or poor-quality evidence

# Histoplasmose disséminée : diagnostic

Gold Standard: culture mycologique

Sites les plus rentables :

Moelle osseuse 65%

LBA 36%

Peau 32%

Ganglion 28%

Mais:

Prélèvements invasifs

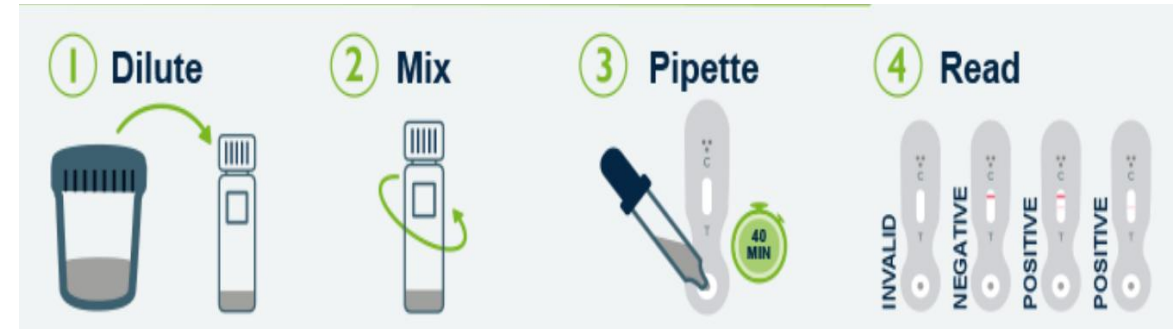
Sensibilité pauvre

Nécessité de manipuler en laboratoire P3

Durée de culture: minimum 2-3 semaines, jusqu'à 8

Tests rapides antigéniques

*Histoplasma* Urine Antigen Lateral Flow Assay



100 µl of **urine**

40min

Se: 93.2%  
Sp: 96.9%  
(n= 296, 44 Pos)

# Histoplasmose disséminée PVVIH

Il est recommandé que le bilan biologique intermédiaire comporte :

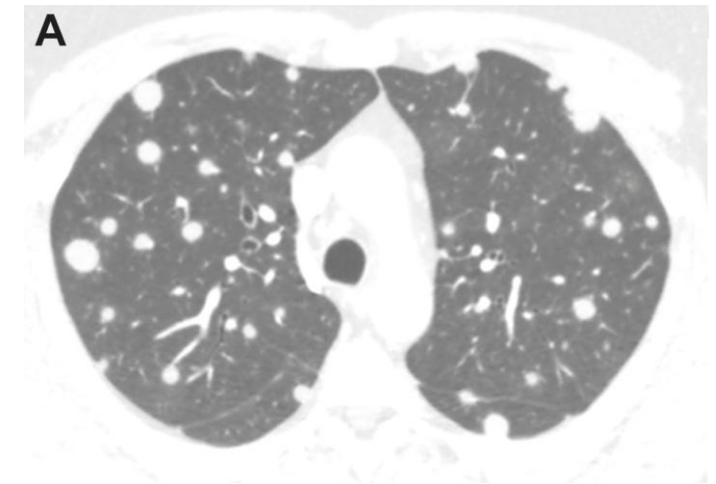
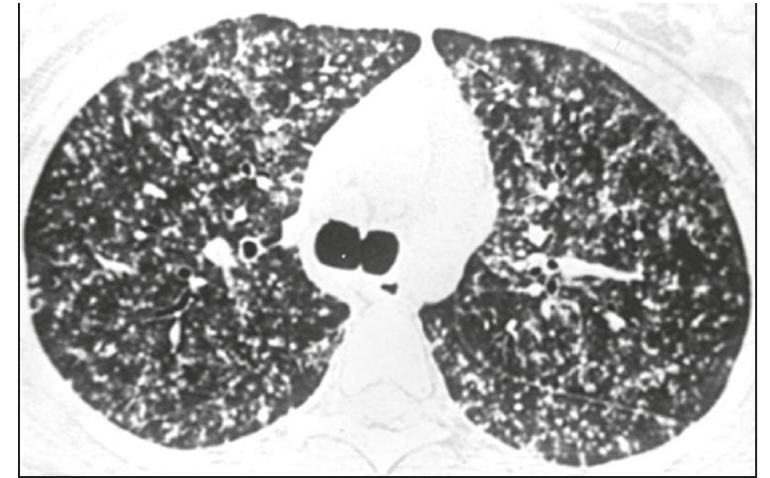
Au minimum un dosage de l'ARN VIH plasmatique

Complété selon les cas particulier suivants :

- **Si traitement hépatotoxique ou exposition aux virus des hépatites** (IST/Slam) ou consommation excessive d'alcool ou surpoids ou diabète : transaminases,  $\gamma$ GT
- **Si traitement par TDF ou autre traitement néphrotoxique ou comorbidité** : créatininémie avec estimation du DFG par la méthode CKD-EPI
- **Si CD4 <200/ $\mu$ L :**
  - Numération des sous-populations lymphocytaires T CD4/CD8
  - Antigénurie ou antigénémie histoplasmose (si séjour en zone d'endémie et selon disponibilité du test)
- **Si CD4 <100/ $\mu$ L :** *(en plus du bilan ci-dessus pour les CD4<200/ $\mu$ L)*
  - Dosage de l'antigène cryptococcique ;
  - Si sérologie CMV positive => PCR CMV => si PCR positive, réalisation d'un fond d'œil
- **En cas d'exposition sexuelle à risque, ou de manifestations cliniques et/ou biologiques compatibles avec une IST** (suivi à intensifier en fonction du contexte) :
  - Dépistage des IST à chlamydia et gonocoque par PCR au niveau anal, urétral, vaginal et/ou pharyngé
  - Sérologie syphilis
  - Sérologie VHC (ou ARN VHC si sérologie antérieure positive) en cas d'exposition à risque

# Localisation pulmonaire PVVIH

- Présentation radiologique:
  - Radiographie thoracique (n=61): syndrome interstitiel (77%)
  - Scanner thoracique (n=24):
    - pattern nodulaire (83%): majoritairement miliaire (63%), nodules excavés (35%)
    - Condensations 46%, associé miliaire 21%
    - Adénopathies 58% hilaires et symétriques



# Présentation biologique

- LDH >5N
- Anémie
- Thrombopénie
- Hyperferritinémie
- Syndrome d'activation macrophagique

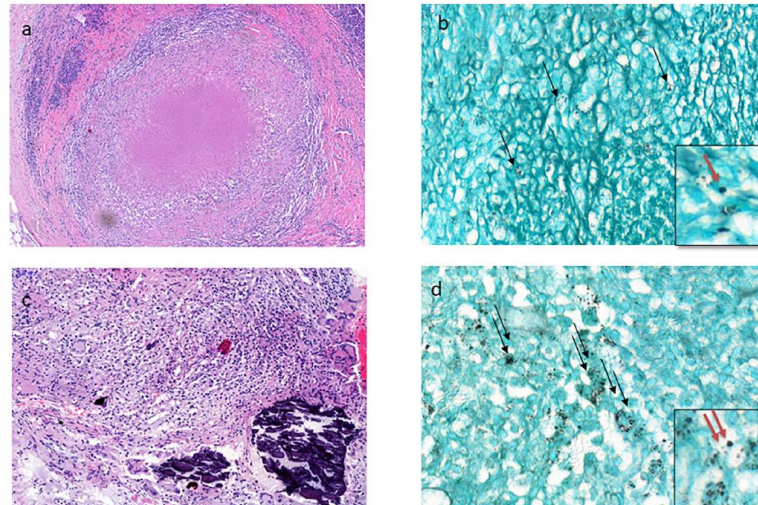
## Cytological and Histopathological Spectrum of Histoplasmosis: 15 Years of Experience in French Guiana

Kinan Drak Alsibai<sup>1,2\*</sup>, Pierre Couppié<sup>3,4</sup>, Denis Blanchet<sup>5</sup>, Antoine Adenis<sup>6</sup>, Loïc Epelboin<sup>7</sup>, Romain Blaizot<sup>3</sup>, Dominique Louvel<sup>8</sup>, Félix Djossou<sup>7</sup>, Magalie Demar<sup>5,9</sup> and Mathieu Nacher<sup>4,6</sup>

**TABLE 1** | This table summarizes histopathological data of 153 *H. capsulatum* positive tissues.

Organ/histological type	N°	Tuberculoid type	Anergic type	Intermediate type	Sequelae type
<b>Gastro-intestinal tract</b>	78	16/78 (20,5%)	17/78 (21.8%)	40/78 (51.2%)	5/78 (6.5%)
<b>Liver</b>	11	9/11 (82%)	2/11 (18%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)
<b>Lung</b>	2	2/2 (100%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
<b>Bone marrow</b>	6	4/6 (66,6%)	1/6 (16.7%)	1/6 (16.7%)	0/6 (0%)
<b>Lymph node</b>	31	24/31 (77,4)	4/31 (12.9%)	3/31 (9.7%)	0/31 (0%)
<b>Skin</b>	16	9/16 (56,3)	2/16 (12.5%)	4/16 (25%)	1/16 (6.2%)
<b>ENT</b>	7	4/7 (57,1%)	1/7 (14.3%)	2/7 (28.6%)	0/7 (0%)
<b>Joints</b>	2	1/2 (50%)	0/2 (0%)	1/2 (50%)	0/2 (0%)
<b>TOTAL</b>	<b>153</b>	<b>69/153</b>	<b>27/153</b>	<b>51/135</b>	<b>6/153</b>

The histopathological lesions correspond to the host reactions against *H. capsulatum* and its immune status, and are classified into 4 categories: (a) the tuberculoid type, (b) the anergic type, (c) the interm type, (d) the sequelae type.



**Anatomopathologie  
en particulier  
tube digestif ou ganglions  
=  
granulome tuberculoïde**

## 3.2.2 Induction therapy

*Treating severe or moderately severe histoplasmosis among people living with HIV: liposomal amphotericin B, 3.0 mg/kg, for two weeks is recommended (conditional recommendation; very-low-certainty evidence).*

*Treating mild to moderate histoplasmosis among people living with HIV: itraconazole 200 mg three times daily for three days and then 200 mg twice daily is recommended (conditional recommendation, very-low-certainty evidence).*

Severe or moderately severe histoplasmosis is defined as the presence of at least one sign or symptom involving vital organs: respiratory or circulatory failure, neurological signs, renal failure, coagulation anomalies and a general alteration of the WHO performance status greater than 2, in which the person is confined to a bed or chair more than half of the waking hours and only capable of limited self-care.



## Development of a case fatality prognostic score for HIV-associated histoplasmosis

Ugo Françoise<sup>1,\*</sup>, Mathieu Nacher<sup>1,2</sup>, Morgane Bourne-watrin<sup>3</sup>, Loïc Epelboin<sup>2,4</sup>, Camille Thorey<sup>5</sup>, Magalie Demar<sup>2,6</sup>, Jean-François Carod<sup>7</sup>, Félix Djossou<sup>2,4</sup>, Pierre Couppié<sup>2,3</sup>, Antoine Adenis<sup>1,2</sup>



A HFS <5 is associated with a risk of death < 5% after 30 days of antifungal therapy → Induction treatment with itraconazole can be considered

A HFS ≥5 is associated with a risk of death ≥ 33% after 30 days of antifungal therapy → Induction treatment with liposomal amphotericin B is recommended

## Supplemental data

HFS scale	
Performance Status ≥3	+2
Altered mental Status	+3
Dyspnea	+2
Interstitial lung pattern on thoracic X-ray	+1
CRP ≥75 mg/L	+2
One cytopenia (Hb <9 g/dL or platelet <100000 /mL)	+1
Two cytopenia (Hb <9 g/dL and platelet <100000 /mL)	+2

# Dyspnée chez une PVVIH

Homme de 51 ans,

Diagnostic d'infection par le VIH sur une AEG avec perte de poids, fièvre à 38.5° et dyspnée d'effort puis de repos

A l'entrée:

T° 38.6°, FC 80, TA 130/70

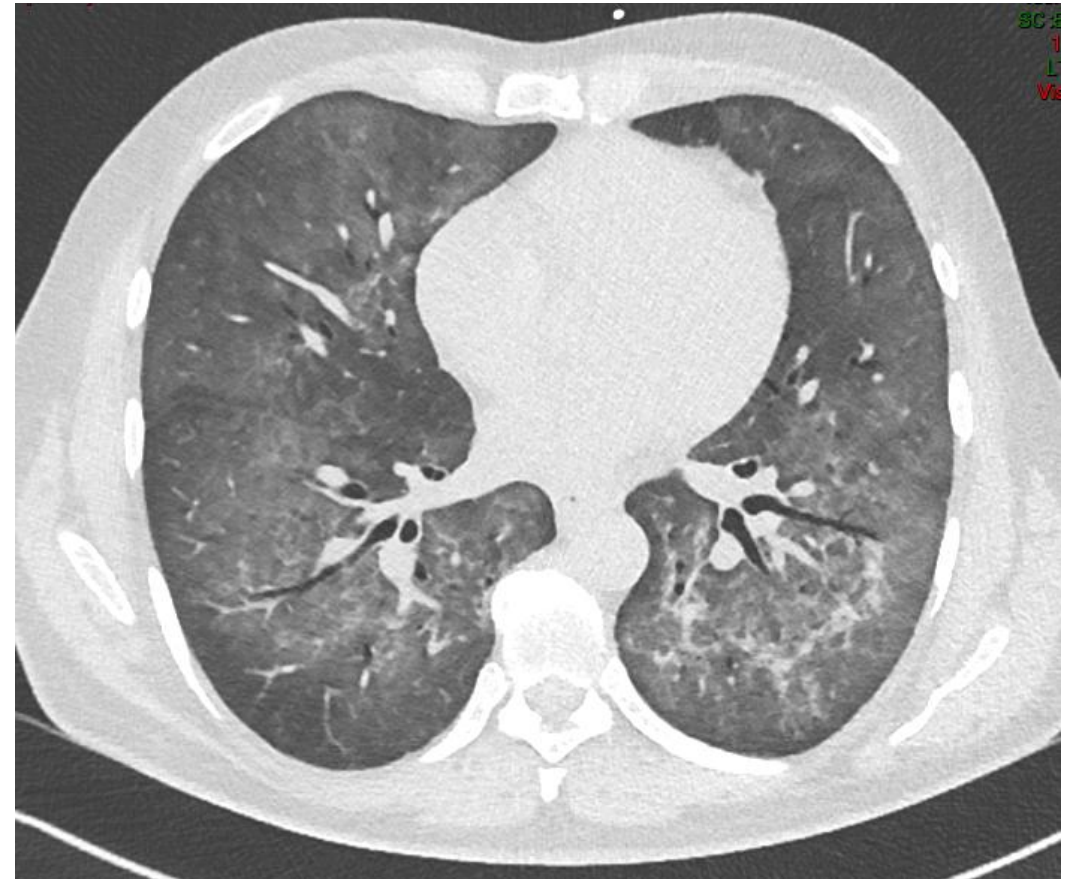
FR 24

Saturation 96% sous 2L

CD4 : 41

PCR COVID nég

Vous suspectez une pneumocystose inaugurale d'une infection par le VIH



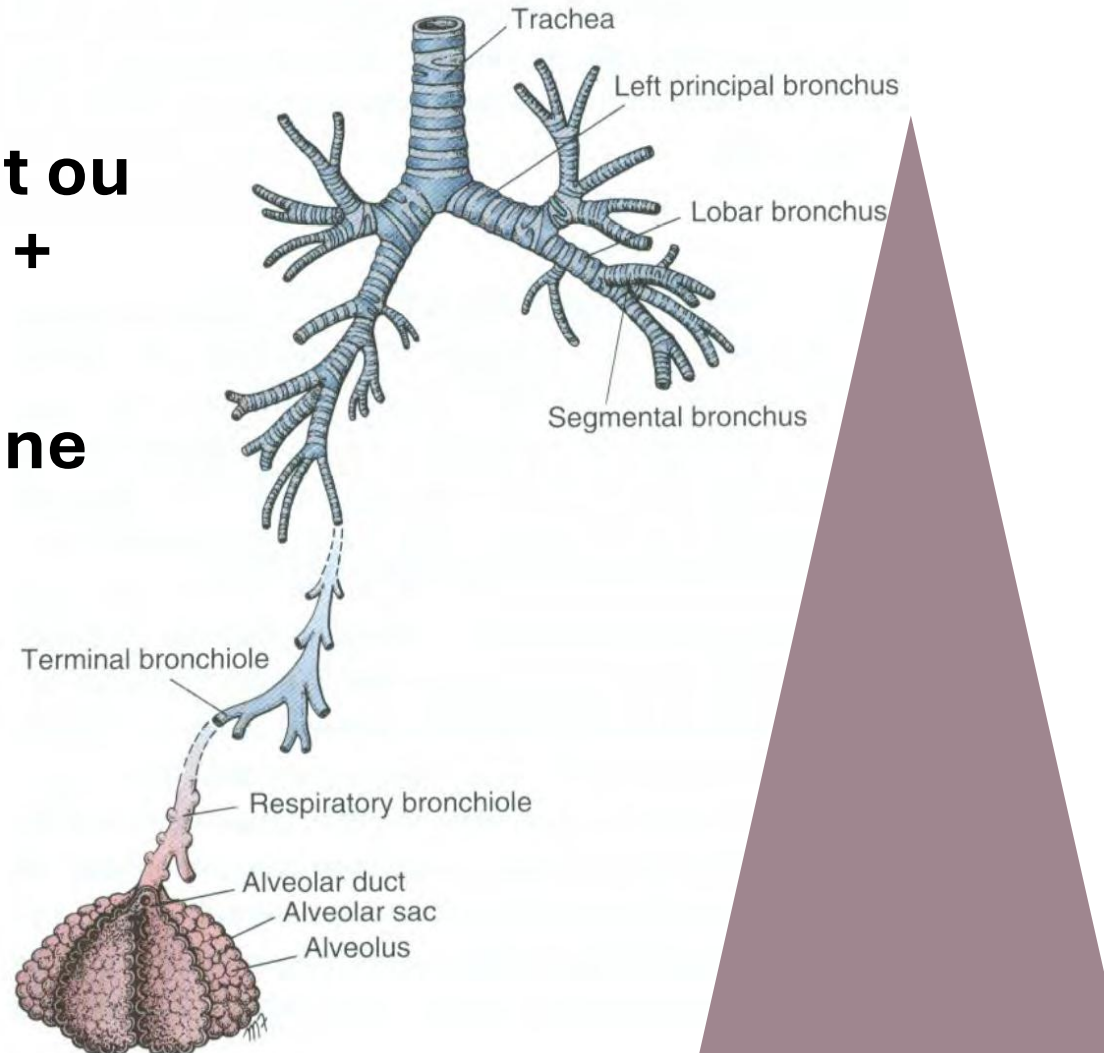
**4) Examen à privilégier pour confirmer le diagnostic?**

#### 4) Examen à privilégier pour confirmer le diagnostic?

- PCR Pneumocystis sur LBA
- PCR Pneumocystis sanguine
- PCR Pneumocystis sur expectoration induite
- Culture mycologique sur LBA
- BétaDglucane

**1/ Examen direct ou PCR: diagnostic +**

**2/ Béta-D-Glucane  
Bonne VPN**



Air expiré

Aspiration naso-pharyngée

Gargarisme (« oral wash »)

Expectorations

**Expectorations induites**

Lavage broncho-alvéolaire

Gradient de charge fongique

## 5) Quel traitement pour la PCP?

- Pentamidine IV
- Pyriméthamine – Sulfadiazine
- Triméthoprime – Sulfamethoxazole
- Caspofungine
- Corticothérapie

# Quel traitement?

## 1<sup>ère</sup> intention

**triméthoprime/sulfaméthoxazole** (cotrimoxazole, 15/75 mg/kg/j en 3 prises) IV (sans dépasser 12 ampoules/j) dans les formes sévères  
ou PO (sans dépasser 6 cps à 160 mg/800 mg/j)

Durée : 21j (données anciennes+++)

## 2<sup>ème</sup> intention

### Forme légère à modérée :

-Atovaquone (750 mg x 2/j)

### Forme sévère :

-privilégier tant que possible la poursuite du T/S

-Pentamidine IV 3-4 mg/kg/j

-Caspofungine (70mg puis 50mg/j) et atovaquone (750mg x 2) à discuter si allergie

## Corticothérapie

Une corticothérapie dans les 72h en cas d'hypoxémie ( $\text{PaO}_2 \leq 70$  mmHg en air ambiant) ou de désaturation à l'effort objectivée et jugée significative

Schéma habituel:

Prednisone 80 mg/j en 2 prises de J1 à J5, puis 40 mg/j de J6 à J10 et 20 mg/j de J11 à J21.

Traitement de sauvetage: discuter ajout de la caspofungine au cotrimoxazole

## A J8 de prise en charge

- Bilan (CD4: 41)
  - Sérologie CMV: positive en IgG
  - Sérologie Toxoplasmose : positive en IgG
  - Sérologies VHB VHC: négatives
- PCR CMV: positive à 1500cp (3.2log)
- Pas de symptôme ophtalmologique, pas de diarrhées
- FO : pas de signe de rétinite

# PEC de la réactivation CMV chez les PVVIH?

**Rapport Morlat :** une PCR > 1000cp/mm<sup>3</sup> doit faire débuter un traitement préemptif par valganciclovir 900 mg x 2/j car cette PCR prédit la survenue d'une atteinte d'organe à CMV (**BII**)

## **Allogreffe:**

Preemptive antiviral therapy based on detection of cytomegalovirus DNA in whole blood or plasma is effective for the prevention of cytomegalovirus disease (AI)

N'importe quelle valeur+++

*ECIL 7 2017*













## **Greffe d'organe solide:**

Différents seuils selon les différents groupes de risque (CMV D+/R- vs. R+)  
Plus la cinétique que la valeur absolue

*Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice 2019*

# PEC de la réactivation CMV chez les PVVIH?

Low frequency of cytomegalovirus (CMV) disease despite high prevalence of CMV viraemia in patients with advanced HIV infection: a clinical and immunological 48-week follow-up study

A Albasanz-Puig <sup>1</sup>, P Suanzes <sup>1,2,5</sup>, J Esperalba <sup>3</sup>, C Fernández <sup>3</sup>, J Sellarès-Nadal <sup>1</sup>, A Torrella,<sup>2</sup>  
B Planas,<sup>2</sup> A Segura,<sup>4</sup> J Burgos <sup>1,2,5</sup>, E Ribera,<sup>1,2</sup> E Cañas-Ruano <sup>1,2</sup>, JN García <sup>1,2</sup>, J Navarro <sup>1,2</sup>,  
A Curran <sup>1,2</sup>, Ó Len <sup>1,2,5</sup> and V Falcó <sup>1,2,5</sup>

Etude prospective: 53 patients, dont 17 (32%) avec PCR CMV initiale positive (valeur médiane de 15.000 UI/mL), tous ont négativé la PCR à 48 semaines en l'absence de traitement anti-CMV et après la mise sous ARV, et un seul a développé une maladie à CMV.

Pas d'efficacité démontrée sur une réduction de mortalité

Effets indésirables fréquents 23-31%

*Mattioni IntJSTDAids 2015*

Reco VIH/ANRS 2024:

*PCR CMV isolée élevée (>10000UI/mL ou >1000UI/mL sur 2 prélèvements), un traitement préemptif peut se discuter : selon l'importance de la charge virale CMV, en cas de cinétique ascendante de la PCR, en cas corticothérapie prolongée ou d'un autre facteur de risque de maladie à CMV telle qu'une hémopathie maligne, en l'impossibilité d'obtenir un examen du fond d'œil en urgence, ou si nécessité de différer l'introduction des ARV pour une autre raison.*

# Délai d'introduction des ARV?

- **Cas général, dont tuberculose extra-méningée et toxoplasmose** : Il est recommandé d'initier le traitement ARV dans les deux semaines suivant le début du traitement de l'infection opportuniste.
- **Tuberculose neuroméningée** : Il est recommandé d'initier les ARV à partir de 4 semaines suivant le début du traitement. Une introduction plus précoce des ARV, à partir de deux semaines, peut être envisagée chez certains patients (les patients les plus immunodéprimés et ayant une évolution précoce favorable).
- **Cryptococcose neuroméningée** : Il est préférable d'attendre 4-6 semaines de traitement antifongique bien conduit avant d'introduire les ARV. En cas d'évolution rapidement favorable, et sur avis d'un centre référent, une introduction plus précoce peut néanmoins être discutée

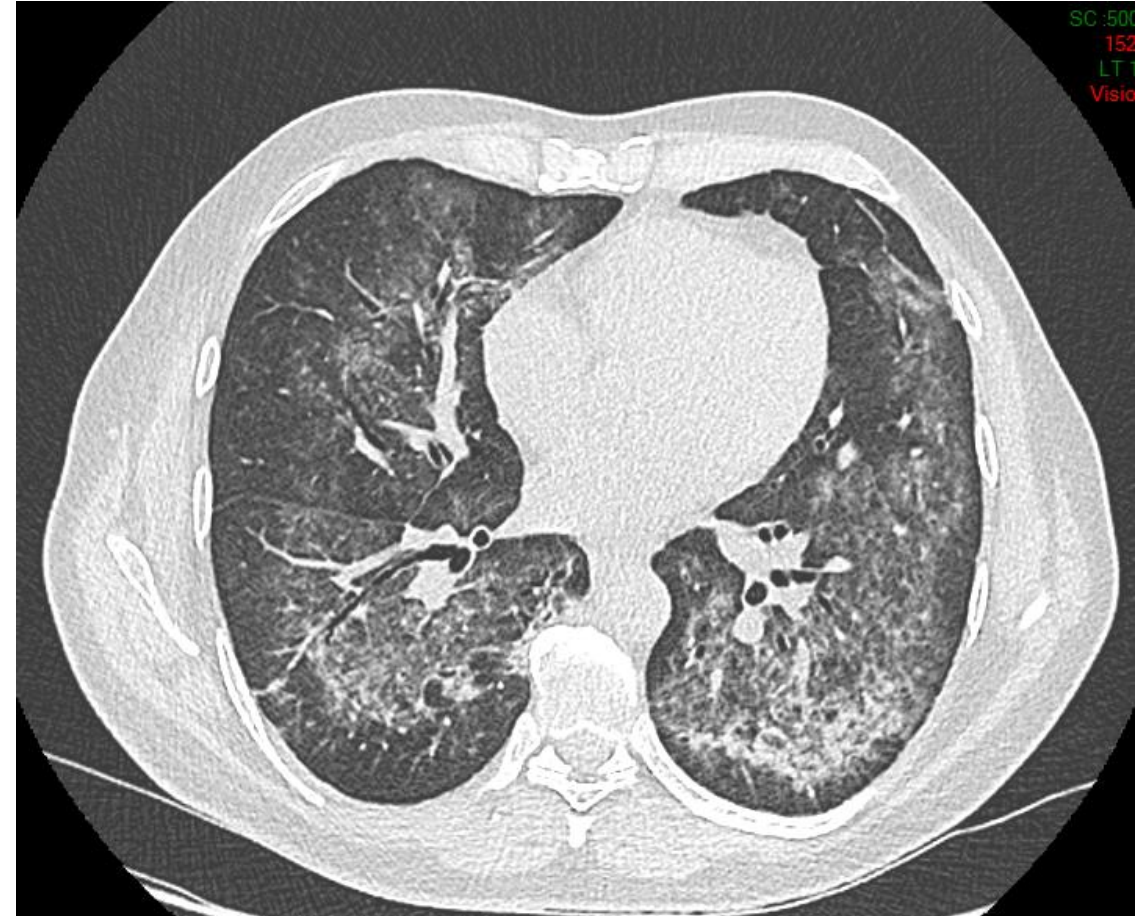
Biktarvy introduit à J15 de bactrim

À j15 du début du biktarvy:  
récidive de fièvre 38.3°, dyspnée,  
hypoxémie (PaO2 58mmHg sous 2L)

En cours de ttt proph 2° par bactrim  
J6 fin des corticoïdes

LBA :

- stérile (BK bacterio viro)
- PCR PCP + ; IFI PCP –
- COVID –



## Brief Communication

---

### **Acute Respiratory Failure Following HAART Introduction in Patients Treated for *Pneumocystis carinii* Pneumonia**

MARIE WISLEZ, EMMANUEL BERGOT, MARTINE ANTOINE, ANTOINE PARROT, MARIE-FRANCE CARETTE, CHARLES MAYAUD, and JACQUES CADRANEL

- Aggravation 7-15 j après introduction des ARV après des PCP sévères avec corticothérapie
- Histologie: inflammation/PO
- Infiltrats CD4/CD8 au LBA, PCR +, mais IF -
- Résolution des symptômes après corticothérapie

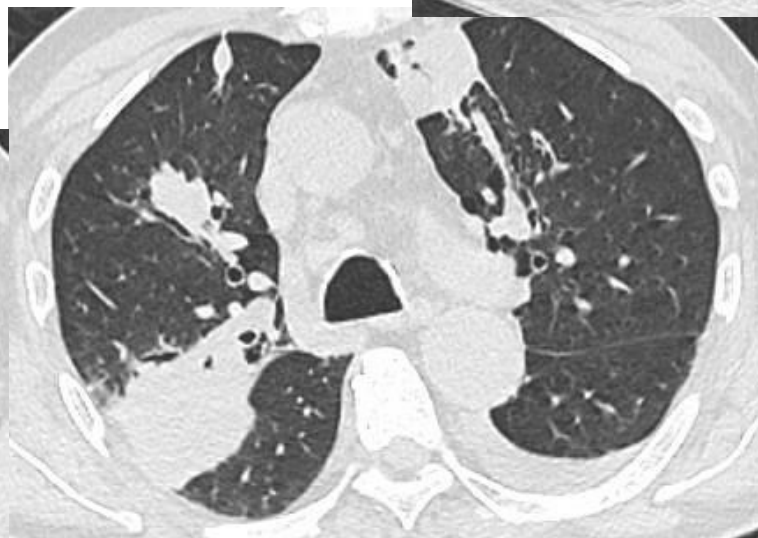
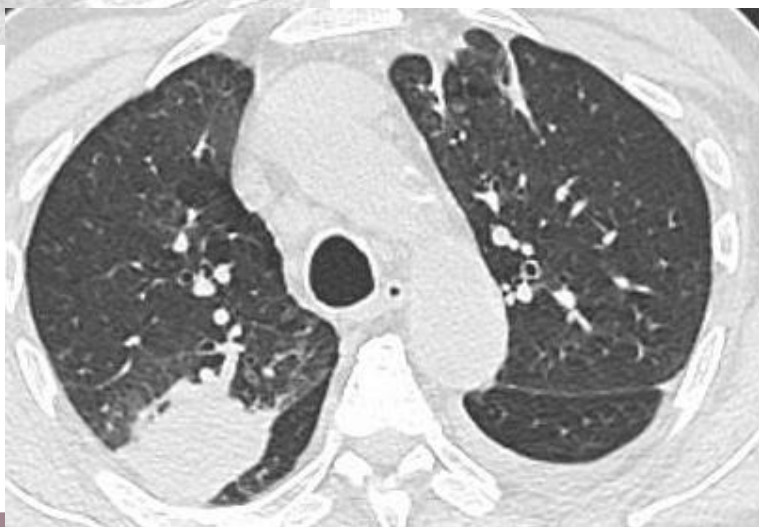
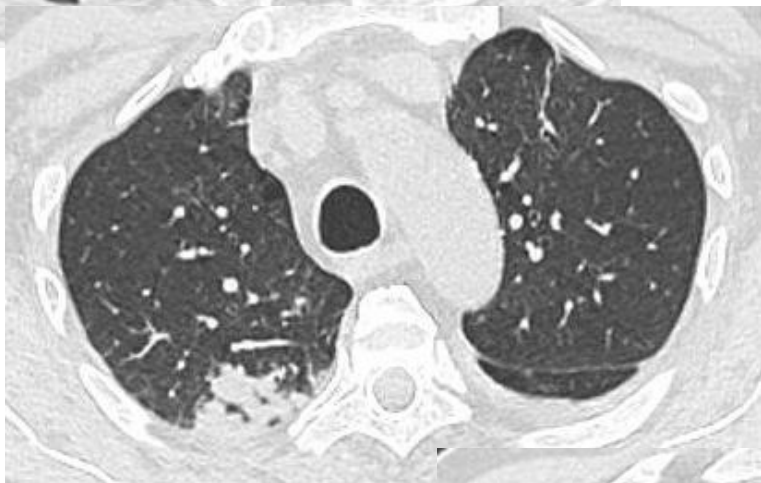
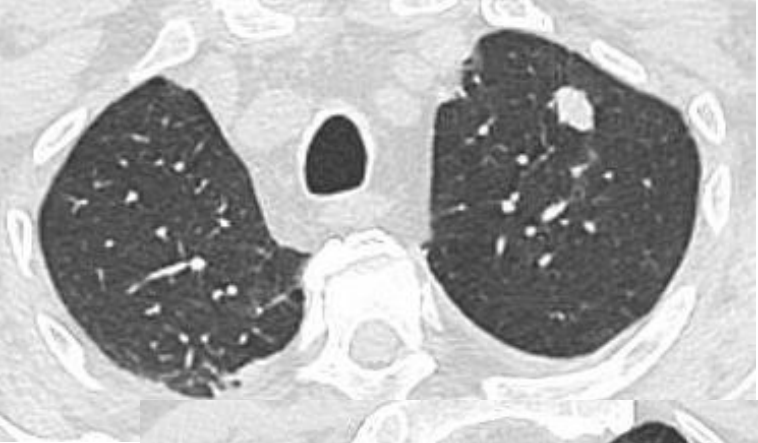
Avoir éliminé:

- Echec de traitement: IF négative, traitement optimal
- Surinfection
- coinfection

# Dyspnée en Hémato

- Patient de 80 ans
- Suivi pour une LLC compliquée d'une anémie hémolytique auto-immune traitée par corticoïdes (40 mg/j) et Ibrutinib depuis 2 mois
  
- Apparition d'une fièvre à 39°C avec légère dyspnée
- Traitement probabiliste par amoxicilline, sans amélioration
- Chute avec station au sol prolongée 5 jours plus tard, transfert au SAU puis hospitalisation en pneumologie
  
- PCR SARSCoV-2 négative
- Hb : 10,2 g/dL sans stigmate d'hémolyse
- Créatinine : 379 $\mu$ mol/L, CPK : 1148 UI/L

**hypothèse diagnostique  
principale ?**



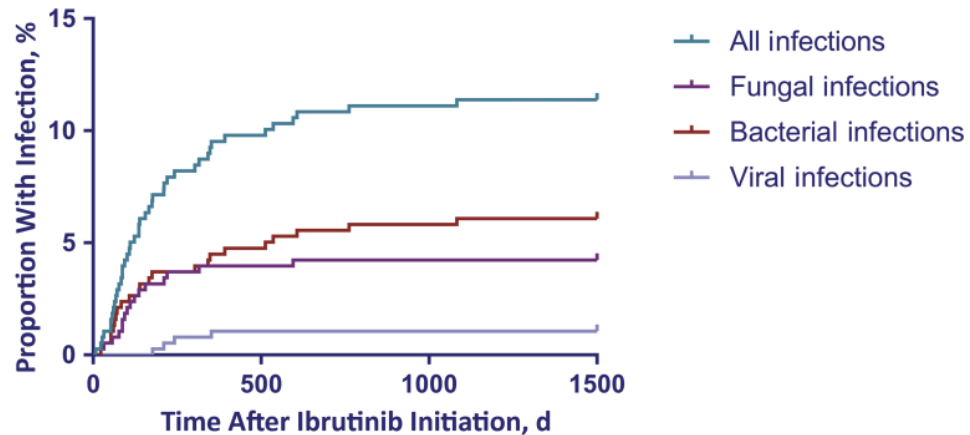
# Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer

Tilly Varughese,<sup>1</sup> Ying Taur,<sup>1,2</sup> Nina Cohen,<sup>3</sup> M. Lia Palomba,<sup>2,4</sup> Susan K. Seo,<sup>1,2</sup> Tobias M. Hohl,<sup>1,2</sup> and Gil Redelman-Sidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Infectious Diseases Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, <sup>2</sup>Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy and <sup>4</sup>Lymphoma Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York

378 patients avec hémopathie lymphoïde et ibrutinib

Infection	43 (11)
Bacterial	23 (6)
Fungal	16 (4)
Viral	4 (1)



IFI: 63% sans facteurs de risque classiques:  
Neutropénie, corticothérapie...

# Incidence of Invasive Fungal Infections in Patients Initiating Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors—United States, July 2016–June 2019

2019 **FREE**

Jeremy A W Gold ✉, Seda S Tolu, Tom Chiller, Kaitlin Benedict, Brendan R Jackson

Author Notes

1286 patients traités par ibrutinib

À 1 an: diagnostic d'IFI chez 38/1286 patients (3.0%)

Délai médian 169 jours (91-272)

FdR:

Neutropénie (18.4% vs 8.1% ; P = .02)

HSCT (21.1% vs 6.8%; P < .001)

Chimiothérapie (28.9% vs 15.9%; P = .03)

Corticostéroïdes (18.4% vs 8.3%; P = .03)

Tacrolimus (7.9% vs 2.0%; P = .047)

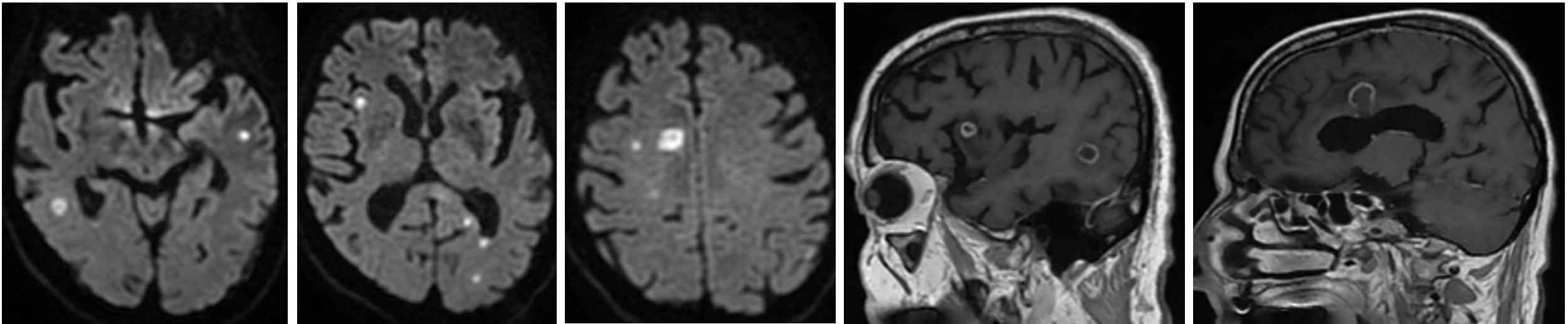
Proph antifongique (28.9% vs 9.1%; P < .001)

- LBA (rendement faible <30%) :
  - arbre bronchique droit et gauche : présence de quelques sécrétions purulentes, muqueuse discrètement inflammatoire, absence d'anomalie endobronchique visualisée.
  - **cytologie** : 60 000 éléments, dont macrophages : 36 %, lymphocytes : 1 % PNN : 61 %, PNEo : 1 %, mastocytes : 1 %
  - **Bactéριο** : 10<sup>4</sup> UFC/ml Enterobacter cloacae BLSE
  - **Mycologie** : nombreux filaments mycéliens septés à l'examen direct, culture positive à *A. fumigatus*
- Galactomannane sérique : négatif
- PCR *Aspergillus* sérique : négative

**Diagnostic d'aspergillose invasive pulmonaire probable chez un patient sous ibrutinib**

**Quel examen faire dans le bilan d'extension?**

- À l'examen neurologique : doute sur un déficit moteur à 4/5 au membre supérieur gauche et sur une discrète paralysie faciale homolatérale. Signe de Hoffman positif à droite. Reste de l'examen normal



Diffusion

T1 gado

# Aspergillose et ibrutinib

Characteristics of invasive fungal infection	
<b>Interval between start of ibrutinib and diagnosis of IFI (months)</b> Median [range]	3 [1-30]
<b>Ibrutinib dose at diagnosis of IFI (mg/d)</b>	
280	3
420	29
560	1
<b>Type of infection</b>	
IA	27
Category	
Proven	17
Probable	9
Possible	1
Localization	
Pulmonary	15
Pulmonary + CNS	10
CNS + muscle abscess	1
Sinus	1
Cryptococcosis	4
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	1
Mucormycosis	1

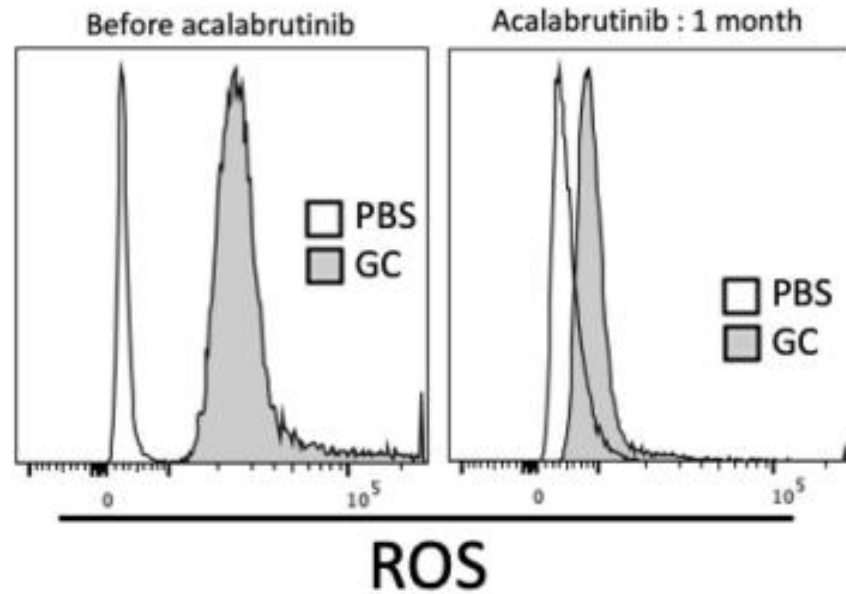
## Caractéristiques :

- Précoce : médiane 3 mois après l'introduction d'ibrutinib
- Localisation cérébrale fréquente : 40%
- Facteurs de risque :
  - > 3 lignes de traitement antérieures
  - Hypoalbuminémie
  - monocytopénie

# Aspergillose et autres BTK

Invasive Aspergillosis with impaired neutrophil responses against *Aspergillus fumigatus* in patients treated with Acalabrutinib—findings from three cases

Marion Blaize<sup>1,\*</sup>, Guillaume Thizy<sup>2</sup>, Alexandre Boissonnas<sup>2</sup>, Anaïs Portalier<sup>3</sup>, Fanny Lanternier<sup>4</sup>, Clémentine de La Porte des Vaux<sup>4</sup>, Felipe Suarez<sup>5</sup>, Marie-Elisabeth Bougnoux<sup>6</sup>, Juliette Guitard<sup>7</sup>, Arnaud Jabet<sup>7</sup>, Nicolas Stocker<sup>8</sup>, Abdelmalek Aoudjhane<sup>8</sup>, Damien Roos-Weil<sup>3</sup>, Arnaud Fekkar<sup>1</sup>



Meilleure spécificité de l'acalabrutinib sur le BTK par rapport à l'ibrutinib: moins d'effet 'off target'

Mais meme signal sur le risque d'IFI

- Ponction lombaire :
  - 4240 éléments dont 95% PNN, 2% lymphocytes, 3% autres éléments (pas de cellule tumorale)
  - bactériologie : examen direct négatif, culture stérile
  - mycologie : examen direct négatif, culture stérile
  - Galactomannane positif, PCR *Aspergillus* positive
  - Ag cryptocoque négatif

**Diagnostic d'aspergillose invasive pulmonaire et cérébrale probable**

# Atteinte cérébrale

	Dissémination hémato­gène	Infection contiguë
Terrain	Age médian : 56 a [44-62] Population particulière : HM et TOS (77%)	Age médian : 68 a [55.5-77] Population particulière : diabète ou absence d'immunodépression connue (39%)
Délai median entre les 1 <sup>ers</sup> symptômes et le diagnostic	2 jours [0-9]	54 jours [16-126]
biomarqueurs	Positivité du GM (69%) et de la PCR Aspergillus (68%) sériques	Négativité du GM (54%) et de la PCR Aspergillus (100%) sériques
Imagerie	Abcès (95%), souvent multiples (69%), avec microangiopathie (52%)	Méningite (83%) et atteinte macro- vasculaire (61%)
Mortalité	Elevée (54% à S6, 69% à M12)	Plus basse (19% à S6, 46% à M12)

Étude CEREALS : étude rétrospective multicentrique française 119 patients ayant une aspergillose cérébrale :

- 12% asymptomatique au diagnostic
- 13% de co-infections bactériennes
- 11% de co-infections fongique

## Quel bilan d'extension ?

- IRM cérébrale
- Ponction lombaire
  - Méningite dans 40% des cas, prédominance de PNN dans 80% des cas
  - Culture très rarement positive
  - Galactomannane positif dans 70% des cas ; PCR *Aspergillus* 54%

75% avec au moins 1 marqueur positif dans le LCR: PCR, galactomannane, BDG

# Fièvre chez l'allogreffé

- 23 ans, lymphome lymphoblastique
- Allogreffe phénodentique
- Statut
  - CMV: D+/R+
  - Toxo: D-/R+
  - EBV: D-/R+
- Fièvre non documentée à J8 et J20 d'aplasie, résolutive sous antibiothérapie
- Pas de prophylaxie par Bactrim introduite du fait des cytopénies
- PCR systématique *Toxoplasma gondii* (2/sem) positive à 1500cp

# Réactivations toxoplasmose en allogreffe

Patient allogreffés séropositif en IgG

Prophylaxie

6 mois

Quand la débiter?

- ESCMID (2008): 30 days after HSCT

Quelles molécules?

- Cotrimoxazole (myélotoxicité)
- Atovaquone (absorption)

Traitement Préemptif

Latence

Toxo-infection Parasitémie

Toxo-maladie Atteinte d'organe

Traitement: cotrimoxazole jusqu'à 2 PCR négatives

**138** Allogreffés *Toxoplasma*-séropositifs (seroprevalence 56.8%)

	TMP-SMZ	Atovaquone	Aucune
<b>J30</b>	59/116 <b>(50.8%)</b>	53/116 <b>(45.7%)</b>	4/116 (3.4%)
<b>J90</b>	58/110 <b>(52.7%)</b>	47/110 <b>(42.7%)</b>	5/110 (4.5%)
<b>J180</b>	53/104 <b>(51%)</b>	43/104 <b>(41.3%)</b>	8/104 (7.7%)

**Réactivation de *Toxoplasma* : 16/138 (11.6%)**

**9 Infections**

**7 Maladies** (CNS: 6, cardio-pulmonaire : 1)

Mortalité à 6 mois: 31% (3/7, 43%)

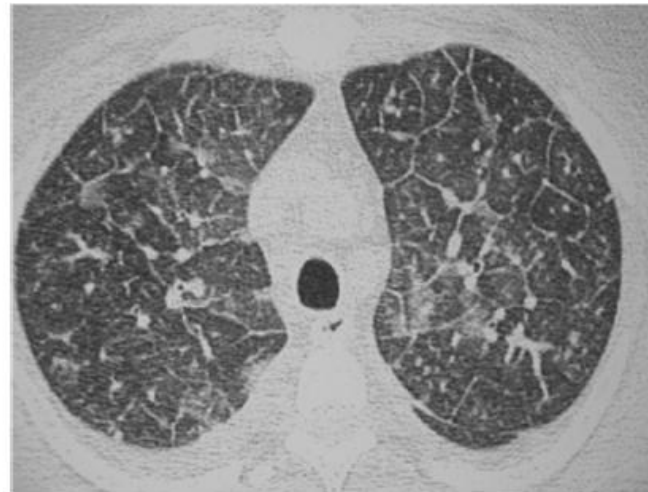
# Réactivations toxoplasmose en allogreffe

## Manifestations cliniques

- Fièvre isolée
- Encéphalite/abcès cérébraux
- Autres atteintes :
  - Poumons
  - Yeux
  - Cœur (myocardite)
  - Foie, pancréas, vessie...

Étude monocentrique rétrospective à Lyon :

- 588 allogreffés, 20 toxoplasmoses
- Atteinte pulmonaire : 70% > atteinte cérébrale (50%)
- TDM : opacités en verre dépoli, épaissements péribronchovasculaires, nodules uni- ou bilatéraux, épanchements pleuraux
- Diagnostic : PCR sanguine, dans le LCR ou le LBA



Négativation de la PCR Toxoplasma sur le 1<sup>er</sup> contrôle  
TDM TAP à J20 sans particularité

Fièvre persistante à J30  
Sortie d'aplasie retardée à J+37

Toujours sous meropénem

Douleurs abdominales fébriles

Bio:

CRP 160

ASAT 3N ALAT 3N, cholestase anictérique

Pas de signes de sepsis

Quel diagnostic suspectez-vous??



# Candidose hépatosplénique

**Table 1** Treatment used in hepatosplenic candidosis (adapted from [40,51]).

Treatment	Dose	Indication	Duration
Fluconazole	800 mg on day 1, followed by 400 mg d <sup>-1</sup> intravenously or orally	Patient clinically stable or following initial treatment with AmB (usually 2 weeks or until stabilisation)	3–6 months
AmB-d	0.5–0.7 mg kg <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup> intravenously	Critically ill patient or initial treatment of stable patient	3–6 months
LFAmB	3–5 mg kg <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup> intravenously	Critically ill patient or initial treatment of stable patient	3–6 months
Caspofungin	70 mg d <sup>-1</sup> day 1, followed by 50 mg d <sup>-1</sup> intravenously	Salvage therapy	No data
Voriconazole	12 mg kg <sup>-1</sup> day 1, followed by 6 mg kg <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup> intravenously or orally	Salvage therapy	No data

- Ajout d'une corticothérapie :
  - Résolution plus rapide des symptômes (vs antifongiques seuls) : disparition de la fièvre en 2 en médiane selon les études, disparition des douleurs abdominales en 4 jours en médiane

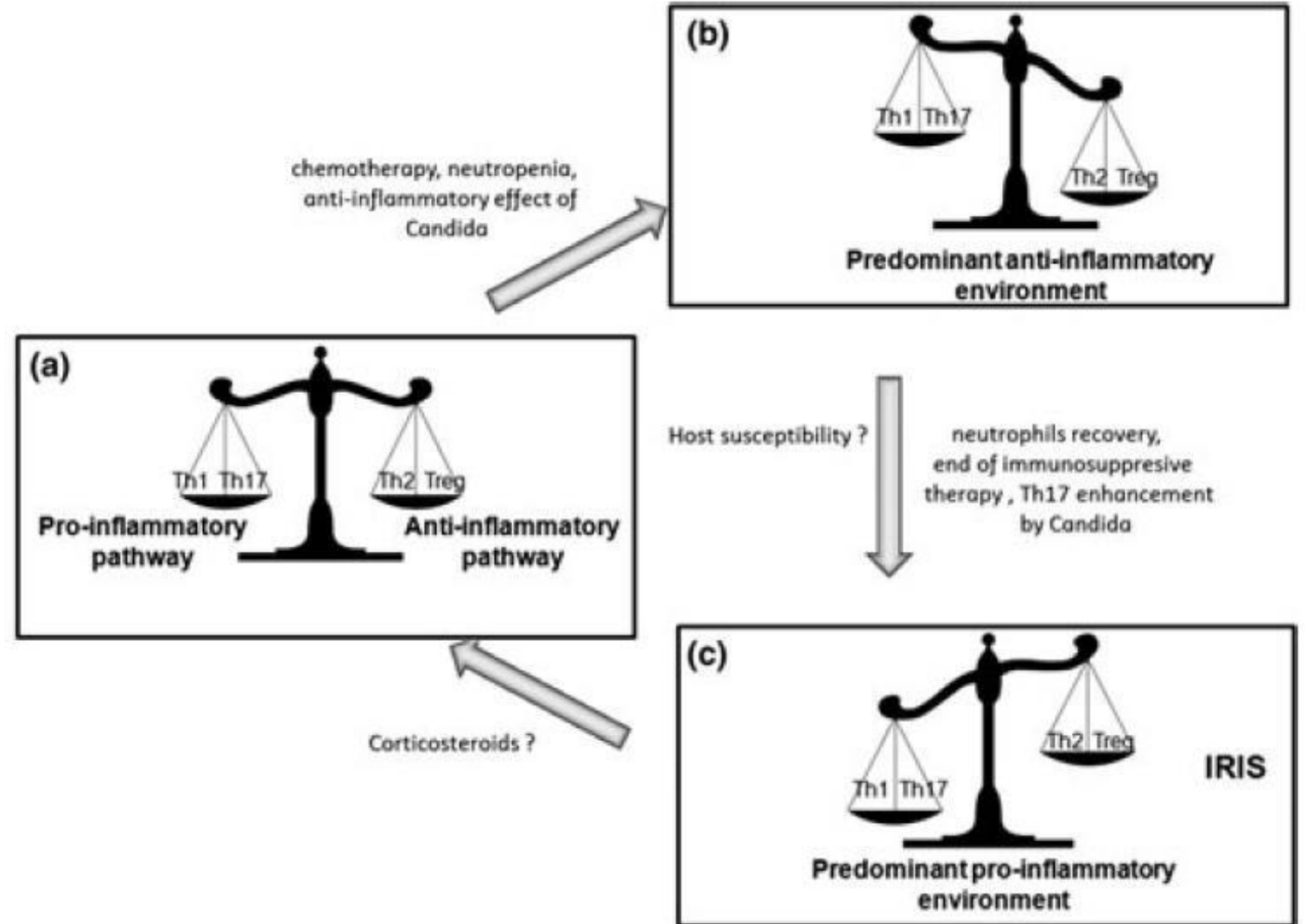
# Candidose hépatosplénique

Après une période d'aplasie profonde et prolongée (2sem-5mois après sortie d'aplasie)

Incidence 3-29% dans la LA

Physiopathologie se rapprochant d'un IRIS

FdR: LA, mucite, KT, antibiothérapie, colonisation à Candida sur plusieurs sites



# Candidose hépatosplénique

- Étude rétrospective monocentrique française. 60 patients
  - 19 LAM, 21 lymphomes, 14 LAL
  - 13 HSCT
- Au diagnostic de la candidose, 13 patients étaient sous prophylaxie antifongique
- Colonisation à *Candida* chez 84%
- Candidémie antérieure chez 37%
- $\beta$ Dglucane positif chez 56% des cas
- 46% des biopsies étaient contributives
- Traitement : azolés dans 62% des cas, en association avec des corticoïdes dans 45% des cas
- À 3 mois, 94% de réponse partielle
- Aucun décès lié à la candidose hépato-splénique

# Candidose hépatosplénique

Corticothérapie: pas de recommandation de durée ou de posologie

IDSA 2016: « only if persistent debilitating fever »

ECMM 2024: « if persistent fever »

## Étude monocentrique de 5 cas à Tours

### Treatment and evolution

time between fever and antifungal therapy, days	5.6 (0-24)
time between fever and corticosteroids, days	23.8 (3-59)
duration of antifungal treatment, days	376 (110-690)
initial corticosteroid dose, mg/kg/day	0.6 (0.3-1)
duration of corticosteroids, days	146 (28-365)
duration with maximum dose, days	100 (21-300)
delay to reduction in infection, days	48 (7-97)
time between antifungal therapy and apyrexia, days	19 (5-52)
time between corticosteroids and apyrexia, days	2.8 (1-7)
time for CT scan to return to normal, months	57 (6-42) <sup>b</sup>
CDC relapse, cases	1
delayed chemotherapy, cases	2

Études rétrospectives sur de petits nombres de patients :

- Posologie : entre 0,5 et 0,8 mg/kg/j pour les adultes (1-2 mg/kg chez les enfants)
- Diminution progressive de la dose dans certaines études
- Durée : ~ 3 mois, parfois prolongée selon l'évolution
- Toujours en association avec les antifongiques

# Questions?



## MYCOSES INVASIVES ET ANTIFONGIQUES

Avis fongiques  
[cnrma@pasteur.fr](mailto:cnrma@pasteur.fr)  
01 71 39 69 93

[olivier.paccoud@aphp.fr](mailto:olivier.paccoud@aphp.fr)



Remerciement:  
Diapos: A. Serris, E. Lafont, D. Lebeaux