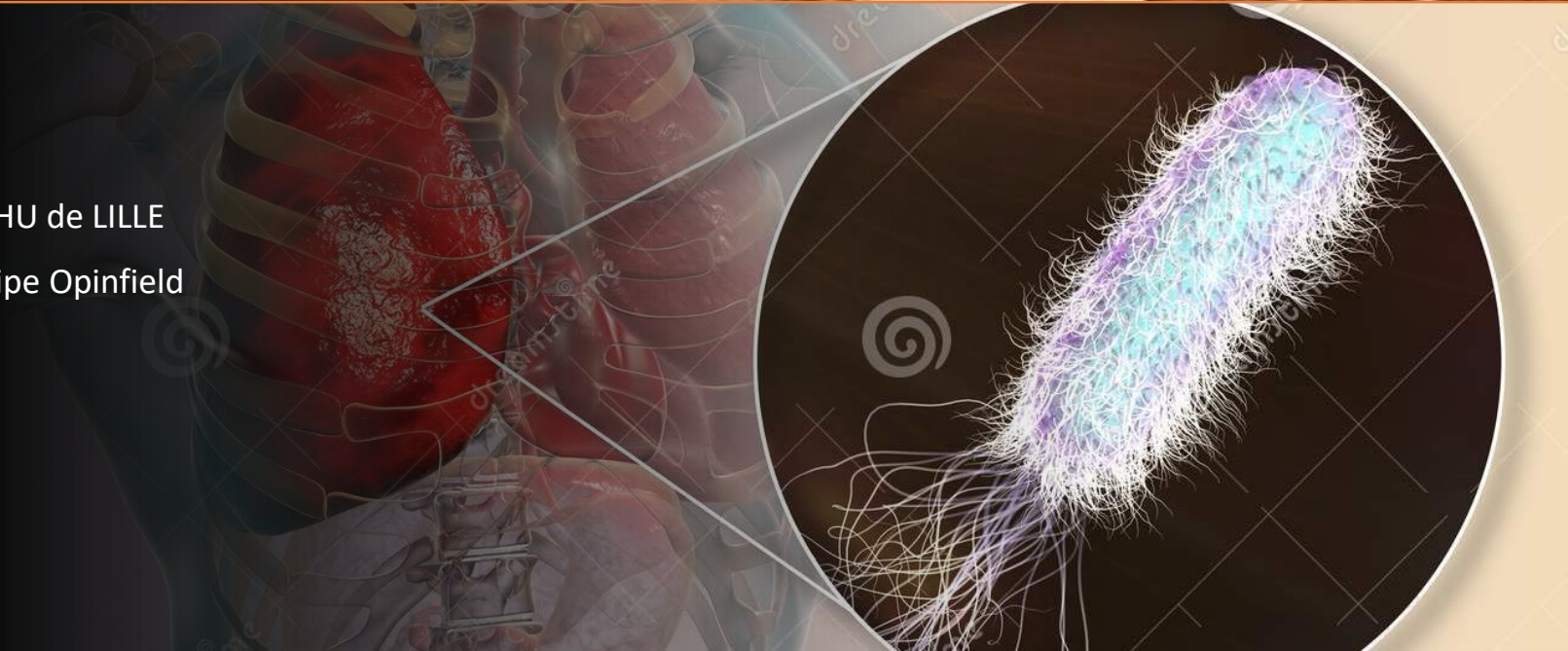
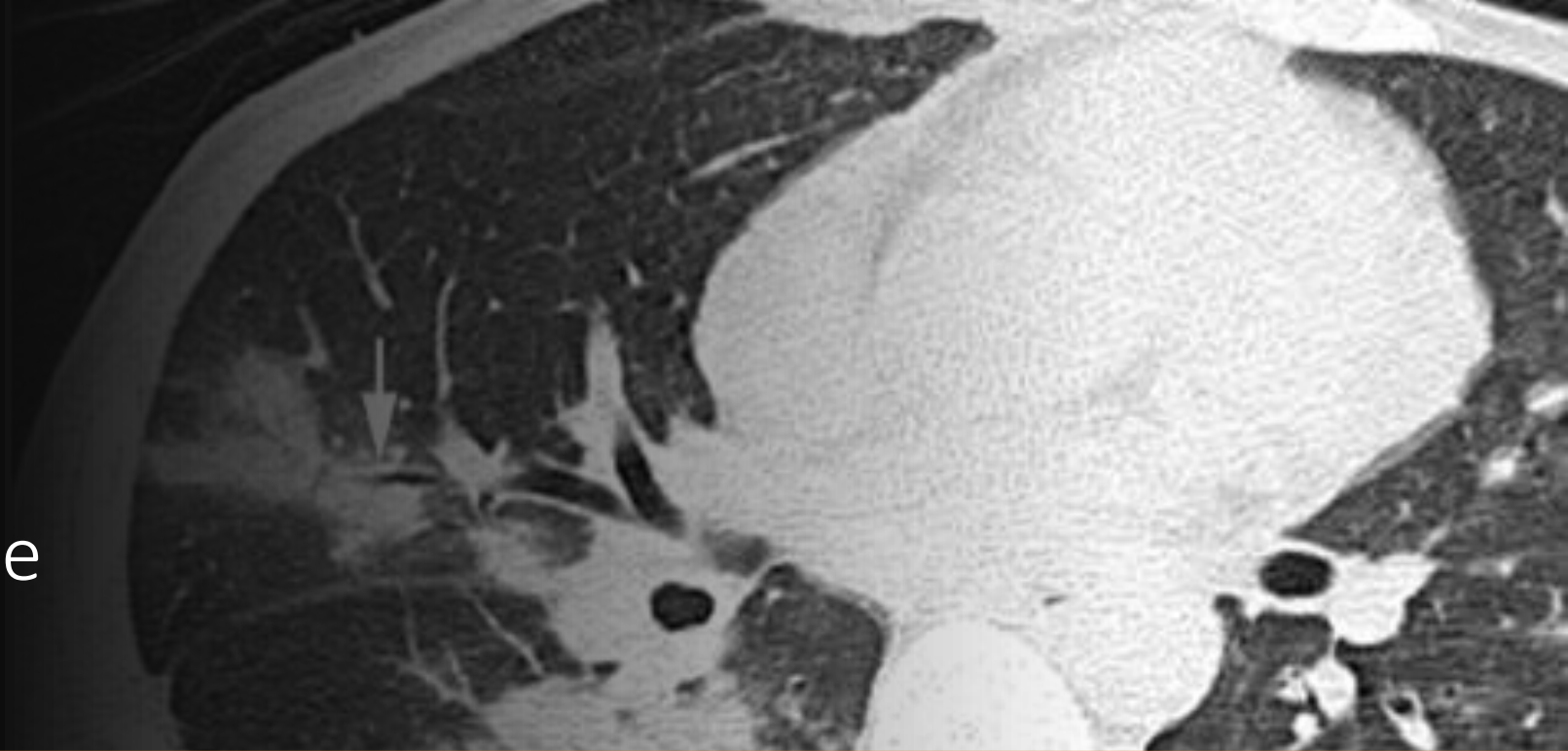


# Infections fongiques de l'immunodéprimé?

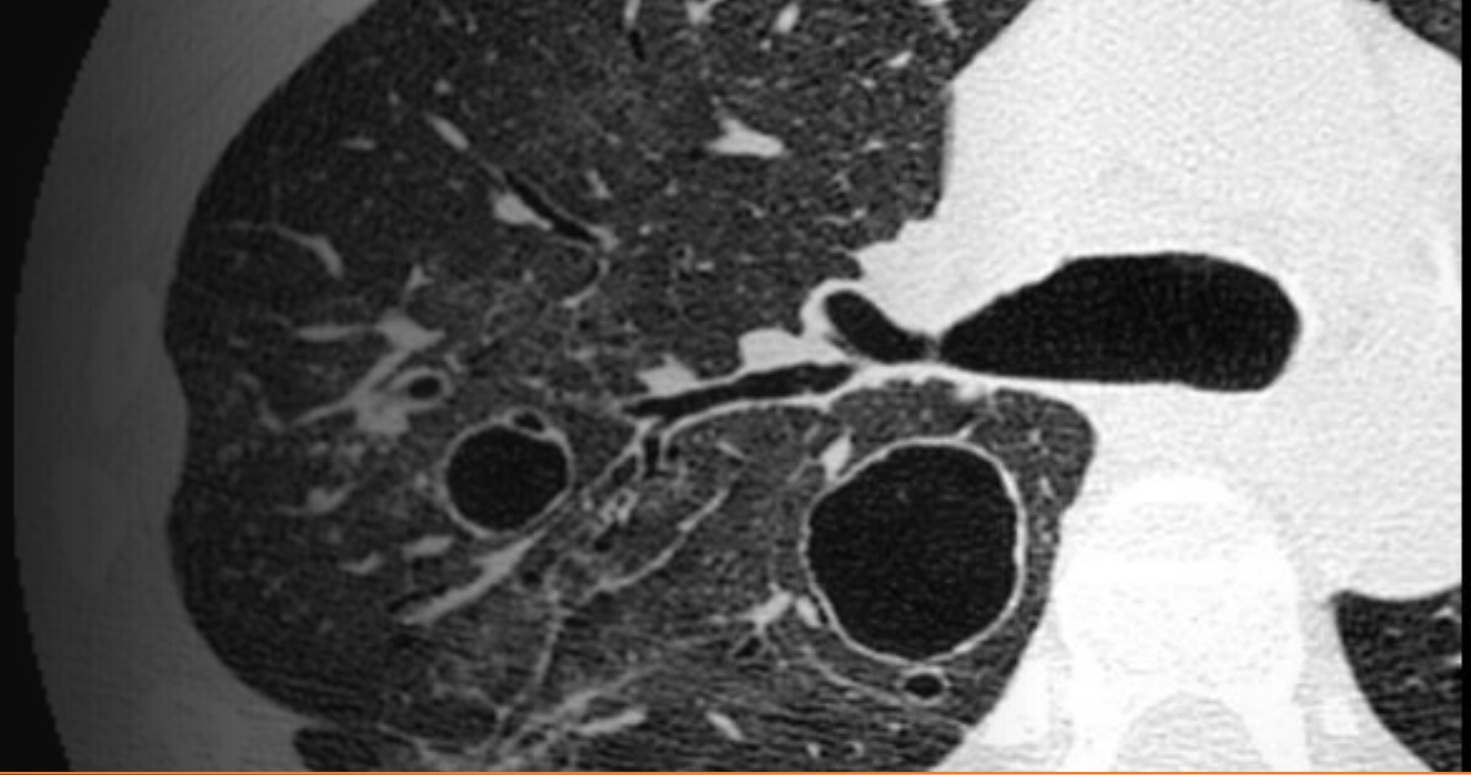
Pr Emmanuel FAURE

Service Universitaire de maladies infectieuses – CHU de LILLE

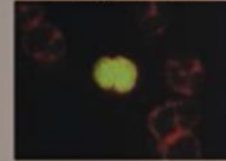
U1019 Centre infection & immunité de Lille – Equipe Opinfeld



# Généralités



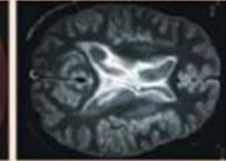
Antigenemia



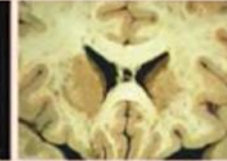
Retinitis



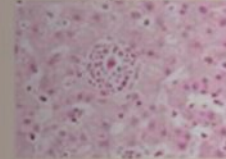
Ependymitis



Ependymitis



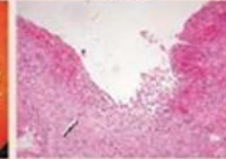
Hepatitis



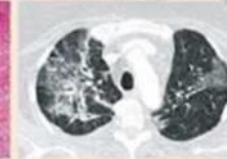
Esophagitis



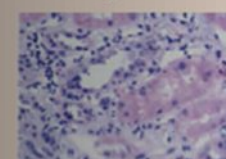
Colitis



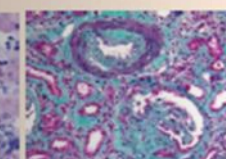
Pneumonia



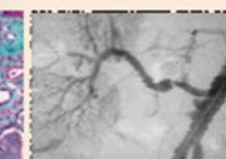
Rejection



IFTA



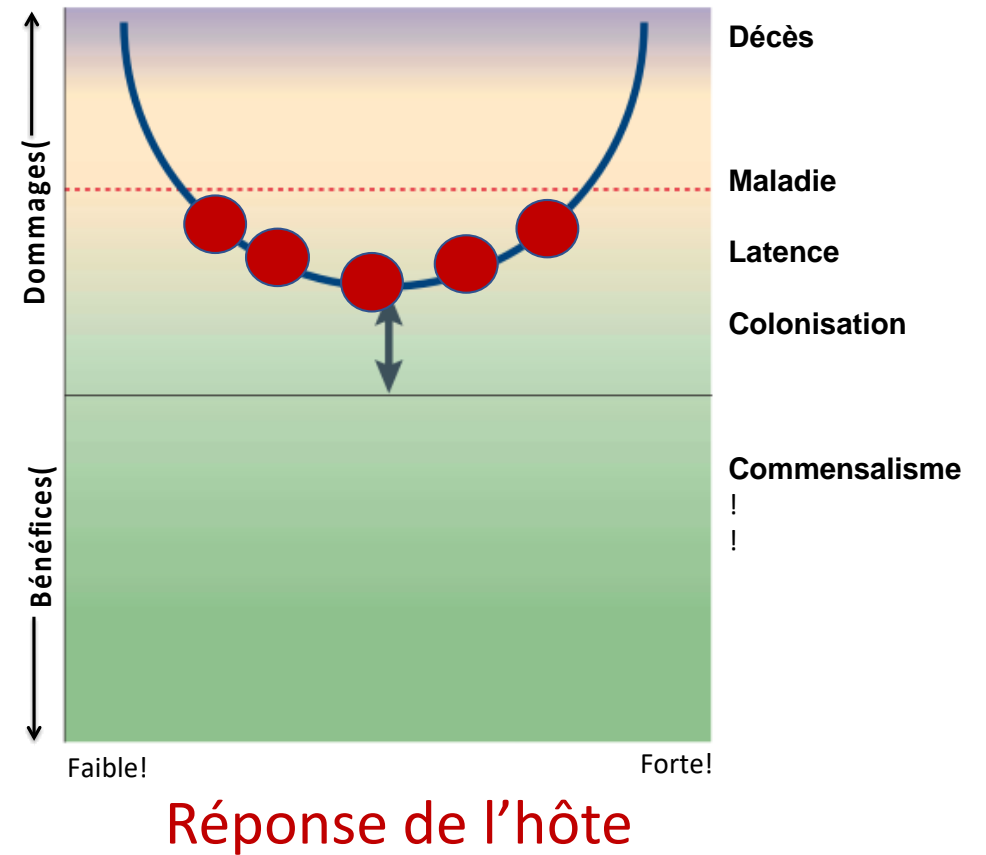
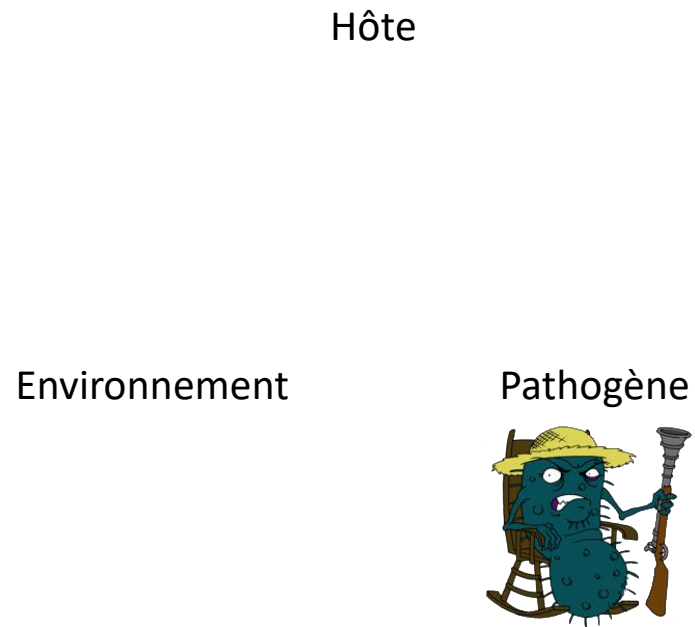
Arterial stenosis



Cardiovascular risk



# Relation Hôte-Pathogène

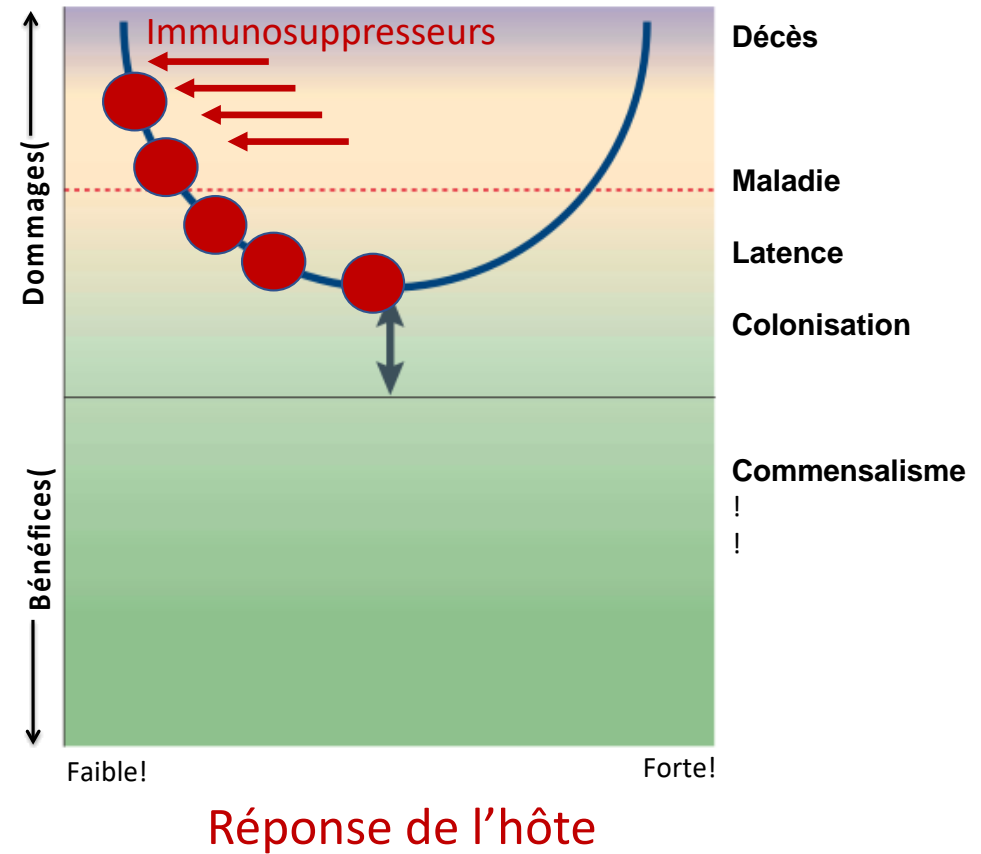


# Relation Hôte-Pathogène : Immunosuppresseurs

Environnement

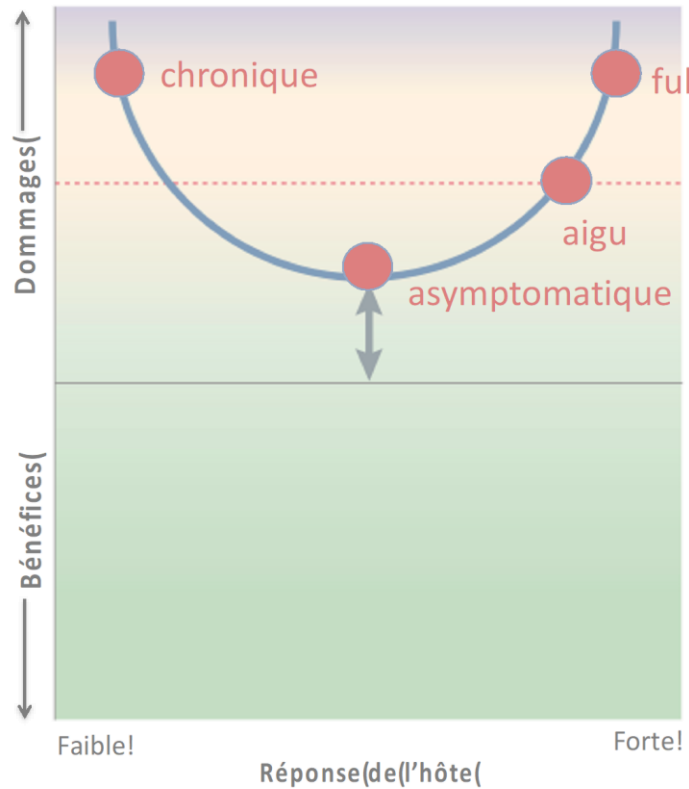
Hôte

Pathogène

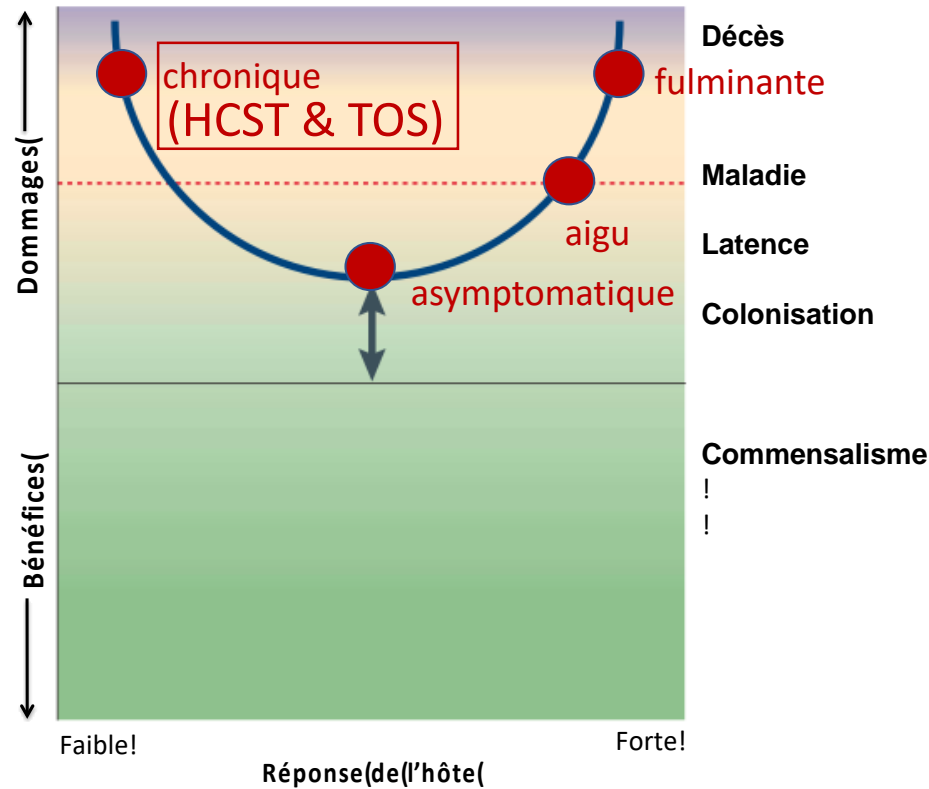


# Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

## Virus de l'hépatite B



## Virus de l'hépatite E

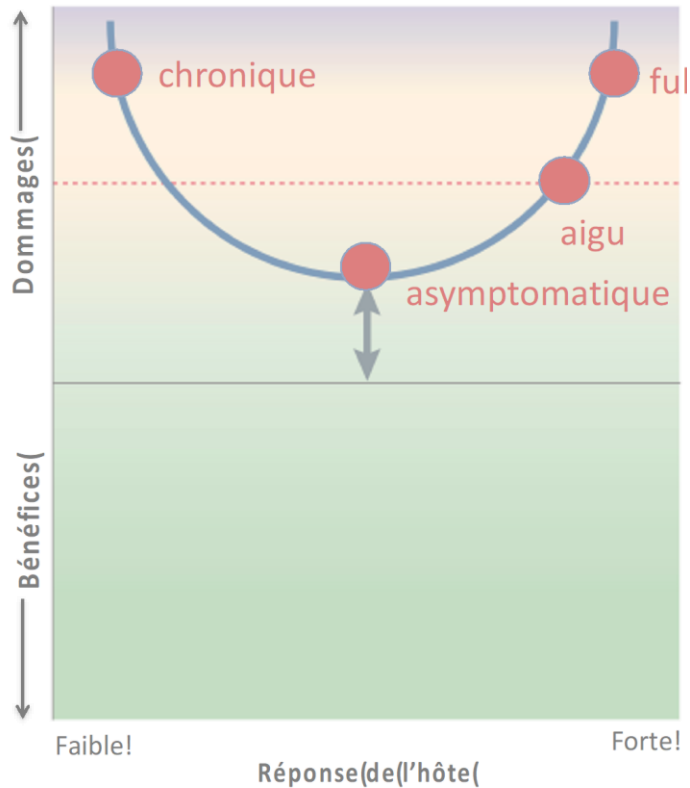


## Hépatite E chronique

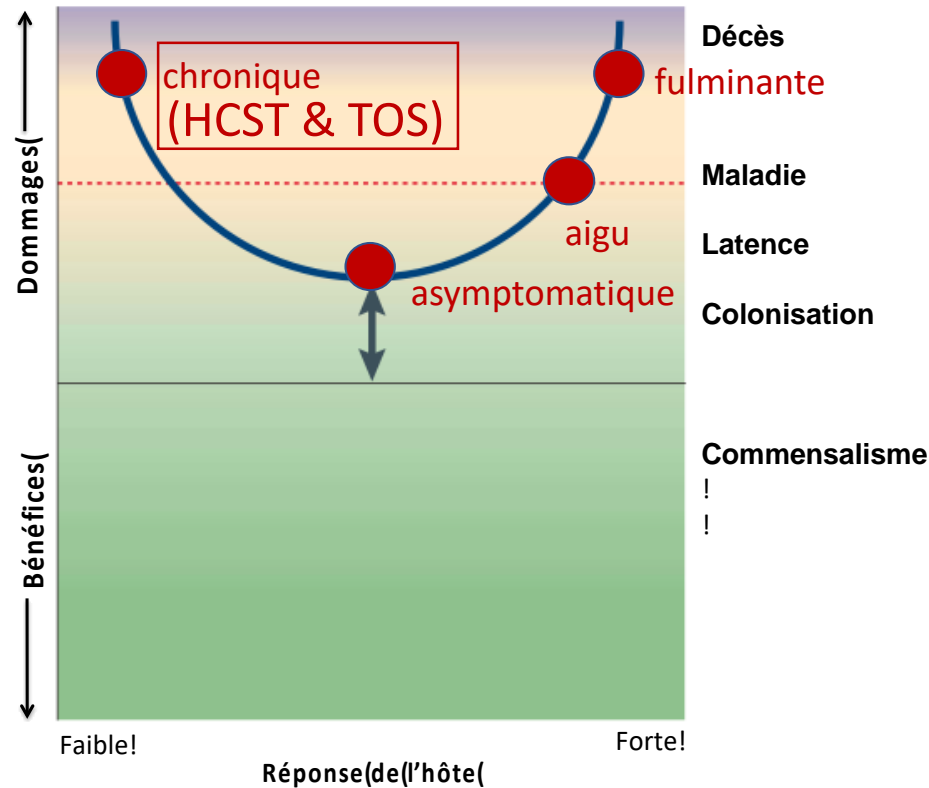
- Immunosuppresseurs
  - Methotrexate
  - Corticoïde
  - MMF
- Transplantation organe solide
- Hématologie
  - LAL
  - HCST
  - LNH

# Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

## Virus de l'hépatite B



## Virus de l'hépatite E



Hépatite E chronique =  
réponse insuffisante

- Immunosuppresseurs
  - Methotrexate
  - Corticoïde
  - MMF
- Transplantation organe solide
- Hématologie
  - LAL
  - HCST
  - LNH

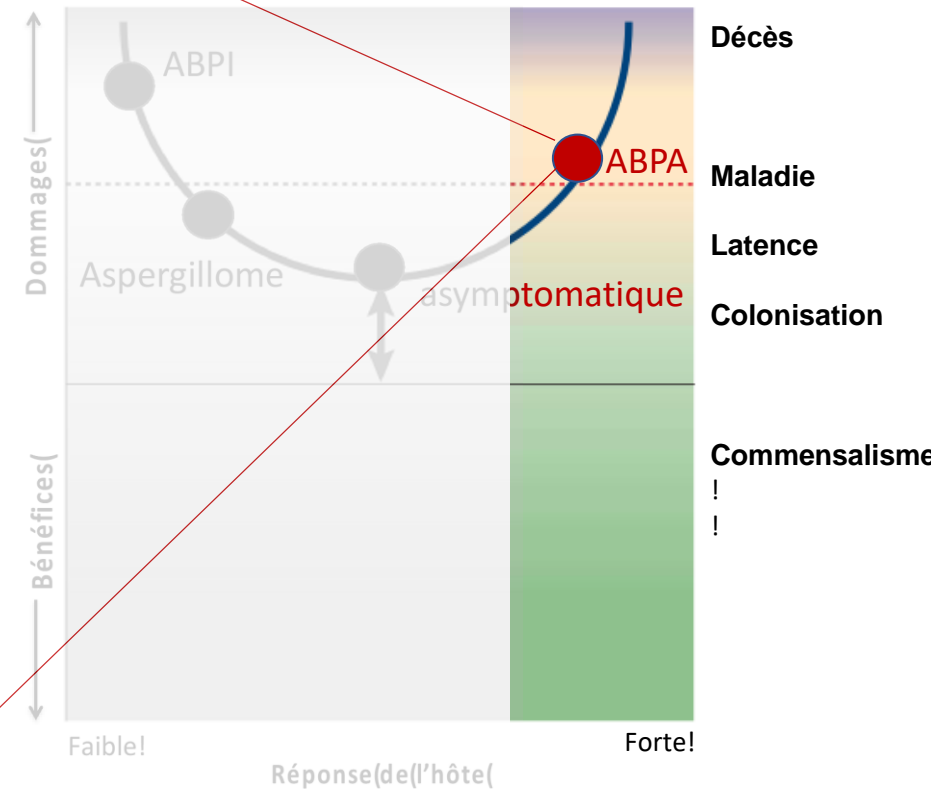
# Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Characteristic, genotype	Total population		ΔF508 homozygous group	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
<b>ABPA</b>				
<i>IL-10</i> –1082 genotype		.02		.01
AA	1.00		1.00	
AG	0.43 (0.15–1.18)		0.04 (.01–1.45)	
<b>GG</b>	<b>1.67 (0.64–4.36)</b>		<b>1.50 (0.37–5.81)</b>	

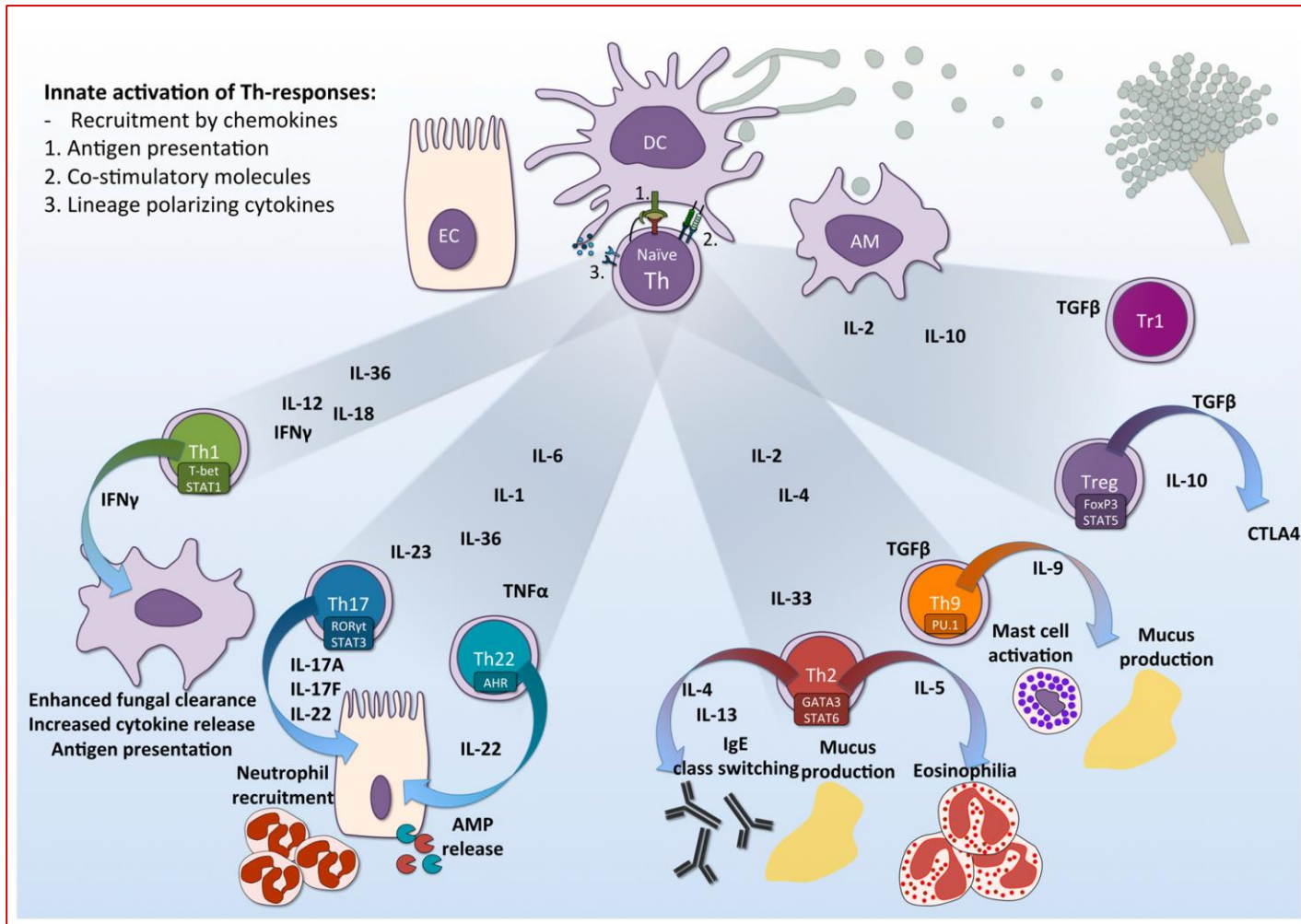
Study	Number of patients		P*
	ABPA	Non-ABPA	
<b>IL-4Rα SNPs</b>			
ile75val	32/40 (80%)	30/56 (54%)	0.008
asn98thr	2/40 (5%)	4/56 (8%)	ns
glu400ala	5/40 (13%)	3/56 (5%)	ns
cys431arg	3/40 (8%)	4/56 (7%)	ns
ser503pro	9/40 (23%)	10/56 (18%)	ns
gln576arg	8/40 (20%)	14/56 (25%)	ns
Total of IL-4Rα SN	38/40 (95%)	34/56 (61%)	0.0001

Restriction  
HLA-DR2 et DR5

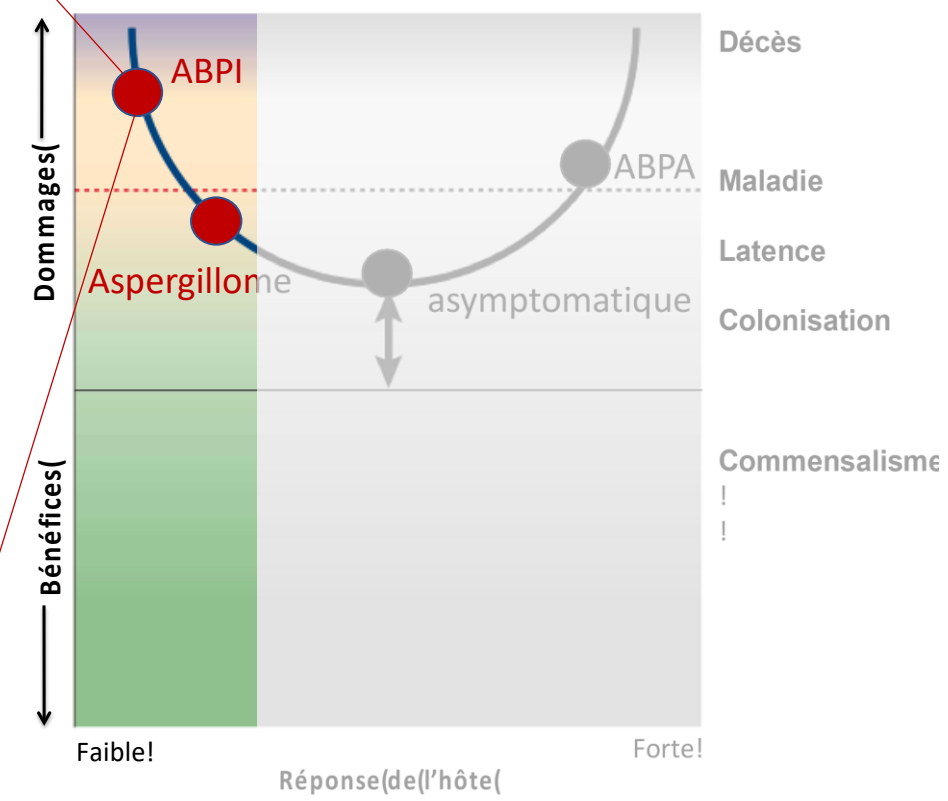
*Réponse inadaptée et exagérée  
Aspergillus spp. = ABPA*



# Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes



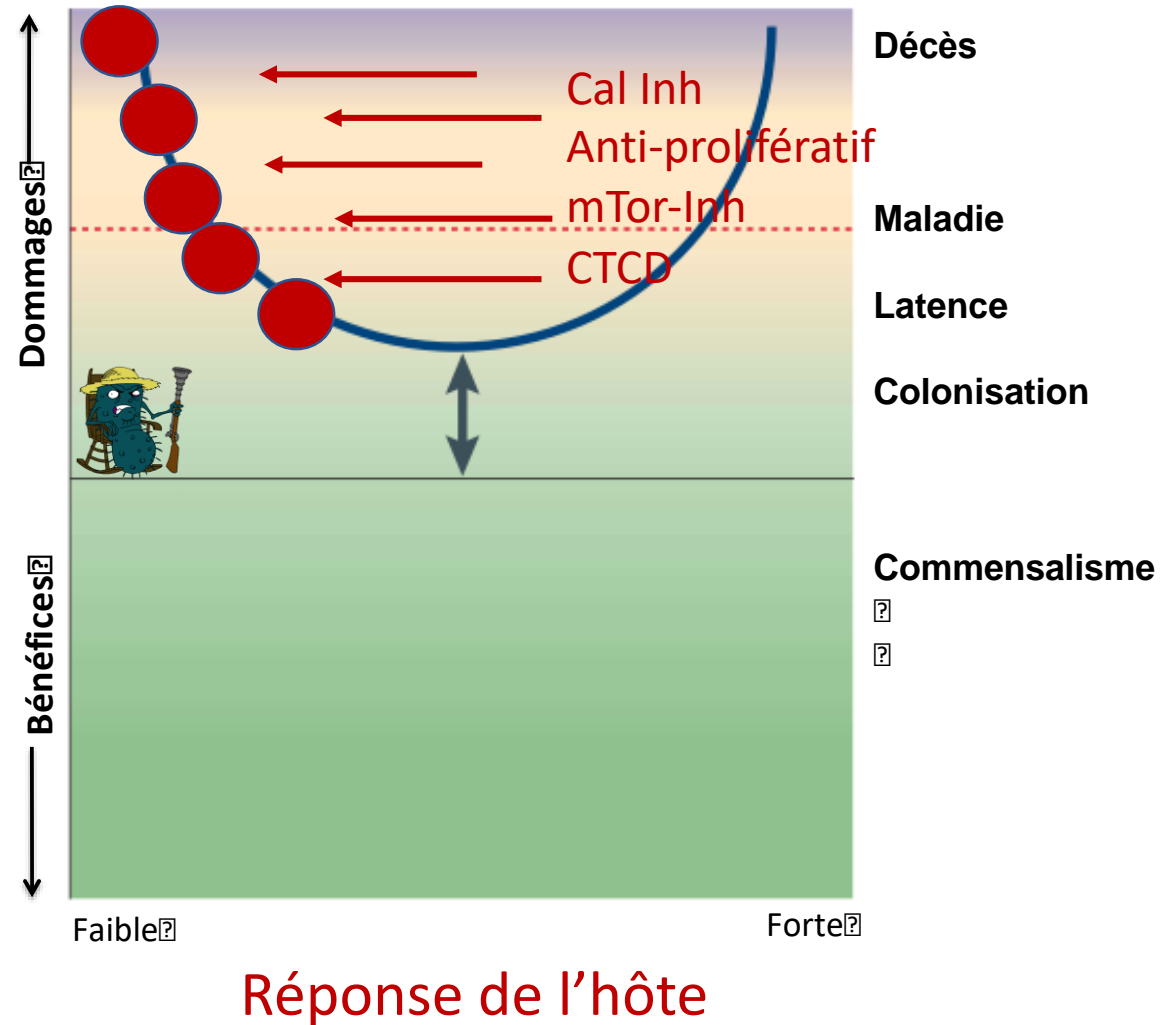
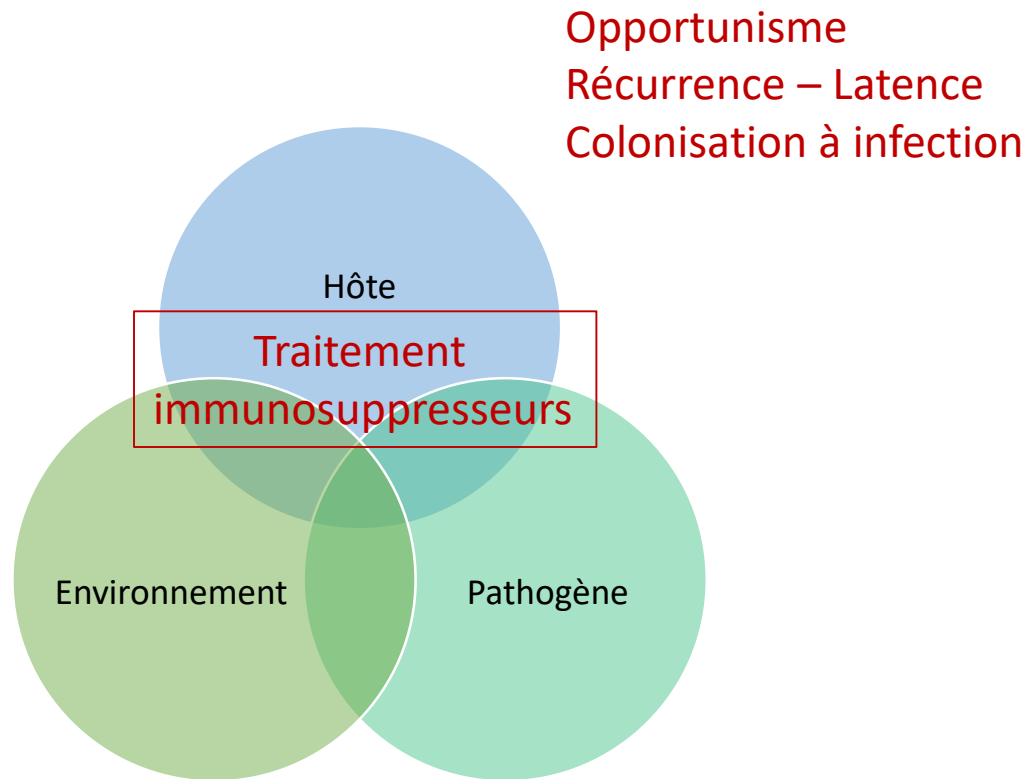
*Réponse inadaptée et insuffisante  
Aspergillus spp. = ABPI*





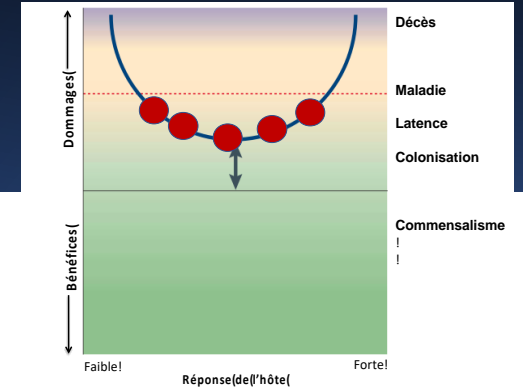
# Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

## Exemple du transplanté d'organe solide



# Introduction : Infections de l'immunodéprimé

## Take home messages



### Modification de la résultante de l'interaction Hôte pathogène

#### Réponse immunitaire inadaptée

#### Présentation Atypique

Présentation atypique  
De maladies fréquentes

Pas typique  
Critères diagnostic (EORTC)

#### Présentation Atténuée

Réponse inflammatoire  
= Lésions = Symptômes  
**TDM thoracique vs Thorax**

Performance  
examens complémentaires

#### Infections Opportunistes

Tout peut se voir  
dogme patho/ non patho

Interprétation des  
Prélèvements microbiologiques

#### Environnement & Exposition

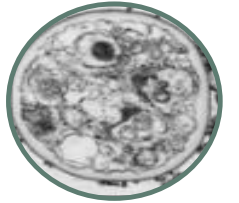
Phénomène dynamique  
À surveiller

Précautions  
& Prophylaxie

A photograph of two small, light-colored mushrooms with thin stems and conical caps, growing on a dark, textured mound of moss. The background is a deep blue with out-of-focus light spots (bokeh). The text "Univers des champignons" is overlaid in white, centered horizontally and slightly below the vertical center.

# Univers des champignons

# INTRODUCTION



Pneumocystis



Filamenteux



Levures

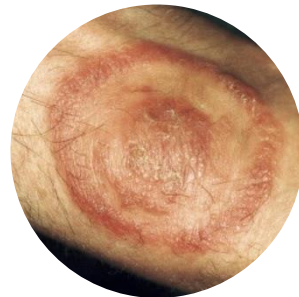
Moisissures

Dermatophytes

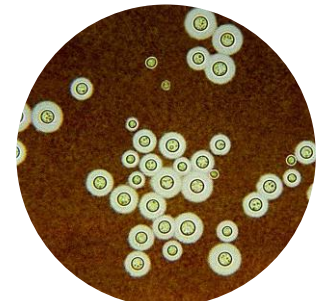


Septé

Non septé



*Candida spp*



Cryptocoque



*Aspergillus spp*



Mucorales

# Suspicion d'IFI : Les situations possibles

**immunocompétent**

IS post-agressive

**immunodéprimé**

Infections liées aux soins

communautaires

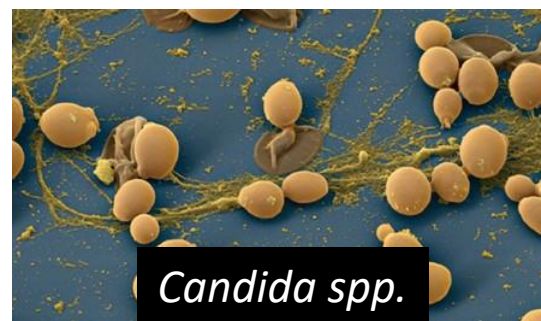
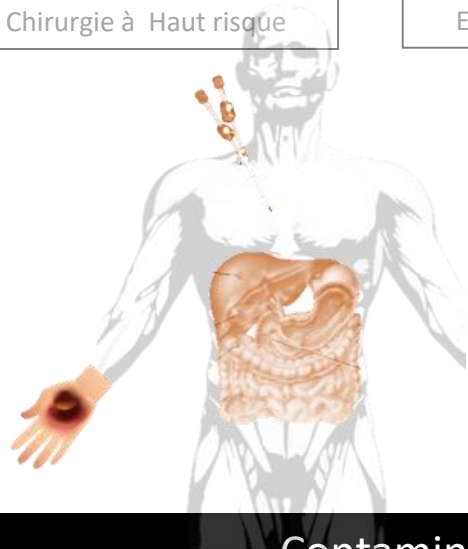
Chirurgie à Haut risque

Élévation des marqueurs

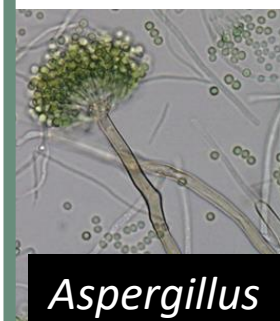
Sepsis sous ATB large spectre

Atteinte Pulmonaire

Atteinte SNC



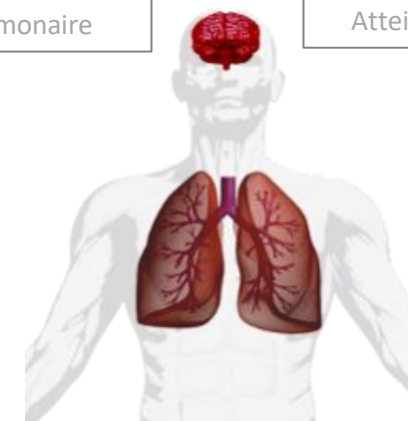
*Candida spp.*



*Aspergillus*



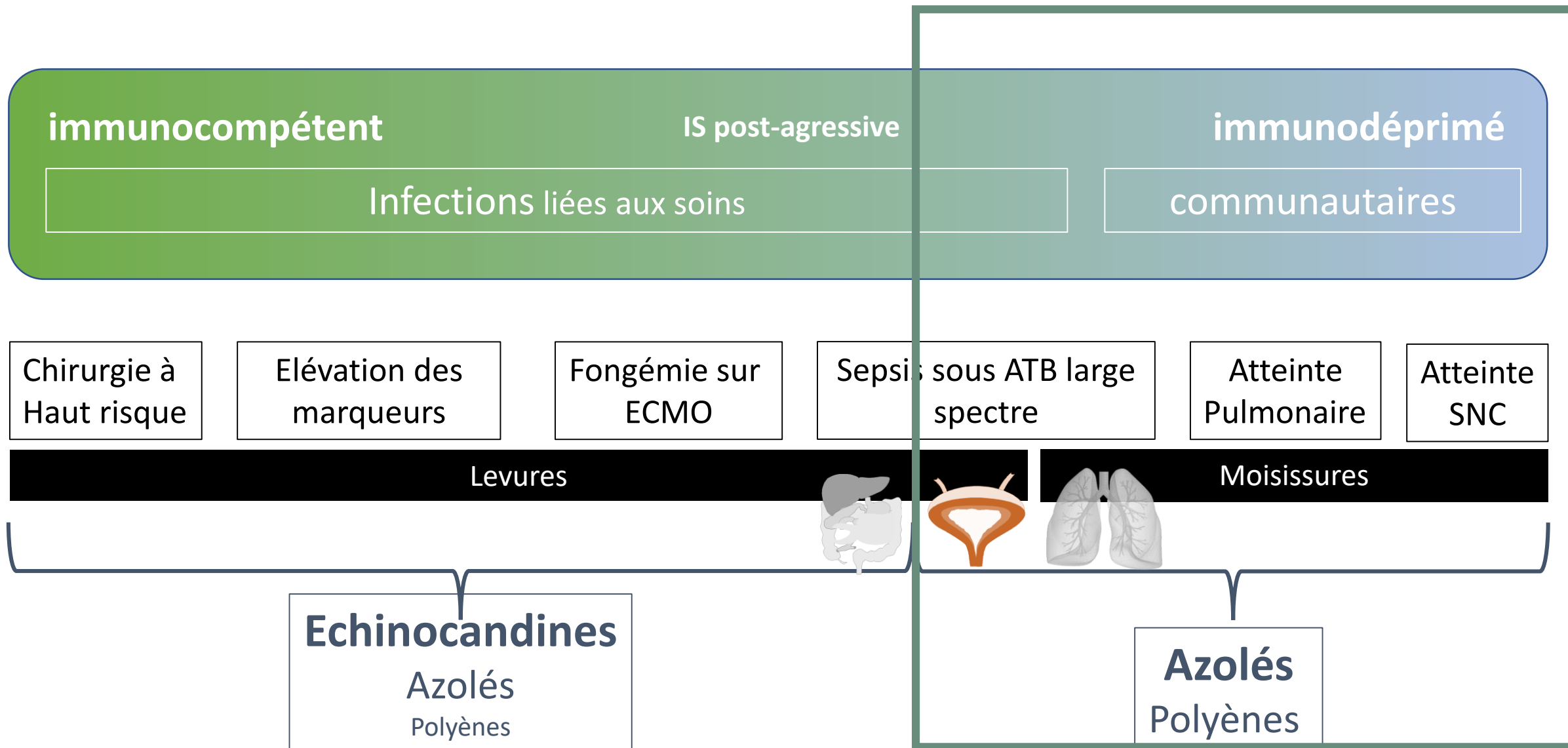
*Mucorales*



Contamination endogène  
Levures

Contaminations environnementales  
Moisissures

# Suspicion d'IFI : Les situations possibles



# Exemple en Transplantation d'organe : Incidence des IFI

Incidence IFI cumulée sur une année chez transplanté tout organe confondu = 3,1%

**Candidose invasive 53% > Aspergillose 19% > Cryptococcose 8%**

Pneumocystose et zygomycose rares < 3%

Majorité dans les 190 jours post-transplantation

Infection "précoces" < 90 jours = Candida et Aspergillose ++

# Exemple en transplantation : Cause IFI dépend de l'organe transplanté

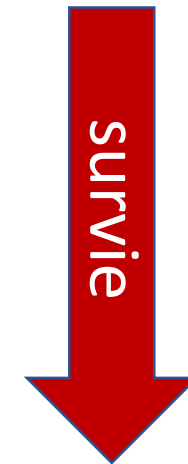
Organe	% IFI
Cœur	5-21% dont 77-91% <b>Aspergillus</b>
Poumon/Cœur-Poumon	15- <b>35%</b> dont 25-50 <b>Aspergillus</b>
Foie	7- <b>42%</b> dont 35-91% <b>Candida</b>
Pancréas	18- <b>38%</b> dont 97-100% <b>Candida</b>
Rein	1,4-14% dont 90-95% <b>Candida</b>



# PRONOSTIC des IFI chez les transplantés organe solide

## Survie à 1 an :

- Aspergillose invasive (59%)
- Infection à moisissure non aspergillaire (61%)
- Candidose (66%)
- Cryptococcose (73%)



# Facteurs de risques surajoutés au Terrain : Exemple en Transplantation

T hépatique <sup>1,2</sup>	T cardiaque <sup>3</sup>	T pulmonaire <sup>3</sup>	T rénale <sup>4</sup>
<b>Ré-opération</b>			
<b>Infection CMV</b>			
<b>Colonisation levure/moisissure</b>			
<b>Dialyse post transplantation</b>			
<b>Infection bactérienne</b>	<b>Episode d'IFI 3 mois avant/après dans l'unité de transplantation</b>	<b>Rejet aiguë/chronique</b>	<b>ATB &lt; 3 mois</b>
<b>Donneur vivant</b>		<b>Hypogammaglobulinémie</b>	<b>Diabète de type 2</b>
<b>Re-transplantation</b>		<b>Transplantation mono-pulmonaire</b>	<b>Liquide de transplant positif</b>
<b>Fuite biliaire post transplantation</b>		<b>Ischémie précoce des voies aériennes</b>	
		<b>Mucoviscidose</b>	

1. Eschenauer, G. A. *et al. Am J Transplant* (2015).

2. Liu, L *et al. Frontiers in Medicine* (2021)

3, Husain, S. *et al. J Heart Lung Transplant* (2016).1

4. Sahin, S. Z. *et al. Mycopathologia* **180**, 43–50 (2015).

# Diagnostic d'une IFI = Critères EORTC 2020

Prouvée

- Culture/ED/Histologie/PCR + d'un site stérile\*

Probable

- Facteurs d'Hôtes
- ET Arguments cliniques/radiologiques
- ET Arguments microbiologiques

Possible

- Facteurs d'Hôtes
- Arguments cliniques/radiologiques
- Pas Arguments microbiologiques répondant à probable

# Pneumocystose : épidémiologie

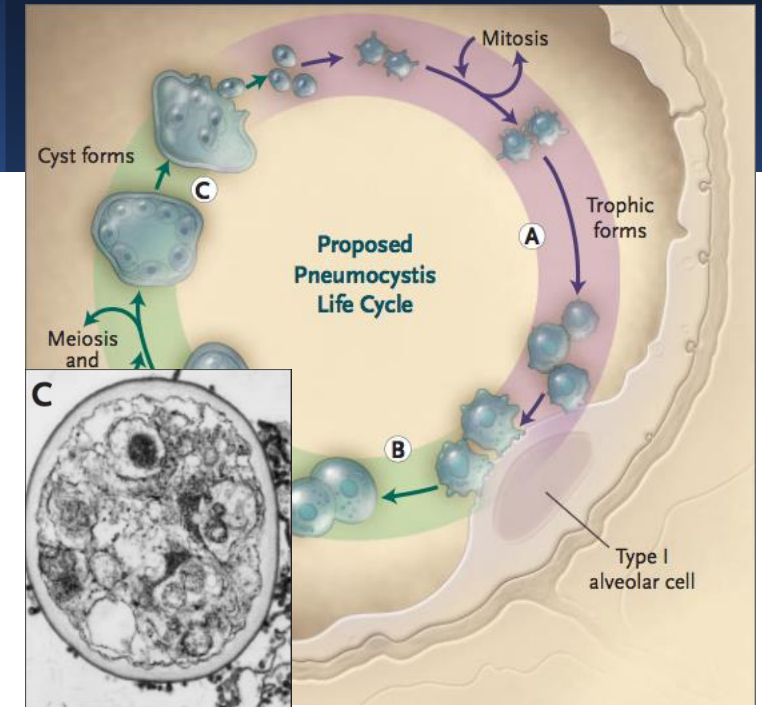
- Identification initiale : Protozoaire
  - Agent trypanosomiase du Cochon d'inde (1909)<sup>1</sup>
- Caractéristiques microbiologiques
  - *Pneumocystis Carinii* (1988) : micromycète dimorphique (rat)<sup>2</sup>
  - *Pneumocystis Jirovecii* (1993) : agent spécifique d'espèce<sup>3</sup>
- Pathogénicité : pneumonie communautaire opportuniste
  - Sujet dénutri pendant la WW2 (1952, O Jirovec)
  - Epidémie San Francisco, découverte VIH (1981, CDC)
  - Transplanté d'organe solide / allogreffe de moëlle

1 Chagas et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909

2 Edman et al. Nature 1988

3 Gigliotti et al. Infect Immun 1993

4 Jirovec et al Zentralbl Bakteriол Parasitenkd Infektionskr Hyg. 1952

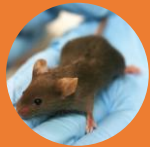
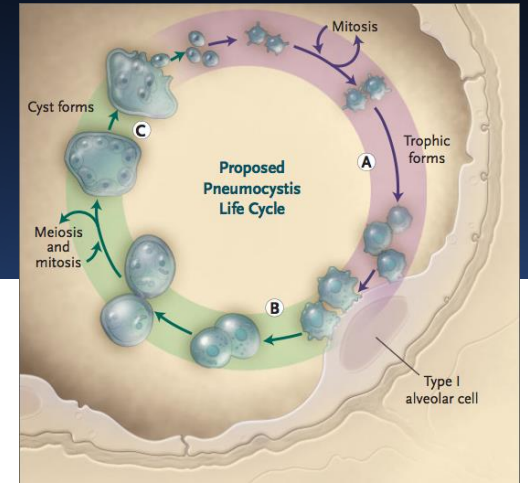


Cholestérol dans sa membrane cellulaire (au lieu d'ergostérol)



Sous-espèce spécifique de l'hôte

# Pneumocystose : Transmission



Données animales :  
1 jour suffit pour acquérir un portage chez l' immuno-compétent



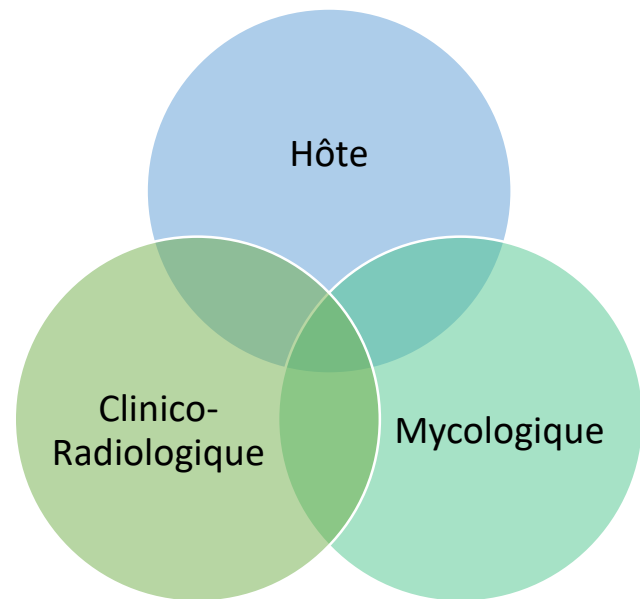
Lien entre porteurs asymptomatiques & immunodéprimés  
malades  
(Totet et al. 2004)

Colonisation  
OU  
Infection ?



Présence du fongique chez VIH + jusqu'à 9 mois après  
la maladie (Wakefield et al. 2003)

# Diagnostic d'une Pneumocystose pulmonaire : EORTC 2020



## Facteurs d'hôtes

- Hémopathie maligne (LLC)
- Allogreffe CS
- Transplantation organe solide
- Corticothérapie
- T déplétant
- VIH CD4 < 250
- Granulomatose pulmonaire
- Maladies inflammatoires
- Chimiothérapie et Cancer
- Déficience STAT3/CARD9, SCID, Gain de fonction STAT1



**Haut risque** (>45 cas / 100 000 patient-an)  
PR, granulomatose ac polyangéite,  
(dermato)polymyosite,  
LA, LLC, LNHn transplantés d'organes

T rénale : avant : 5-15% après 0,5 à 2%



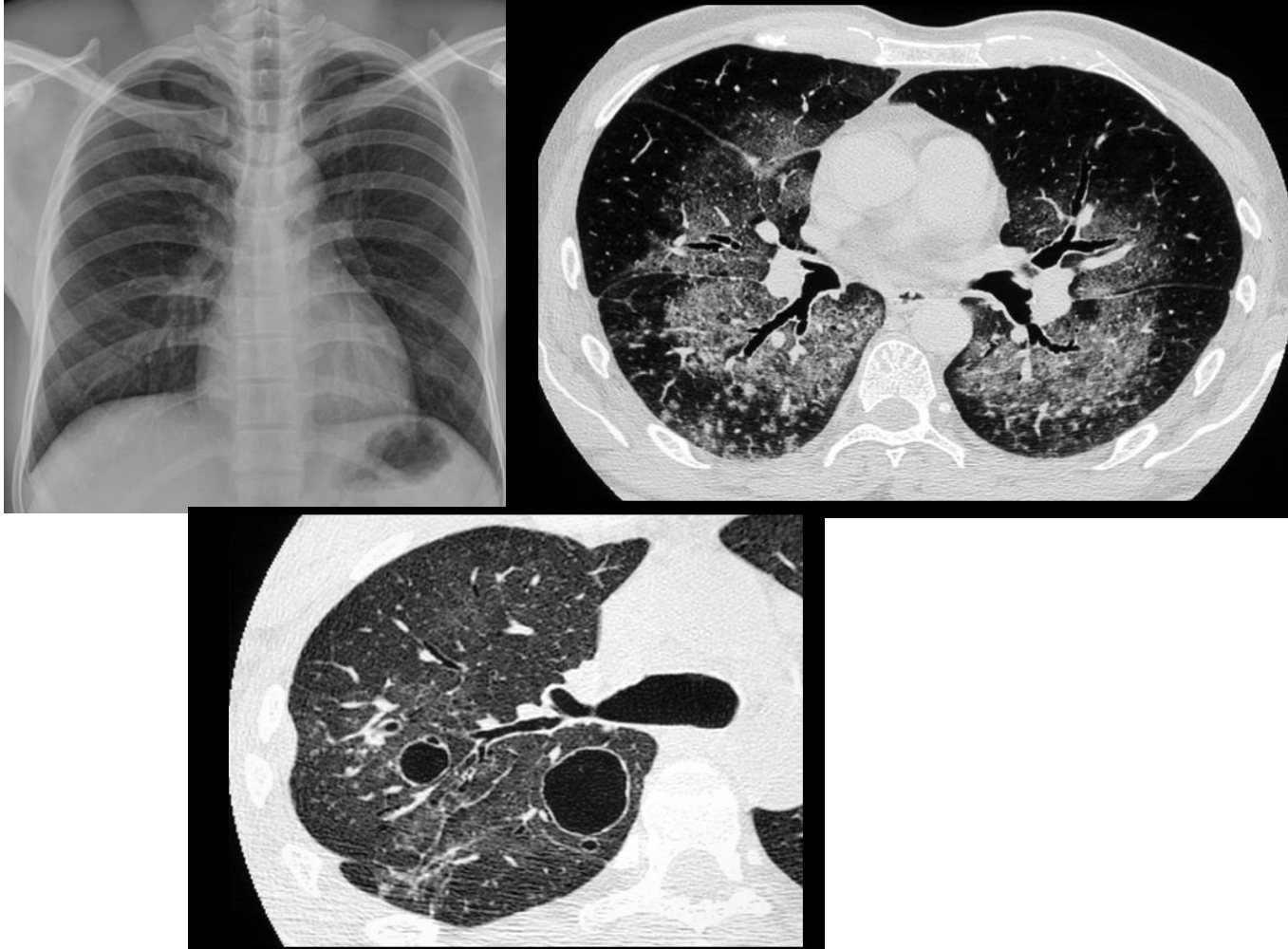
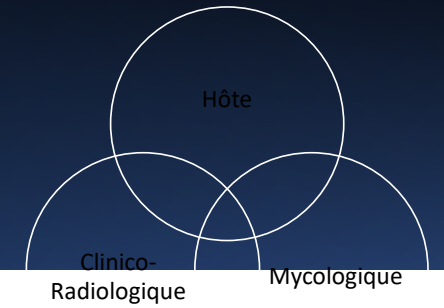
**Risque intermédiaire** (25-45 cas / 100,000 pat-an):  
Waldenström, myélome multiple, néoplasie SNC

Intérêt Prophylaxie si Incidence > 3%



**Risque faible** (<25 cas / 100,000 patient-an): autres tumeurs solides, maladies inflammatoires, LH

# Diagnostic d'une Pneumocystose pulmonaire : EORTC 2020



## Présentation Clinico-radiologique

### Clinique :

- De la toux chronique à la détresse respiratoire aiguë
- Pas de critère fébrile

### Radiologie

- Pneumonie interstitielle
- **Crazy paving**
- Aspect Kystique
- **bilatérale**

# Diagnostic d'une Pneumocystose pulmonaire : EORTC 2020



## LROP?

*Detection of Pneumocystis jirovecii by RT-PCR in oral rinses from asymptomatic human immunodeficiency virus patients.*  
*J Mycol Med 2019*



## Expectorations induites\*



## Aspiration naso pharyngée\*



## LBA\*

ARGUMENTAIRE

Évaluation des actes de diagnostic biologique de la pneumocystose (*Pneumocystis jirovecii*)

Septembre 2017

## Preuve mycologique

- Culture ou ED +
- Immunofluorescence
- PCR pneumocystis LBA/crachats/LROP
- B13dglucan

Colonisation versus infection ?



# Place : (1-3)-Bêta D- glucan sanguin

J Antimicrob Chemother. 2016 Sep;71(9):2386-96. doi: 10.1093/jac/dkw156. Epub 2016 May 12.

## ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients.

Alanio A<sup>1</sup>, Hauser PM<sup>2</sup>, Lagrou K<sup>3</sup>, Melchers WJ<sup>4</sup>, Helweg-Larsen J<sup>5</sup>, Matos O<sup>6</sup>, Cesaro S<sup>7</sup>, Maschmeyer G<sup>8</sup>, Einsele H<sup>9</sup>, Donnelly JP<sup>10</sup>, Cordonnier C<sup>11</sup>, Maertens J<sup>12</sup>, Bretagne S<sup>1</sup>; 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and The European LeukemiaNet (ELN).

### Aide à distinction colonisation / infection

*Esteves et al 2014*  
*Sadamo et al 2014*

### Excellente VPN

seuil à 80pg/mL  
( 100% chez VIH+ →  
*Sax et al 2011*,  
Mais 86% chez VIH - →  
*Boer et al 2011*)

### NON spécifique

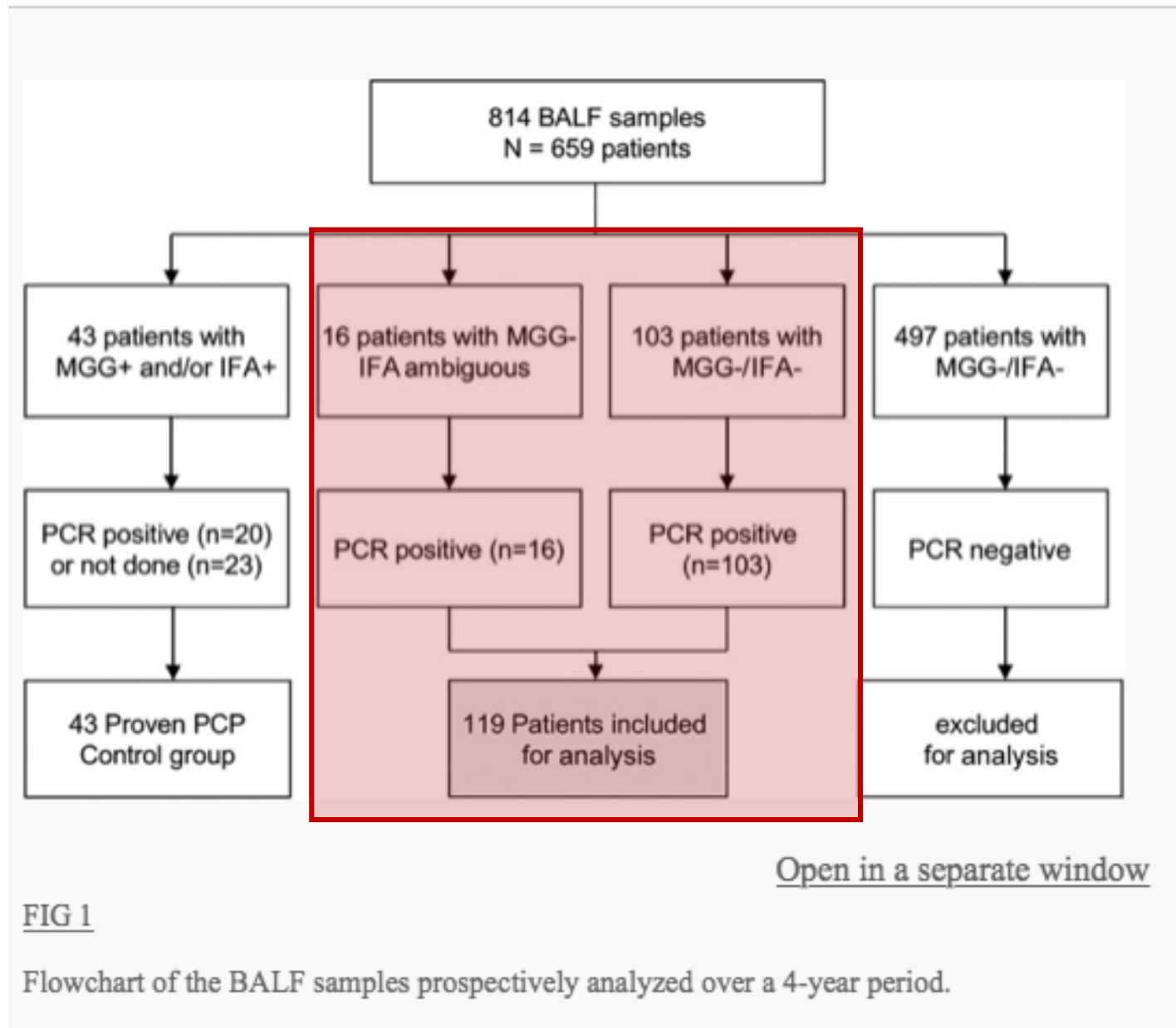
(65% chez VIH+,  
89% chez VIH -)  
(*Damiani et al,2011*)

### En combinaison

microscopie – mais  
BG + & PCR + →  
TTT améliore le taux  
de survie (*Matsumura*  
*et al. 2014*).

PCR + isolée

- Excellente VPN
- Pas de seuil distinctif avec colonisation  
→ Difficultés d'interprétation



## PCR + isolée

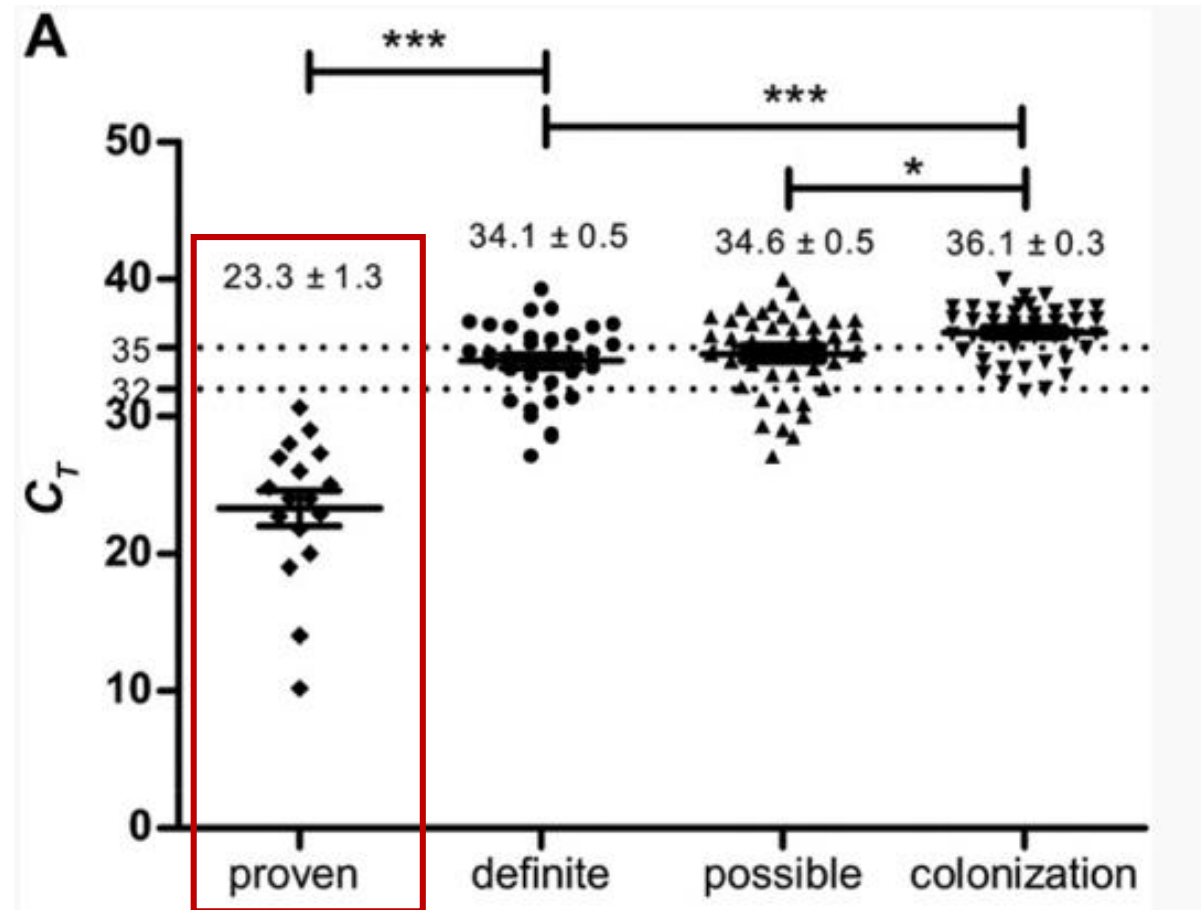
- 1/3 microscopies – & PCR + développent une PCP
- Parmi 119 PCR<sup>+</sup>,  
PCP retenue : 35 cas (29%)  
Colonisation : 43 cas (36%)

Underlying risk factors in patients with proven PCP<sup>a</sup> and in patients with positive PCR and negative direct examination

Risk factor	MGG <sup>+</sup> - and/or IFA <sup>+</sup> - proven PCP (n = 43) (n [%])	PCR <sup>+</sup> group (n = 119)				P value <sup>c</sup>
		Retained PCP (n = 35) (n [%])	Possible PCP (n = 41) (n [%])	Colonization (n = 43) (n [%])	Total (n = 119) (n [%])	
HIV	20 (47)	4 (12)	0	1 (2)	5 (4)	<0.0001
Hematological malignancy	4 (9)	13 (37)	9 (22)	12 (28)	34 (29)	0.0112
Corticosteroid with or without other ISD <sup>d</sup>	9 (21)	5 (14)	15 (37)	16 (37)	36 (30)	0.321 (NS)
Solid cancer	7 (16)	8 (23)	14 (34)	2 <sup>e</sup> (5)	24 (20)	0.657 (NS)
Transplantation	2 (5)	5 (14)	3 (7)	4 <sup>f</sup> (9)	12 (10)	0.357 (NS)
Other	1 (2)	0	0	8 <sup>g</sup> (19)	8 (7)	0.451 (NS)

PCR + isolée

- Charge fongique plus élevée chez prouvés
- Intérêt du Cycle Treshold



# Traitement de la pneumocystose

- Curatif = 14 jours (21 jours grave)

1. Cotrimoxazole forte à dose anti-parasitaire

2. Alternatives = Perte de chance

- Pentamidine IV 4 mg/Kg
- Atovaquone 1500 mg x 2 per os **repas gras**
- Primaquine 30 mg/j + Clindamycine 600 mg x 3
- Caspofongine seule 70/50 mg
- Caspofongine + Clindamycine

*Maschmeyer et al, 2016*

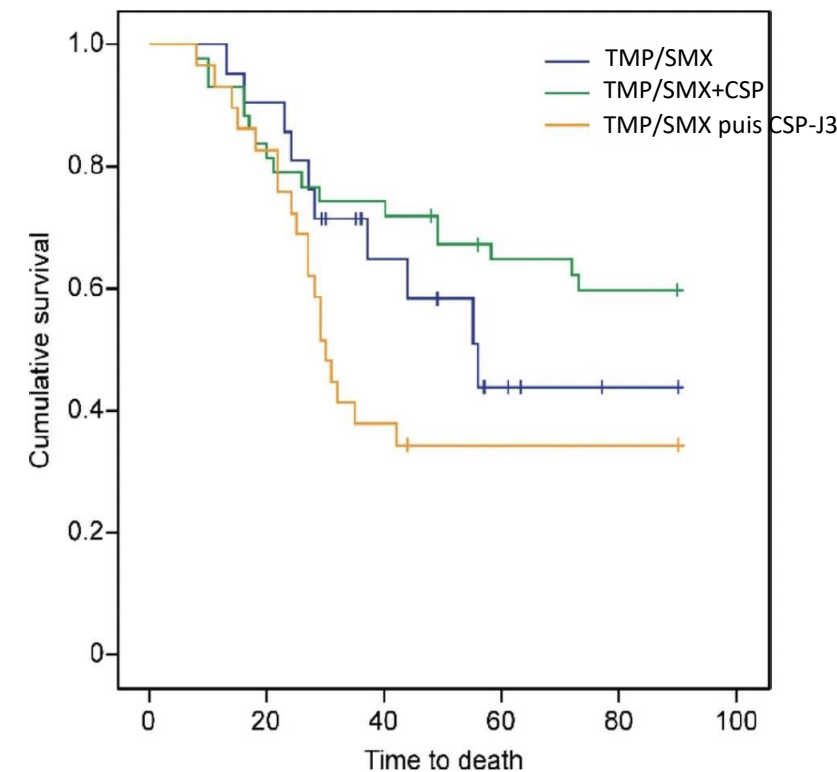
3. Sauvetage ou sévérité : Cotrimoxazole + Caspofongine ?

- Préventif, durée variable

1. Cotrimoxazole forte 1 cp Lun/Mer/Ven + Lederfoline 25mg 1/ sem

2. Atovaquone 1500 mg x 2 dans un repas gras

Retrospective, n=104, HIV-



*Qi et al, BMC infectious disease, 2023*

# Pneumocystose pulmonaire par analogie au VIH

- **VIH:**
  - Intérêt prophylaxie si incidence > 3%<sup>1</sup>
  - Réduction de la mortalité de 90%<sup>1</sup>
  - Prophylaxie primaire (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>)
- **Transplantation rénale:**
  - Incidence avant prophylaxie primaire 5 à 15%<sup>2</sup>
  - Risque 6 premiers mois, corticothérapie<sup>3</sup>
  - Prophylaxie primaire (EBGP 4 mois, KDIGO 6 mois)<sup>4</sup>: pas d'étude
  - Incidence après prophylaxie primaire : 0,5 à 2,6%<sup>5</sup>

1 Green et al. Mayo Clinic Proceedings 2007

2 Hughes et al. Canadian Medical Association 1975

3 Sepkowitz et al. Clin Infect Dis 2002

4 McCaughan et al. Nephrology Dialysis Transplantation 2012

5 Iriart et al. American Journal of Transplantation. 2011

# Pneumocystose pulmonaire tardive en transplantation rénale

- Mais survenue de **Pneumocystose tardive** après **6 mois** en transplantation rénale
  - Cas sporadique unique
  - Epidémie locale (transmission interhumaine, porteur asymptomatique)<sup>1</sup>
- **Pas de recommandation** pour guider la poursuite ou la réintroduction de la prophylaxie
  - Prescription empirique<sup>2</sup>
- Poursuite de la prophylaxie pour tous ?
  - Faible rentabilité (cout efficacité si incidence >3%)
  - Survenue de résistance bactérienne (microbiome urinaire)<sup>3</sup>
- Identification de **facteurs de risque** de Pneumocystose tardive<sup>4</sup> ?

Etude	Médiane	Facteurs de R.
Radisic <sup>1</sup>	17	<b>Rejet CMV</b>
Eitner <sup>2</sup>	13	<b>Rejet DFG MMF ATG</b>
Strujik <sup>3</sup>	19	<b>Lymphopénie CD4</b>
Iriart <sup>4</sup>	21	<b>Lymphopénie CMV Age &gt; 65 ans</b>
Faure <sup>5</sup>	20	<b>Rejet CMV ATG Dose élevée ACN</b>

1 Johnson D et al. 2016 2 De Castro N et al 2014

3 Banach et al 2016 4 Iriart et al, 2016 5 Faure et al, 2016

# Pneumocystose pulmonaire tardive en transplantation rénale

1995-2012

33 PCP tardive vs 72 contrôle PCP randomisé

Un score à tester ?

Multivariate analysis			
Variable	HR	IC95%	<i>p-value</i>
Age of Donor ( $\geq 48$ years)			
Retransplantation			
M DRD ( $< 45$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> )			
Thymoglobulin induction	2.4	1.1-5.4	0.024
Steroid maintenance	3.1	1.2-7.8	0.019
CNI dose (Tac $>0.05$ mg/kg/d or CsA $>2.1$ mg/kg/d)	2.9	1.3-6.4	0.011
CMV infection	6.7	2.7-16.3	$<0.001$

Facteurs de risque	Score
Infection à CMV récente ( $<12$ mois)	+2
Induction par ATG	+1
Corticothérapie	+1
Tacro $> 0,5$ mg/Kg/J ou Ciclo $> 2$ mg/Kg/J	+1
Lymphopénie CD4 $< 200/mm^3$	+1
<b>Total</b>	<b><math>\leq 3</math> : Pas de prophylaxie <math>\geq 4</math> : Prophylaxie</b>



# Take Home Messages : Pneumocystose



Diagnostic  
Difficile



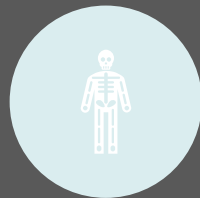
PCR positive  
30% infection  
Valeur Ct



VPN B,3D glucan  
HCST  
?TOS



Cotrimoxazole  
Sinon perte de  
Chance

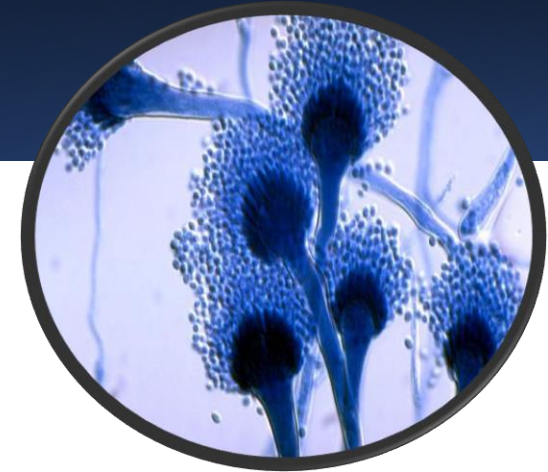


Formes tardives ++  
Marqueur ImmunoSupp  
= recherche CMV  
systématique



CrazyPaving  
Et kystes

# Aspergillose à *Aspergillus spp.* : épidémiologie



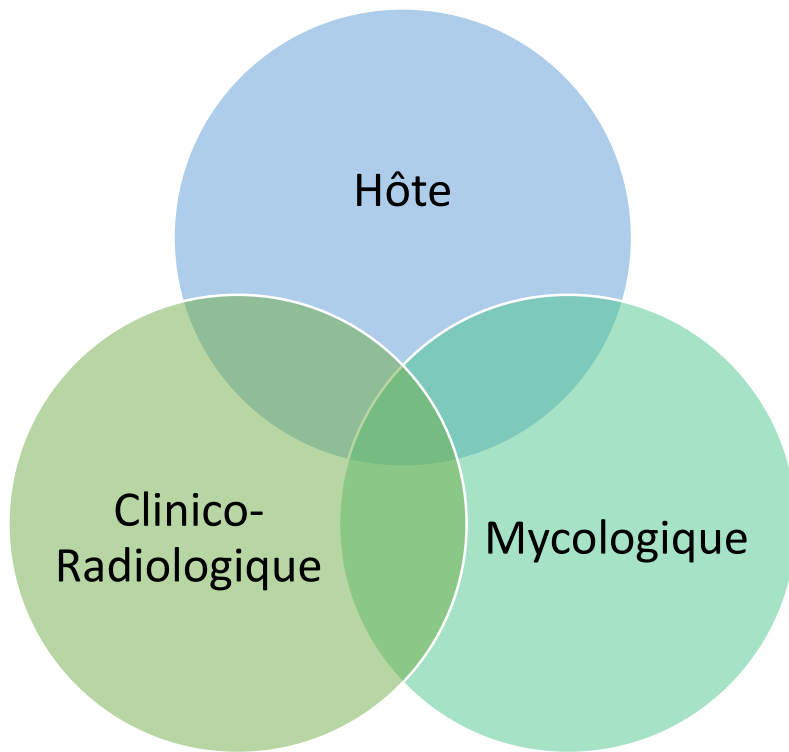
## Chez Transplanté organe solide :

- Incidence de 0,1 à 11% <sup>1</sup>
- *Fumigatus* > *Flavus*, *Niger*, *Terreus* <sup>2</sup>
- 78% limité au poumons <sup>2</sup>
- Majorité d'infection « précoce » < 3 mois <sup>1</sup>
- FDR : insuffisance rénale sévère, ré-intervention, maladie à CMV, exposition environnementale aux moisissures <sup>1</sup>

1. Ullmann, A. J. *et al.* Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* **24**, e1–e38 (2018).

2. Pappas, P. G. *et al.* Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* **50**, 1101–1111 (2010).

# Diagnostic d'une infection invasive à *Aspergillus spp.* : EORTC 2020



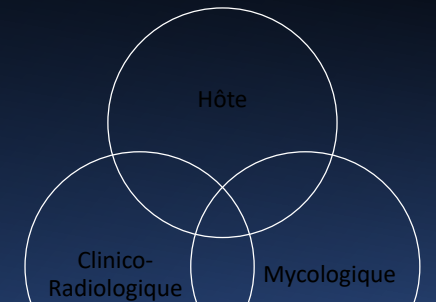
## Facteurs d'hôtes

- Neutropénie prolongée
- Hémopathie maligne
- Allogreffe CS
- Transplantation organe solide
- CTC
- T déplétant
- Déficience STAT3/CARD9, SCID, Gain de fonction STAT1
- **Agent anti-B type inhibiteur de Bruton TK (Ibrutinib)**
- **GVH aigue grade III ou IV**

## Preuve mycologique

- Culture ou ED + LBA/aspiration sinusienne
- Galactomannane +
  - > 1 sang/LBA
  - ou >0,7 sang ET 0,8 LBA
- **PCR aspergillus + sur 2 pvts consécutifs**

# Diagnostic d'une infection invasive à *Aspergillus spp.* : EORTC 2020



## Présentation Clinico-radiologique

Atteinte cérébrale

Sinusienne

Trachéo-bronchique

Pulmonaire

- Condensation 30%
- **Macro-nodule 94%**
- Cavité 20 %
- Croissant gazeux 10%
- **Halo 61% = indicateur précoce**

# Diminution de la performance des Marqueurs fongiques chez le non neutropénique et sous antifongique

## Galactomannane sang, LBA, LCR

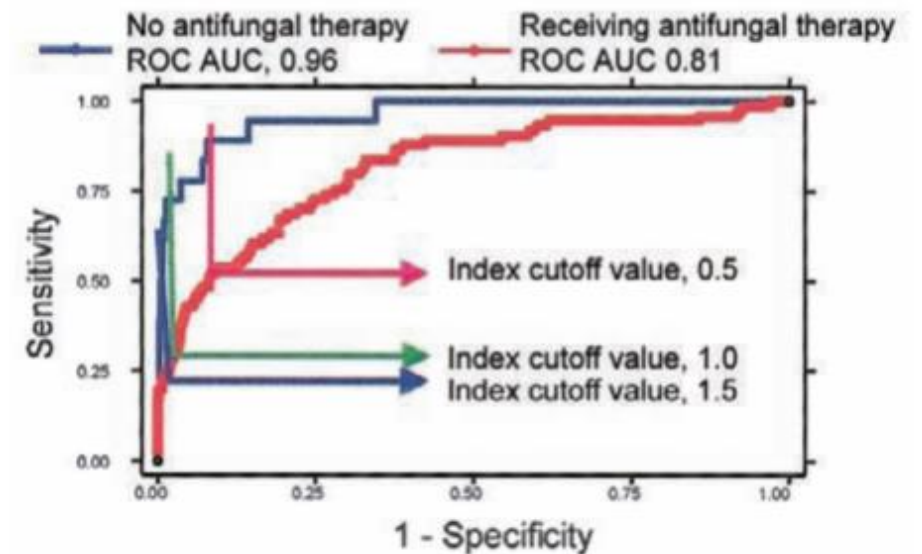
- Très sensible MAIS beaucoup Faux positif
- **Sensibilité plus basse chez le non neutropénique**
  - HSCT : Se 82% Sp 86% /
  - SOT : Se 22% Sp 84%
- **Sensibilité diminuée par la prophylaxie**

1. **Non recommandé pour suivi routine** chez patient recevant prophylaxie ou TOS

2. **Recommandé pour diagnostic** chez patient à haut risque

## Preuve mycologique

- Culture ou ED + LBA/aspiration sinusienne
- Galactomannane +
  - > 1 sang/LBA
  - ou >0,7 sang ET 0,8 LBA
- **PCR aspergillus + sur 2 pvts consécutifs**



1. Marr, K. A., Laverdiere, M., Gugel, A. & Leisenring, W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the Aspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases* 40, 1762–1769 (2005).

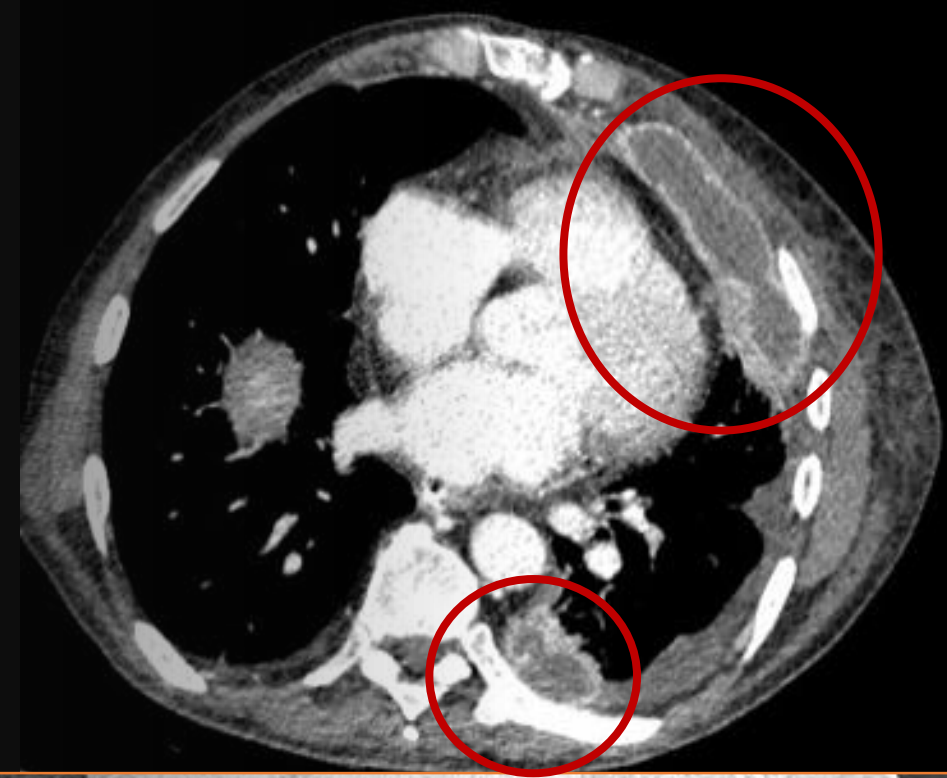
2. Pfeiffer, C. D., Fine, J. P. & Safdar, N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 42, 1417–1727 (2006)

# Prise en charge des infections à filamenteux :

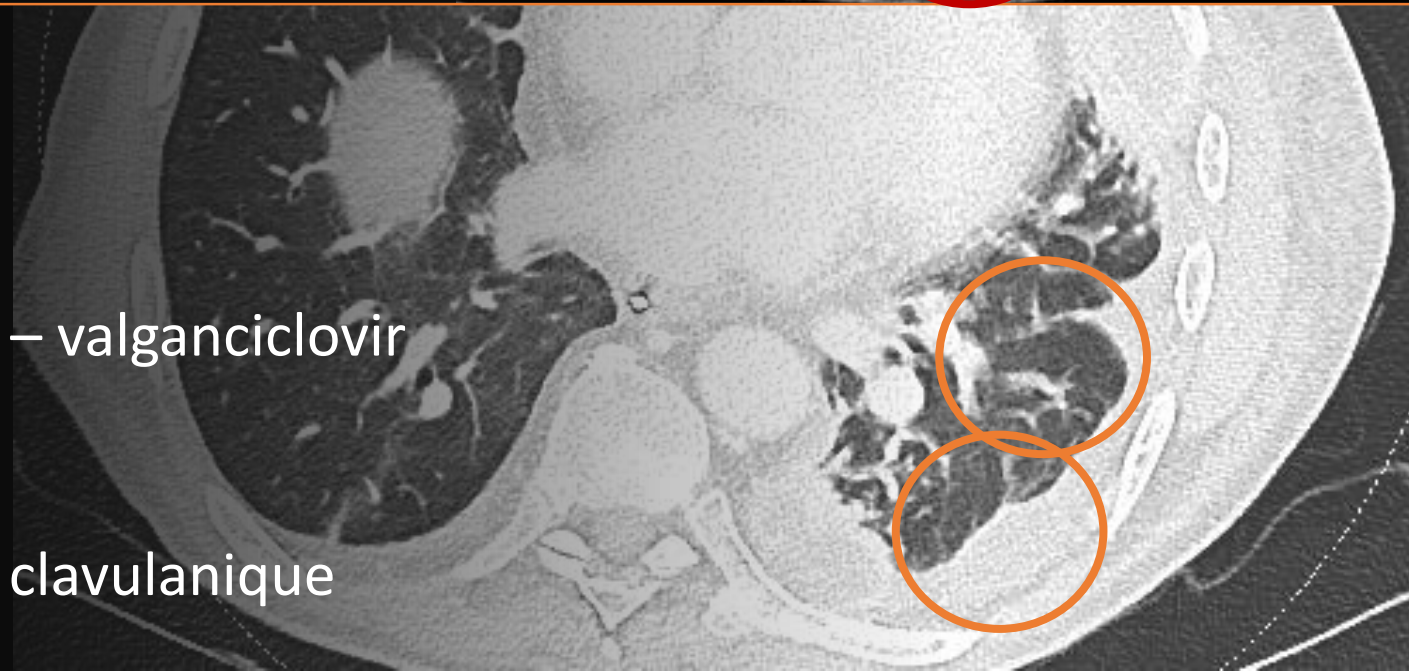
## Les 7 commandements

1. **Biopsie/prélèvement** profond tout le temps avec culture fongique
2. Bilan **d'extension** systématique (*change molécule et durée de traitement*)
3. Recherche **réservoir** : sinus/voies aériennes (*sinon récurrence*)
4. **Porte entrée** : cutanée ou respiratoire
5. **Baisser Immunosuppression** si possible
6. Recours **CHIRURGICAL** si HAUT INOCULUM
7. Recherche **co-infection** fongique ou autre systématique

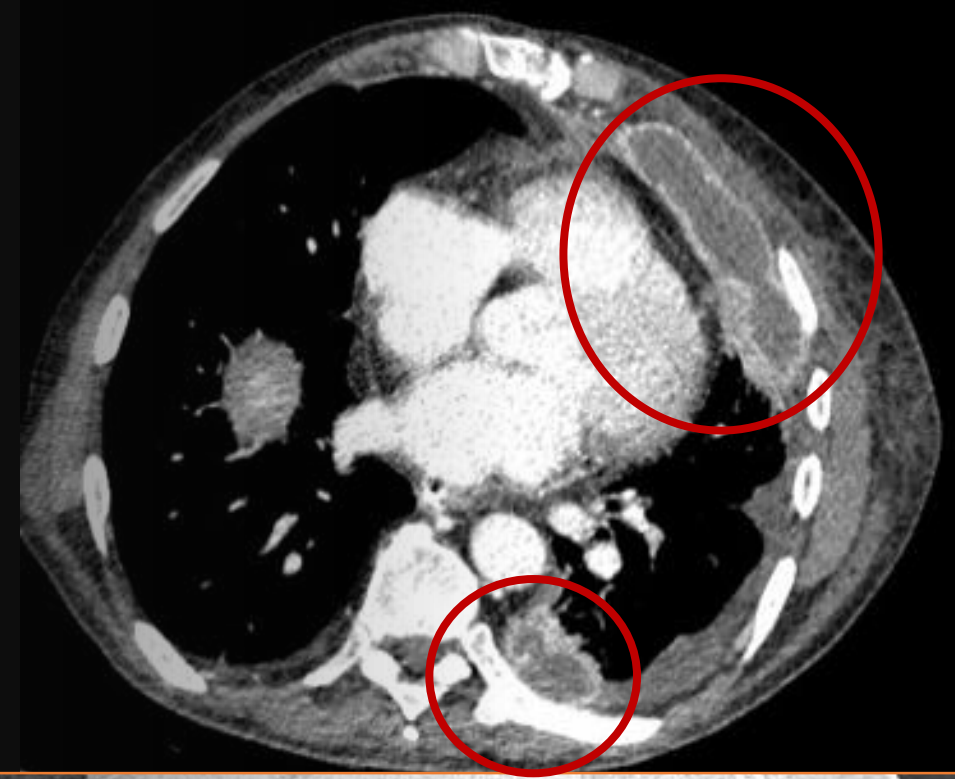
# Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



- 51 ans
- Transplanté cardiaque 2018 (M5)
- Tacrolimus – MMF – corticoïdes
- Triméthoprime/ sulfaméthoxazole – valganciclovir (D+/R+)
- Dyspnée fébrile progressive
- Aggravation sous amoxicilline / Ac clavulanique



Situation : Pleuro-pneumonie  
communautaire sévère du  
transplanté cardiaque



Bactérienne ?

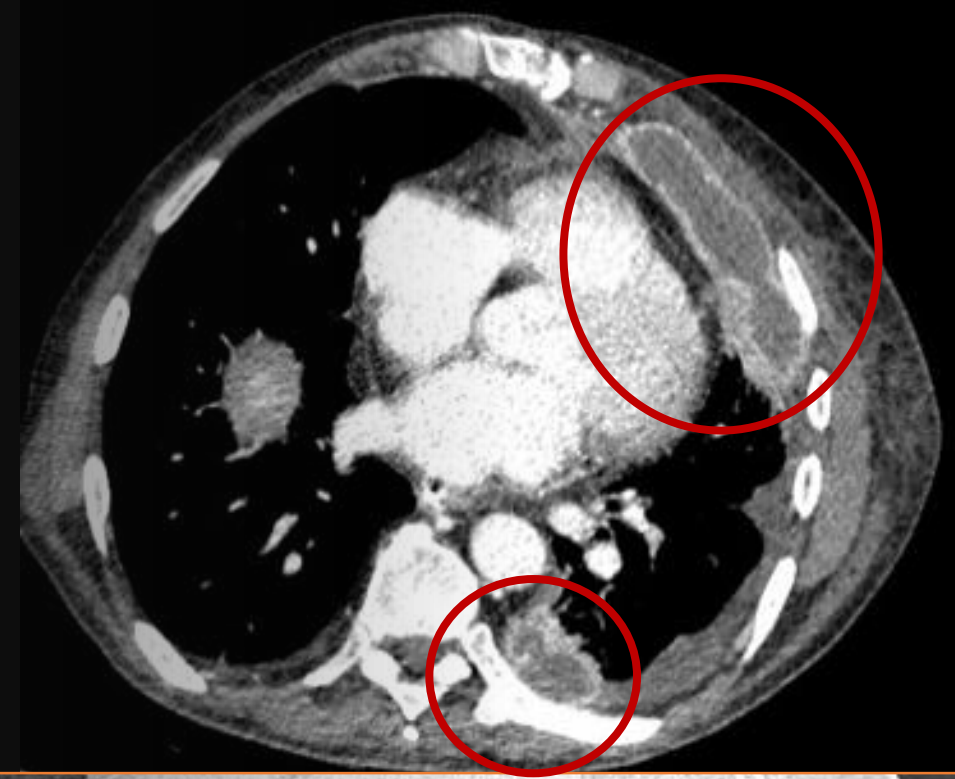
Parasitaire ?

Fongique ?





Situation : Pleuro-pneumonie  
communautaire sévère du  
transplanté cardiaque



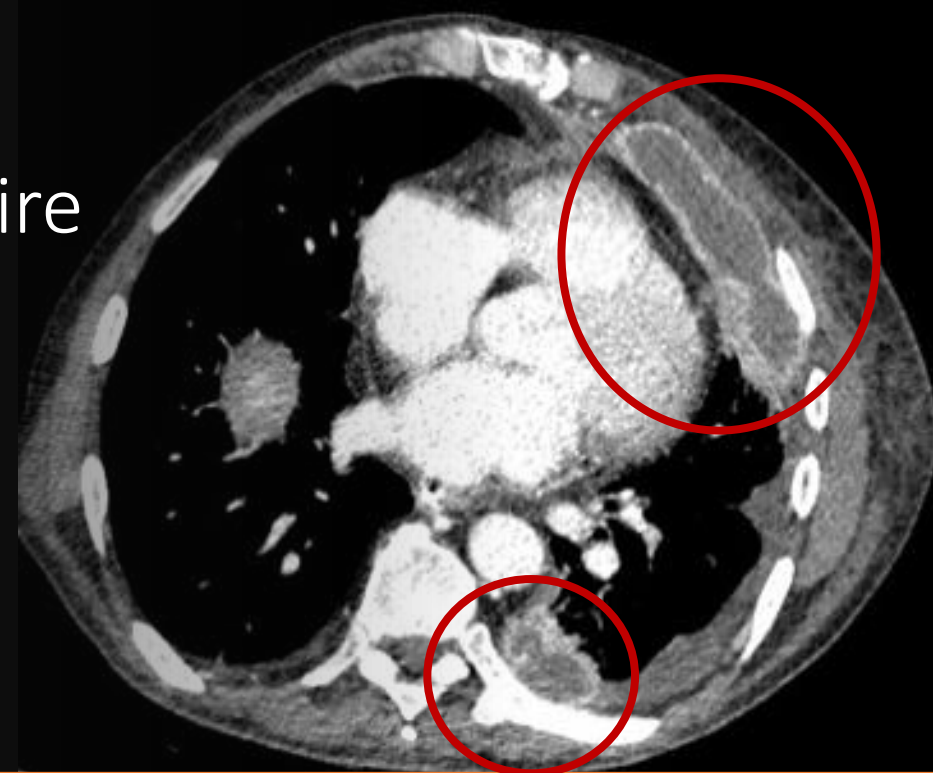
Bactérienne : *P. aeruginosa*, SARM,  
*Actinomycose*, *Nocardia*

~~Parasitaire : Toxoplasmose (D-/R+)~~

Fongique : *Aspergillus*



# Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



## MYCOLOGIE CONVENTIONNELLE

### Nature du prélèvement

Examen direct :

Abcès sous pleuraux gauches

Très nombreux filaments mycéliens

Culture/Identification :

**Aspergillus fumigatus** : 1 colonie

### Nature du prélèvement

Examen direct :

Lavage Broncho alvéolaire

Présence de filaments mycéliens

Culture/Identification :

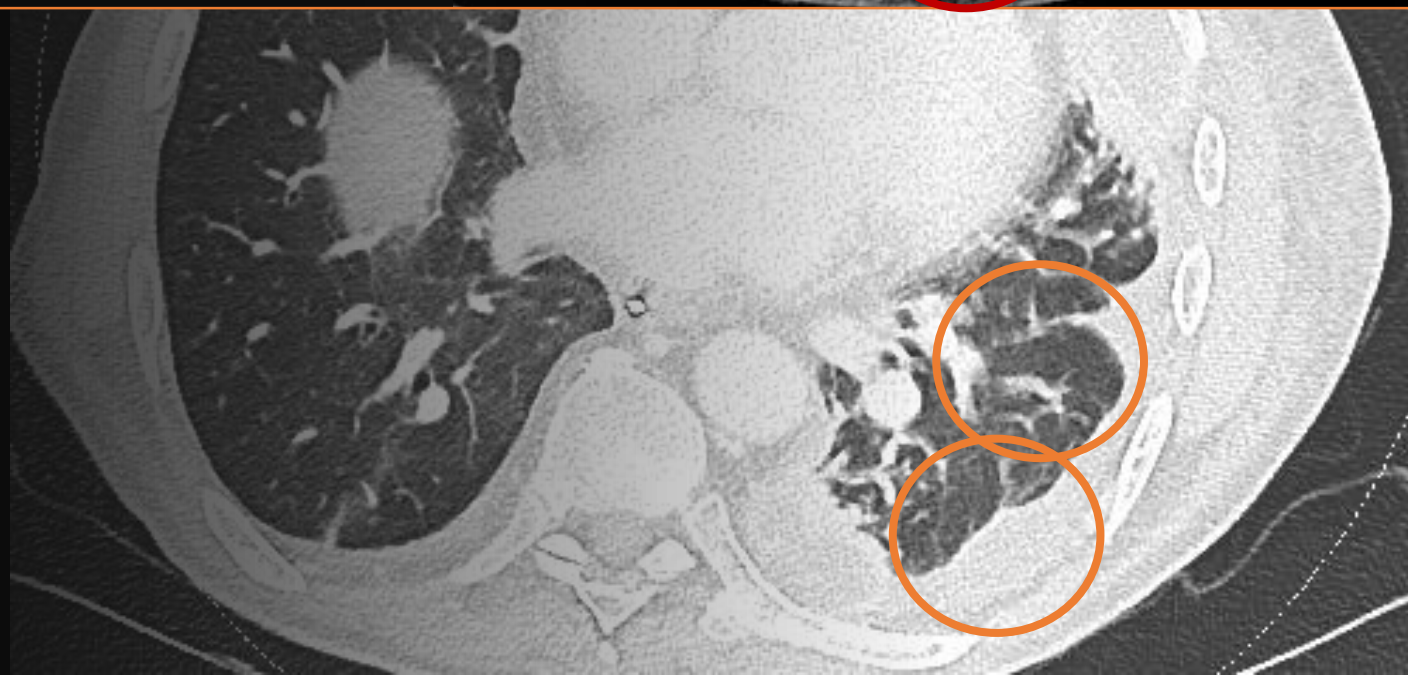
**Aspergillus fumigatus** : 1 colonie

### Antifongogramme

#### 1. **Aspergillus fumigatus**

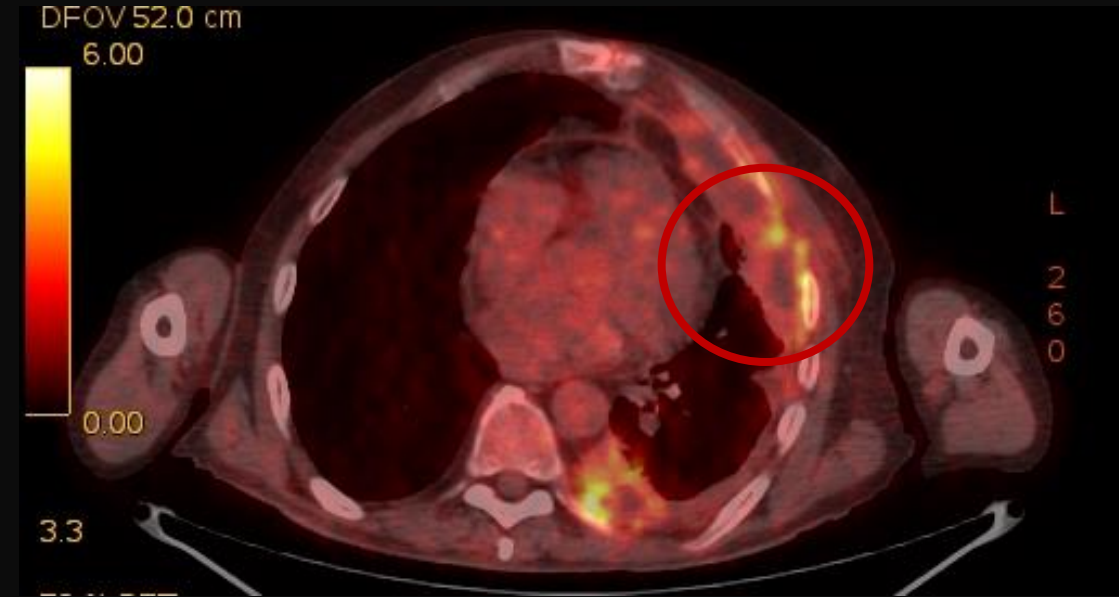
Etest (Biomérieux)

	Résultat	CMI en mg/L
<b>Azoles</b>		
Voriconazole	Sensible	0.125
Posaconazole	Sensible	0.125
Itraconazole	Sensible	0.75
Isavuconazole	Sensible	0.25
<b>Echinocandines</b>		
Caspofongine	Non catégorisable	0.064
<b>Polyènes</b>		
Amphotéricine B	Sensible	0.25



Aspergillose invasive pulmonaire +  
osseuse de contiguïté + disséminée  
cutanée

Antifongiques + chirurgie



Traitement d'une  
aspergillose pulmonaire  
invasive *prouvée ou  
probable*

## Première ligne et alternative ?

		1 <sup>ère</sup> ligne		Alternative		
		SoR	QoE		SoR	QoE
IDSA <sup>1</sup>	Voriconazole	Strong	High	Isavuconazole	Strong	Mod.
				L-Ampho B	Strong	Mod.
ECIL-6 <sup>2</sup>	Voriconazole	A	I	L-Ampho B	B	I
	Isavuconazole	A	I			
ESCMID <sup>3</sup>	Voriconazole *	A	I	L-Ampho B	B	II
	Isavuconazole *	A	I			

<sup>1</sup> Patterson T et al, CID, 2016

<sup>2</sup> Tissot F et al, Haematologica, 2017

<sup>3</sup> Ullmann A et al, CMI, 2018

\*D III, if mould active azole prophylaxis

Traitement d'une  
aspergillose pulmonaire  
invasive *prouvée ou  
probable*

Utiliser une bithérapie d'emblée ? ‡

Combinaison d'antifongique			
		SoR	QoE
IDSA <sup>1</sup>	Voriconazole + echinocandine	Weak	Moderate
ECIL-6 <sup>2</sup>	Voriconazole + Anidulafungine	C	I
ESCMID <sup>3</sup>	Voriconazole + Anidulafungine	C	I

<sup>1</sup> Patterson T et al, CID, 2016

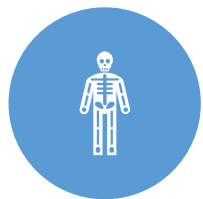
<sup>2</sup> Tissot F et al, Haematologica, 2017

<sup>3</sup> Ullmann A et al, CMI, 2018

# Je traite = Dosage sanguin résiduel Obligatoire



	<b>Voriconazole (Vfend) <sup>1</sup></b>	<b>Posaconazole (Noxafil) <sup>2</sup></b>	<b>Isavuconazole (Cresemba) <sup>3</sup></b>
Objectif dosage	1mg/L < résiduel < 5,5mg/L	résiduel ≥ 1mg/L (0,5 en prophylaxie)	1mg/L < résiduel < 5 mg/L
Timing dosage	À J3-J5	À J3-J5	À J5



Toxicité plus fréquentes  
lors des surdosages



Ne pas doser = efficacité  
inconnue



Efficacité si dosage dans  
les cibles

1. Park, W. B. et al. *Clinical Infectious Diseases* **55**, 1080–1087 (2012).

2. Walsh, T. J. et al. *Clinical Infectious Diseases* **44**, 2–12 (2007)

3. Nwankwo, L et al. *European Respiratory Journal* **56**, (2020)

# Take home messages : Aspergillose invasive pulmonaire

1. Classification EORTC/MSGERC *Donnelly JP et al, CID, 2020*
2. Documentation en cours (*LBA, ponction*) *Patterson T et al, CID, 2016*
3. Voriconazole ou isavuconazole ? *Maertens et al, Lancet, 2016 (SECURE)*
4. Recherche extension / réservoir

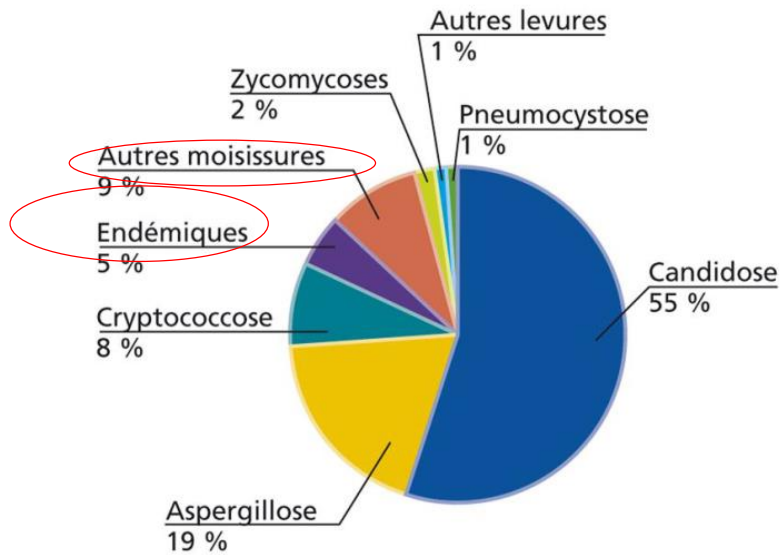
## INVASIVE SYNDROMES OF ASPERGILLUS

25. We recommend primary treatment with voriconazole (*strong recommendation; high-quality evidence*).
26. **Early initiation of antifungal therapy in patients with strongly suspected IPA is warranted while a diagnostic evaluation is conducted (*strong recommendation; high-quality evidence*).**

*Patterson T et al, CID, 2016*

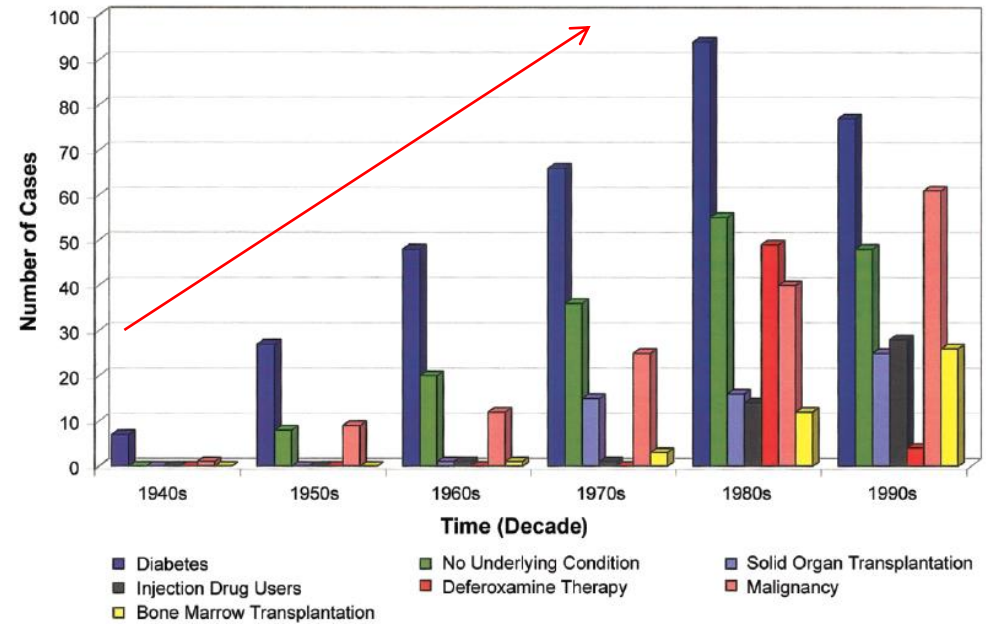
	Voriconazole <sup>1</sup>	Isavuconazole <sup>2</sup>
Per os ou IV	Per os : à jeun	
Insuffisant hépatique		
Insuffisant rénal	Per os IV	
Hémodialyse	Per os IV	
Dissémination extra pulmonaire		
Interaction médicamenteuse		
Dosage sanguin		

# Filamenteux émergents



*Pappas, CID 2010*

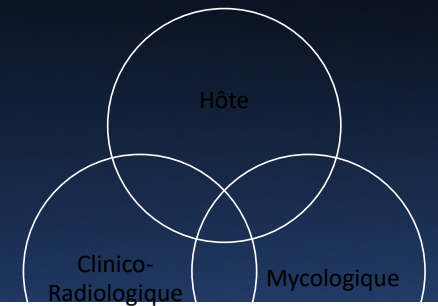
- Espèces cosmopolites, saprophytes
- Pénétration voie inhalée/cutanée
- Tropisme vasculaire
- Croissance dépendante du fer
- Rôle favorisant du diabète



*Roden, CID 2005*



# Mucorales : Epidémiologie & Critères d'hôtes



- 0,4 à 1,6% incidence
- Majorité espèces *Rhizopus* et *Mucor* <sup>2</sup>
- Poumons 56% > Rhino-sino-orbital 31% > Peau 13% > Disséminée 9%
- **Mortalité globale 38-48%**
- Facteurs de risque :
  - ✓ insuffisance rénale
  - ✓ traitement par voriconazole et/ou caspofungine.
  - ✓ Sur-risque avec surcharge en Fer

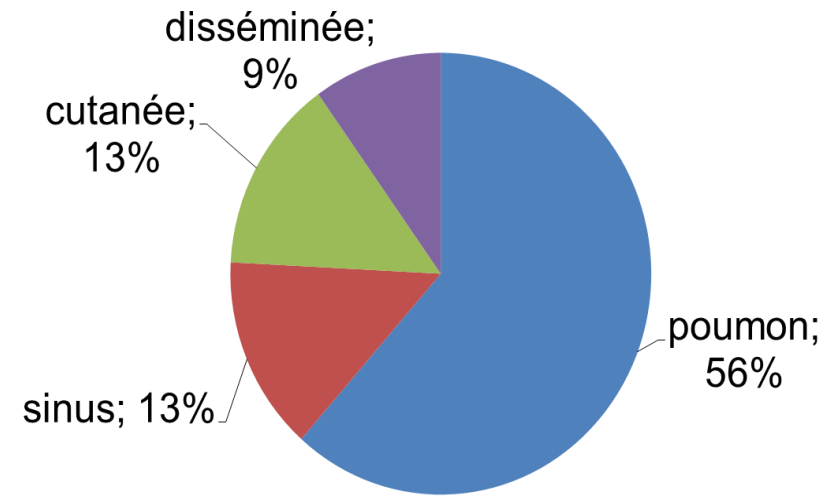
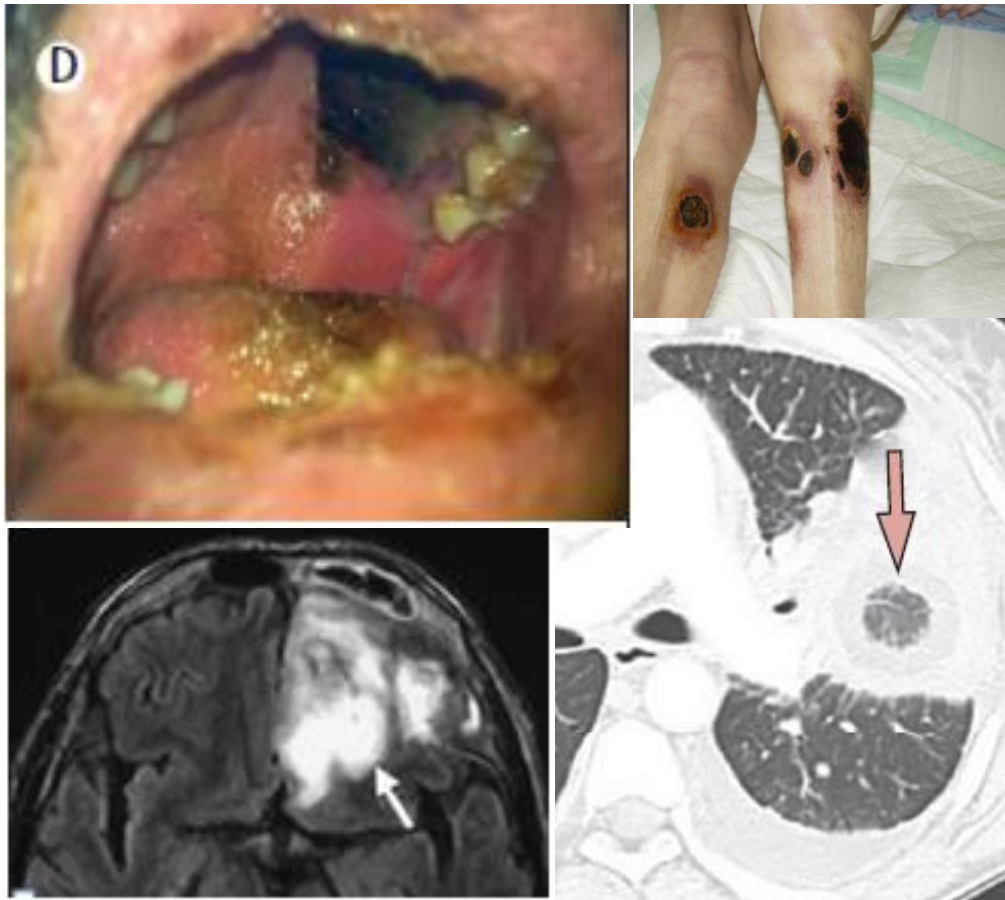
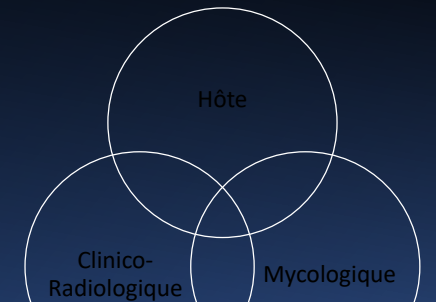
## Facteurs d'hôtes

- **Diabète ancien déséquilibré**
- **Soins critiques**
  - Médicaux
  - Chirurgicaux (Abdominal, polytraumatisé)
  - Brûlés
- **Grands immunodéprimés**
  - Hémopathie maligne
  - Allogreffe CS
  - Transplantation organe solide
  - Corticothérapie
  - T déplétant
  - Déficits congénitaux

1.Lanternier, F. *et al.* Mucormycosis in Organ and Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* **54**, 1–8 (2012).

2.Borman, A. M., Fraser, M., Patterson, Z., Palmer, M. D. & Johnson, E. M. In Vitro Antifungal Drug Resistance Profiles of Clinically Relevant Members of the Mucorales (Mucoromycota) Especially with the Newer Triazoles. *JoF* **7**, 271 (2021).

# Infection invasive à Mucorale: Critères clinico-radiologiques



## Présentation Clinico-radiologique

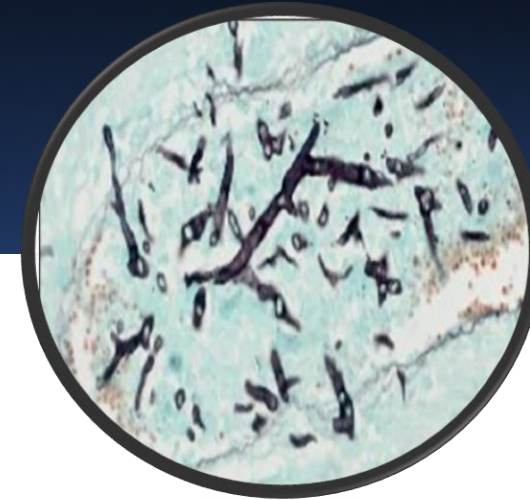
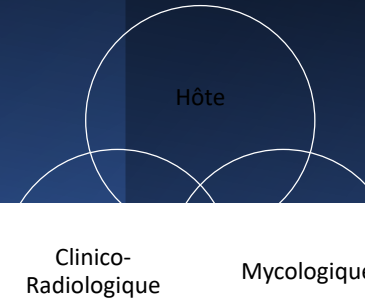
Atteinte cérébrale

Sinusienne

Pulmonaire

- **30 % Nodules Reverse halo 67% des patients** <sup>2</sup>
- Cavité 30 %
- Condensation 30%

# Infection invasive à Mucorale: Critères Mycologiques



## • Méthodes directes

- ED, **Culture +++ (antifongigramme)**
- Histologie : angio-invasivité, filaments non septés et large en ruban

## • Méthode indirecte

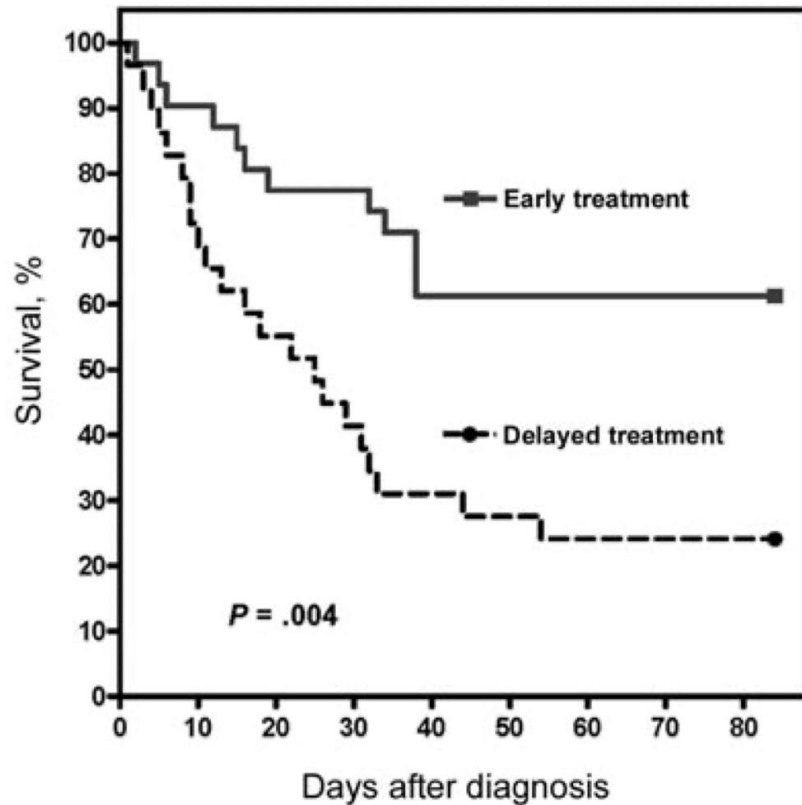
- **PCR sang, LBA, LCR**<sup>1</sup>
  - *Mucor/Rhizopus, Lichtheimia, Rhizomucor*
  - Sur tissue : Se 97-100% Sp 56-80%/ LBA : Se 100% Sp 93%
  - **Sang : Se 81-92% + 8 jours avant le diagnostic mycologique et 3 jours avant l'imagerie chez le patient hémato**

## Preuve mycologique

- Culture ou ED sur LBA ou prélèvements profonds
- GM et B13dglucan sont négatifs
- **PCR Mucorales ++ sang +++**

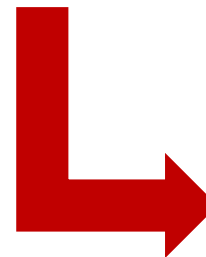
**PENSER AUX CO-INFECTIONS**

# Mucormyose : Un retard de traitement de 6 =doublement mortalité à M3 “Time-trial Disease”



Delaying Amphotericin B–Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis

Delayed amphotericin B–based therapy 6 days after diagnosis = 2-fold increase in mortality rate at 12 weeks



How to improve survival / save Time ?

# Mucorales : Traitement

- Bilan d'extension systématique
- Recherche co-infection fongique
- Voriconazole et échinocandines inefficaces
- Efficacité du Posaconazole, isavuconazole sur moins de 10% des souches (Faut antifongogramme disponible)



*Lewis, Virulence 2010  
Kontoyiannis, JID 2005*

**Amphotéricine B liposomale à forte posologie**

5 mg/Kg si extra-pulmonaire

10 mg/Kg si atteinte SNC

+

**Chirurgie pour réduction inoculum à discuter toujours**

+

**Réduire Immunosuppression**

**Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium**

*A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.*

# Mucorales : Pronostic catastrophique

- Diagnostic difficile

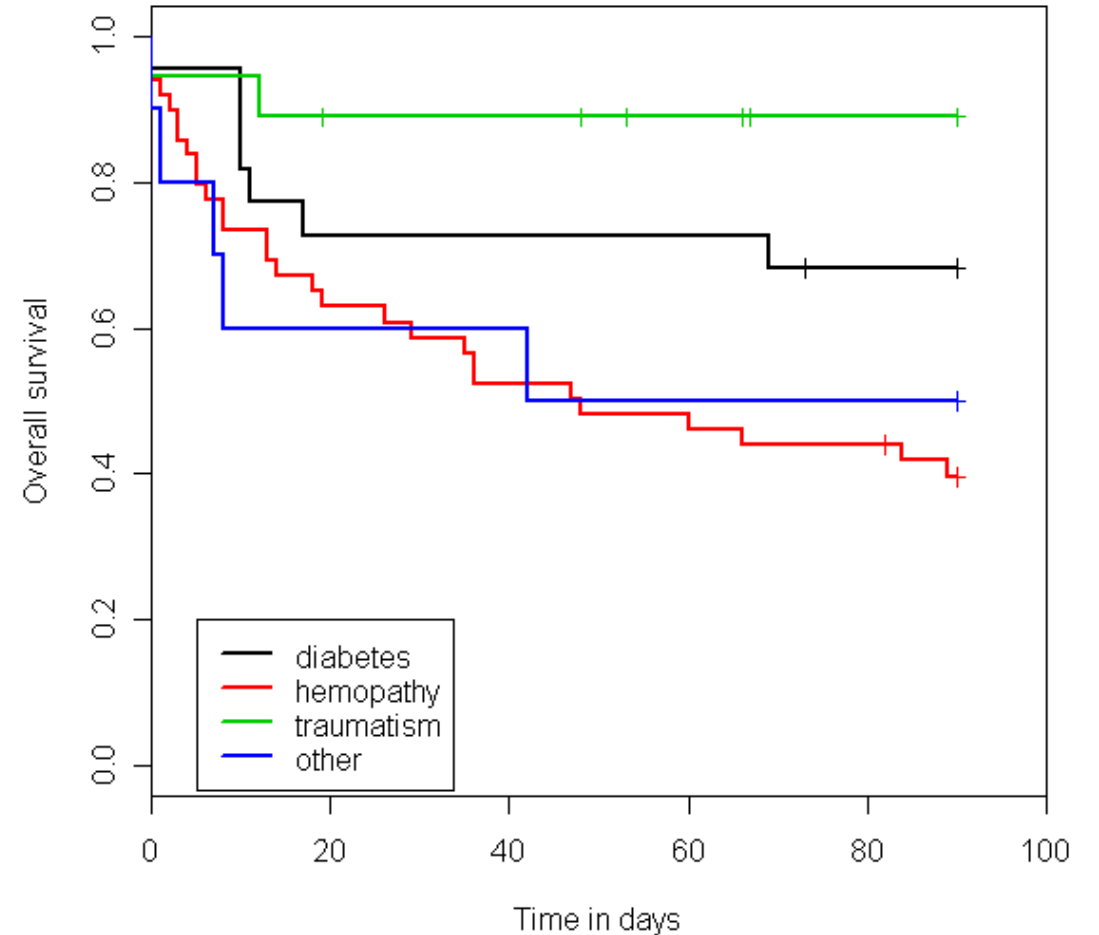
ED + culture + histologie parfois difficile

PCR Mucorales dans le sang ++ précoce

PCR Mucorales foyer infectieux

+++++++ Co-infection ++++++

- Pronostic : C'est un contre la montre



*Singh, CID 2009*

*Almuroudi, AJT 2006*

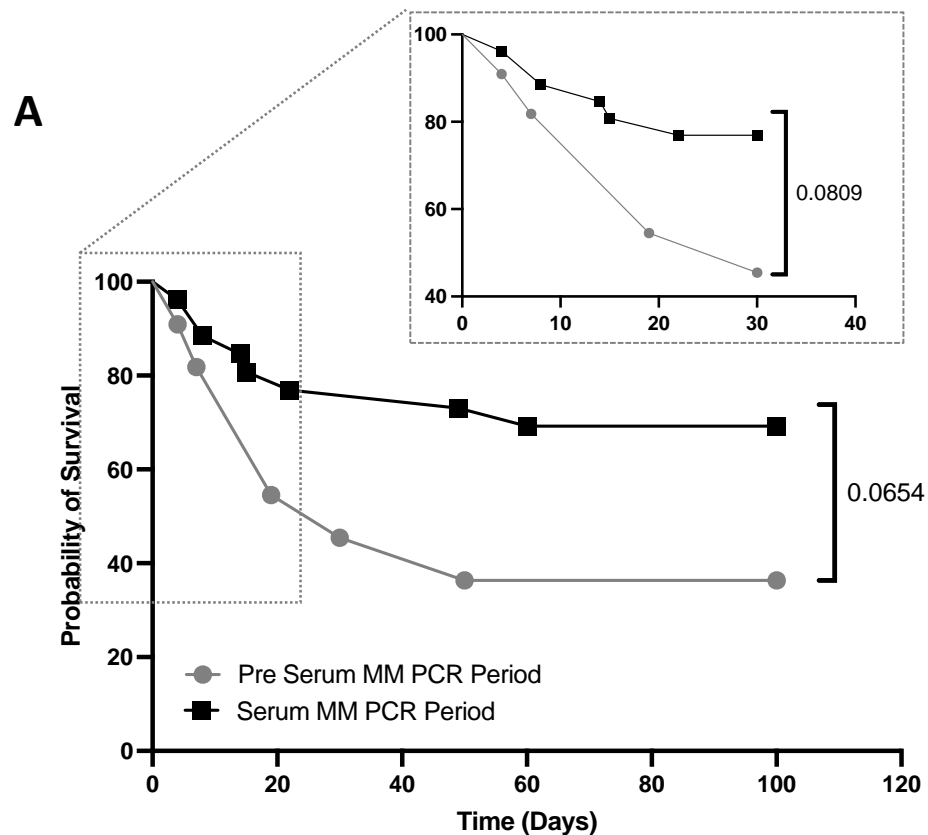
*Steinbach, Nat rev microbiol 2007*

*Lanternier, CID 2012*

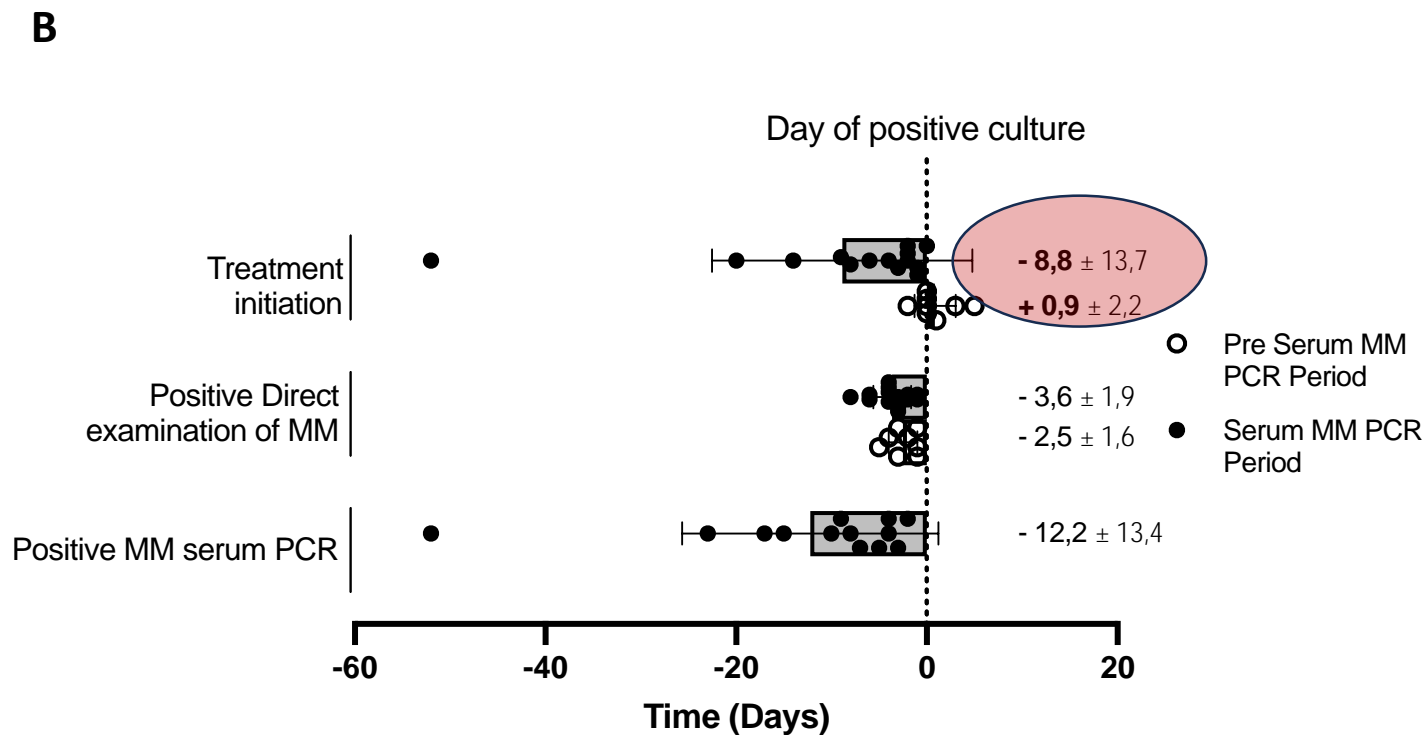
# Mucorales : chez le grand brûlé TBSA > 20%

## PCR Mucorales serum systématique : améliore survie par traitement plus précoce

*Faure et al, publication*



Amélioration de la survie dans le groupe PCR mucorales systématique



Amélioration liée à un traitement plus précoce d'environ 9 à 10 jours

# Take Home Messages : Mucorales



IRM cérébrale systématique  
TDM sinus  
Localisations secondaires



PCR dans le sang  
plus précoce que  
celle de l'organe



Nodules  
« Halo- inversé »



IRM cérébrale systématique  
TDM sinus  
Localisations secondaires



Prise en charge  
médico-chirurgicale  
**L-AmphoB 10 mg/Kg**  
posaco & Isavuco



Attention aux Co-  
infections



Questions ?

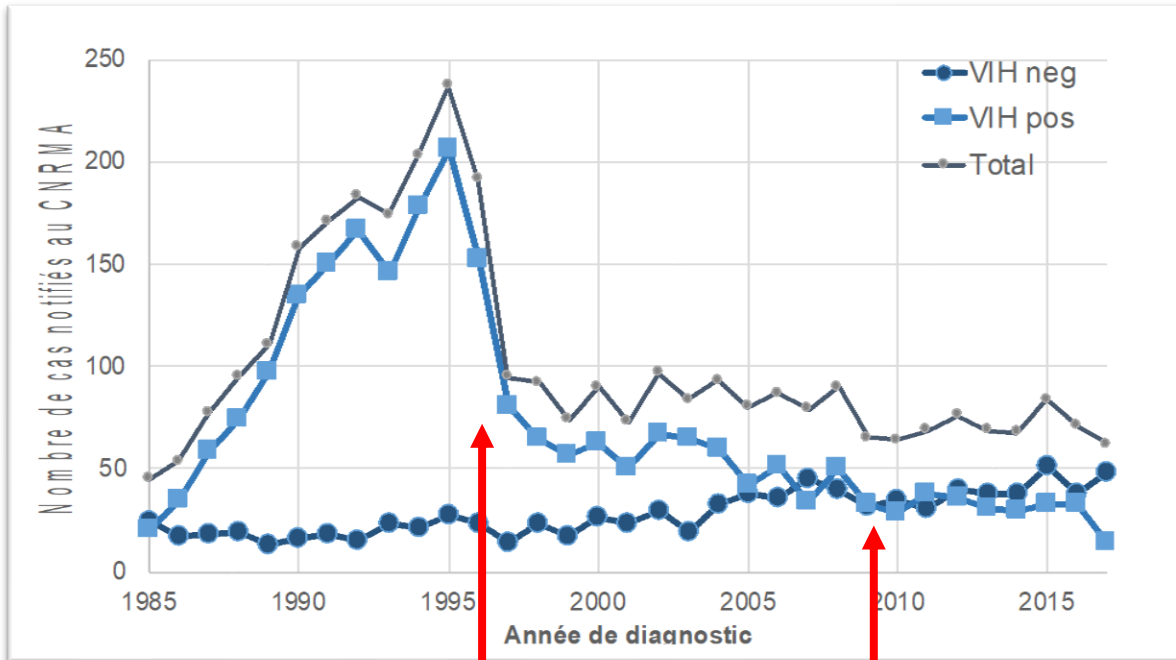
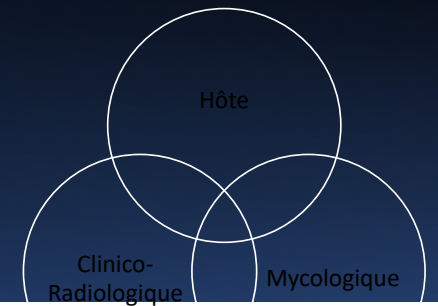


# *Cryptococcus spp* : levure encapsulée environnementale



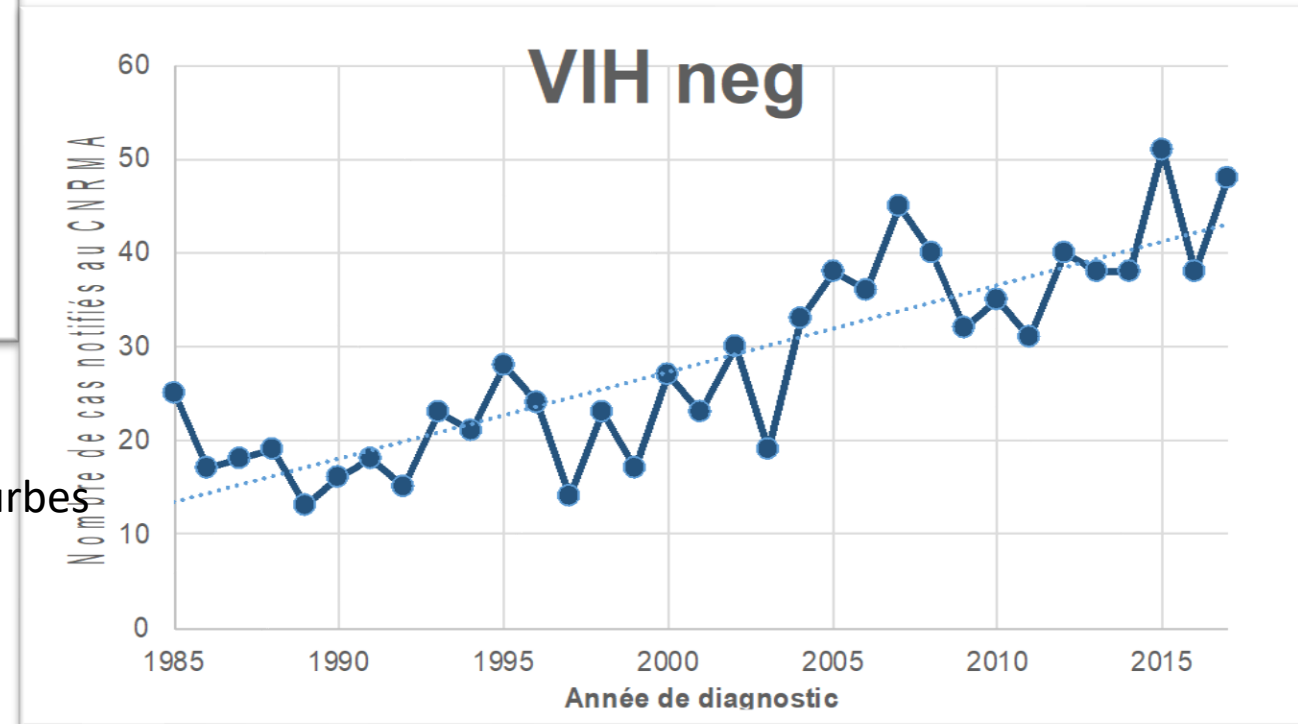
A & D	Serotypes	B & C
<i>neoformans</i>	Espèce	<i>gattii</i> = true species
var. <i>grubii/neoformans</i>	Variant	-
USA-Europe <u>Cosmopolitan (A)</u>	Distribution	Tropical & subtropical  B : <i>Eucalyptus</i> C : Amand trees
Soil, agrums, Bird droppings	Environnement	

# Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes

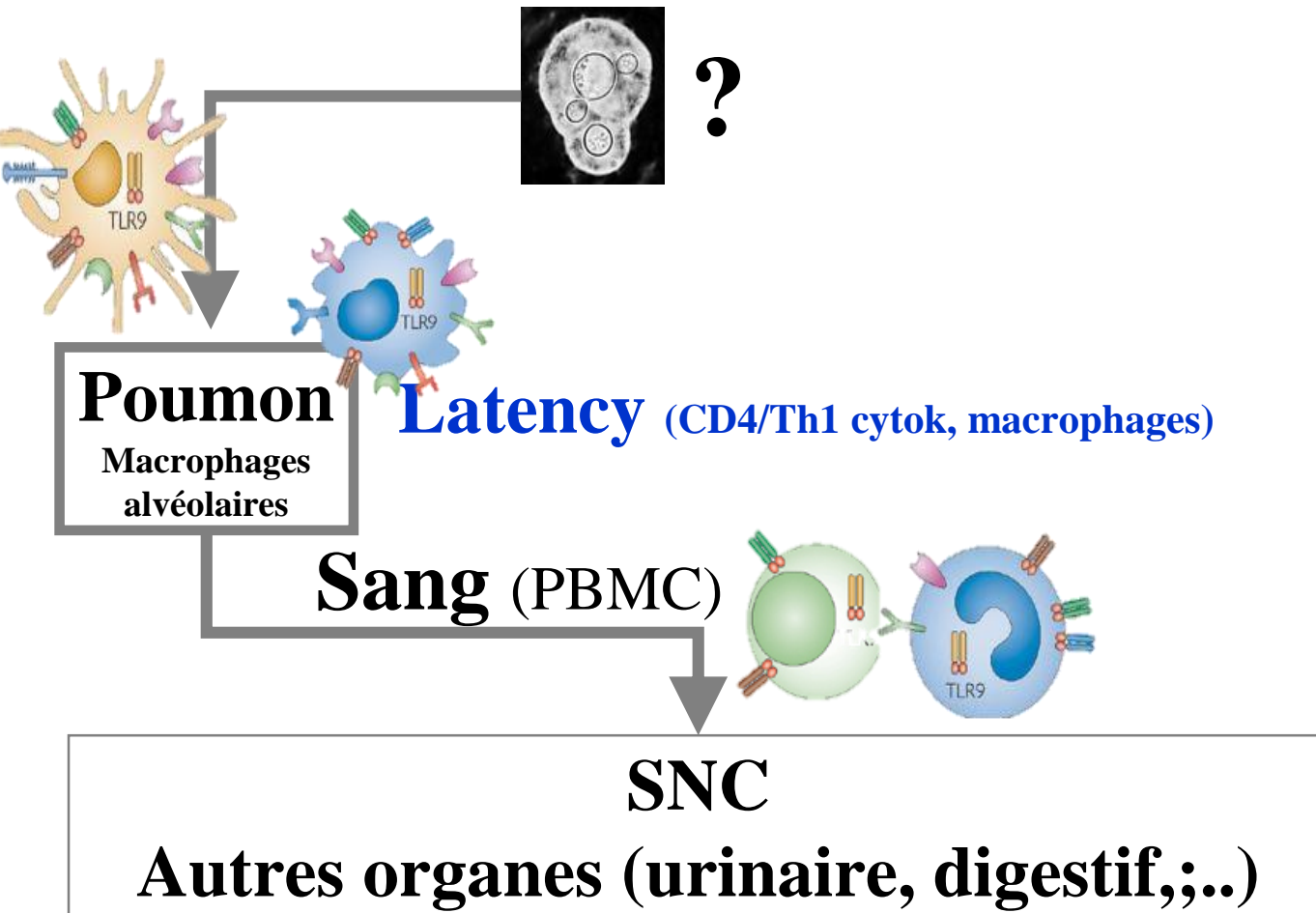
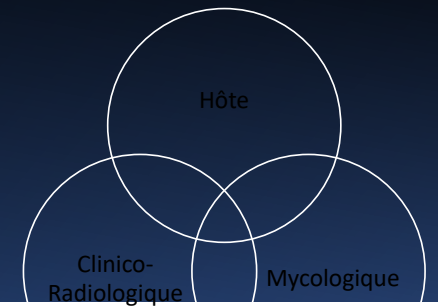


**1996**  
Trithérapie

**2009**  
Inversion des courbes



# Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes



## Facteurs d'hôtes

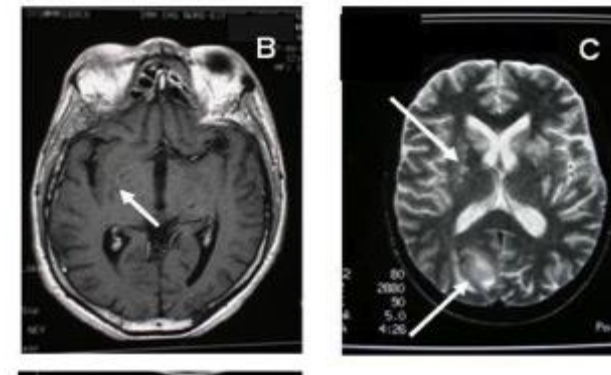
- **Déficits immunitaires primitifs**
  - Idiopathic CD4 lymphopenia
  - GATA 2 deficiency
  - IL12R $\beta$ 1 deficiency
  - X-linked CD40L deficiency
  - STAT1 gain of function
  - STAT3 loss of function
- **Déficits immunitaires acquis**
  - Autoantibodies against IFN- $\gamma$
  - Autoantibodies against GM-CSF
  - Traitement T depletant, corticoïdes
  - VIH
  - SOT
  - Hémopathies, allogreffe

# Cryptococcose : présentation clinico-biologique

	177 HIV+	53 HIV-
Fièvre	70%	55% *
Signes méningés	68%	38% *
Intervalle 1 <sup>er</sup> signe-diagnostic (semaines)	3.5 [3 – 4,1]	5.3 [3,5 – 7,2] *
LCS culture +	89%	69% *
Sang culture +	46%	12% *
Ag cryptocoque sang (1/log2)	9.2 [8,5 – 9,9]	6.1 [4,9 – 7,3] *
Ag Crypto sang positif si LCS+ (%)	97	86 *

# Cryptococcosis neuroméningée : Diagnostic = IRM

	MRI (%)	TDM	p
Normal Radiology	11	48	0.002
Cryptococcosis lesions	72	24	
Dilated Virchow Robin spaces (B, C)	43	6	
Pseudocysts	11	4	
Mass/nodule (C)	22	9	
Meningitis (E)	9	4	



# Cryptococcosis : Traitement

## Traitement – Recommendations OMS 2018



	2-week Induction therapy		Consolidation therapy	Maintenance (or secondary prophylaxis)
	1 <sup>st</sup> week	2 <sup>nd</sup> week	Week 3-10	After Week 10
<b>Preferred regimen</b>	Amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + Flucytosine (100 mg/kg/day)	Fluconazole (1200 mg daily)	Fluconazole (800 mg daily)	Fluconazole (200 mg daily)
<b>Alternative regimens: depending on drugs availability</b>	Fluconazole (1200 mg daily) + Flucytosine (100 mg/kg/day)		ART initiation should be deferred by 4–6 weeks	Fluconazole (200 mg daily)
	Amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + Fluconazole (1200 mg daily)			

Adapted from: WHO 2018