

Caractéristiques cliniques et biologiques de 42 infections du système nerveux central à mucormycose : une étude observationnelle multicentrique rétrospective nationale (France, 2005-2020)

C. de La Porte, A. Serris, A. Coste, R. Herbrecht, B. Denis, R. Sonnevile,
C. Provost, O. Naggara, O. Lortholary, F. Lanternier

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : De La Porte Clémentine

Titre : Caractéristiques cliniques et biologiques de 42 infections du système nerveux central à mucormycose : une étude observationnelle multicentrique rétrospective nationale (France, 2005-2020)

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Introduction

- **Incidence en hausse des infections à mucorales :**
 - France : **0.7** cas/million d'habitants en 1997 vs **1.2** en 2006 (Bitar, 2009)
 - Émergence de mucormycoses associées au COVID-19 en Inde
- **Taux d'infection du SNC non négligeable :**
 - Localisation fréquente chez les patients immunodéprimés (Prakash and Chakrabarti, 2009)
 - 21% de localisations cérébrales sur 230 infections à Mucorales (Skiada et al, 2011)
- **Mucormycoses du SNC :**
 - Études précédentes : cas rapportés ou cohortes de petits effectifs, peu de données cliniques et biologiques précises
 - Infections très sévères et mortelles :
 - Mortalité: 50 à 80% selon les études (Roden, 2005) (Lanternier, 2012)
 - Pas d'amélioration des taux de survie sur les 20 dernières années (Vaughan, 2018)
 - Diagnostic difficile et souvent retardé (prélèvements risqués, approches diverses, présentation variable)
 - Mais traitement rapide essentiel (chirurgie et traitement médicamenteux antifongique)

Justification de l'étude

But : *aider les cliniciens dans le diagnostic et la décision thérapeutique rapides pour ces infections (la sévérité et le pronostic dépendent de la précocité de l'initiation du traitement)*

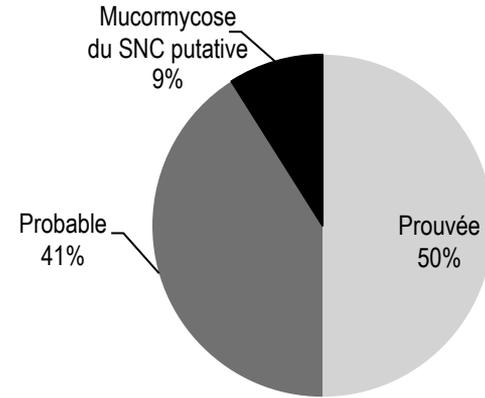
Objectif principal : *Apporter des données descriptives précises sur les caractéristiques clinico-radio-biologiques de ces infections du SNC en France, selon le terrain des patients et la voie de dissémination de l'infection*

Etude descriptive, rétrospective, multicentrique en France

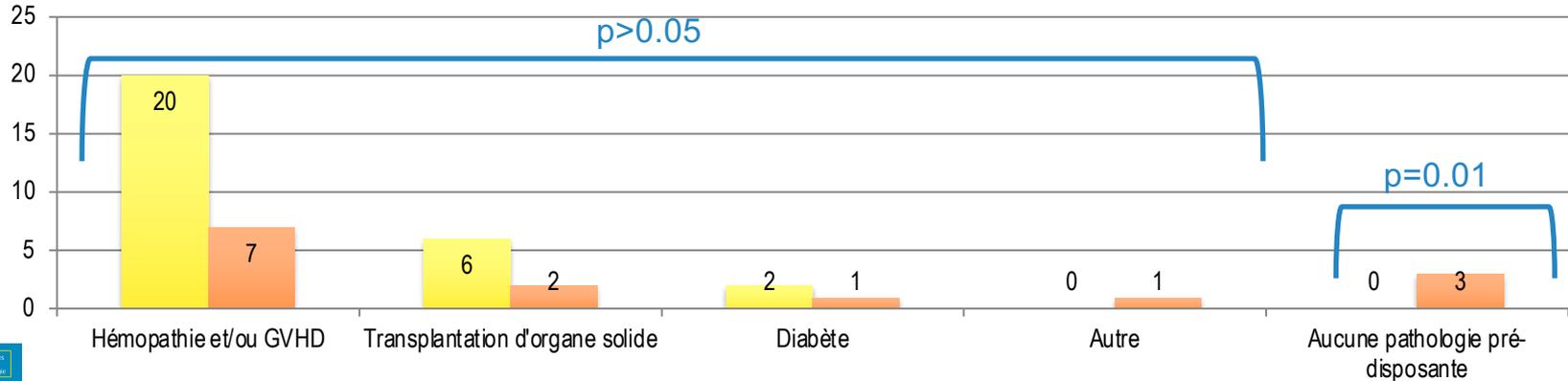
- **Méthode pour la collecte des données** : notification de cas par des correspondants exerçant au sein de 24 hôpitaux en France (suite à un appel à observations)
- **Période d'inclusion** : du 01/01/2005 au 31/12/2020
- **Critères d'inclusion** :
 - Critères EORTC modifiés : toute mucormycose avec atteinte du SNC :
 - Prouvée
 - Probable
 - Ou putative (diagnostic microbiologique sur PCR dans le sérum ou le LCR + lésions radiologiques)
 - En incluant les mucormycoses isolées, les mucormycoses orbito-rhino-cérébrales (MORC) et les atteintes du SNC dues à la dissémination hématogène d'une mucormycose
- **Critère d'exclusion** :
 - Mucormycose du SNC possible

Population : 42 patients

- 69% d'hommes
- Age médian : 60 [49-64]
- Voie de dissémination de l'infection du SNC :
 - Dissémination hématogène : 28 cas (67%)
 - MORC : 14 cas (33%)
 - Mucormycose du SNC isolée : 0



- Principales pathologies pré-disposantes :



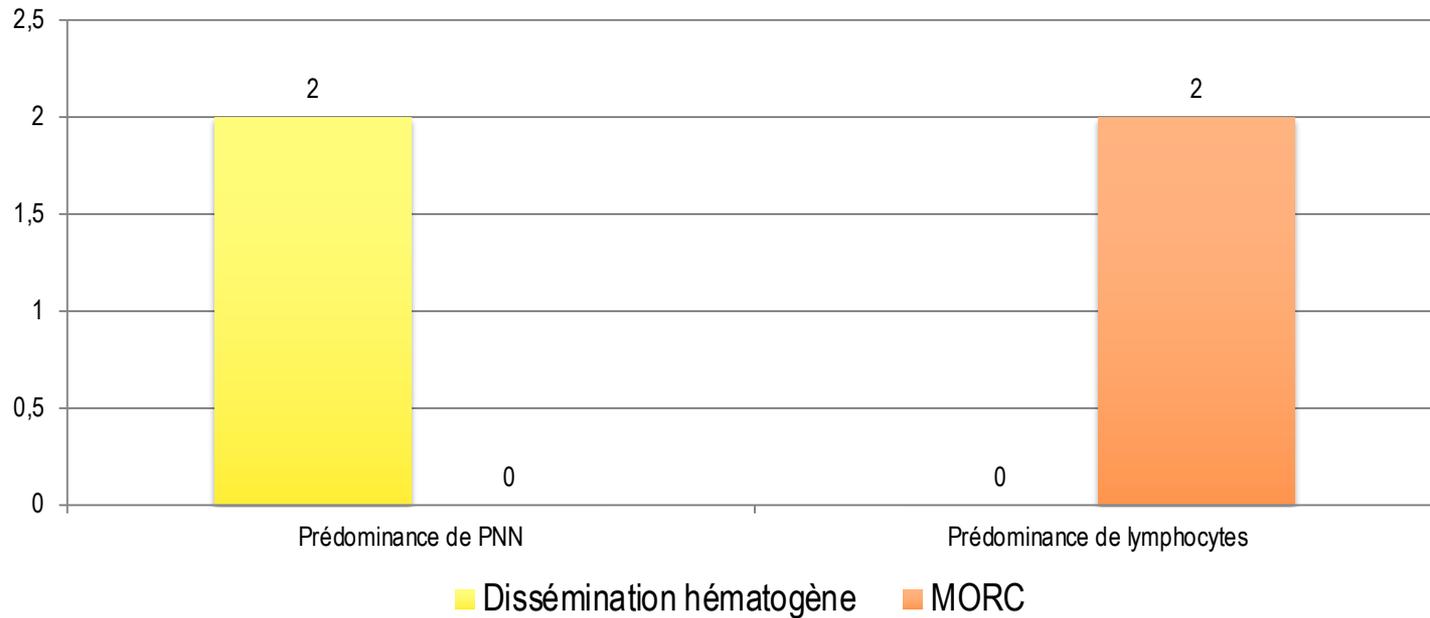
Présentation clinique et biologique

	Total	Dissémination hématogène (N=28)	MORC (N=14)	p
Signes cliniques au diagnostic, n(%)				
Fièvre (n=38)	28 (74%)	20 (74%)	8 (73%)	0.93
Céphalées (n=37)	7 (19%)	4 (17%)	3 (23%)	0.64
Troubles de conscience (n=37)	18 (49%)	14 (58%)	4 (31%)	0.11
Convulsions (37)	1 (3%)	1 (4%)	0	0.46
Signe focal (n=37)	9 (24%)	3 (13%)	6 (46%)	0.02
Atteinte des nerfs crâniens (n=37)	5 (14%)	1 (4%)	4 (31%)	0.05
Examen neurologique normal (n=40)	11 (28%)	9 (33%)	2 (15%)	0.24

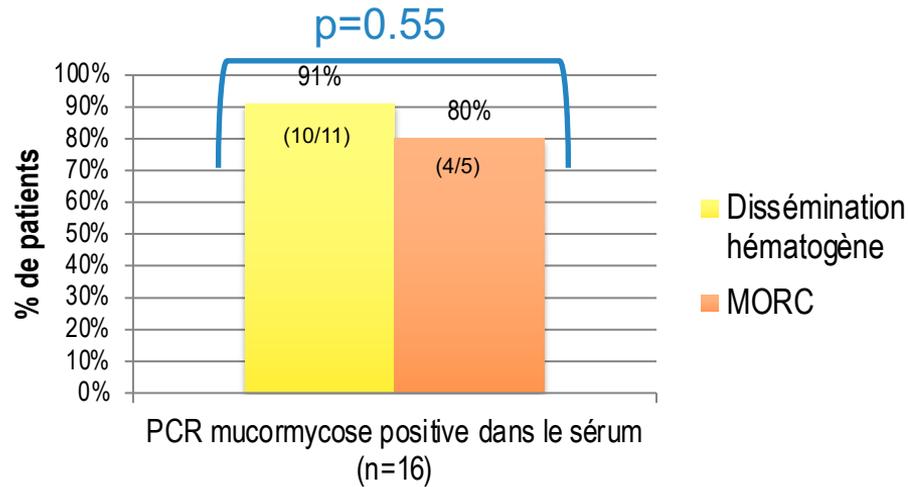
	Total	Dissémination hématogène	MORC	p
Données biologiques au diagnostic, n(%)				
Neutrophiles <1000/mm ³ (n=40)	23 (58%)	18 (64%)	5 (42%)	0.19
Lymphopenie (<2000/mm ³) (n=38)	33 (87%)	25 (89%)	8 (80%)	0.46
Hypoalbuminémie (<30g/L) (n=16)	12 (75%)	7 (88%)	5 (63%)	0.26

Analyse du LCR

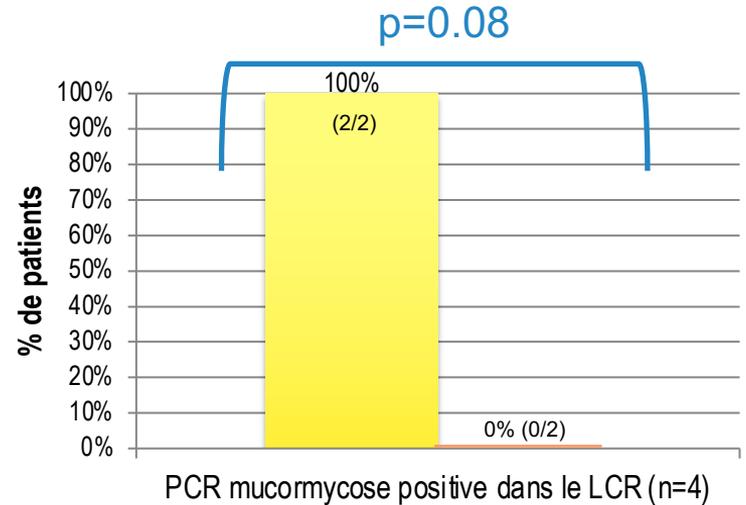
En cas de méningite (n=4)



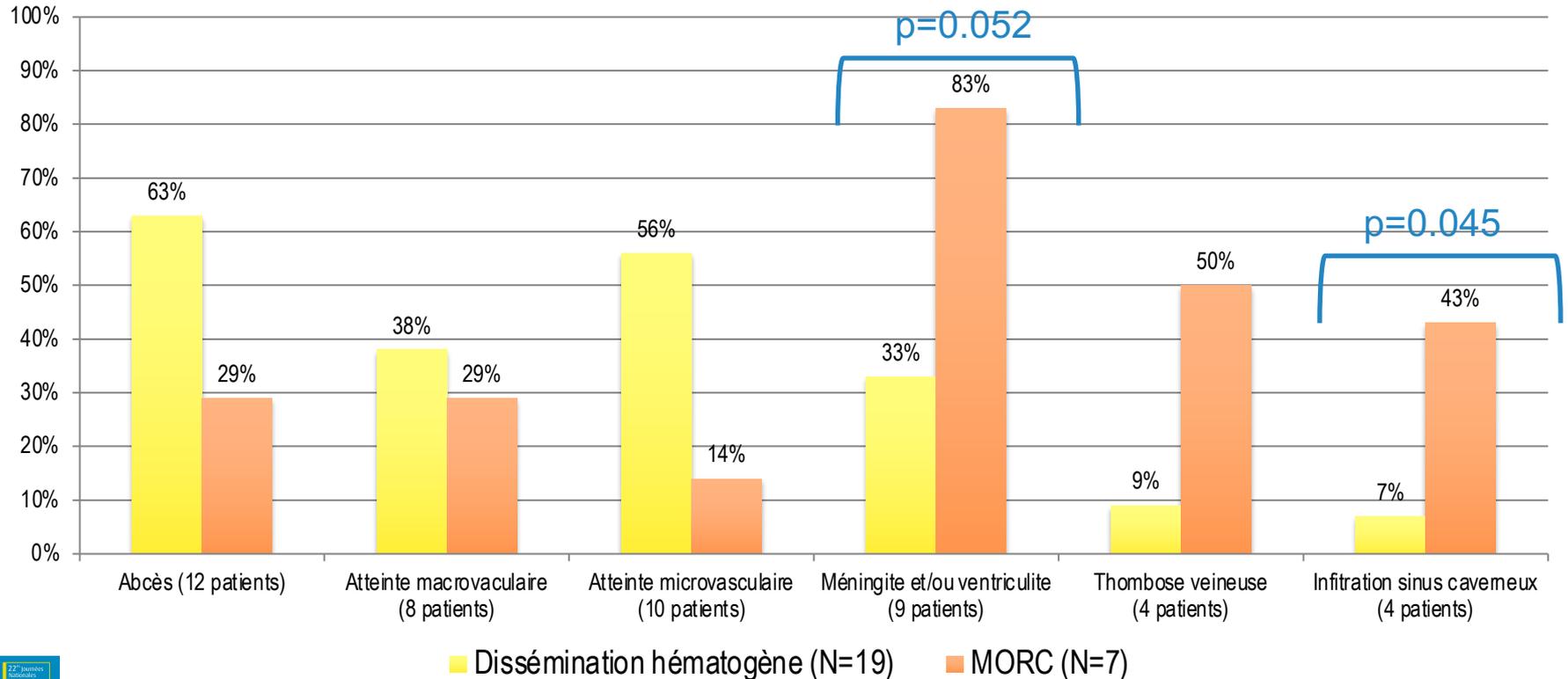
Biomarqueurs



Aucune culture du LCR n'est revenue positive



Présentation radiologique (26 imageries analysées)



Traitement

- **37 patients ont eu un traitement médicamenteux antifongique (90%)**
 - Tous ont reçu de l'Ambisome en première ligne (min 5 mg/kg)
 - 17 patients ont bénéficié d'une bithérapie de première ligne (41%), avec isavuconazole (n=5), posaconazole (n=7) ou caspofongine (n=5)
 - *Tendance non significative à la diminution de la mortalité à M1 grâce à la bithérapie dans le cas d'une dissémination hémotogène ($p=0.09$)*
- **4 patients ont bénéficié d'une neurochirurgie (10%)**
 - 1 complication majeure (hémorragie)

Critère de jugement

	Mortalité à S1	Mortalité à M1	Mortalité à M3	Mortalité à M12
Tous les patients (n=40)	40%	68%	83%	90%

- **Facteurs associés à une hausse de la mortalité à M1 (analyse univariée) :**
 - Dissémination hémotogène : OR 12.94 (2.65-63.17)
 - Meilleurs taux de survie pour les MORC : 69% vs 15% à M1
 - PNN <1000/mm³ au diagnostic : OR 5.33 (1.13-25.11)
 - *Tendance non significative : coinfection fongique*
- **Neurochirurgie : OR 0.13 (0.01-1.6) ; p=0.059**

Pas de hausse significative de la mortalité à M1 selon le terrain sous-jacent ni selon le statut de l'hémopathie

Conclusions

1. Pathologies pré-disposantes :

- Une majorité de patients immunodéprimés (hémopathies)
- 17% de patients moins immunodéprimés ou immunocompétents

2. Clinique souvent sévère, mais un examen normal ne devrait pas faire exclure le diagnostic, tout comme l'absence de terrain

- **La ponction lombaire devrait être réalisée si possible**
 - Anomalies fréquentes
- **Utilité des biomarqueurs** (PCR) dans le sérum et le LCR (cultures négatives)
- Imagerie systématique ?

3. La mucormycose du SNC est rapidement fatale

- Surtout en cas de dissémination hématogène ou de neutropénie au diagnostic

4. Le traitement chirurgical est recommandé pour la mucormycose

- Pas toujours faisable en cas d'atteinte cérébrale
- Possible haute morbidité de la neurochirurgie
- À étudier plus largement (faible effectif)

5. *L'utilisation d'une bithérapie devrait être étudié plus largement dans certains sous groupes*

Remerciements

MERCI !

Anne Coste, Raoul Herbrecht, François Danion, Emmanuel Canet, Florent Morio, Thomas Gastinne, Florence Ader, Florence Persat, Lucie Lelievre, Sophie Cassaing, Juliette Lambert, Taieb Chouaki, Pierre Tattevin, Jean-Pierre Gangneux, Fanny Vuotto, Torsten Braun, Claire Tantet, Sébastien Imbert, Julie Bonhomme, Chartier Botterel Françoise, Lilia Hasseine, Karine Risso, Jean-Marie Michot, Valérie Pourcher, Romain Sonneville, Louise Chantelot, Blandine Denis, Alexandre Alanio, Marie-Elisabeth Bougnoux, Laurence Million, Michel Wolff, Olivier Naggara, Corentin Provost