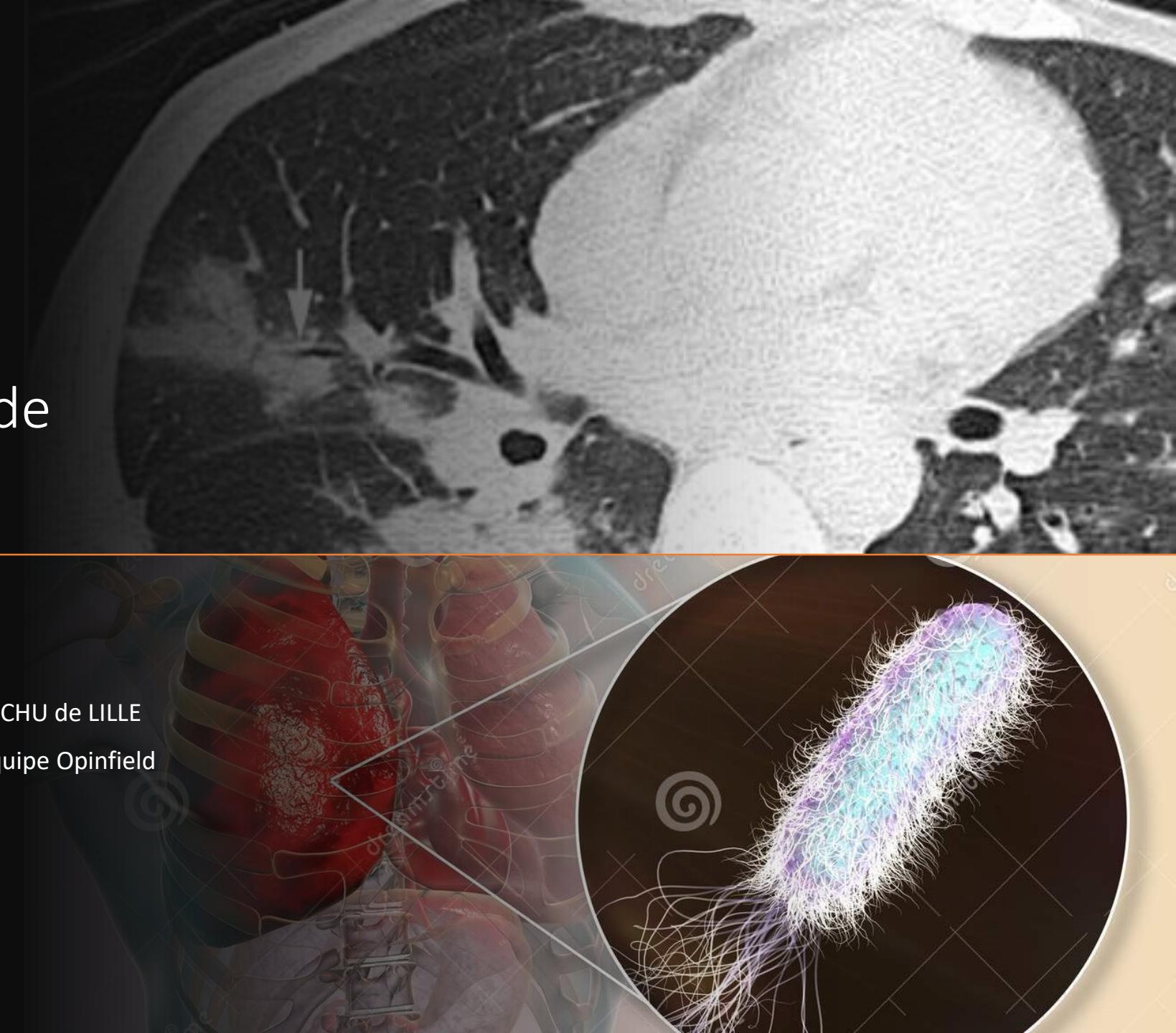


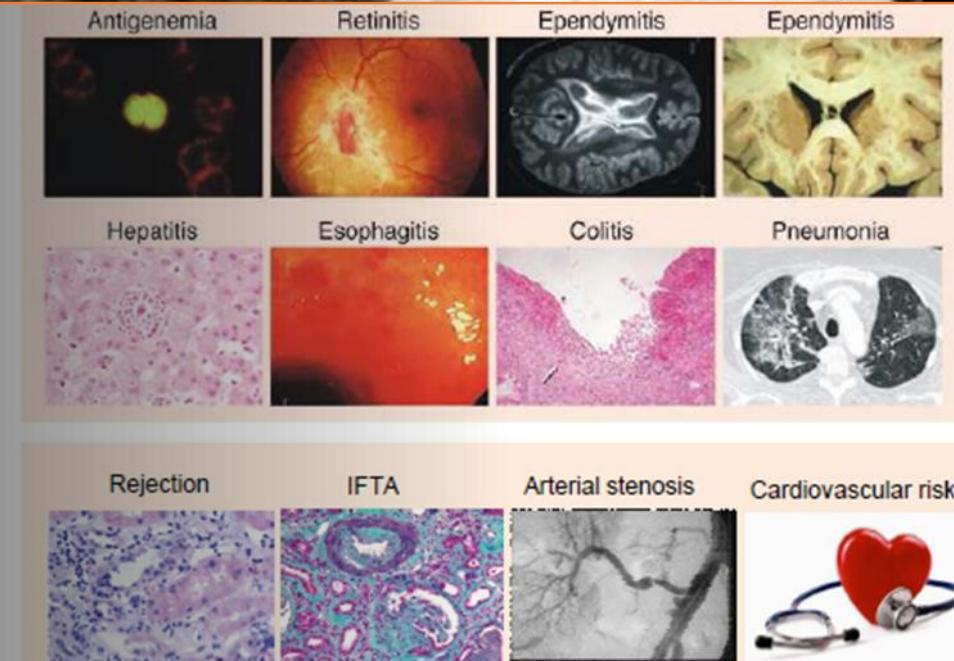
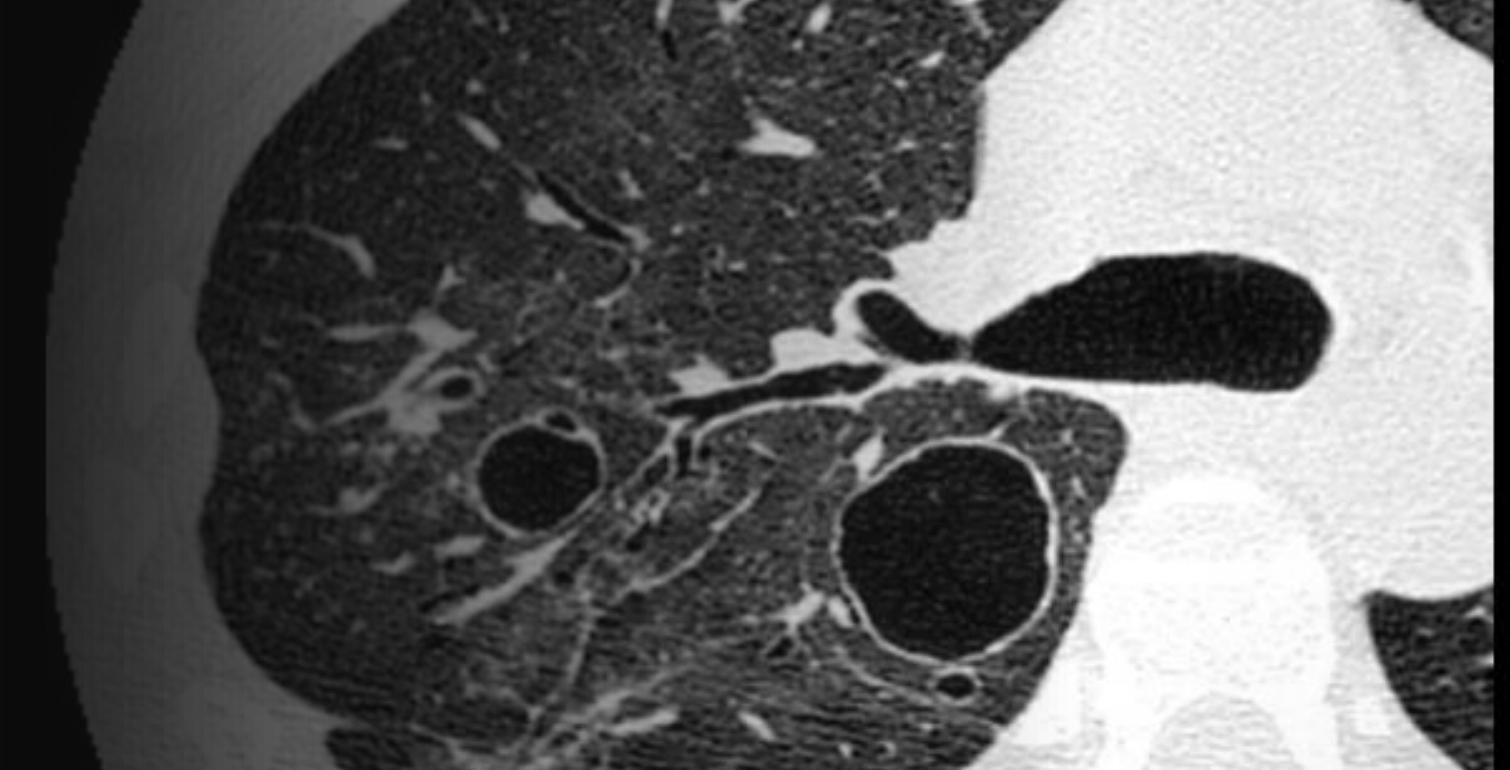
Infections fongiques de l'immunodéprimé?

Pr Emmanuel FAURE

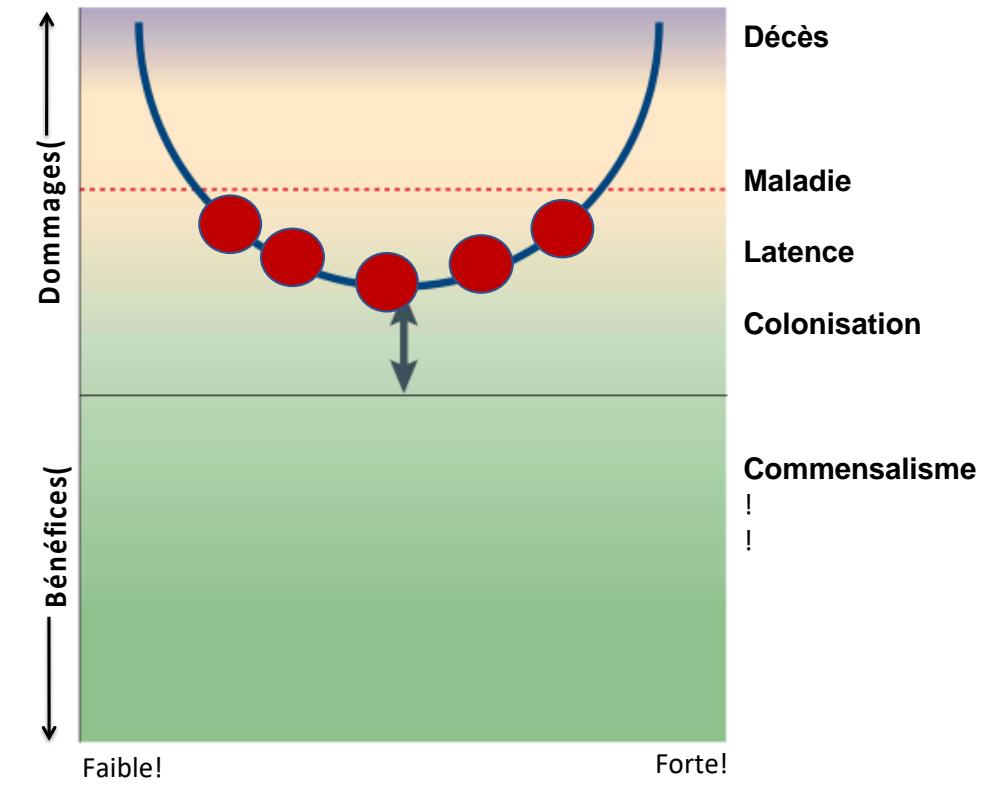
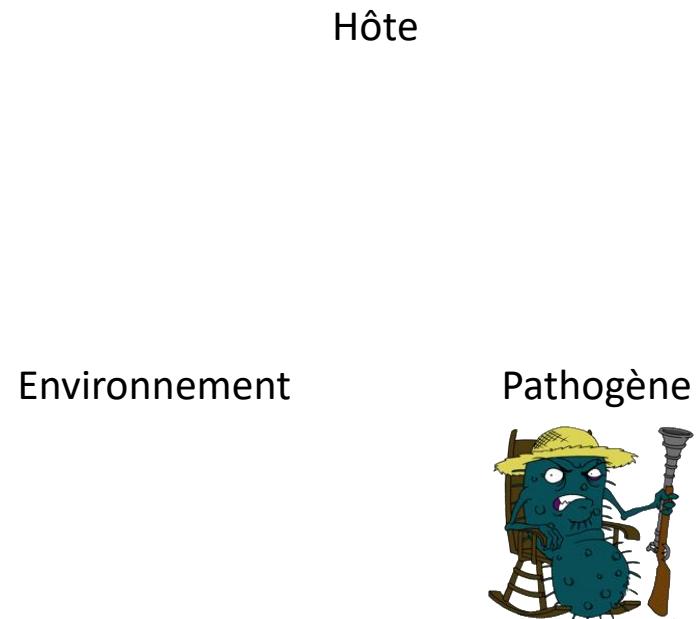
Service Universitaire de maladies infectieuses – CHU de LILLE
U1019 Centre infection & immunité de Lille – Equipe Opinfield



Généralités

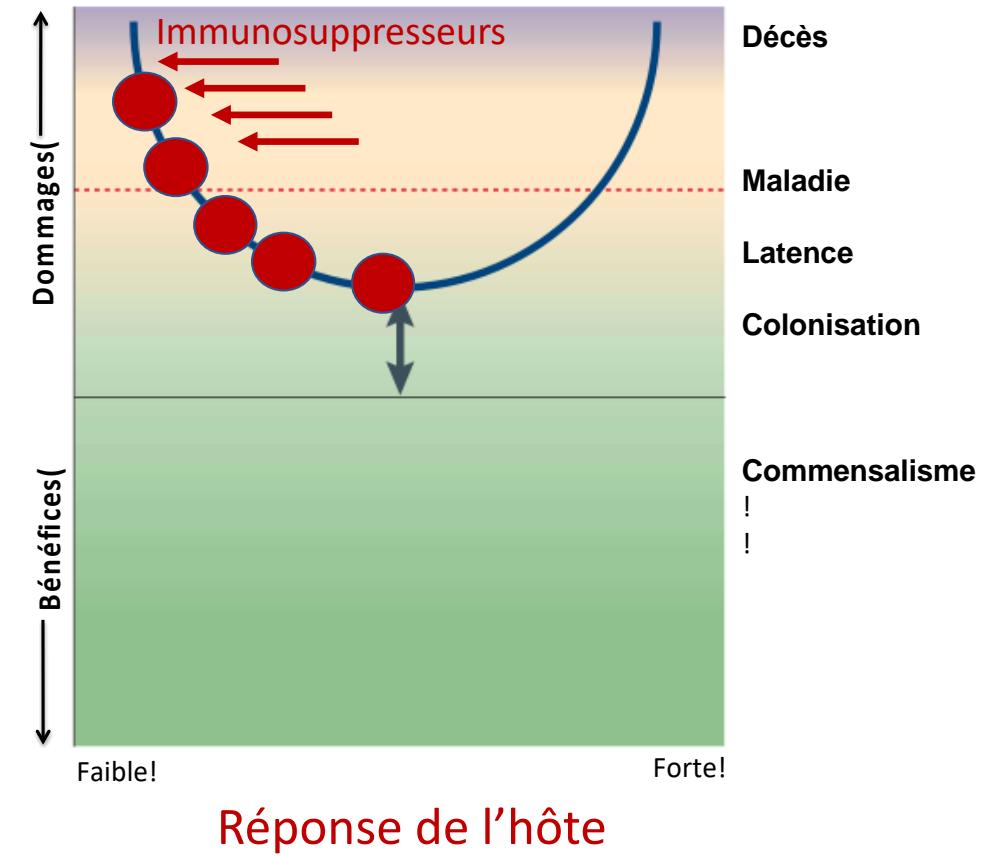
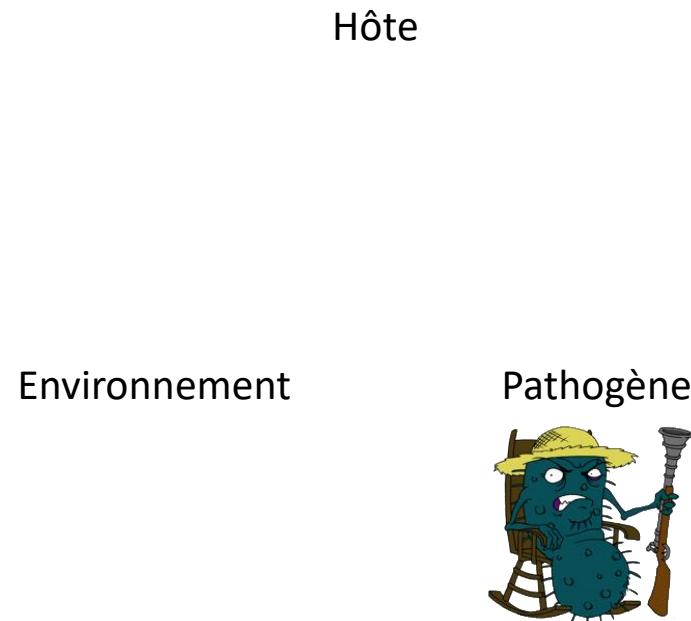


Relation Hôte-Pathogène

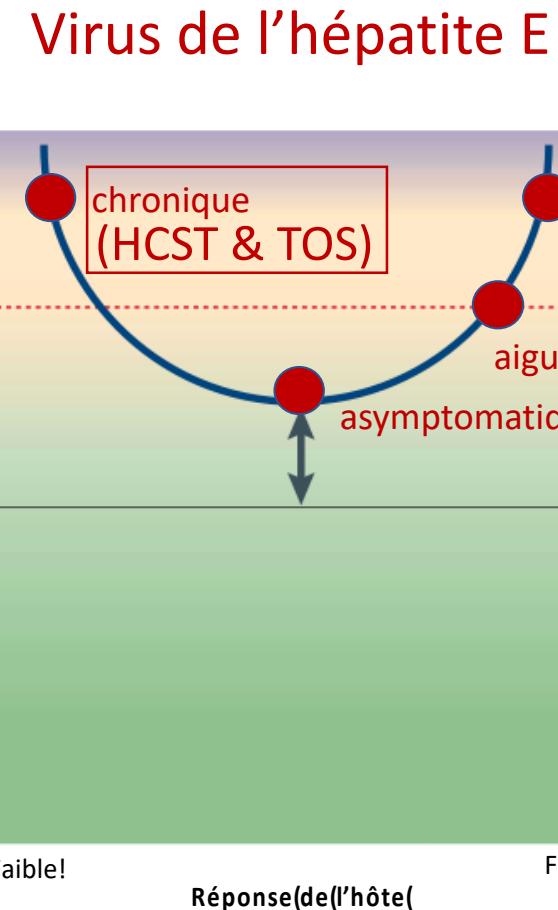
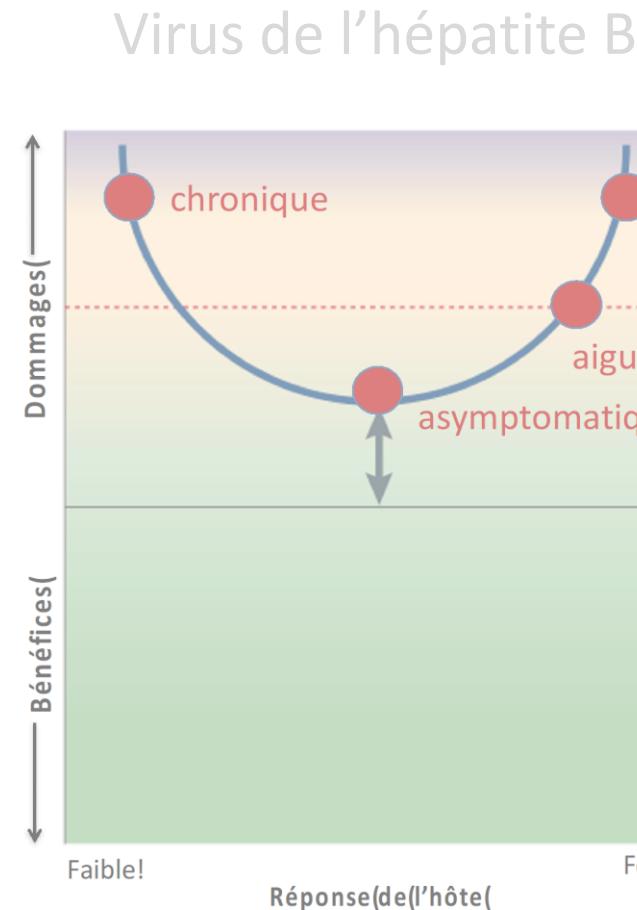


Réponse de l'hôte

Relation Hôte-Pathogène : Immunosupresseurs



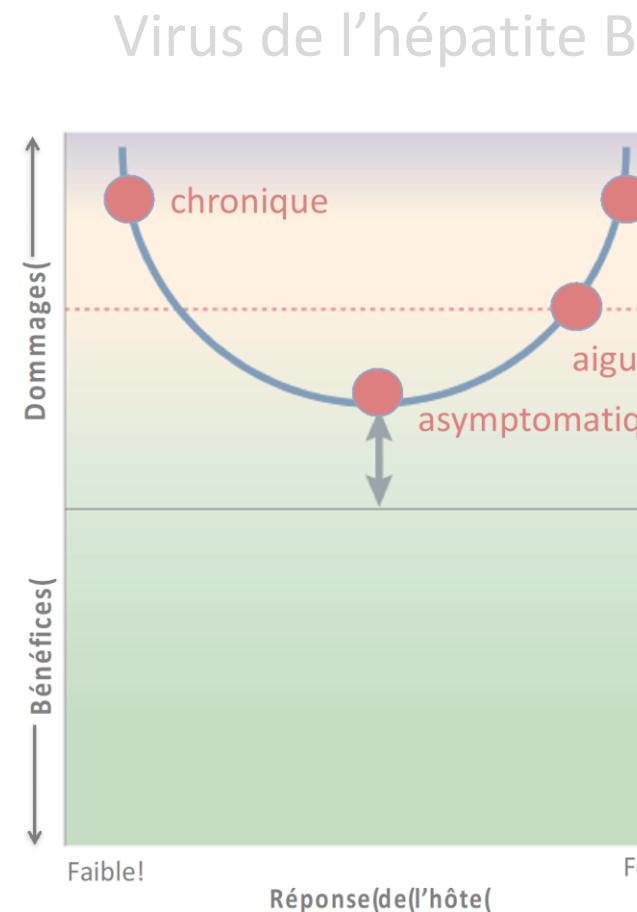
Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes



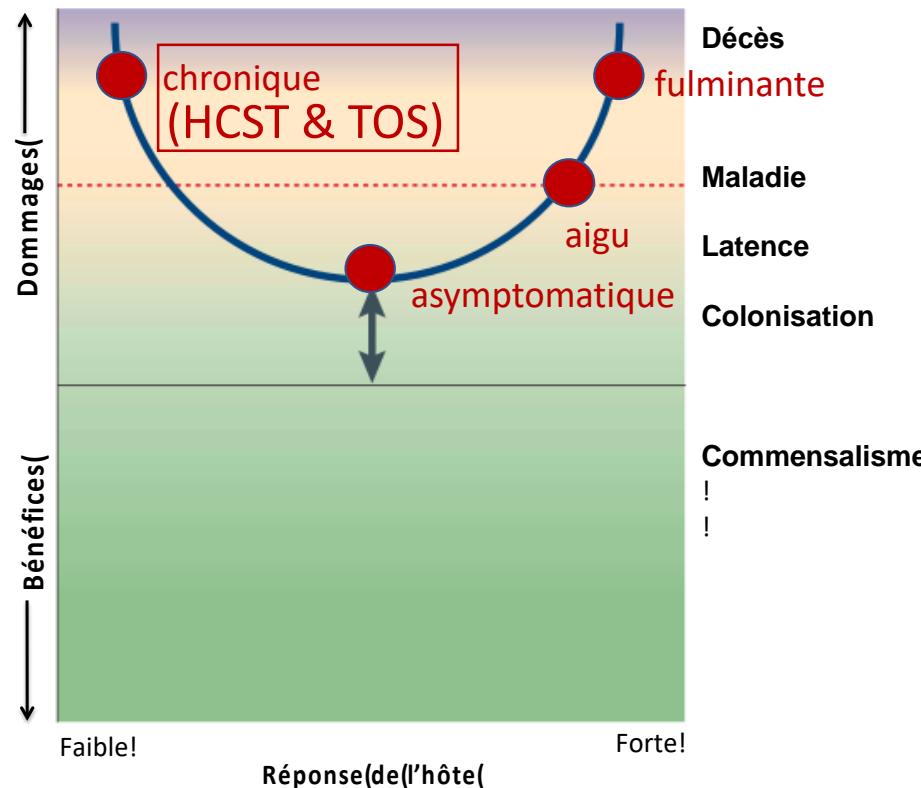
Hépatite E chronique

- Immunosupresseurs
 - Methotrexate
 - Corticoide
 - MMF
- Transplantation organe solide
- Hematologie
 - LAL
 - HCST
 - LNH

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes



Virus de l'hépatite E



Hépatite E chronique =
réponse insuffisante

- Immunosupresseurs
 - Methotrexate
 - Corticoïde
 - MMF
- Transplantation organe solide
- Hematologie
 - LAL
 - HCST
 - LNH

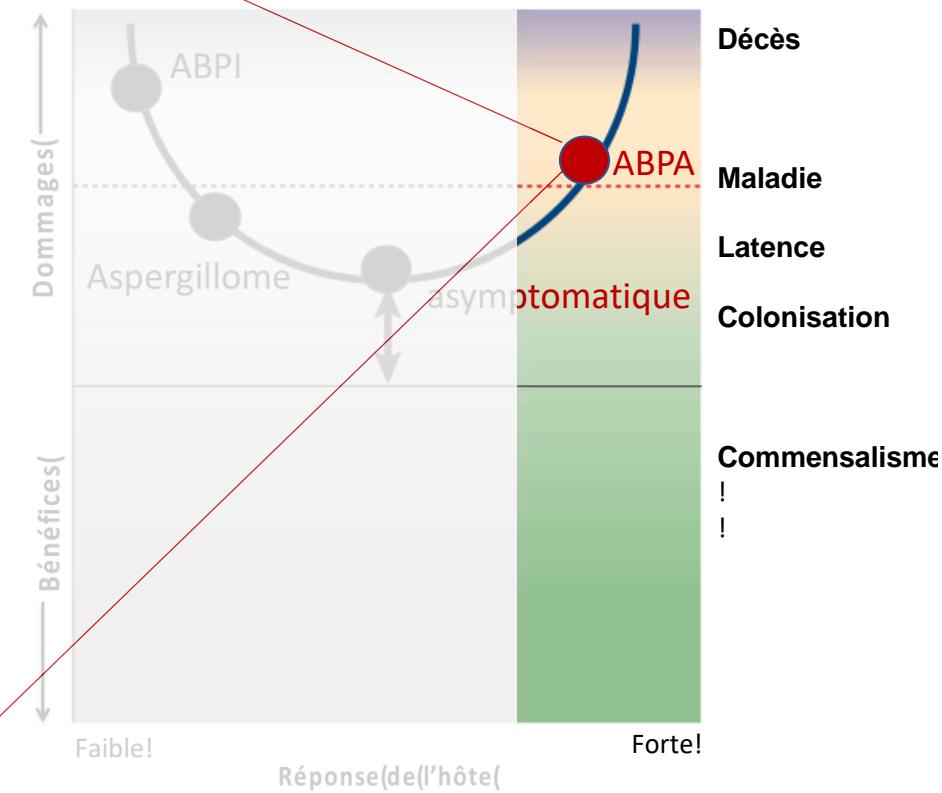
Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Characteristic, genotype	Total population		$\Delta F508$ homozygous group	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
ABPA				
<i>IL-10 – 1082</i> genotype		.02		.01
AA	1.00		1.00	
AG	0.43 (0.15–1.18)		0.04 (.01–1.45)	
GG	1.67 (0.64–4.36)		1.50 (0.37–5.81)	

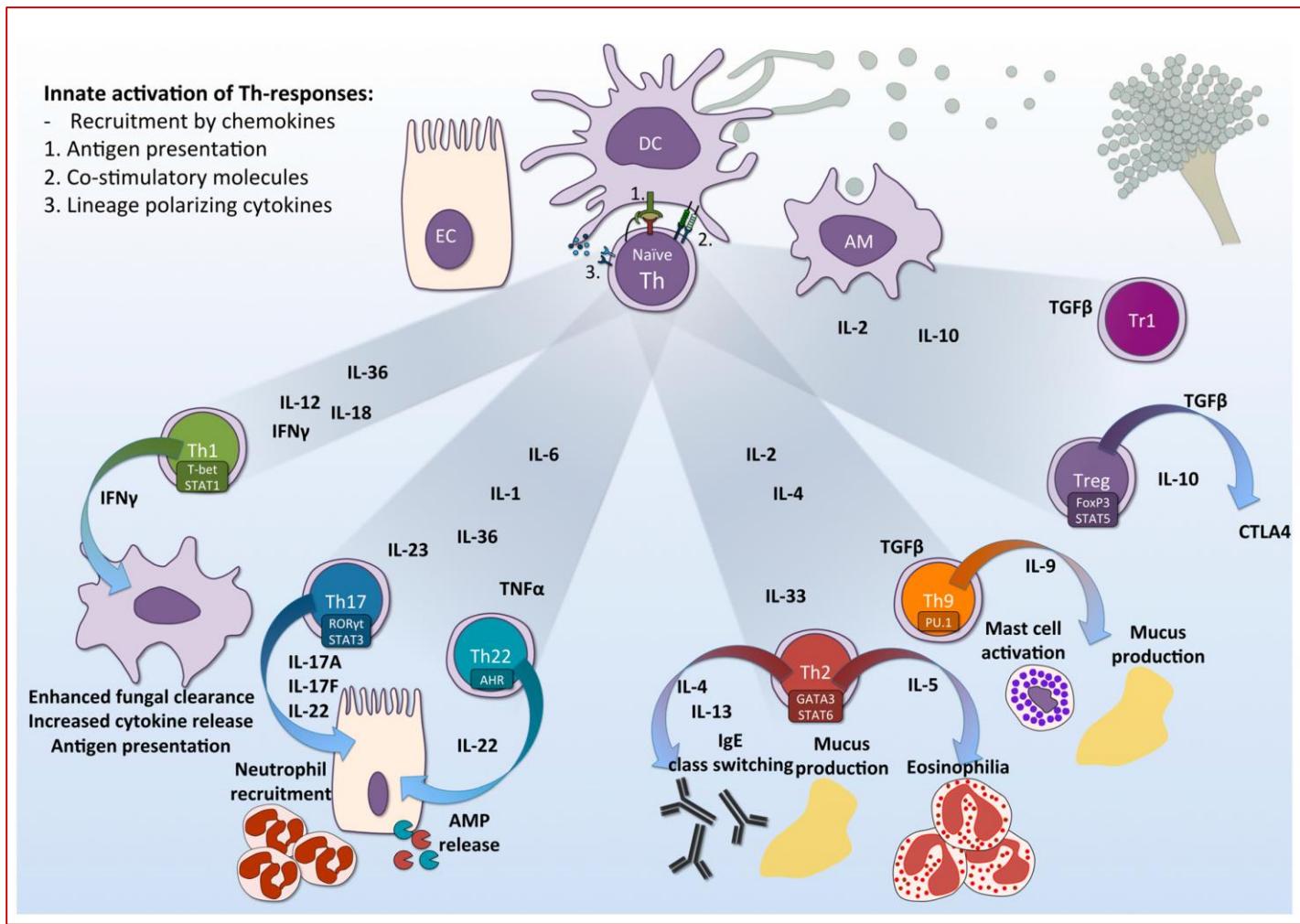
Study	Number of patients		P*
	ABPA	Non-ABPA	
IL-4R α SNPs			
ile75val	32/40 (80%)	30/56 (54%)	0.008
asn98thr	2/40 (5%)	4/56 (8%)	ns
glu400ala	5/40 (13%)	3/56 (5%)	ns
cys431arg	3/40 (8%)	4/56 (7%)	ns
ser503pro	9/40 (23%)	10/56 (18%)	ns
gln576arg	8/40 (20%)	14/56 (25%)	ns
Total of IL-4R α SN	38/40 (95%)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

Restriction
HLA-DR2 et DR5

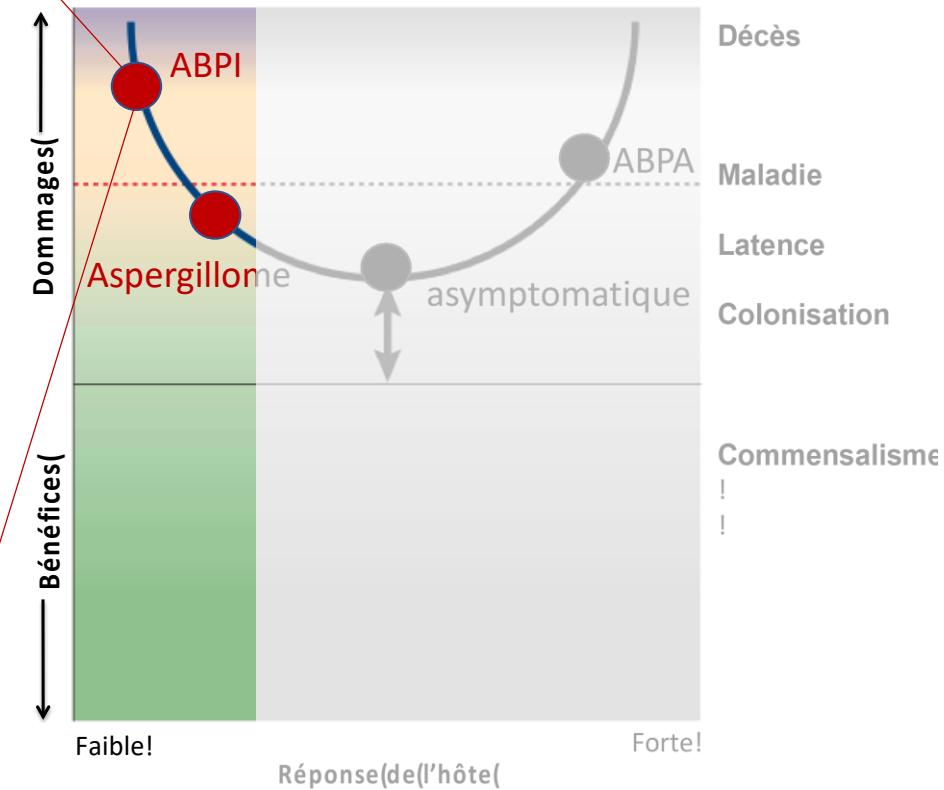
Réponse inadaptée et exagérée
Aspergillus spp. = ABPA



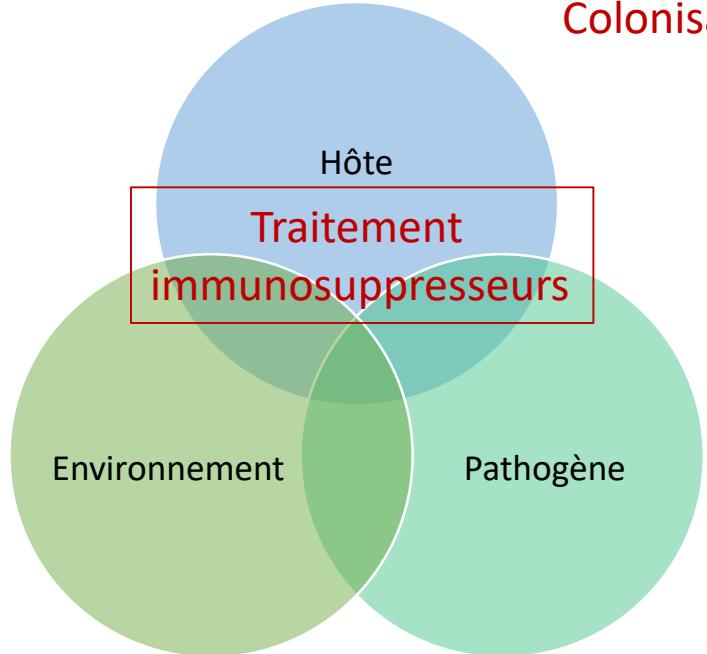
Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes



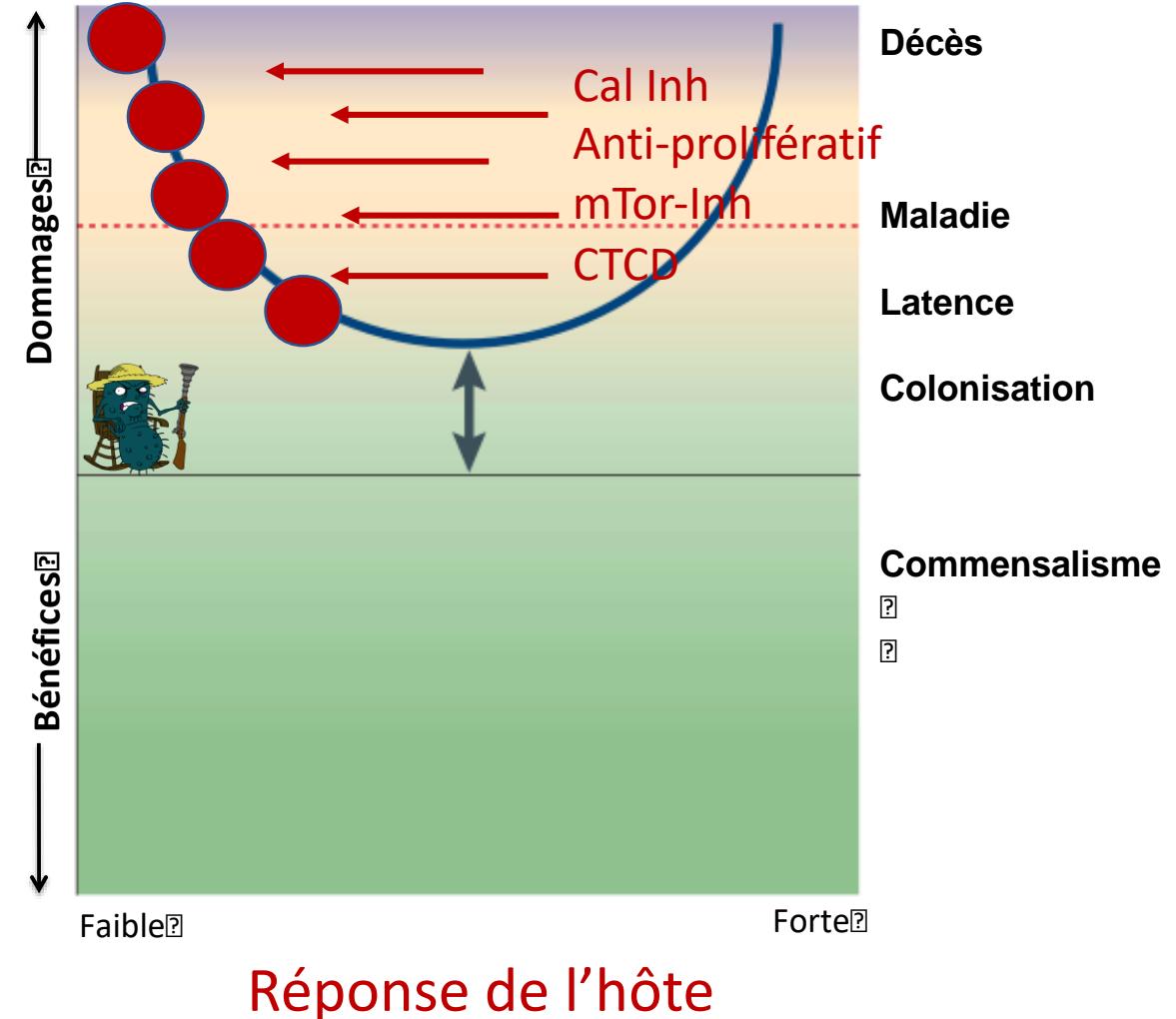
Réponse inadaptée et insuffisante
Aspergillus spp. = ABPI



Immunodéprimé = réponse indadaptée aux micro-organismes
Exemple du transplanté d'organe solide



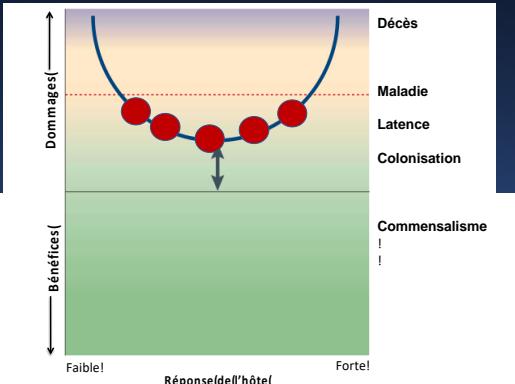
Opportunisme
Récurrence – Latence
Colonisation à infection



Réponse de l'hôte

Introduction : Infections de l'immunodéprimé

Take home messages



Modification de la résultante de L'interaction Hôte pathogène

Réponse immune inadaptée

Présentation Atypique

Présentation atypique
De maladies fréquentes

Présentation Atténuée

Réponse inflammatoire
= Lésions = Symptômes
TDM thoracique vs Thorax

Infections Opportunistes

Tout peut se voir
dogme patho/ non patho

Environnement & Exposition

Phénomène dynamique
À surveiller

Pas typique
Critères diagnostic (EORTC)

Performance
examens complémentaires

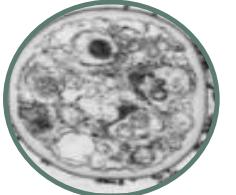
Interprétation des
Prélèvements microbiologiques

Précautions
& Prophylaxie

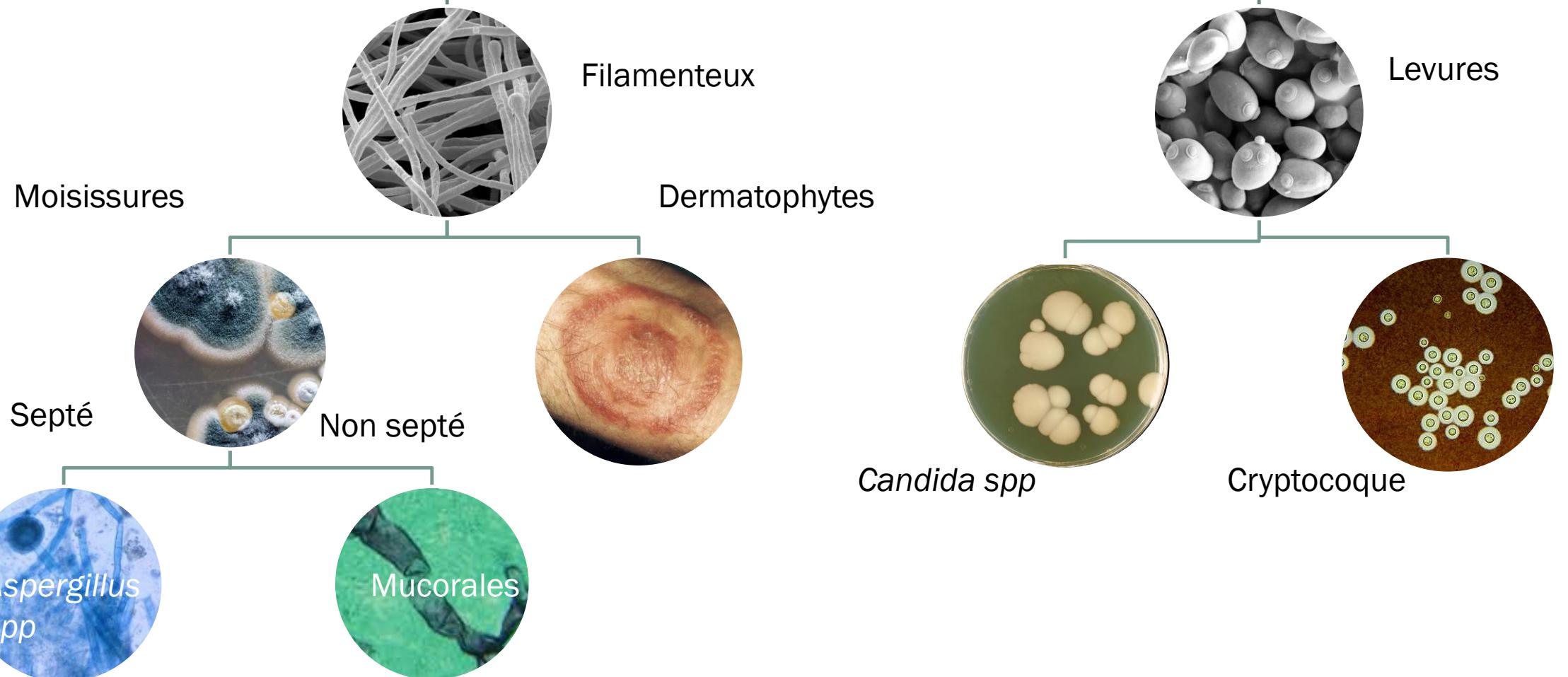


Univers des champignons

INTRODUCTION



Pneumocystis



Suspicion d'IFI :Les situations possibles

immunocompétent

IS post-agressive

immunodéprimé

Infections liées aux soins

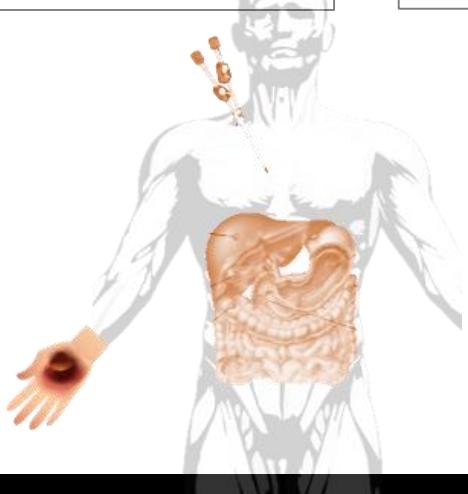
Chirurgie à Haut risque

Elévation des marqueurs

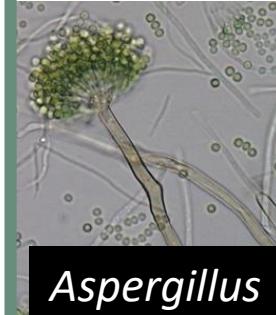
Sepsis sous ATB large spectre

Atteinte Pulmonaire

Atteinte SNC



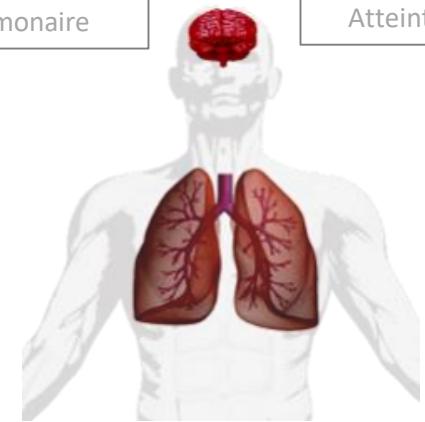
Contamination endogène
Levures



Aspergillus

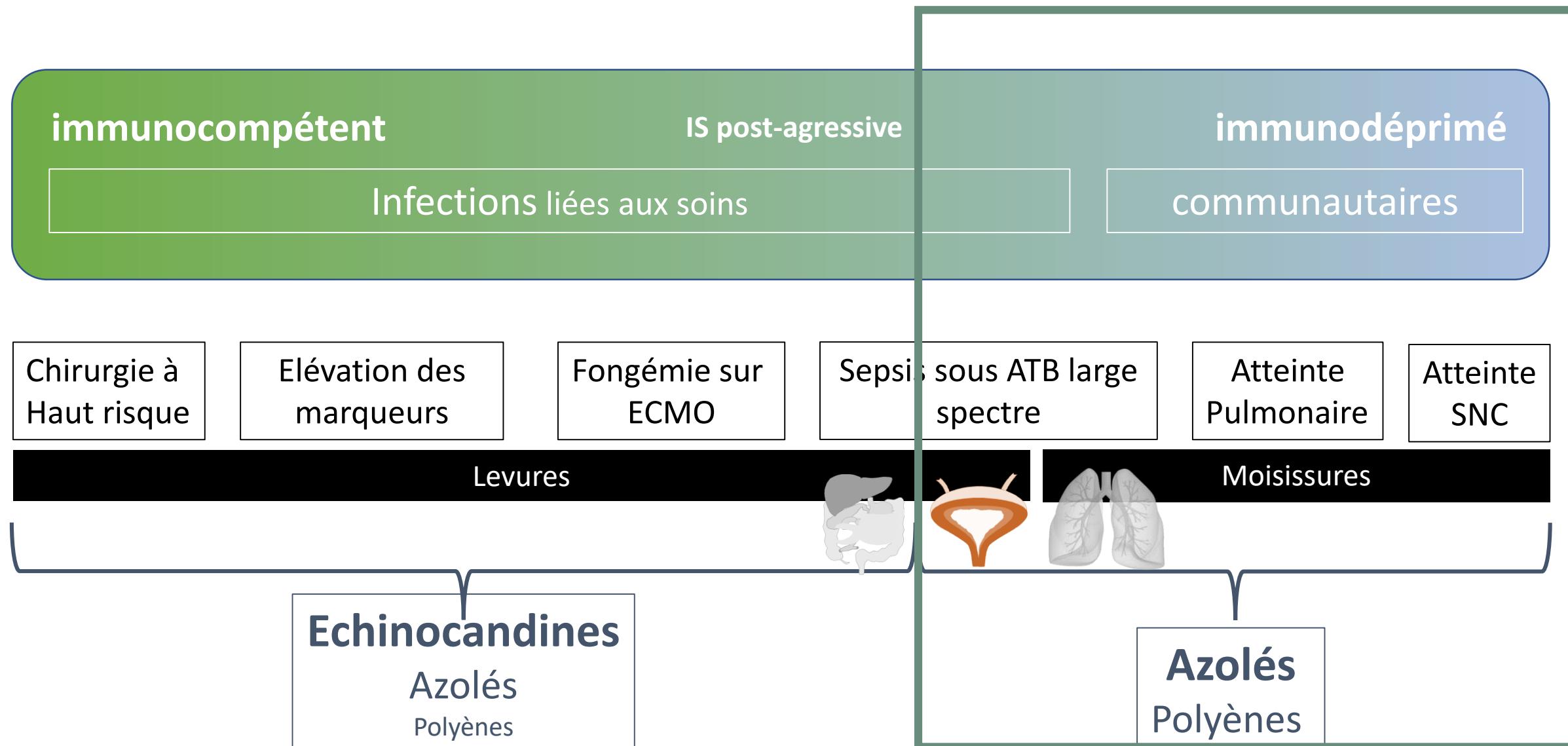


Mucorales



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 “précoce” < 90 jours = Candida et Aspergillose ++

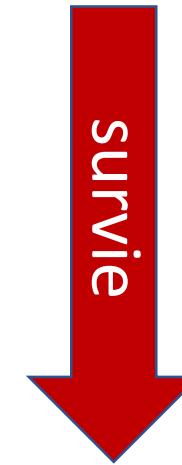
Exemple en transplantation : Cause IFI dépend de l'organe transplanté

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

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

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

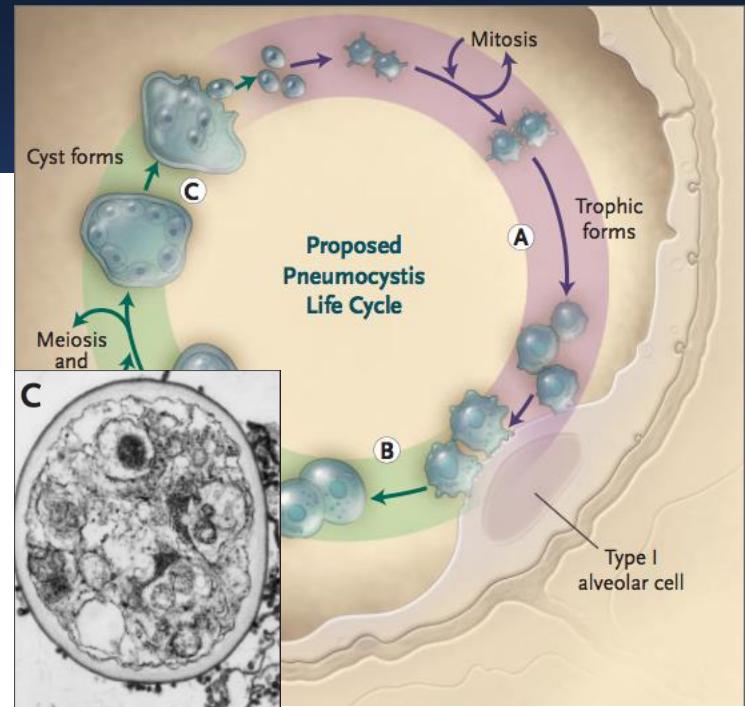
- Facteurs d'Hôtes
- **ET** Arguments cliniques/radiologiques
- **ET** Arguments microbiologiques

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)¹
- Caractéristiques microbiologiques
 - *Pneumocystis Carinii* (1988) : micromycète dimorphique (rat)²
 - *Pneumocystis Jirovecii* (1993) : agent spécifique d'espèce³
- 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



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



Sous-espèce spécifique de l'hôte

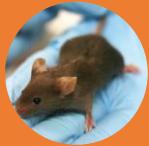
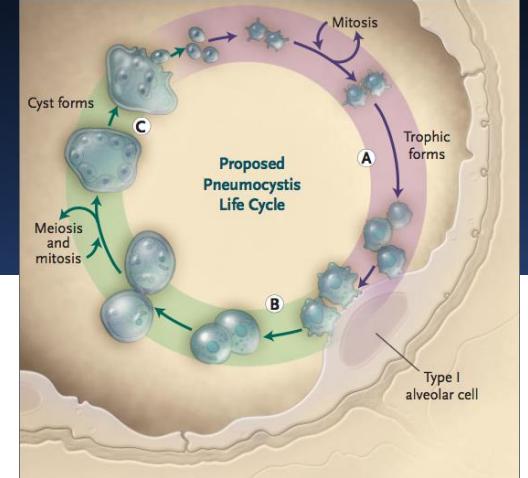
¹ Chagas et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909

² Edman et al. Nature 1988

³ Gigliotti et al. Infect Immun 1993

⁴ Jirovec et al Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg. 1952

Pneumocystose : Transmission



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



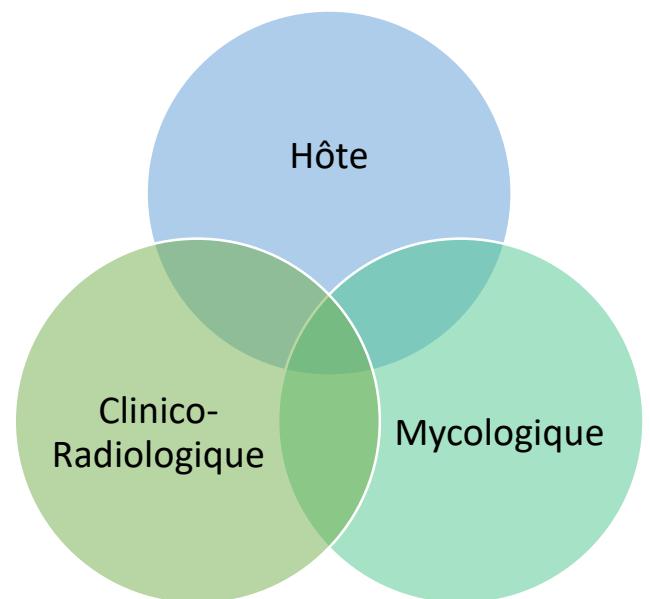
Lien entre porteurs asymptomatiques & immunodéprimés malades
(Totet et al. 2004)

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

Trénale : avant : 5-15% après 0,5 à 2%



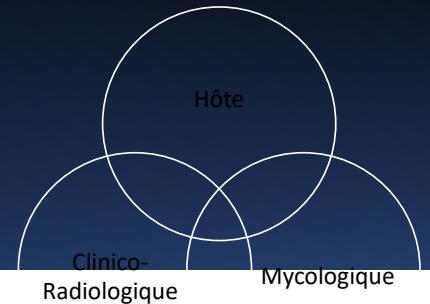
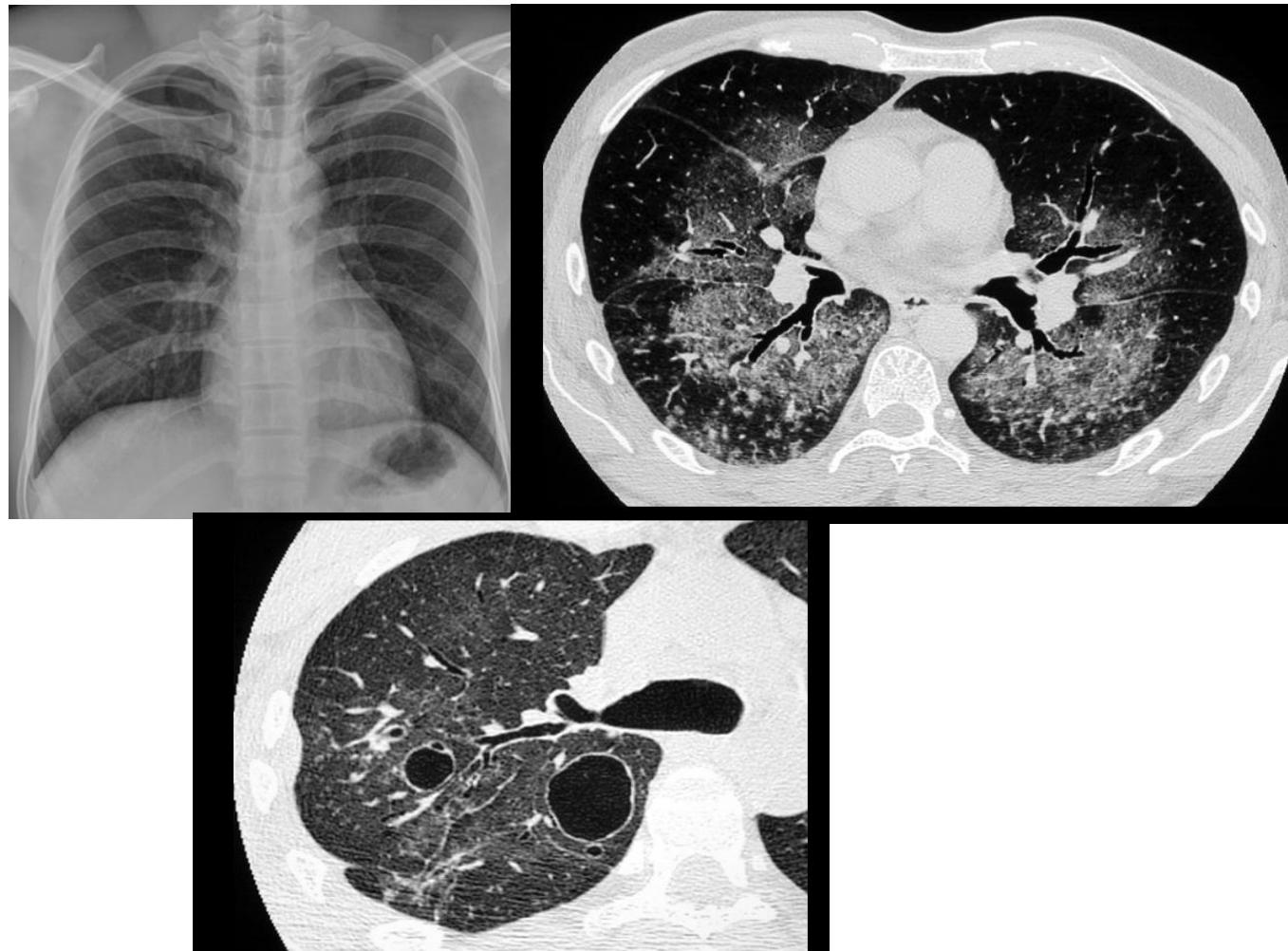
Risque intermédiaire (25-45 cas / 100,000 pat-an):
Waldenström, myélome multiple, néoplasie SNC

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
Evaluation 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.

Alaino A¹, Hauser PM², Lagrou K³, Melchers WJ⁴, Helweg-Larsen J⁵, Matos O⁶, Cesaro S⁷, Maschmeyer G⁸, Einsele H⁹, Donnelly JP¹⁰, Cordonnier C¹¹, Maertens J¹², Bretagne S¹; 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

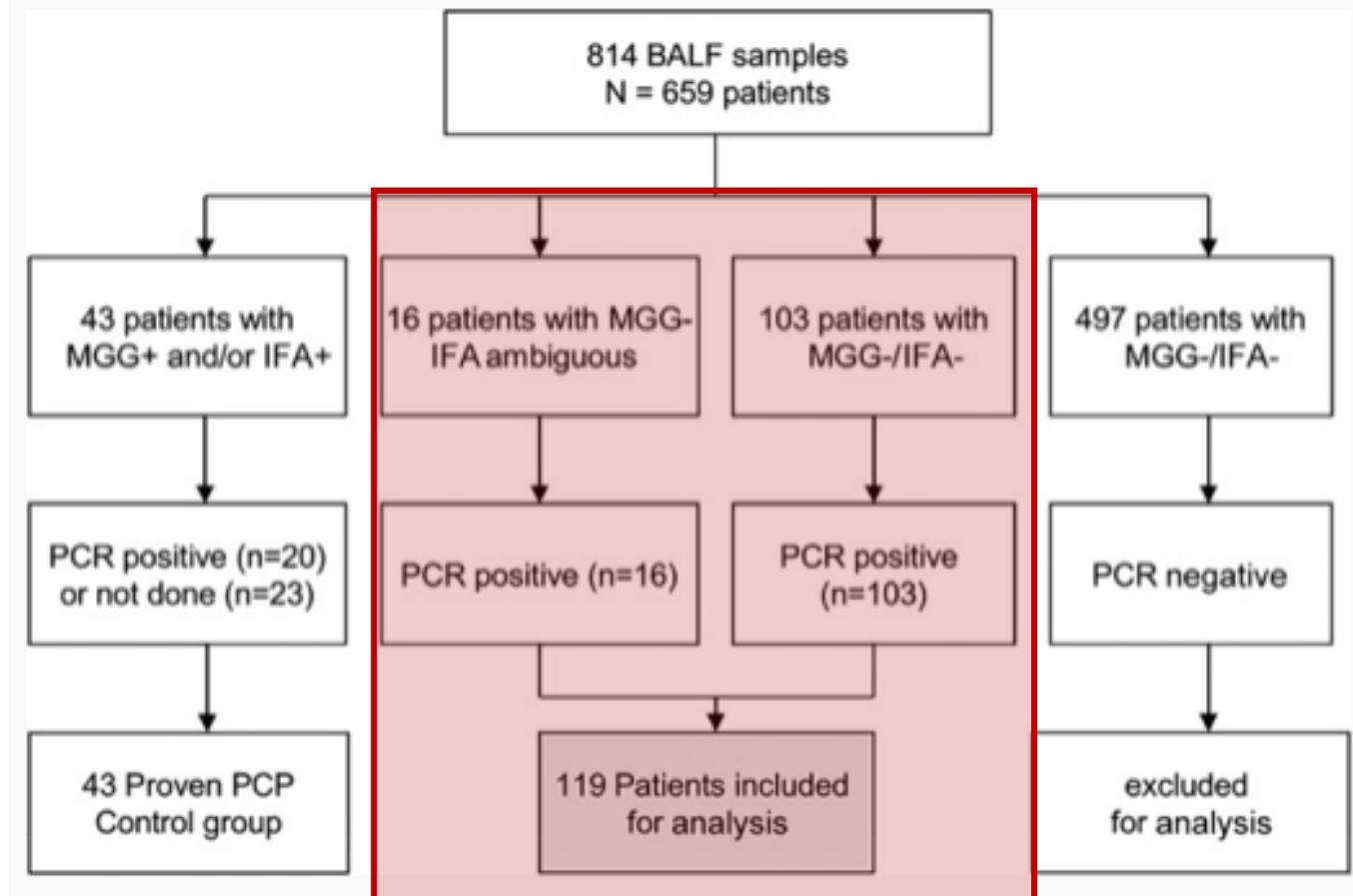
Excellente VPN
seuil à 80pg/mL
(100% chez VIH+ →
Sax et al 2011,
Mais 86% chez VIH - →
Boer et al 2011)

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



[Open in a separate window](#)

FIG 1

Flowchart of the BALF samples prospectively analyzed over a 4-year period.

PCR + isolée

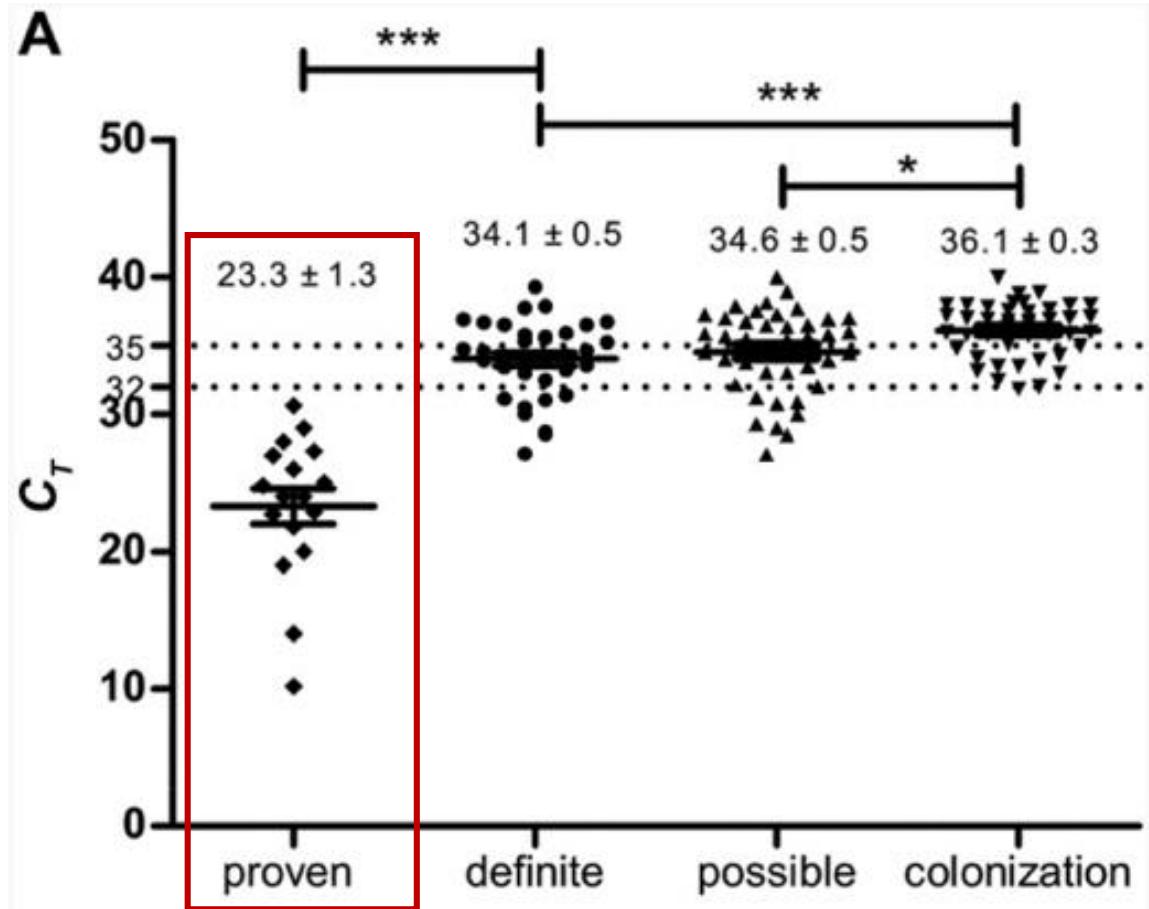
- 1/3 microscopies – & PCR + développent une PCP
- Parmi 119 PCR⁺,
PCP retenue : 35 cas (29%)
Colonisation : 43 cas (36%)

Underlying risk factors in patients with proven PCP^a and in patients with positive PCR and negative direct examination

Risk factor	MGG ⁺ - and/or IFA ⁺ - proven PCP (^b n = 43) (n [%])	PCR ⁺ group (n = 119)			P value ^c
		Retained PCP (n = 35) (n [%])	Possible PCP (n = 41) (n [%])	Colonization (n = 43) (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)
Corticosteroid with or without ^d other ISD	9 (21)	5 (14)	15 (37)	16 (37)	36 (30) (NS)
Solid cancer	7 (16)	8 (23)	14 (34)	2 ^e (5)	24 (20) (NS)
Transplantation	2 (5)	5 (14)	3 (7)	4 ^f (9)	12 (10) (NS)
Other	1 (2)	0	0	8 ^g (19)	8 (7) (NS)

PCR + isolée

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

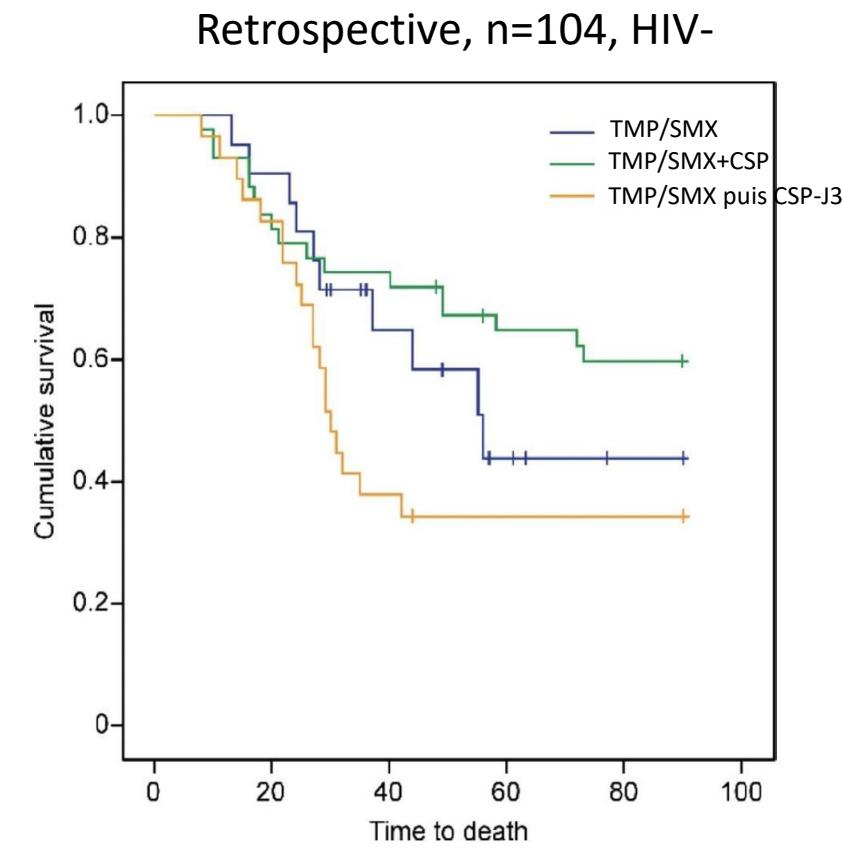


Traitement de la pneumocystose

- 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
 - Caspofungine seule 70/50 mg
 - Caspofungine + Clindamycine
 3. Sauvetage ou sévérité : Cotrimoxazole + Caspofungine ?

Maschmeyer et al, 2016

- 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



Pneumocystose pulmonaire par analogie au VIH

- **VIH:**
 - Intérêt prophylaxie si incidence > 3%¹
 - Réduction de la mortalité de 90%¹
 - Prophylaxie primaire (CD4 < 200/mm³)
- **Transplantation rénale:**
 - Incidence avant prophylaxie primaire 5 à 15%²
 - Risque 6 premiers mois, corticothérapie³
 - Prophylaxie primaire (EBGP 4 mois, KDIGO 6 mois)⁴: pas d'étude
 - Incidence après prophylaxie primaire : 0,5 à 2,6%⁵

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)¹
- **Pas de recommandation** pour guider la poursuite ou la réintroduction de la prophylaxie
 - Prescription empirique²
- Poursuite de la prophylaxie pour tous ?
 - Faible rentabilité (cout efficacité si incidence >3%)
 - Survenue de résistance bactérienne (microbiome urinaire)³
- Identification de **facteurs de risque** de Pneumocystose tardive⁴ ?

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

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

Multivariate analysis			
Variable	HR	IC95%	p-value
Age of Donor (\geq 48 years)			
Retransplantation			
M DRD (< 45 mL/min/1.73m 2)			
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

Un score à tester ?

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 $< 200/\text{mm}^3$	+1
Total	≤ 3 : Pas de prophylaxie ≥ 4 : Prophylaxie

Take Home Messages : Pneumocystose



Diagnostic
Difficile



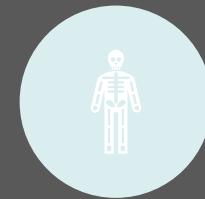
PCR positive
30% infection
Valeur Ct



VPN B,3D glucan
HCST
?TOS



Cotrimoxazole
Sinon perte de
Chance



Formes tardives ++
Marqueur ImmunoSupp
= recherche CMV
systématique

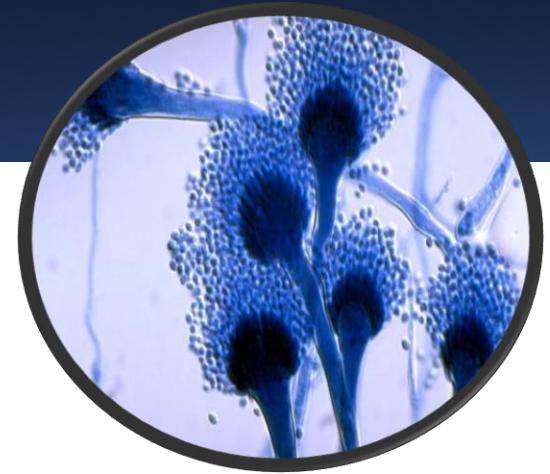


CrazyPaving
Et kystes

Aspergillose à *Aspergillus spp.* : épidémiologie

Chez Transplanté organe solide :

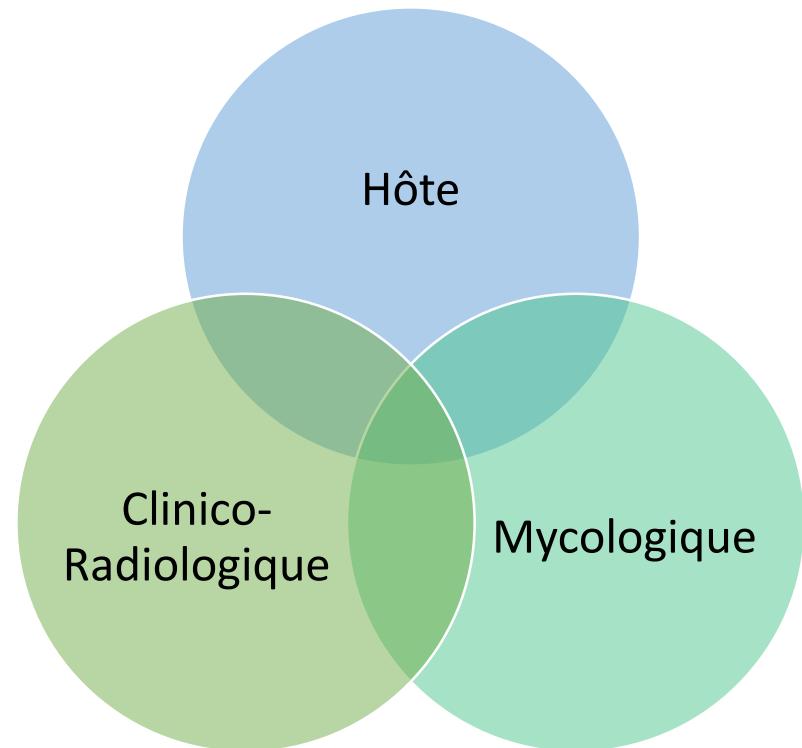
- Incidence de 0,1 à 11% ¹
- *Fumigatus* > *Flavus*, *Niger*, *Terreus* ²
- 78% limité au poumons ²
- Majorité d'infection « précoce » < 3 mois ¹
- FDR : insuffisance rénale sévère, ré-intervention, maladie à CMV, exposition environnementale aux moisissures ¹



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



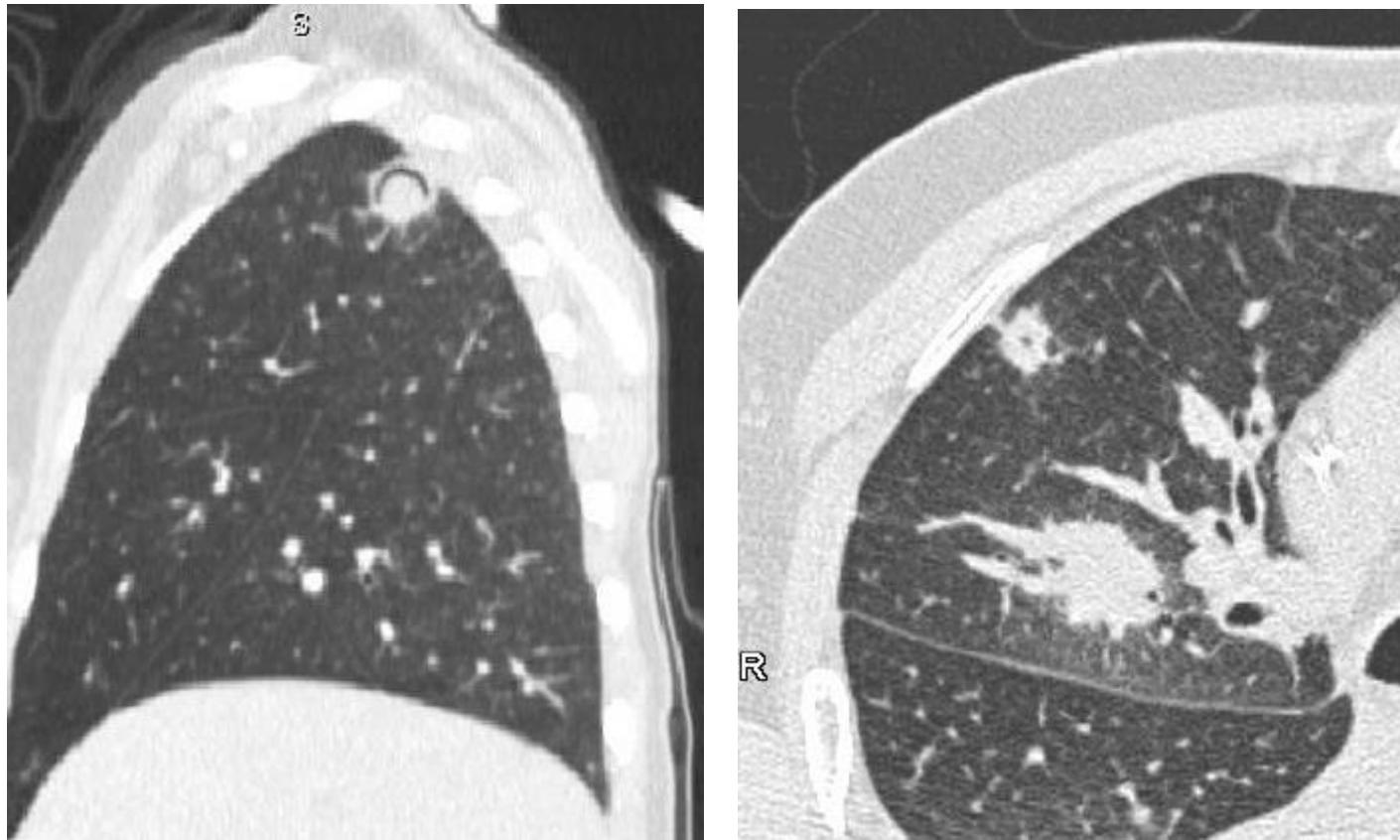
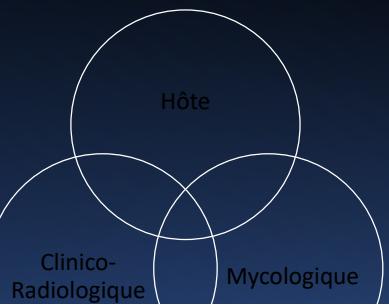
Facteurs d'hôtes

- 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 ppts 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

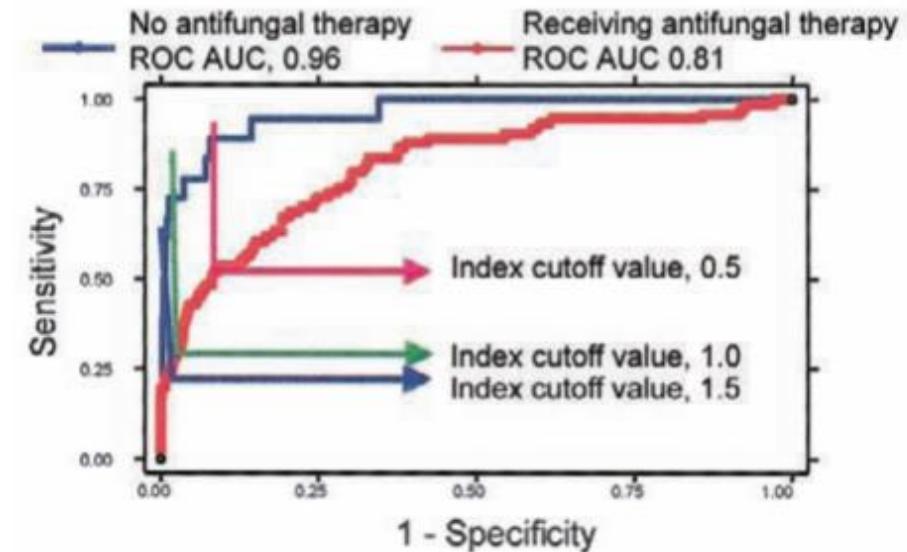
Galactomannane sang, LBA, LCR

- 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 ppts consécutifs**



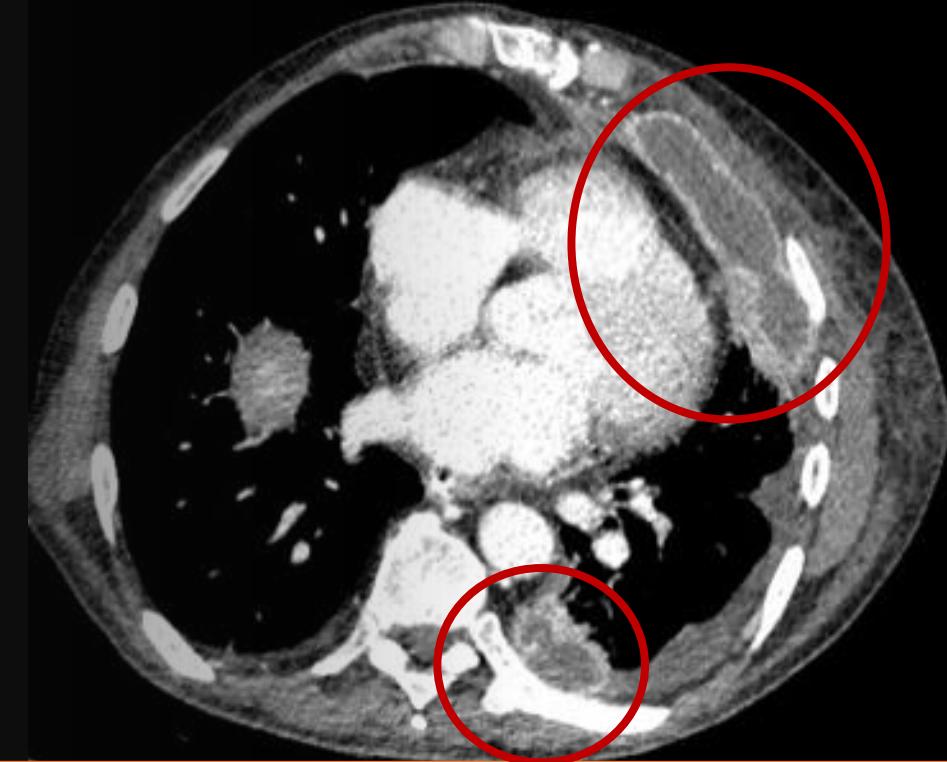
1. Marr, K. A., Laverdiere, M., Gugel, A. & Leisenring, W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the Aspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases* **40**, 1762–1769 (2005).

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)

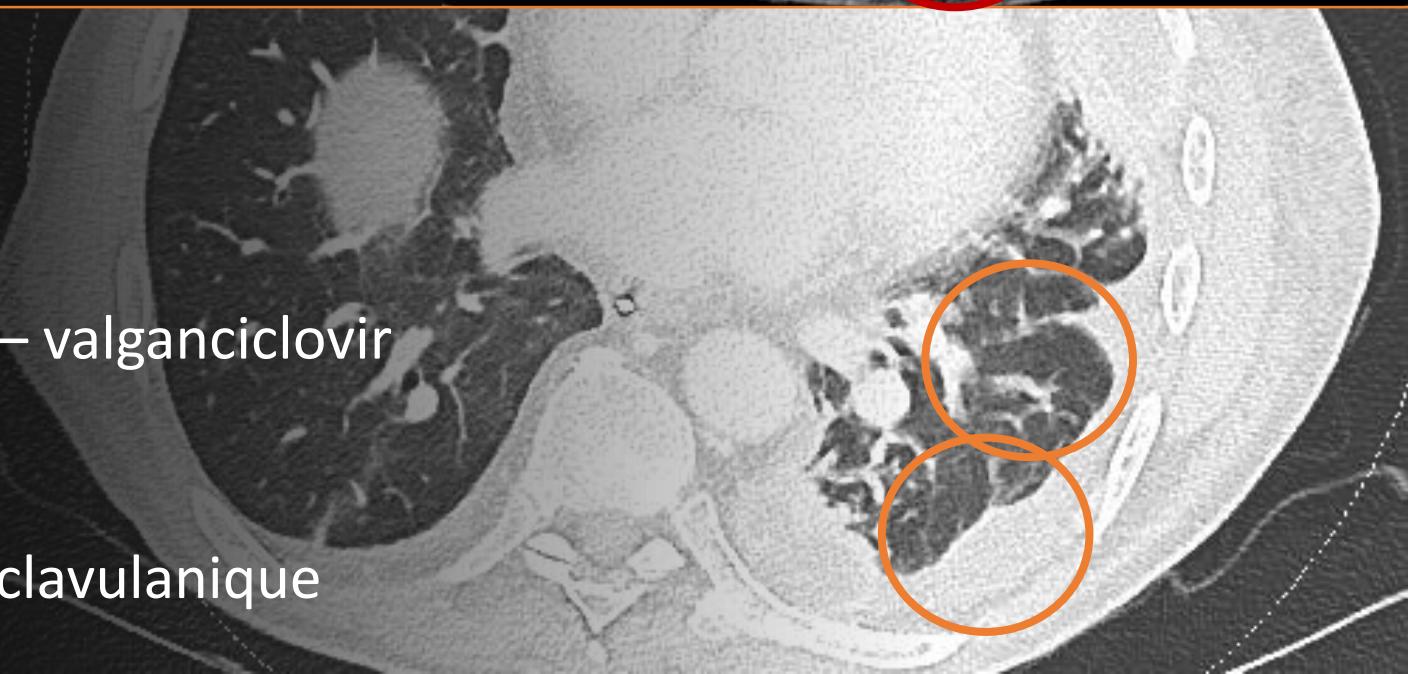
Prise en charge des infections à filamentueux : Les 7 commandements

- 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 récidive*)
- 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**

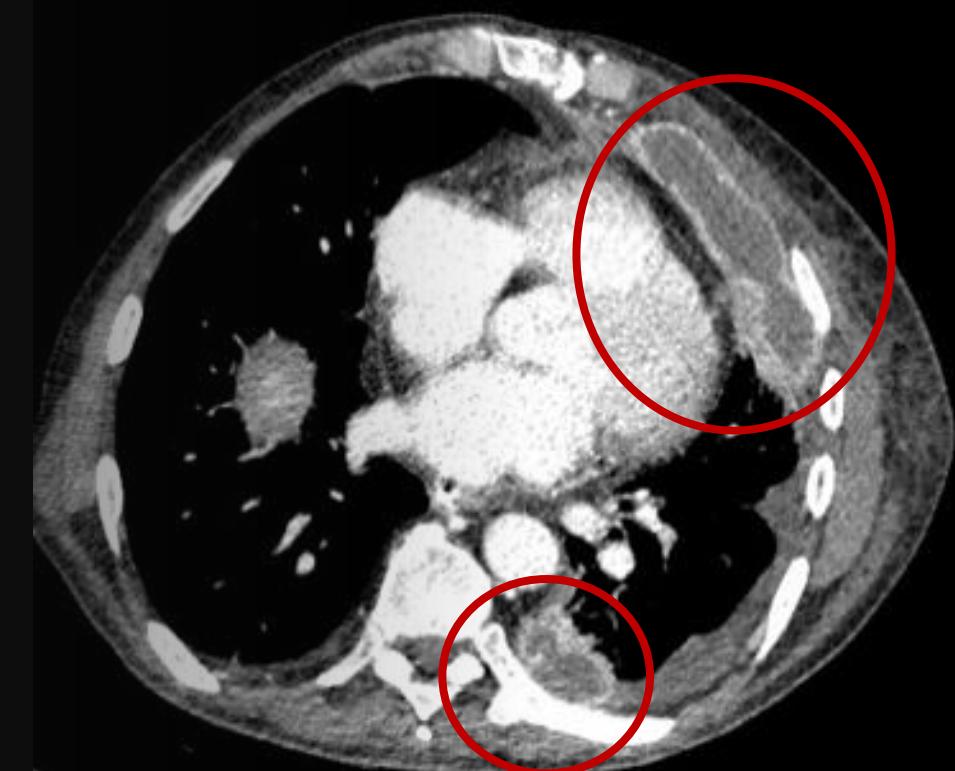
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



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



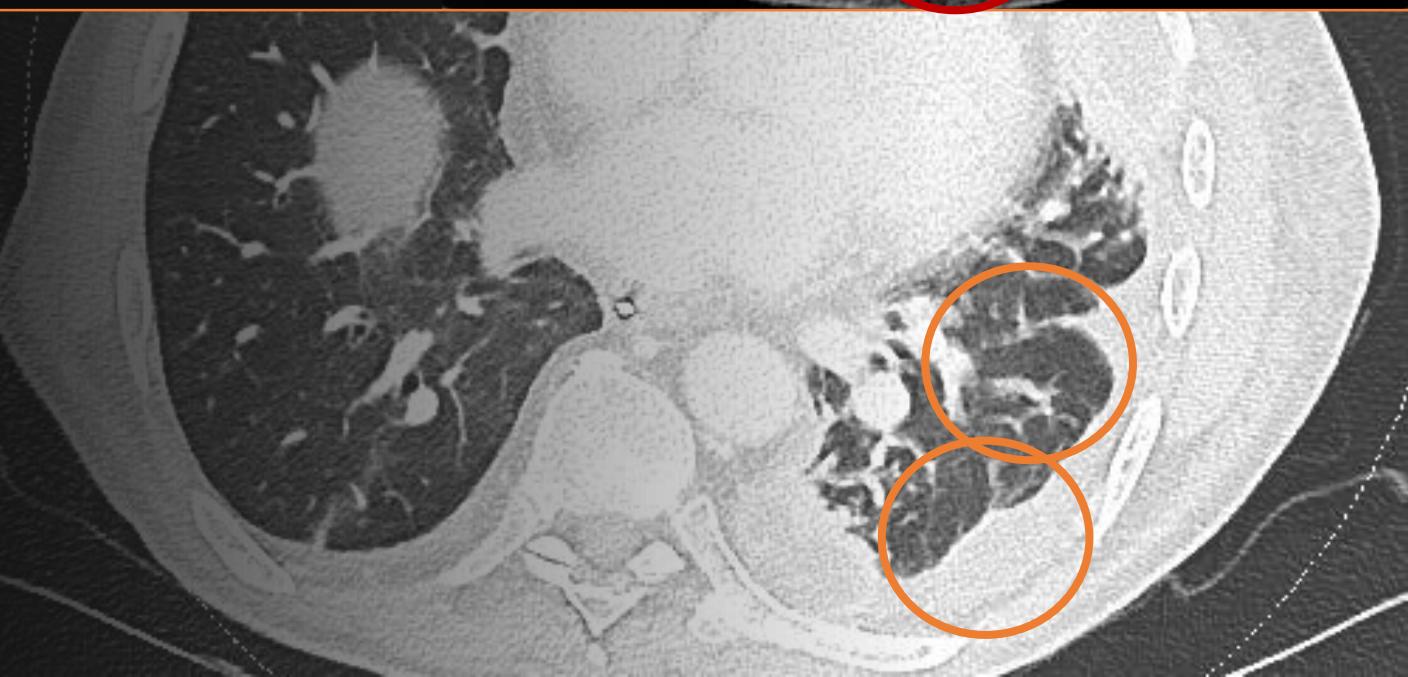
Situation : Pleuro-pneumonie
communautaire sévère du
transplanté cardiaque



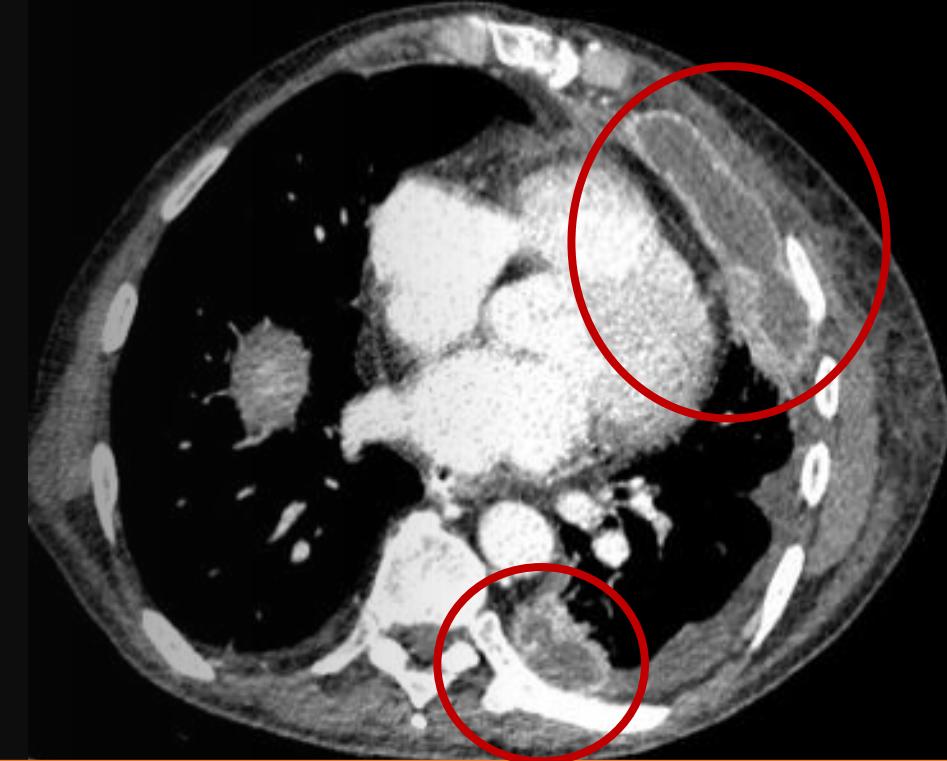
Bactérienne ?

Parasitaire ?

Fongique ?



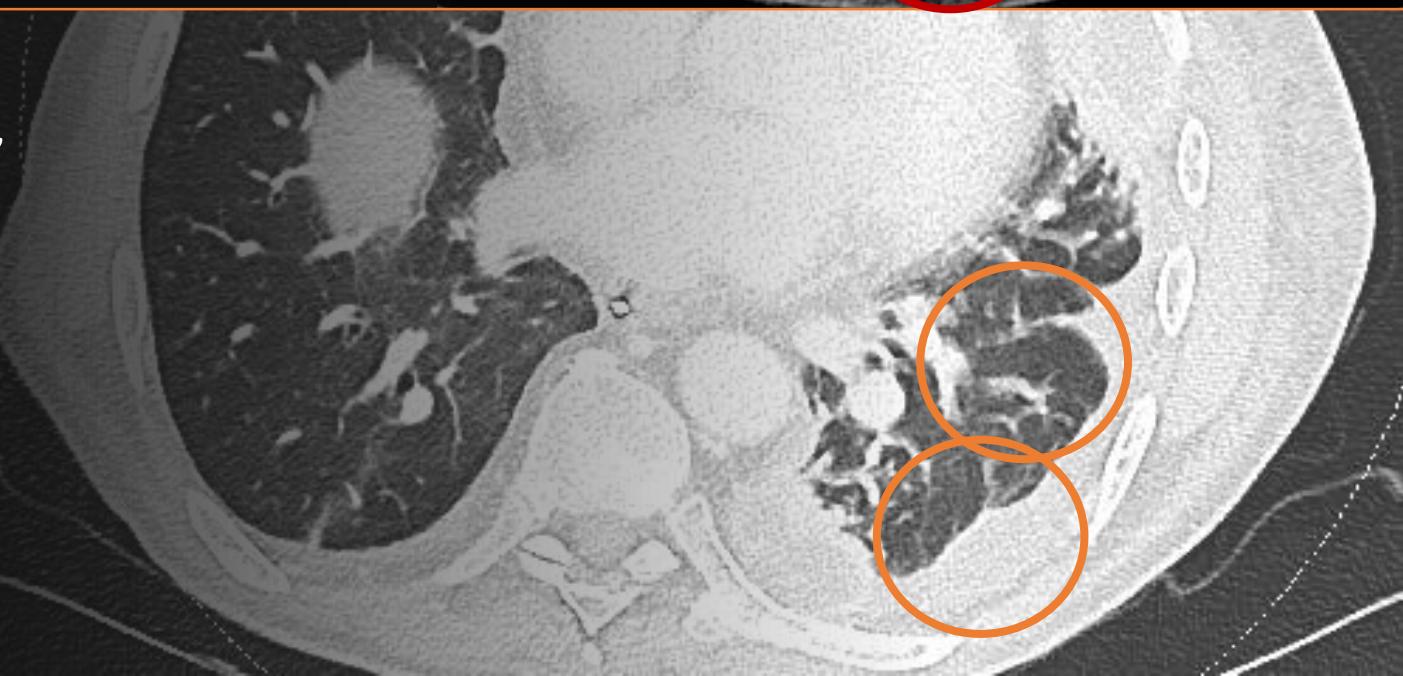
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



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

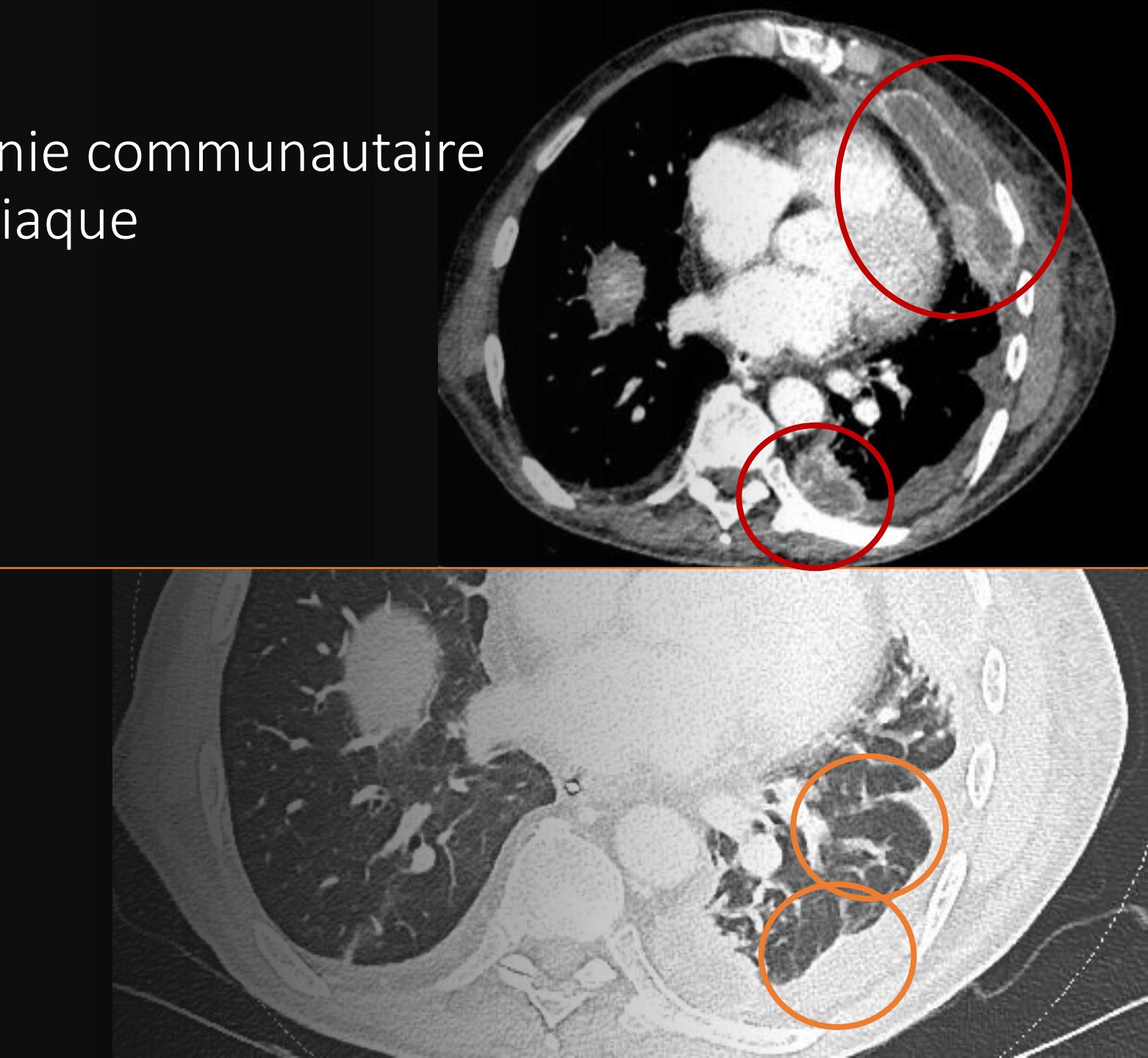
Parasitaire : ~~Toxoplasmose~~ (D-/R+)

Fongique : *Aspergillus*



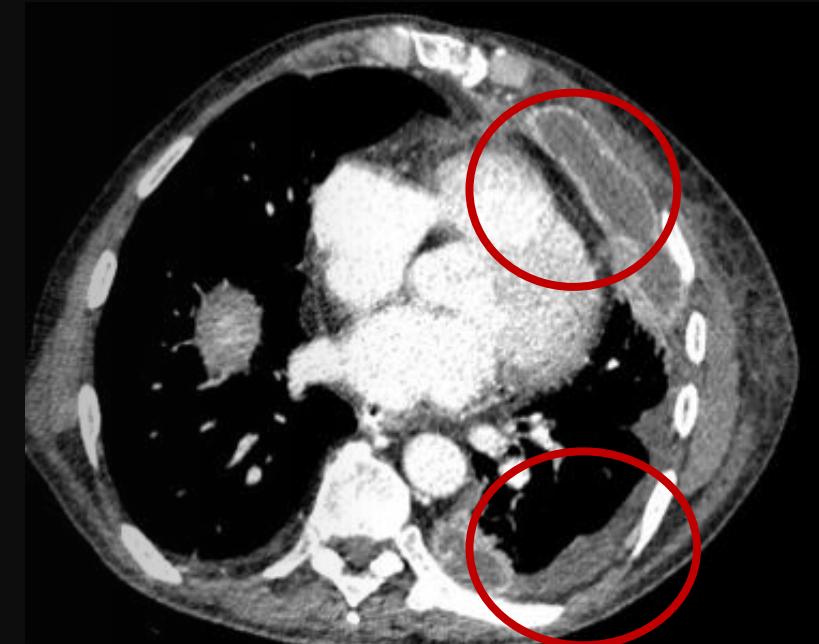
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque

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
Antifongigramme		
1. Aspergillus fumigatus		
Etest (Biomérieux)	Résultat	CMI en mg/L
Azoles		
Voriconazole	Sensible	0.125
Posaconazole	Sensible	0.125
Itraconazole	Sensible	0.75
Isavuconazole	Sensible	0.25
Echinocandines		
Caspofungine	Non catégorisable	0.064
Polyènes		
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 ^{ère} ligne				Alternative		
		SoR	QoE		SoR	QoE
IDSA ¹	Voriconazole	Strong	High	Isavuconazole L-Ampho B	Strong Strong	Mod. Mod.
ECIL-6 ²	Voriconazole	A	I	L-Ampho B	B	I
	Isavuconazole	A	I			
ESCMID ³	Voriconazole *	A	I	L-Ampho B	B	II
	Isavuconazole *	A	I			

¹ Patterson T et al, CID, 2016

² Tissot F et al, Haematologica, 2017

³ 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 ¹	Voriconazole + echinocandine	Weak	Moderate
ECIL-6 ²	Voriconazole + Anidulafungine	C	I
ESCMID ³	Voriconazole + Anidulafungine	C	I

¹ Patterson T et al, CID, 2016

² Tissot F et al, Haematologica, 2017

³ Ullmann A et al, CMI, 2018

Je traite = Dosage sanguin résiduel Obligatoire



	Voriconazole (Vfend)¹	Posaconazole (Noxafil)²	Isavuconazole (Cresemba)³
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

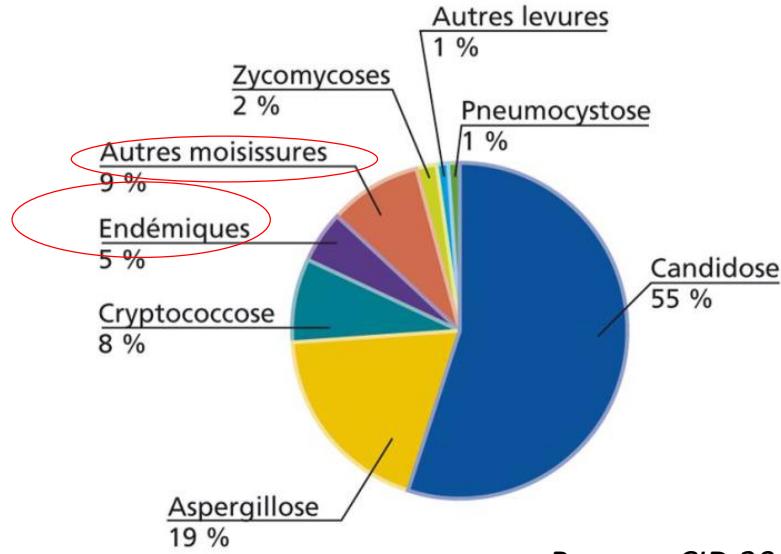
25. We recommend primary treatment with voriconazole (*strong recommendation; high-quality evidence*).

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 ¹	Isavuconazole ²
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



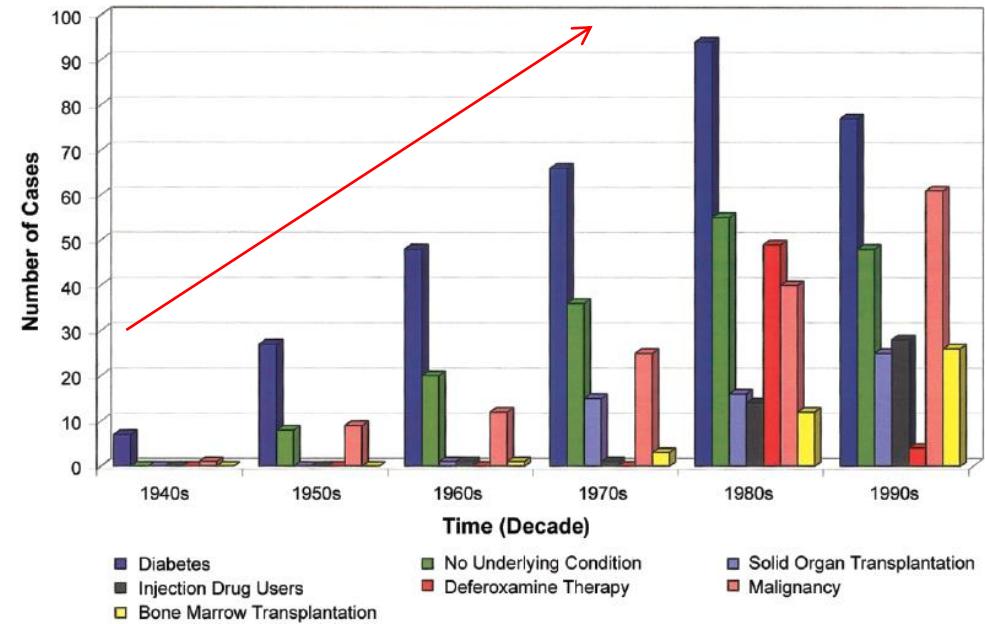
Espèces cosmopolites, saprophytes

Pénétration voie inhalée/cutanée

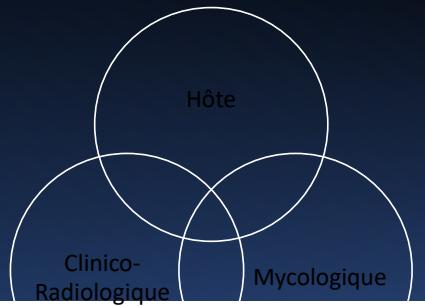
Tropisme vasculaire

Croissance dépendante du fer

Rôle favorisant du diabète



Mucorales : Epidémiologie & Critères d'hôtes



- 0,4 à 1,6% incidence
- Majorité espèces *Rhizopus* et *Mucor*²
- 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

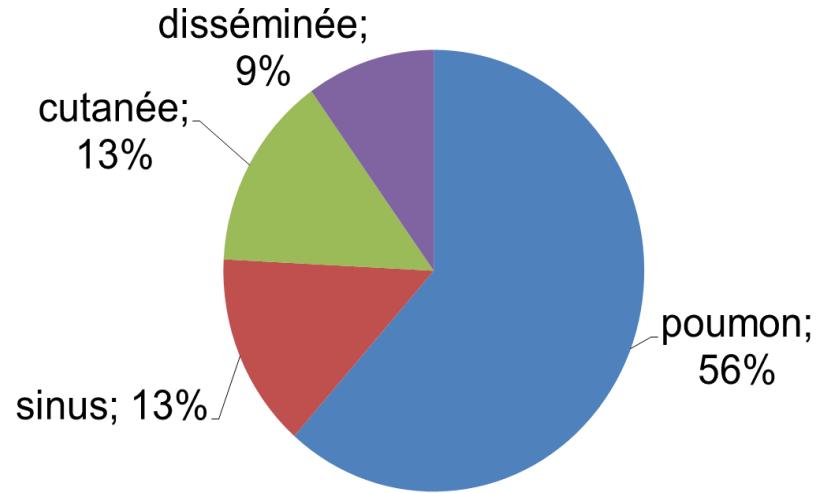
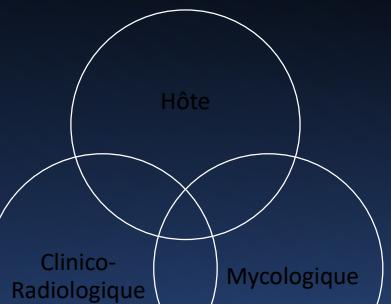
Facteurs d'hôtes

- **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.Lantier, 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 patients²
- 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, LCR¹
 - *Mucor/Rhizopus, Lichtheimia, Rhizomucor*
 - Sur tissu : Se 97-100% Sp 56-80% / LBA : Se 100% Sp 93%

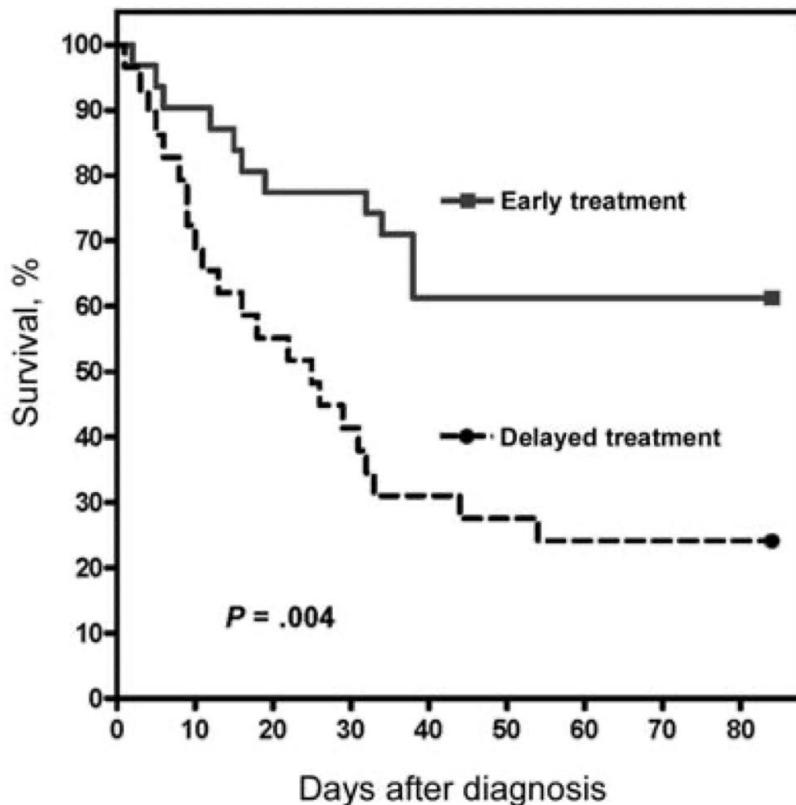
Sang : Se 81-92% + 8 jours avant le diagnostic mycologique et 3 jours avant l'imagerie chez le patient hémato

Preuve mycologique

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

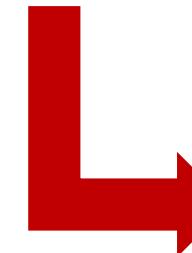
PENSER AUX CO-INFECTIONS

Mucormycose : 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 antifongigramme 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

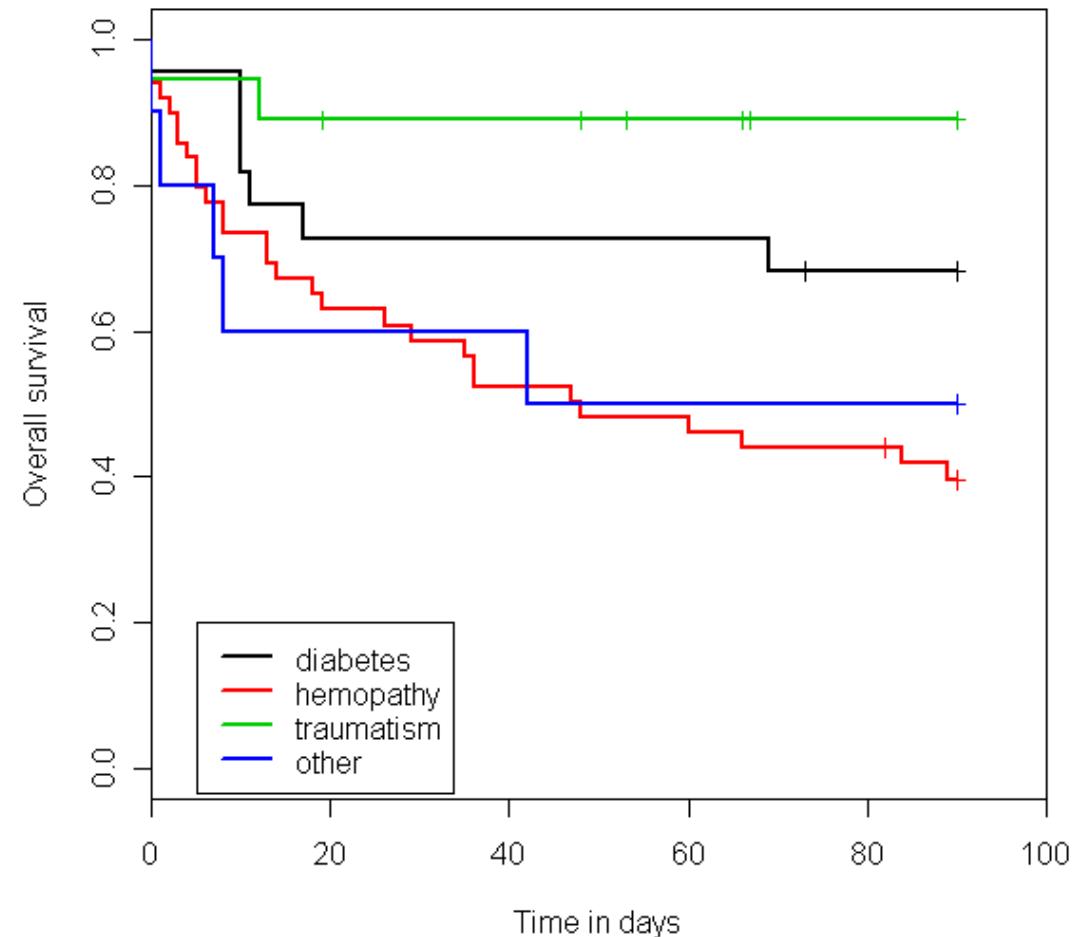
ED + culture + histologie parfois difficile

PCR Mucorales dans le sang ++ précoce

PCR Mucorales foyer infectieux

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

- Pronostic : C'est un contre la montre



Singh, CID 2009

Almouroodi, AJT 2006

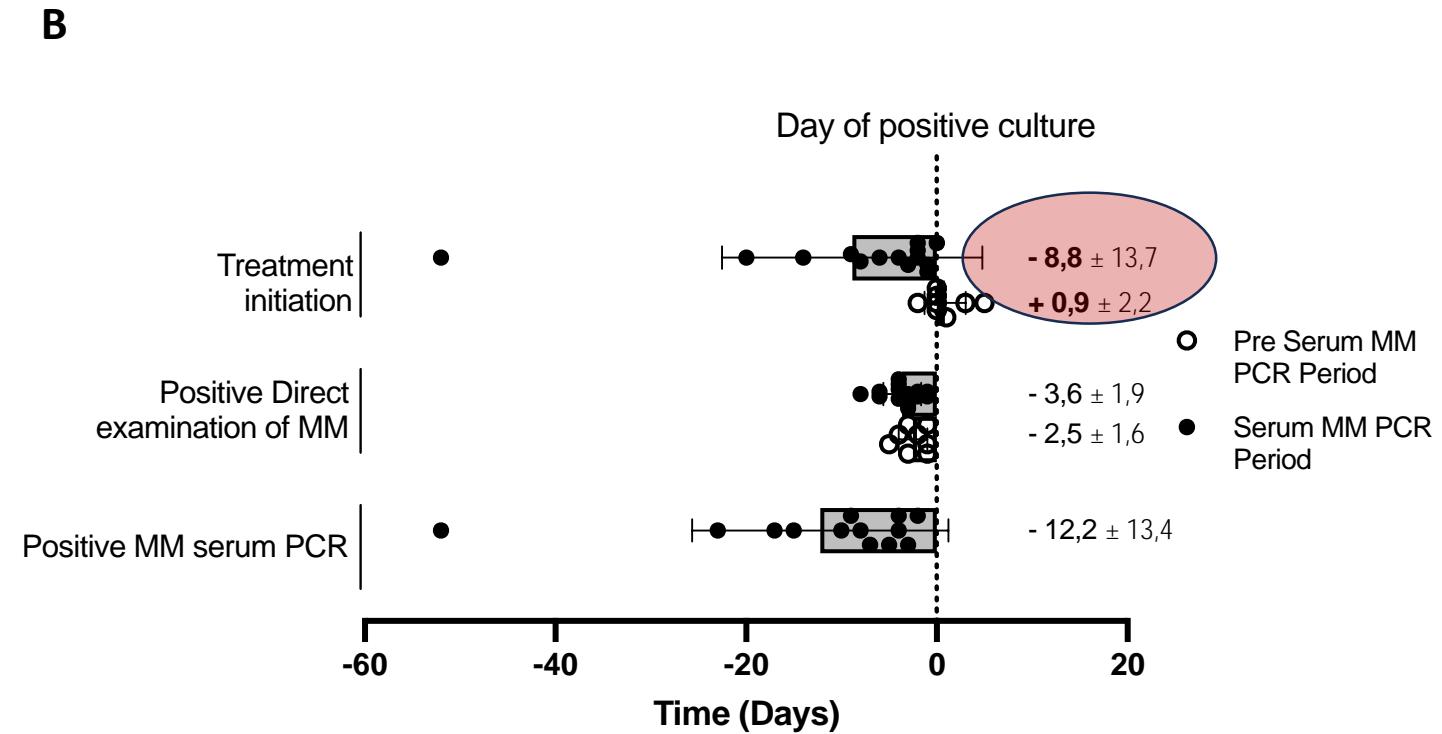
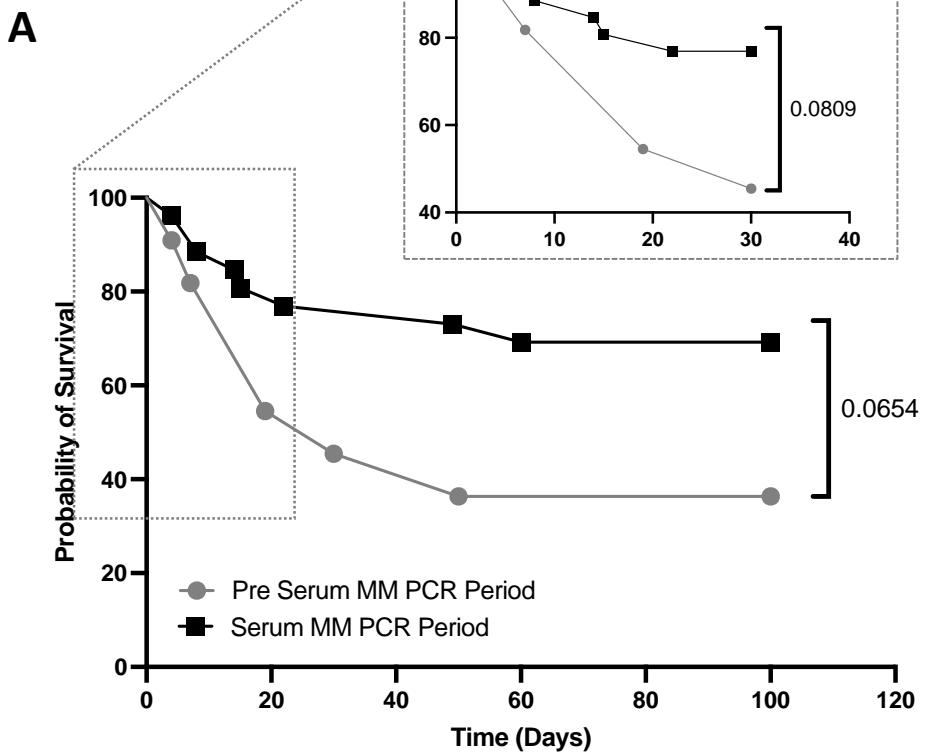
Steinbach, Nat rev microbiol 2007

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

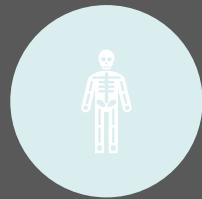
Take Home Messages : Mucorales



IRM cérébrale systématique
TDM sinus
Localisations secondaires



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



IRM cérébrale systématique
TDM sinus
Localisations secondaires



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



Nodules
« Halo- inversé »



Attention aux Co-
infections

Questions ?

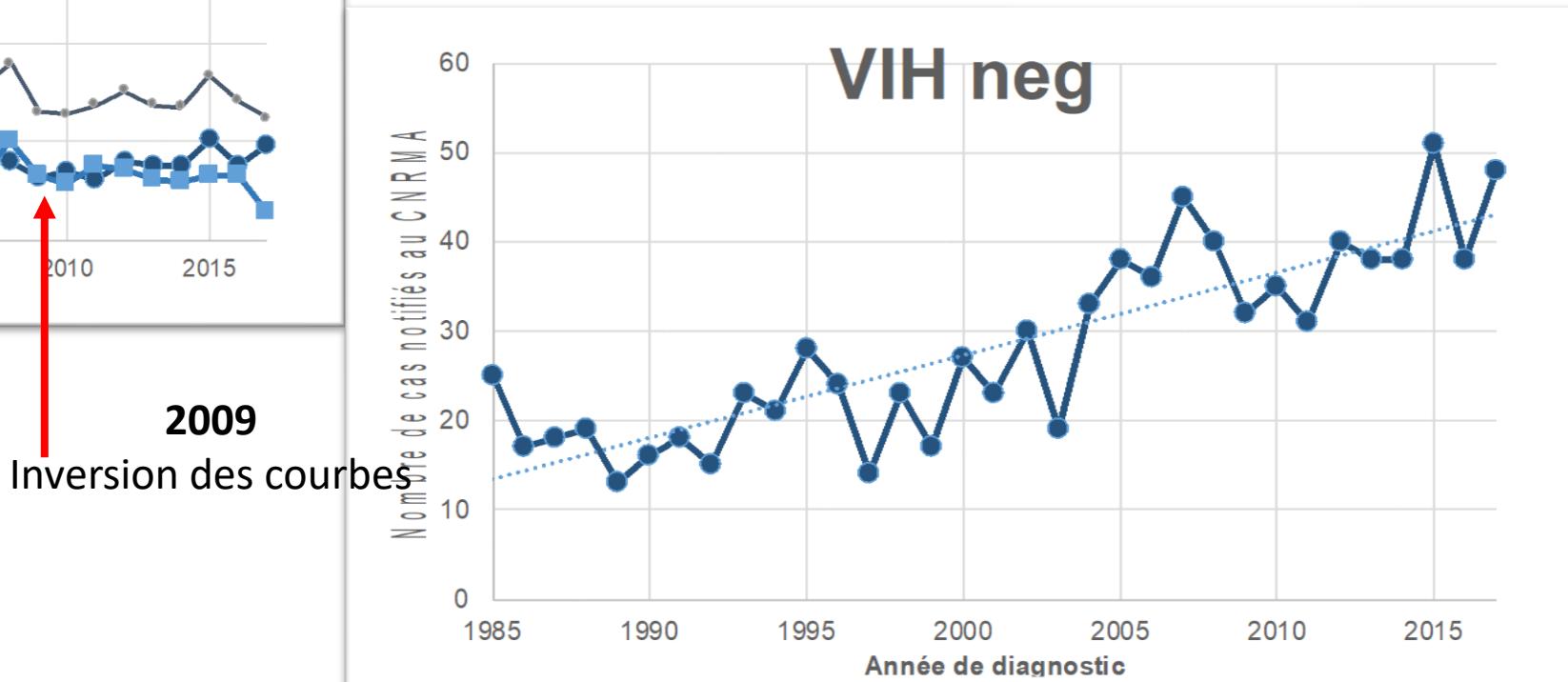
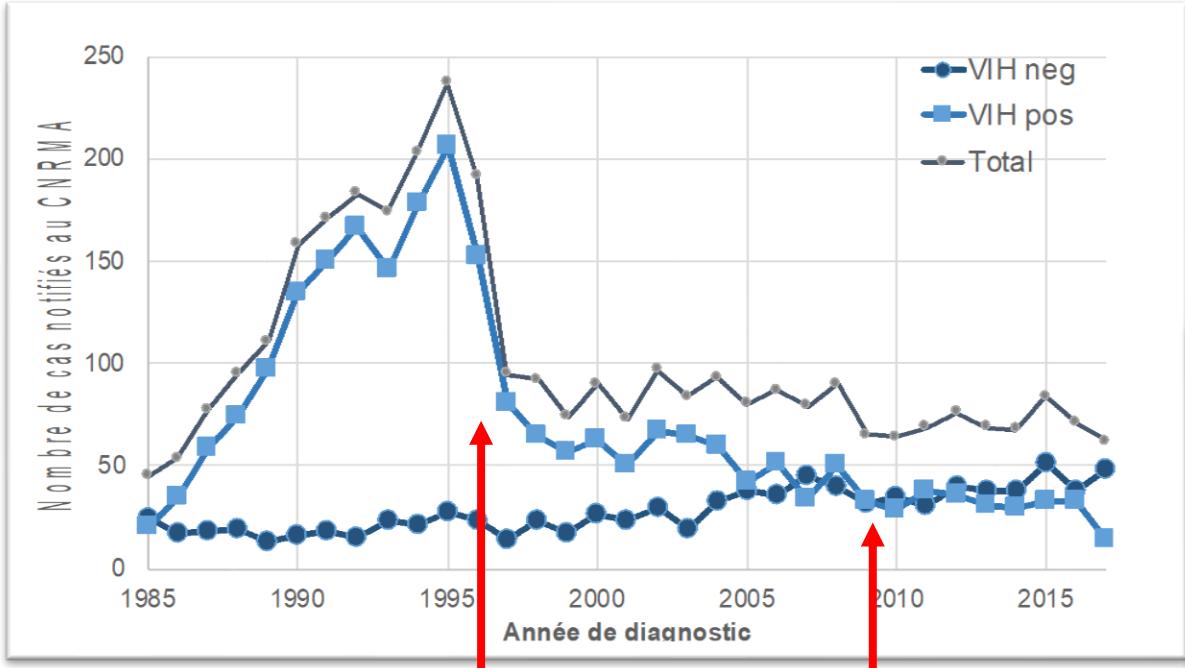
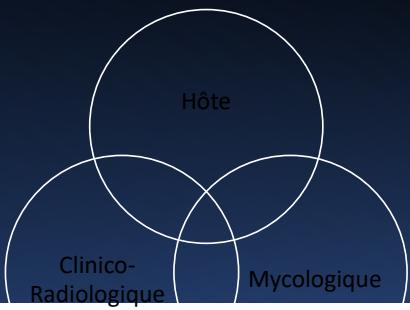


Cryptococcus spp : levure encapsulée environnementale

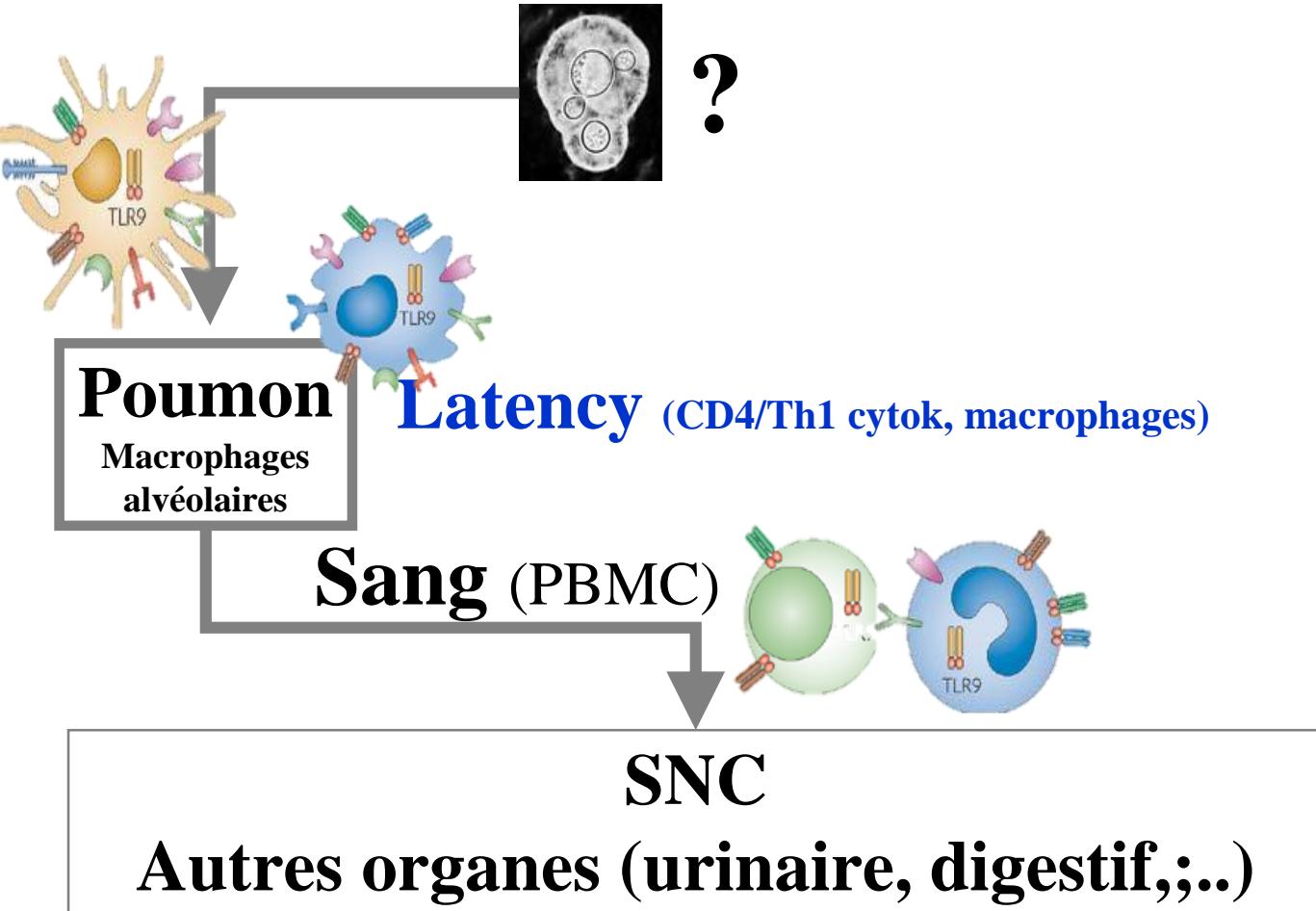
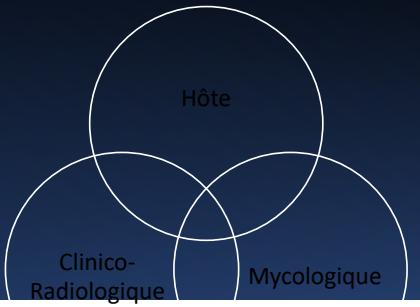


A & D	Serotypes	B & C
<i>neoformans</i>	Espèce	<i>gattii</i> = true species
var. <i>grubii/neoformans</i>	Variant	-
USA-Europe <u>Cosmopolitan (A)</u>	Distribution	Tropical & subtropical
Soil, agrums, Bird droppings	Environnement	B : <i>Eucalyptus</i> C : Amand trees

Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes



Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes



Facteurs d'hôtes

• Déficits immunitaires primitifs

- Idiopathic CD4 lymphopenia
- GATA 2 deficiency
- IL12R β 1 deficiency
- X-linked CD40L deficiency
- STAT1 gain of function
- STAT3 loss of function

• Déficits immunitaires acquis

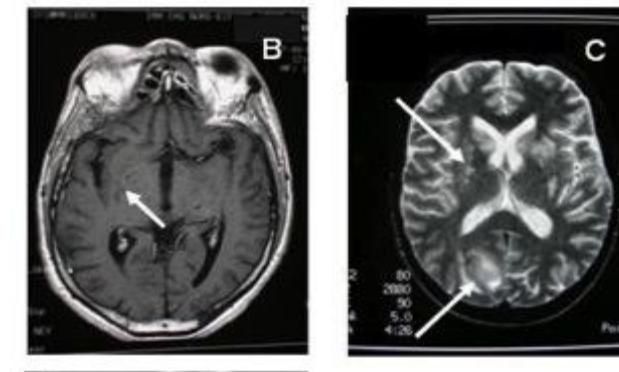
- Autoantibodies against IFN- γ
- Autoantibodies against GM-CSF
- Traitement T depletant, corticoides
- VIH
- SOT
- Hémopathies, allogreffe

Cryptococcose : présentation clinico-biologique

	177 HIV+	53 HIV-
Fièvre	70%	55% *
Signes méningés	68%	38% *
Intervalle 1 ^{er} 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 *

Cryptococcose 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	



Cryptococcose : Traitement

Traitement – Recommandations OMS 2018



Preferred regimen	2-week Induction therapy		Consolidation therapy	Maintenance (or secondary prophylaxis)
	1 st week	2 nd week	Week 3-10	After Week 10
Amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + Flucytosine (100 mg/kg/day)		Fluconazole (1200 mg daily)		
Fluconazole (1200 mg daily) + Flucytosine (100 mg/kg/day)			Fluconazole (800 mg daily) 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

Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children.