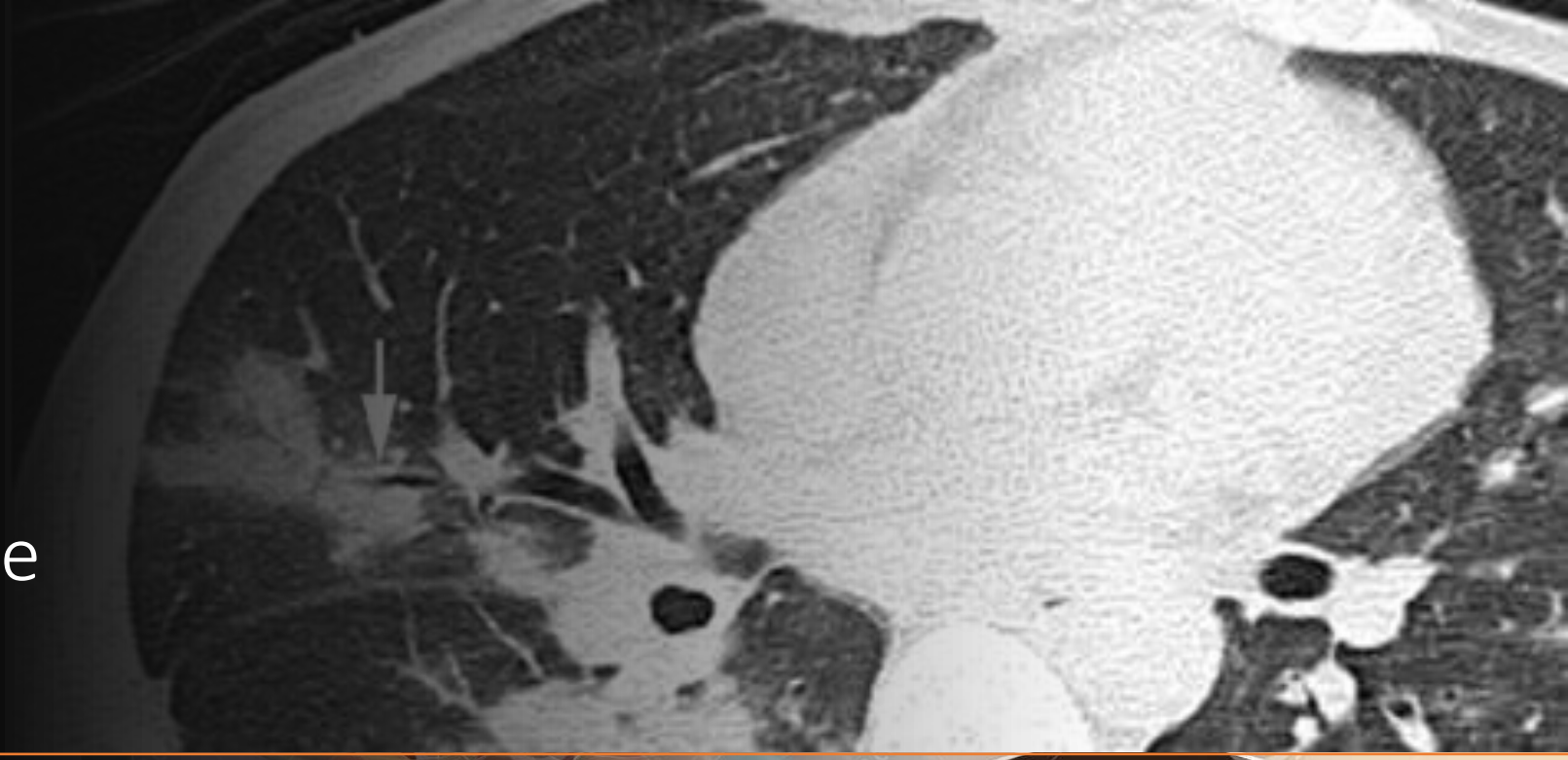
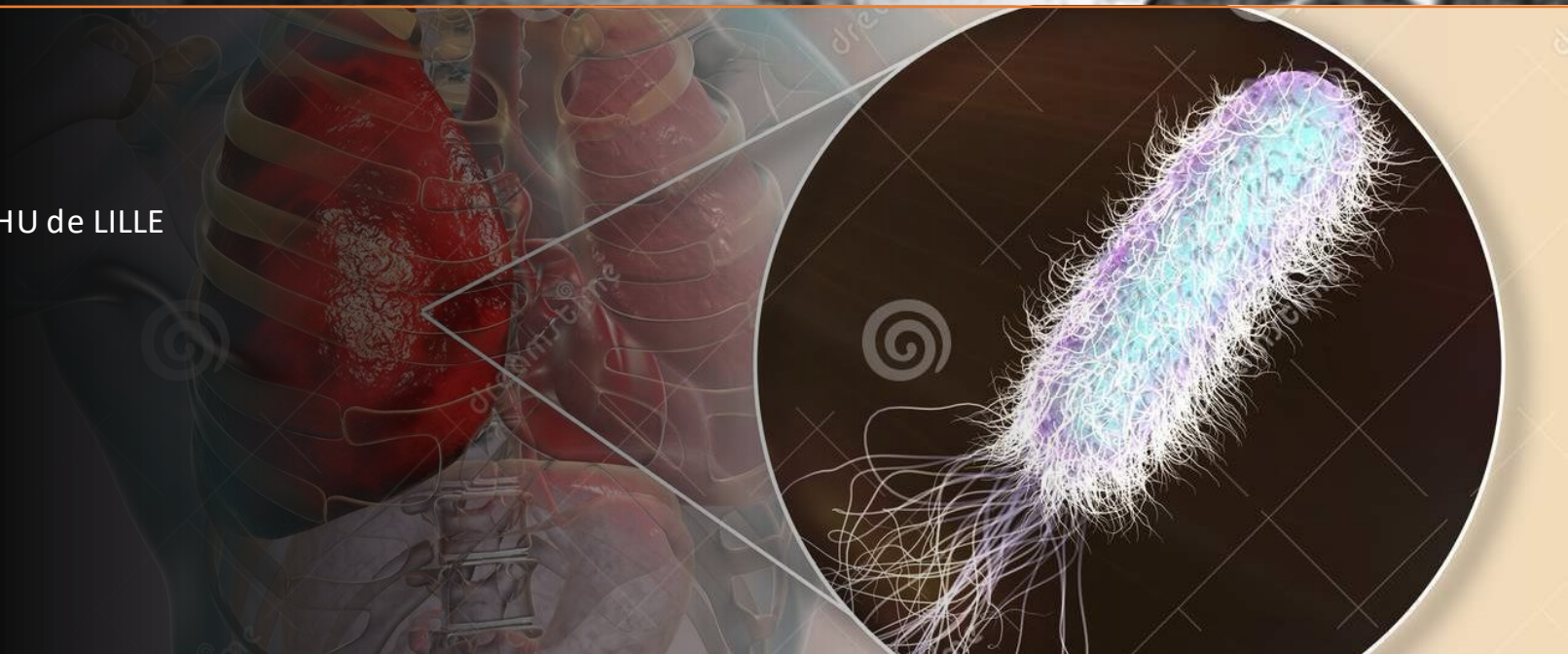
Infections fongiques de l’immunodéprimé?

Pr Emmanuel FAURE

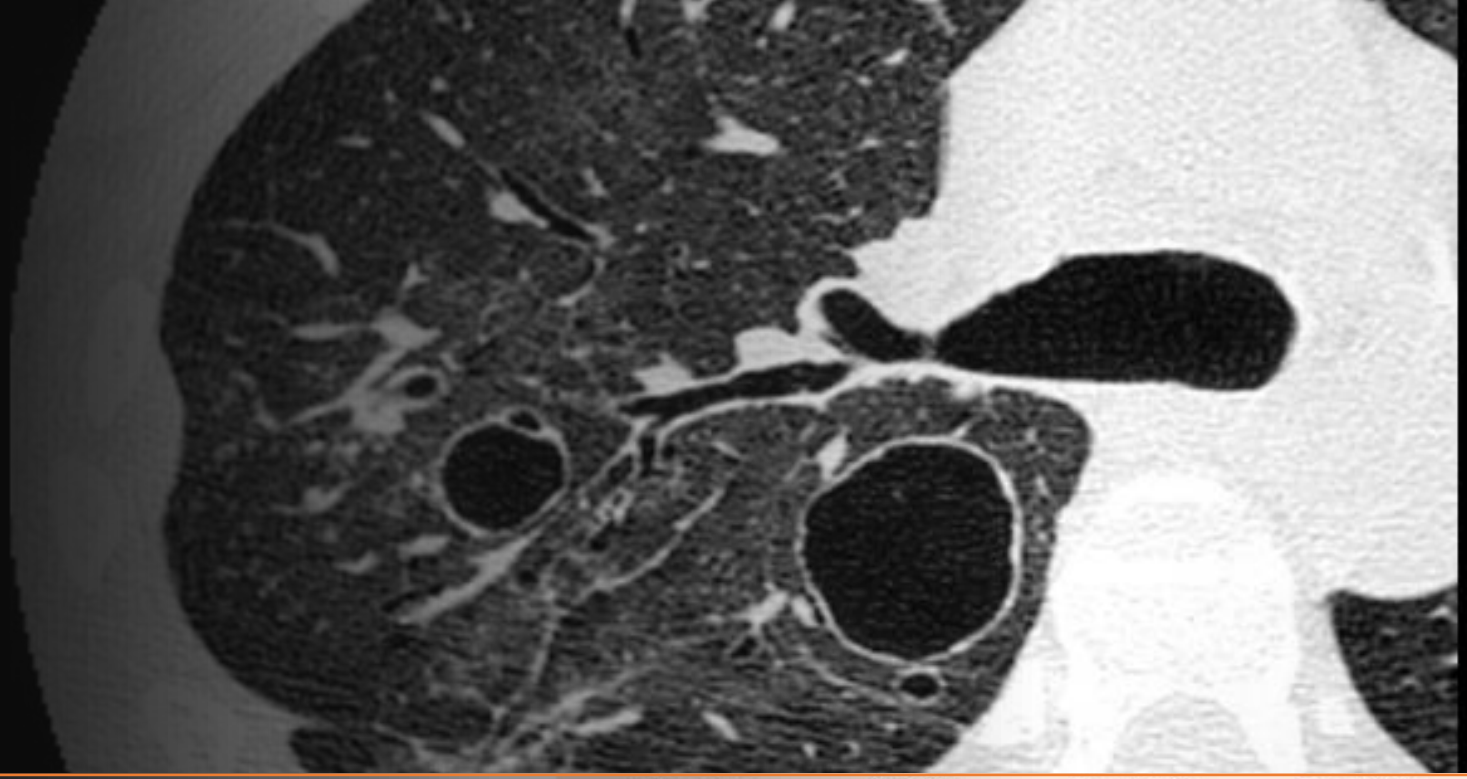
Service Universitaire de maladies infectieuses – CHU de LILLE

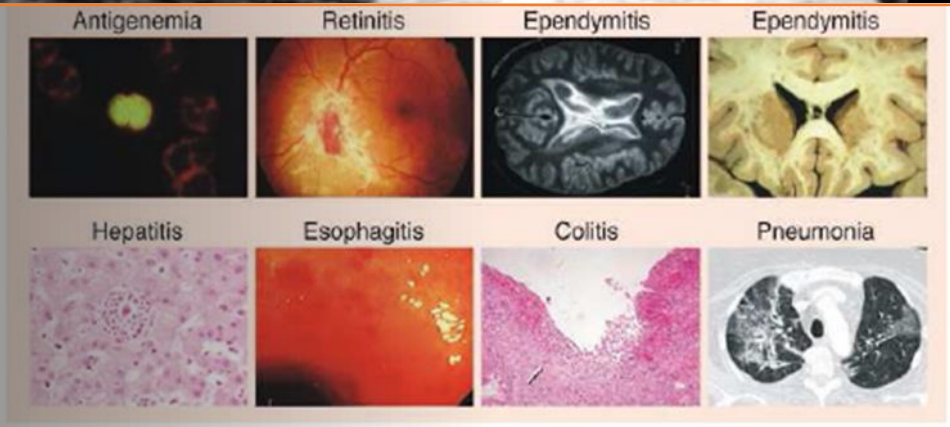
DUACAI 2025-2026

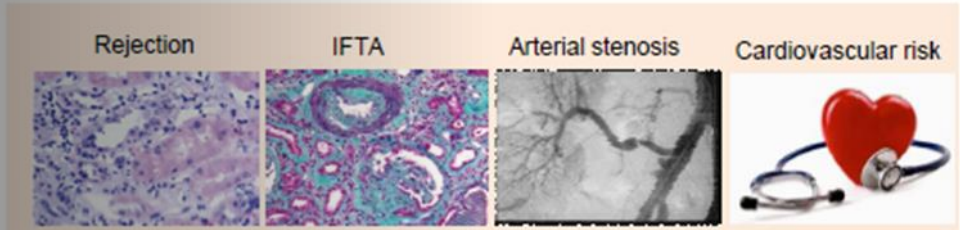




Généralités





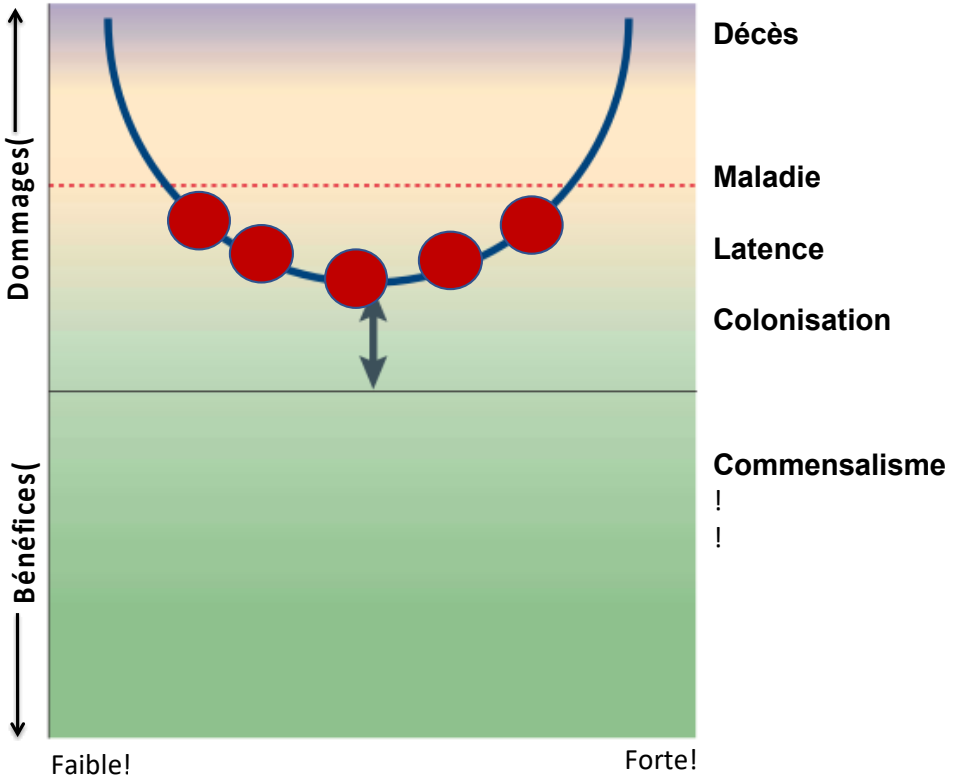


Relation Hôte-Pathogène

Hôte

Environnement

Pathogène



Réponse de l'hôte

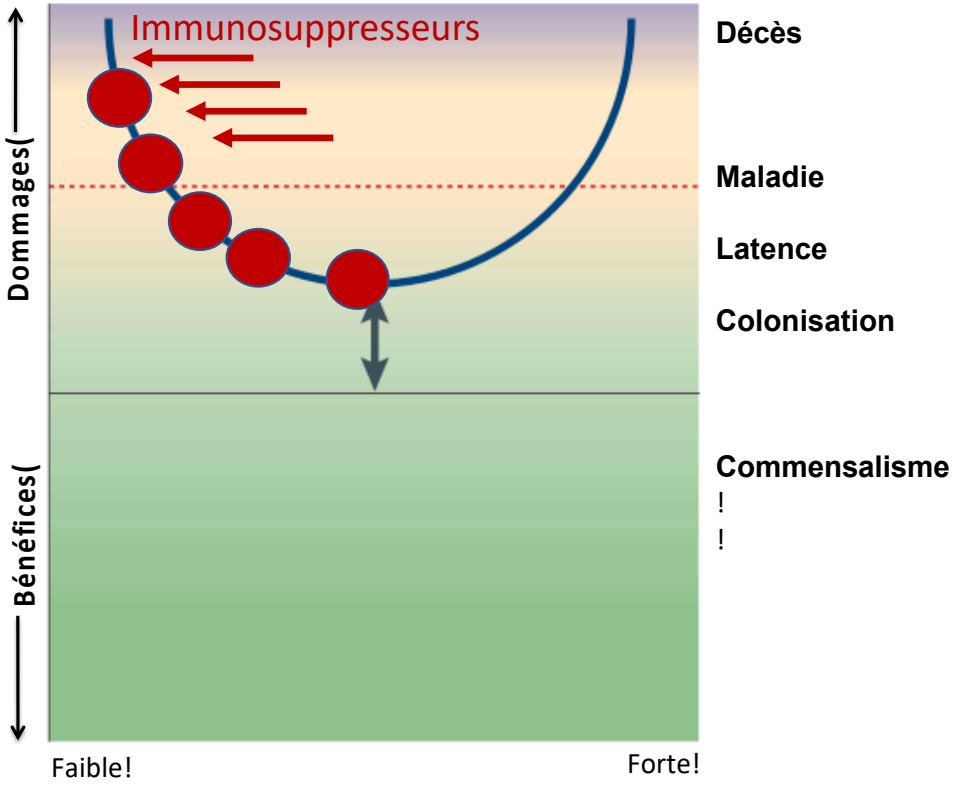
Casadevall et al, 2003

Relation Hôte-Pathogène : Immunosuppresseurs

Hôte

Environnement

Pathogène

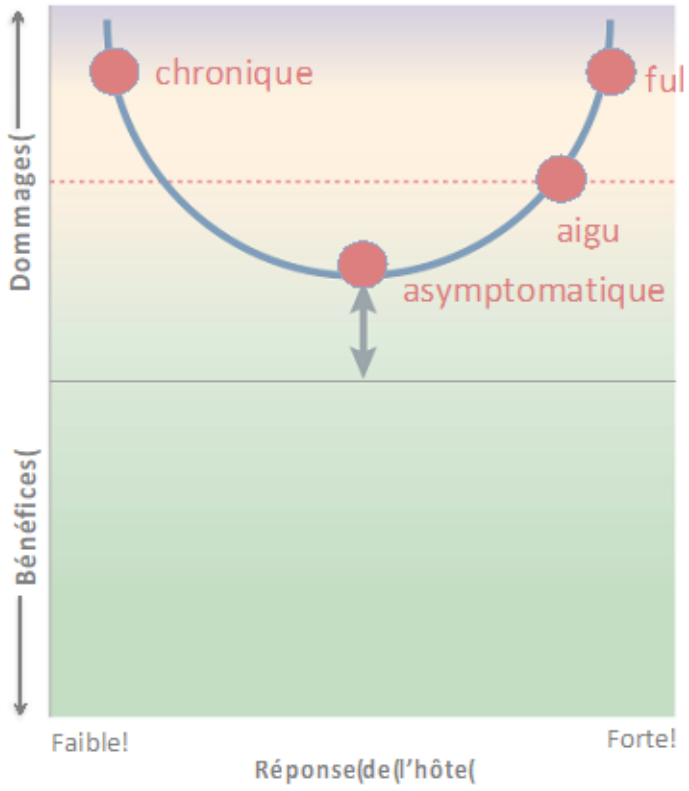


Réponse de l'hôte

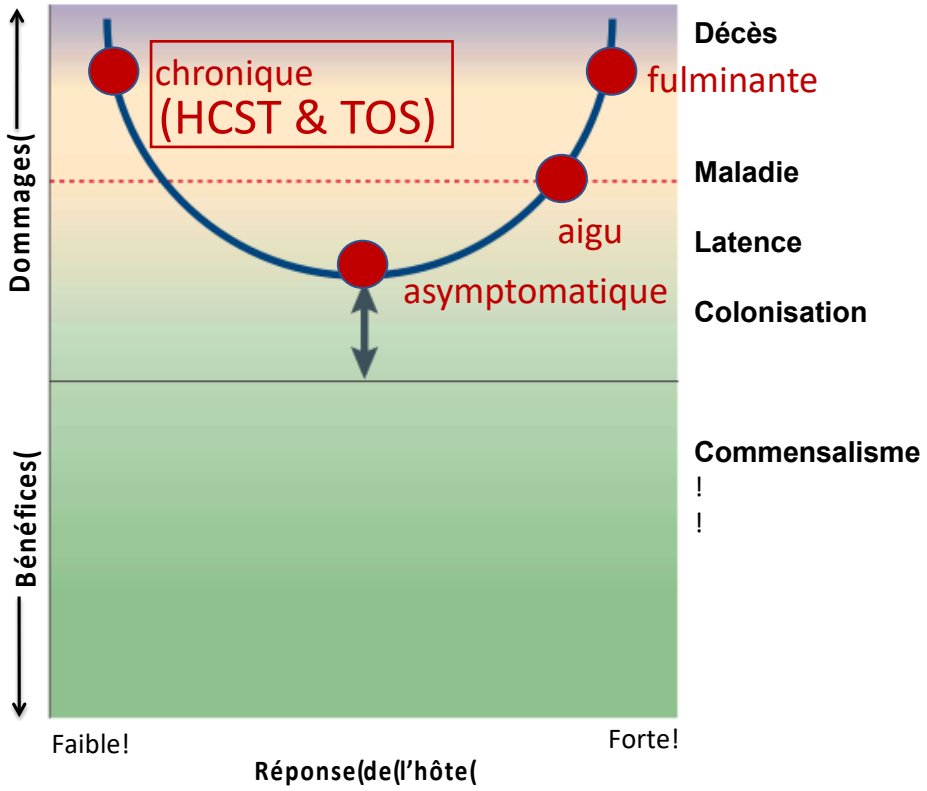
Casadevall et al, 2003

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Virus de l'hépatite B



Virus de l'hépatite E



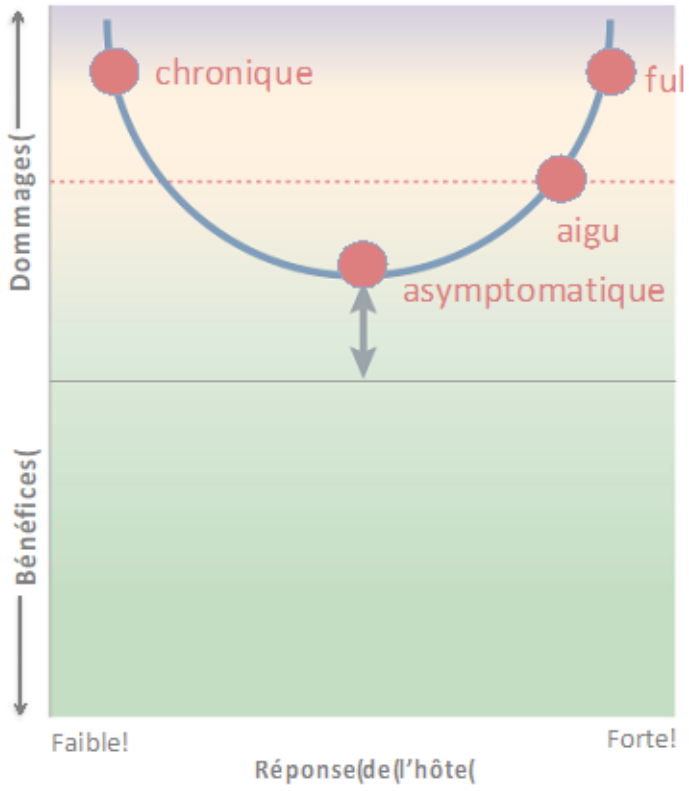
Hépatite E chronique

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

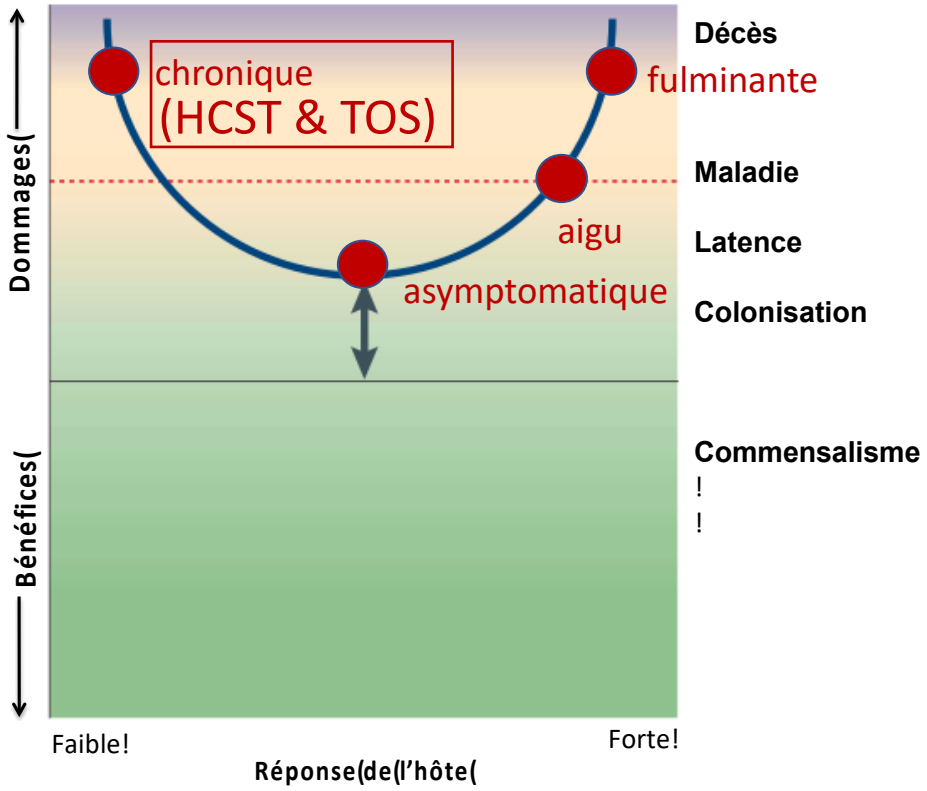
Pischke et al, 2019, Meng et al 2020

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Virus de l'hépatite B



Virus de l'hépatite E



Hépatite E chronique = réponse insuffisante

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

Pischke et al, 2019, Meng et al 2020

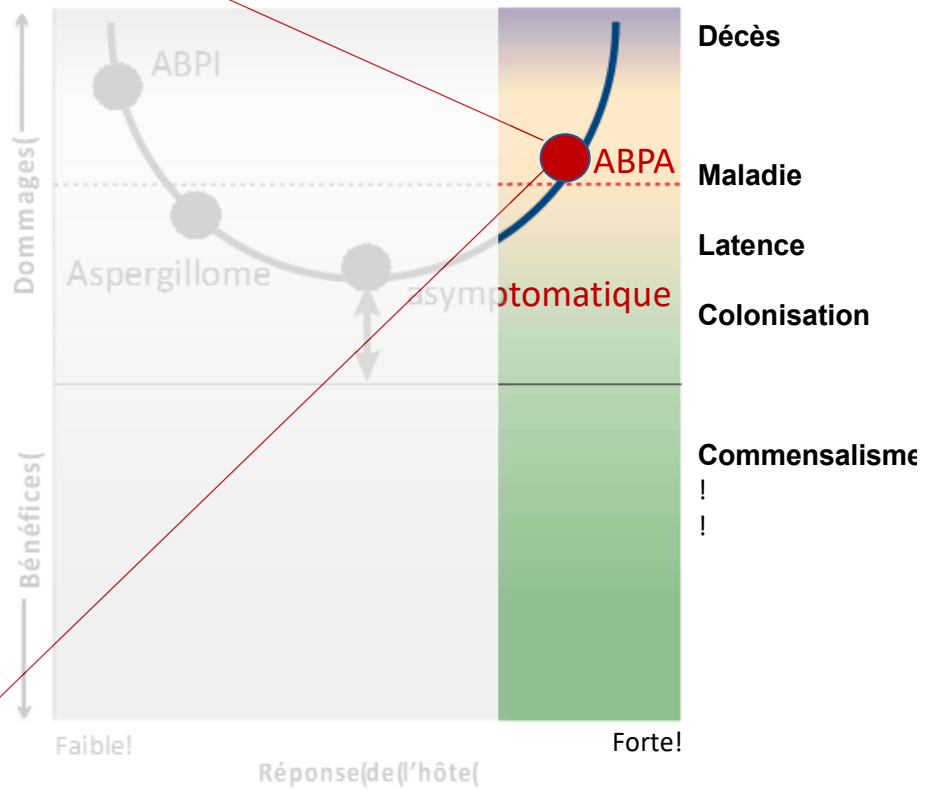
Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Characteristic, genotype	Total population HR (95% CI)	Total population *P*	ΔF508 homozygous group HR (95% CI)	ΔF508 homozygous group *P*
ABPA				
IL-10 −1082 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 ABPA	Number of patients Non-ABPA	P*
IL-4Rα 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-4Rα SN	38/40 (95%)	34/56 (61%)	0.0001

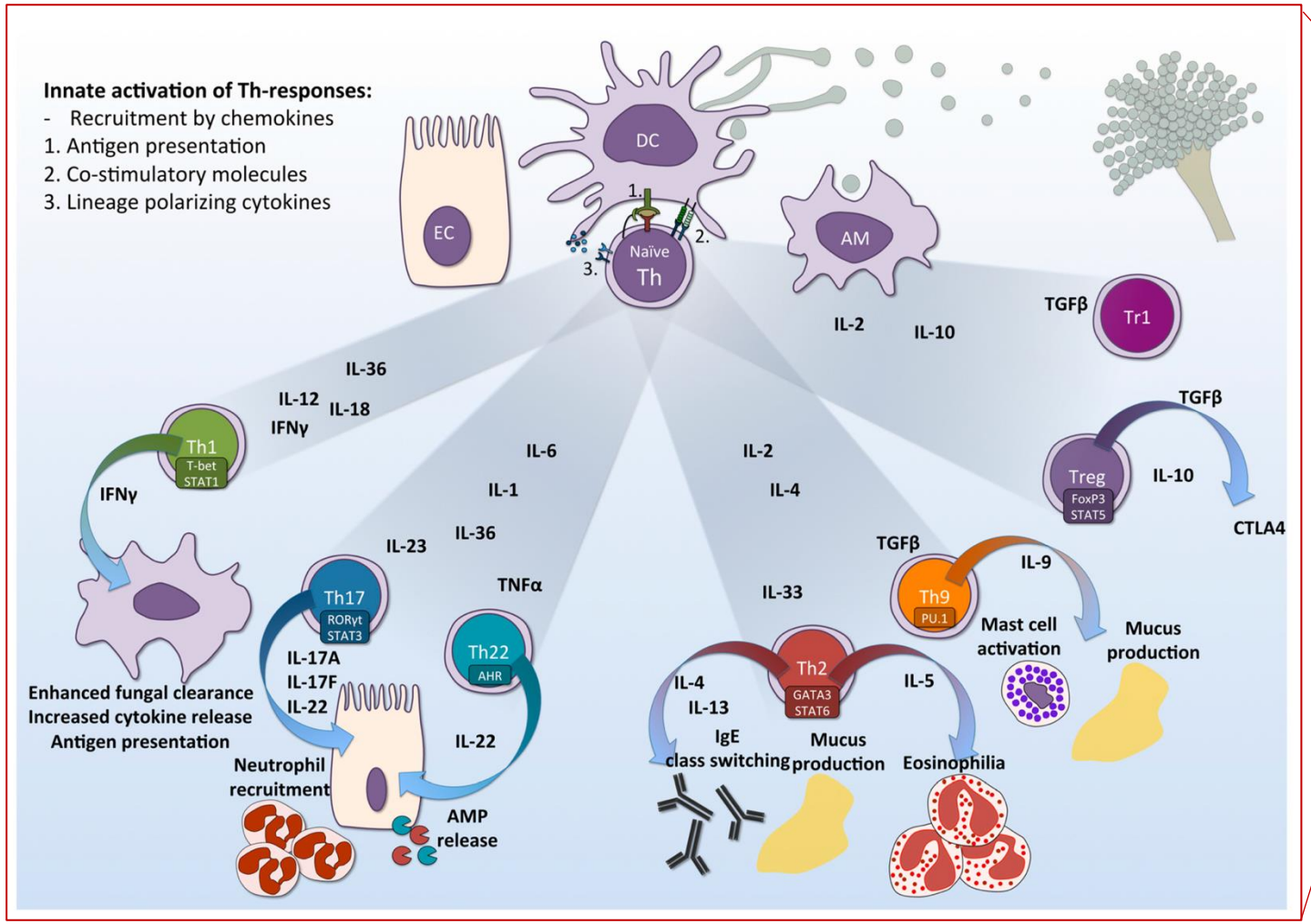
Restriction
HLA-DR2 et DR5

Réponse inadaptée et exagérée
Aspergillus spp. = ABPA

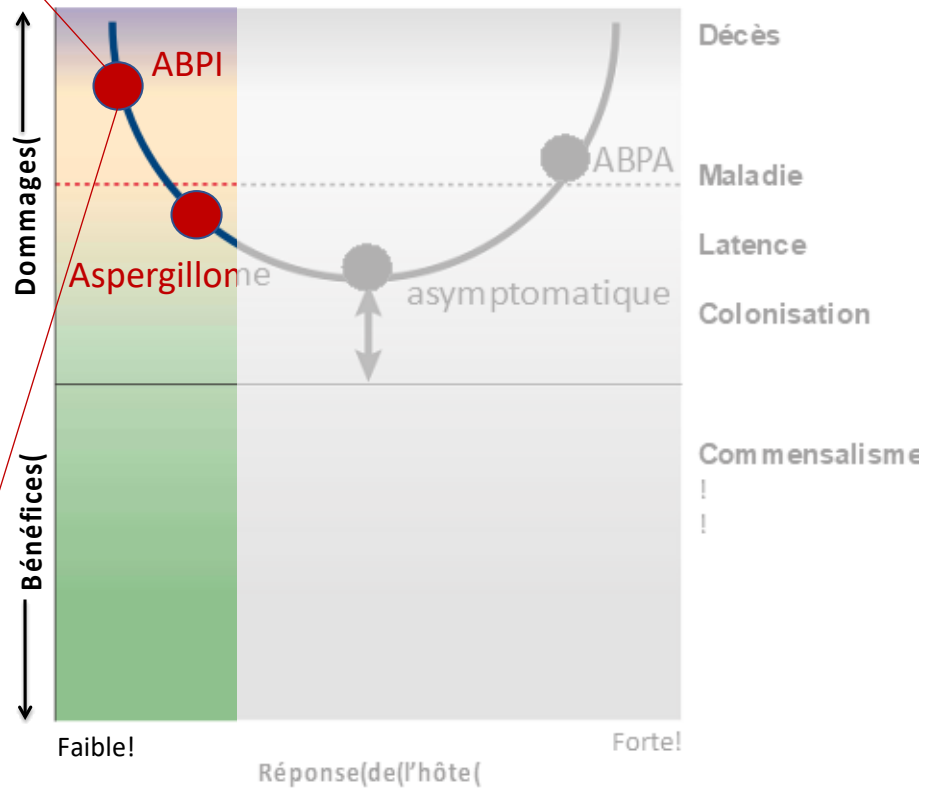


Knutsen et al, 2006, Brouard et al, 2005, Chauhan et al, 1996

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes



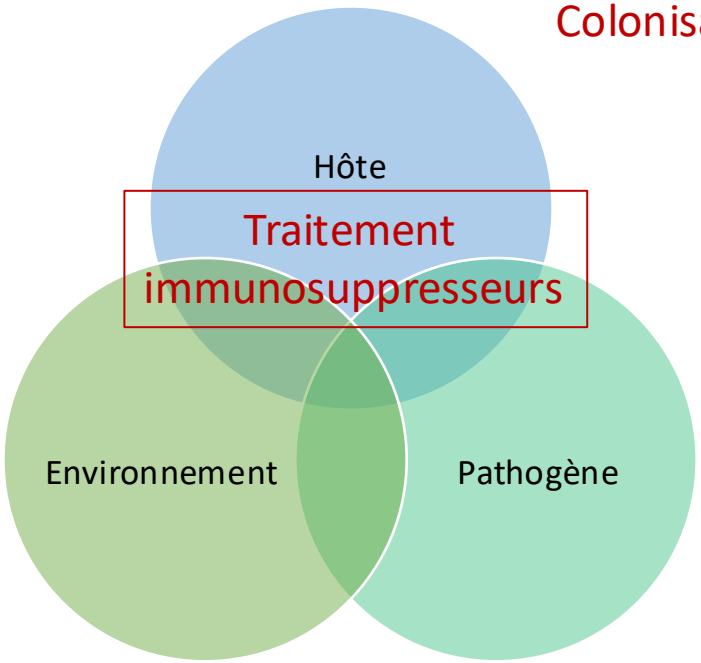
Réponse inadaptée et insuffisante
Aspergillus spp. = ABPI

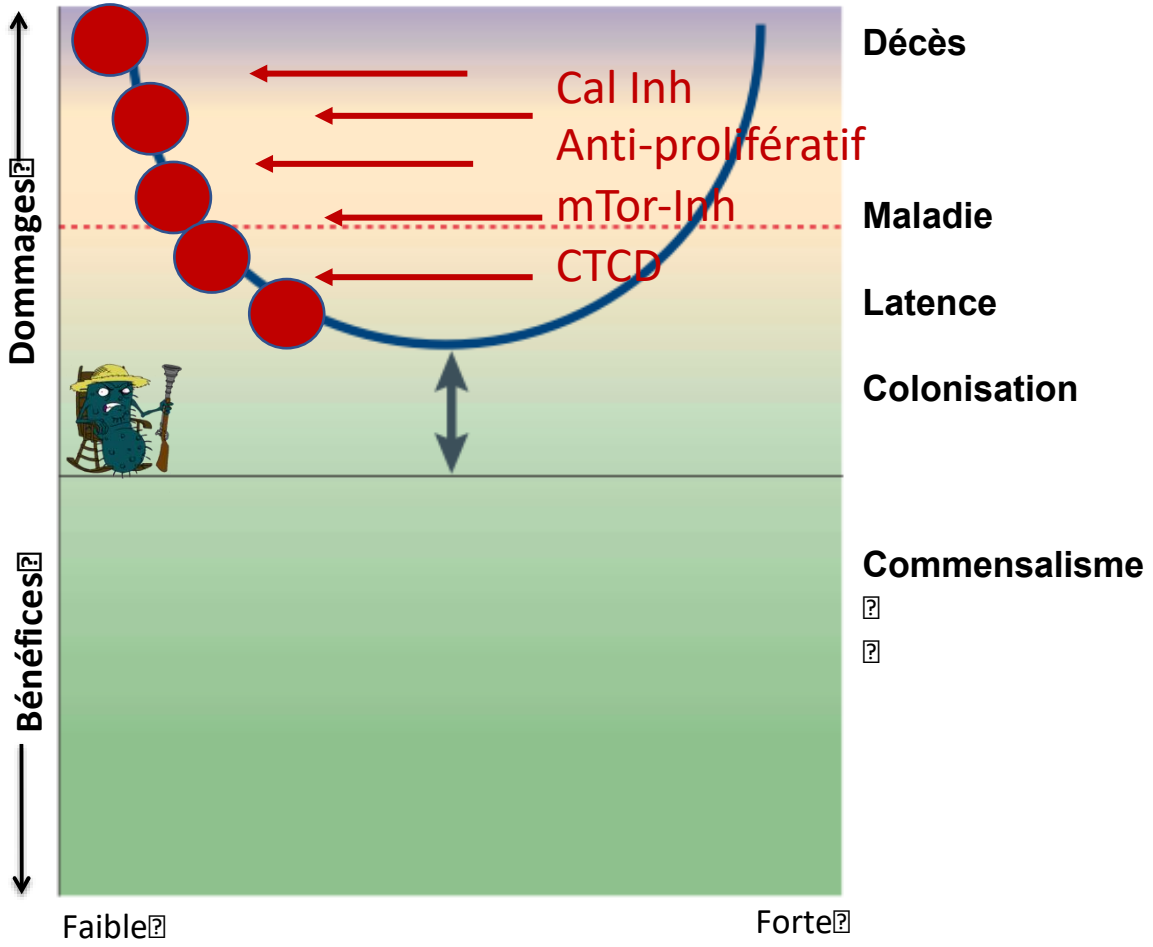


Knutsen et al, 2006, Brouard et al, 2005, Chauhan et al, 1996

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organisms
Exemple du transplanté d'organe solide

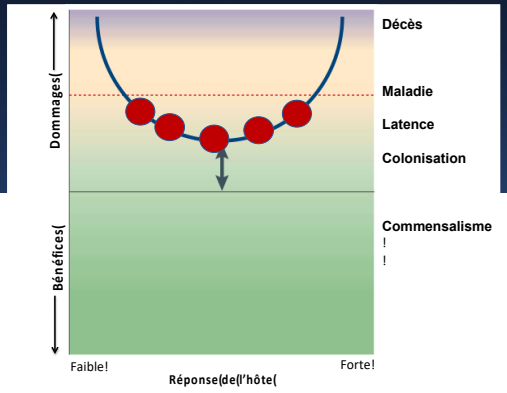
Opportunisme
Récurrence – Latence
Colonisation à infection





Réponse de l'hôte

Introduction : Infections de l'immunodéprimé
Take home messages



Modification de la résultante de L'intéraction Hôte pathogène

Réponse immune 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

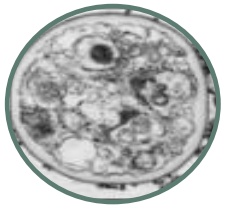
Environnement & Exposition

Phénomène dynamique
À surveiller

Précautions
& Prophylaxie

Univers des champignons

INTRODUCTION



Pneumocsytis

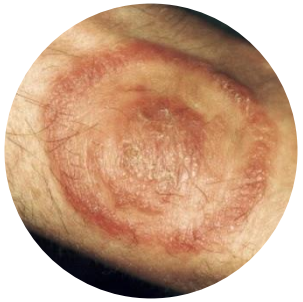
Filamenteux

Levures

Moisissures

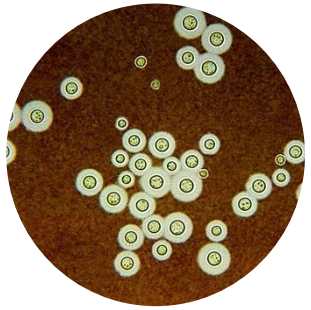
Septé

Non septé



Dermatophytes

Candida spp



Cryptocoque

Aspergillus spp

Mucorales

Suspicion d'IFI :Les situations possibles

immunocompétent **IS post-agressive** **immunodéprimé**

Infections liées aux soins

communautaires

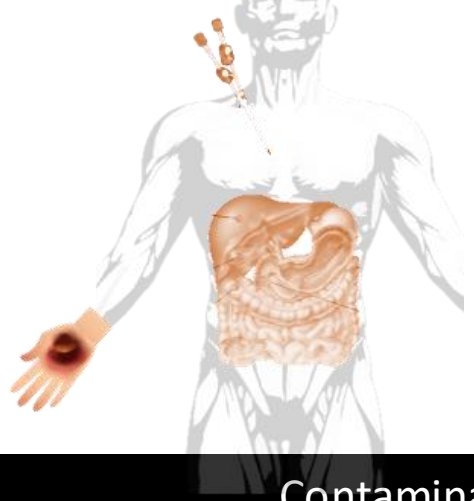
Chirurgie à Haut risque

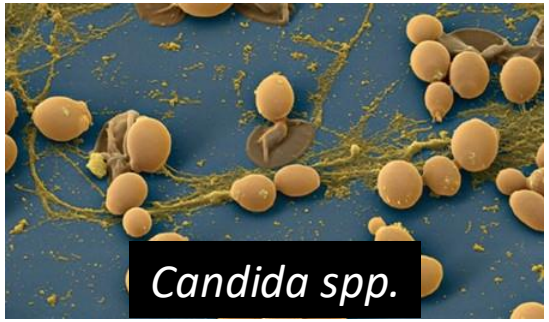
Elévation des marqueurs

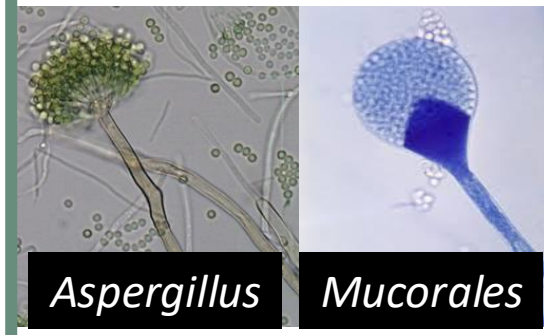
Sepsis sous ATB large spectre

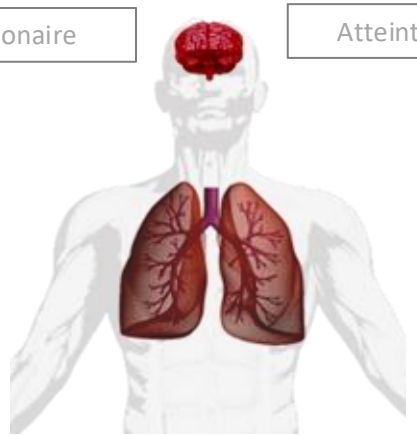
AtteintePulmonaire

Atteinte SNC









Contamination endogène
Levures

Contaminations environnementales
Moisissures

Suspicion d'IFI : Les situations possibles

immunocompétent — **IS post-agressive** — **immunodéprimé**

Infections liées aux soins

communautaires

Chirurgie à Haut risque

Elévation des marqueurs

Fongémie sur ECMO

Sepsis sous ATB large spectre

Atteinte Pulmonaire

Atteinte SNC

Levures

Moisissures

Echinocandines
Azolés
Polyènes

Azolés
Polyènes

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 ++

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).

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**

Singh, N. Antifungal Prophylaxis for Solid Organ Transplant Recipients: Seeking Clarity Amidst Controversy. *Clinical Infectious Diseases* **31**, 545–553 (2000).
Diaporama concue par A. Diarra

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%)

survie

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).

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).

Diaporama modifiée de A. Diarra

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

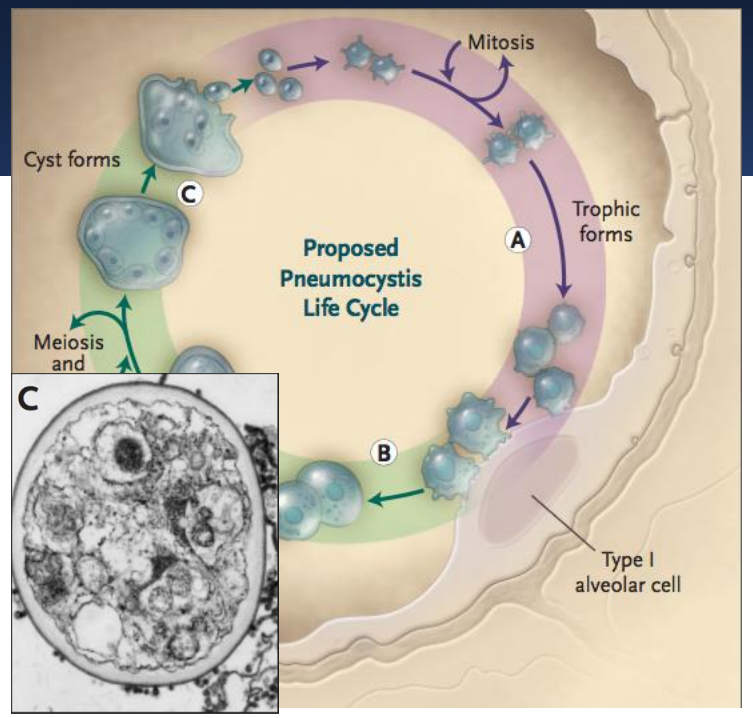
Possible

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

Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 1367–1376 (2020).

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'espèce[3]
- 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

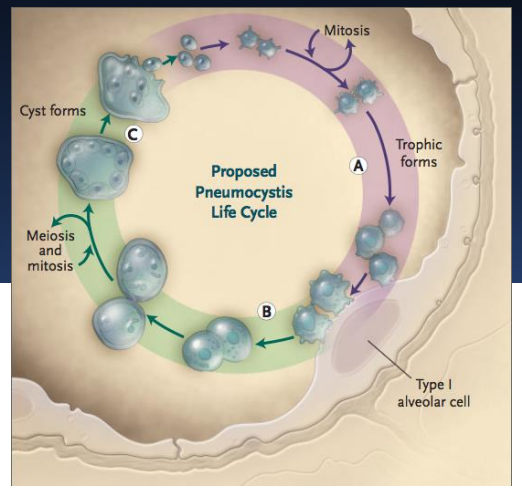
1 Chagas et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909

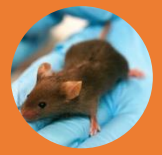
2 Edman et al. Nature 1988

3 Gigliotti et al. Infect Immun 1993

4 Jirovec et al Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg. 1952

Pneumocystose : Transmission





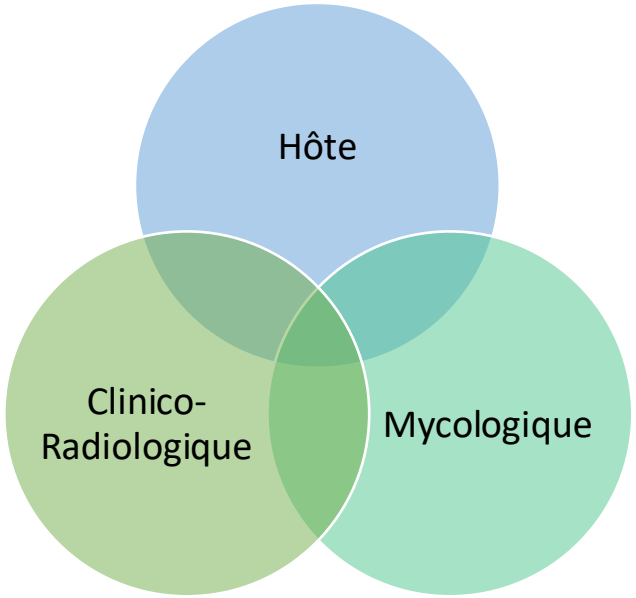
Données animales :
1 jour suffit pour acquérir un portage chez l' immuno-compétent

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%

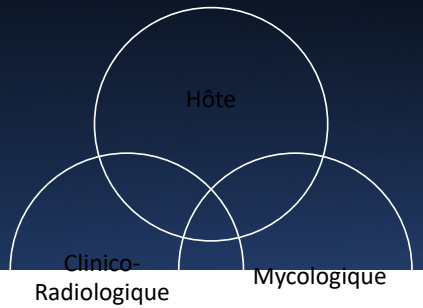
Risque intermédiaire (25-45 cas / 100,000 pat-an): Waldenström, myélome multiple, néoplasie SNC

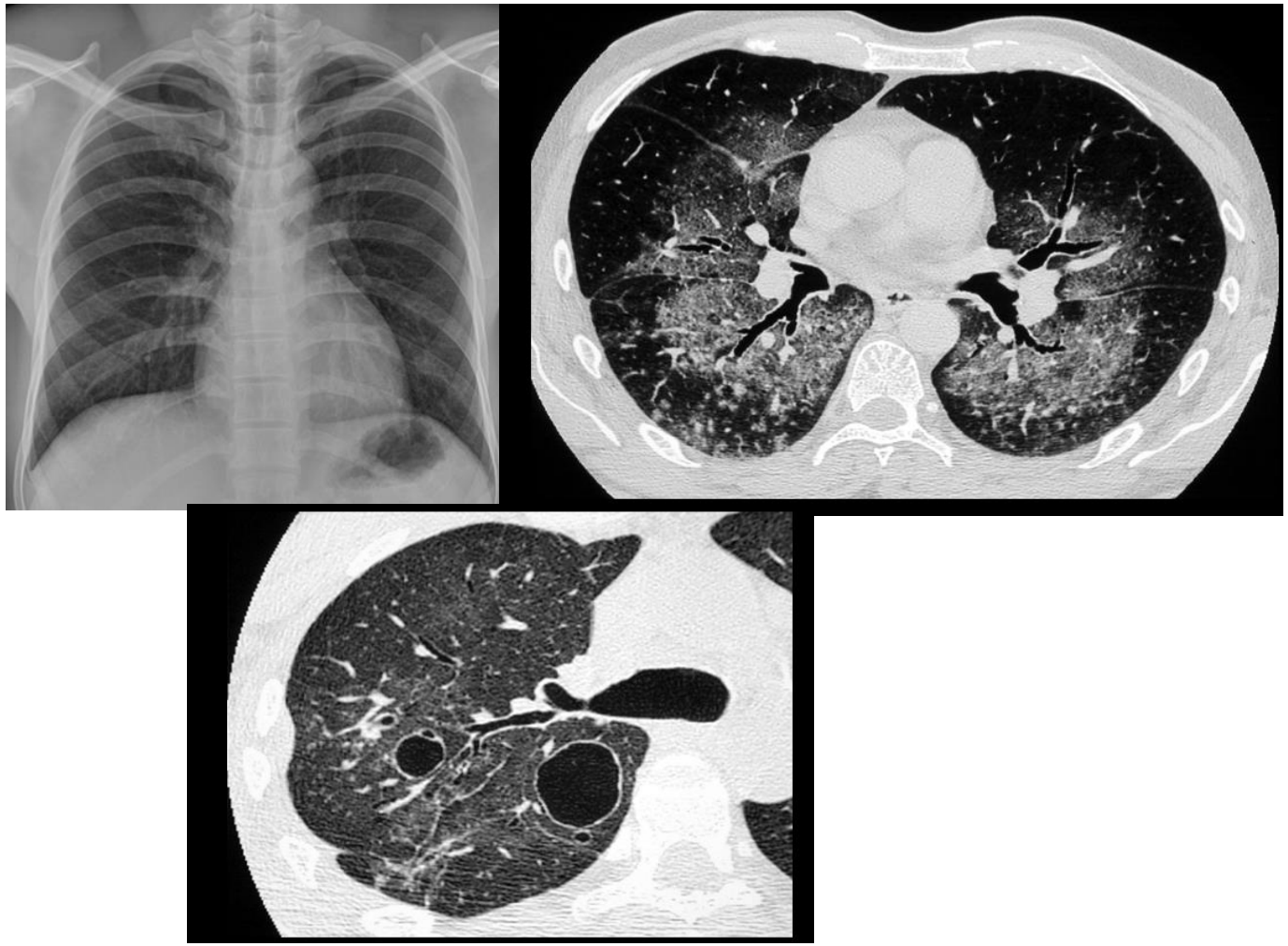
Intérêt Prophylaxie si Incidence > 3%

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

Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 1367–1376 (2020).

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**

Pol J Radiol. 2019 Apr 2019. Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 2: Fungal, mycobacterial, and parasitic. Garg M[1]

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 ?

Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 1367–1376 (2020).

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[1], Hauser PM[2], Lagrou K[3], Melchers WJ[4], Helweg-Larsen J[5], Matos O[6], Cesaro S[7], Maschmeyer G[8], Einsele H[9], Donnelly JP[10], Cordonnier C[11], Maertens J[12], Bretagne S[1]; 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

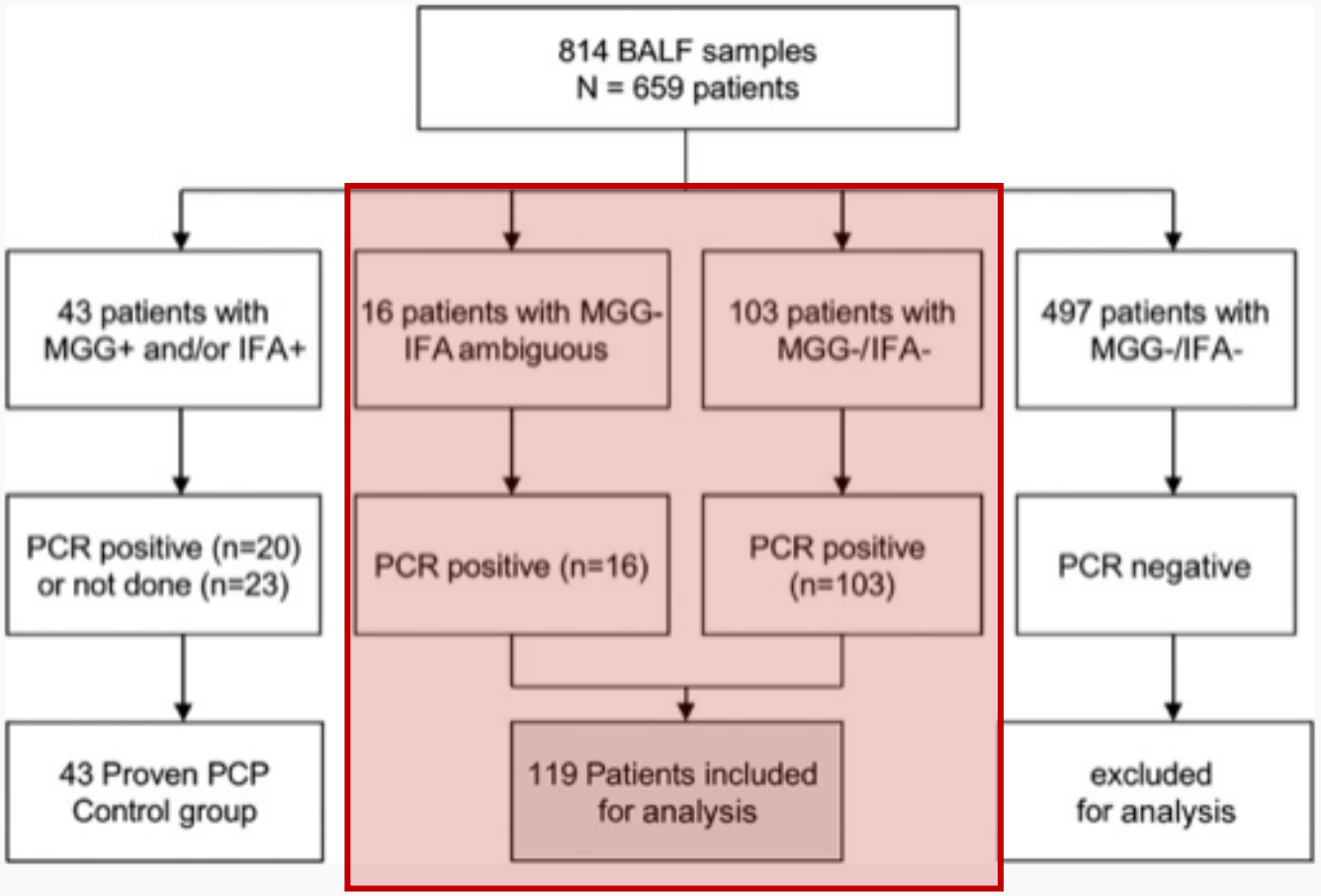
Excellente VPN
seuil à 80pg/mL
(100% chez VIH+ → *Sax et al 2011,*
Mais 86% chez VIH - → *Boer et al 2011*)

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.

Robert-Gangneux et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. J Clin Microbiol. 2014

PCR + isolée

- 1/3 microscopies – & PCR + développent une PCP

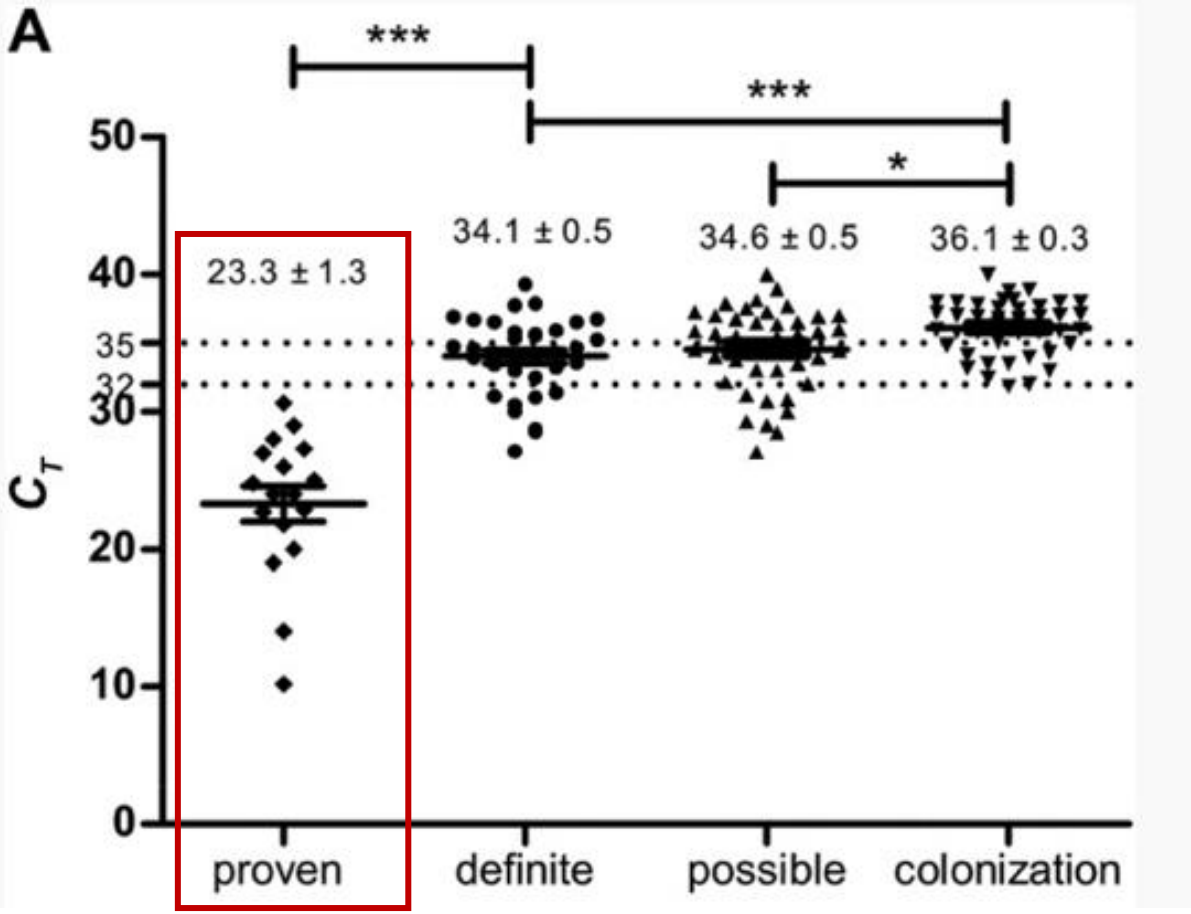
- Parmi 119 PCR⁺ ,
  PCP retenue : 35 cas (29%)
  Colonisation : 43 cas (36%)

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 (n = 43) (n [%])[b]	PCR⁺ group (n = 119)				P value[c]
		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[d]	9 (21)	5 (14)	15 (37)	16 (37)	36 (30)	0.321 (NS)
Solid cancer	7 (16)	8 (23)	14 (34)	2[e] (5)	24 (20)	0.657 (NS)
Transplantation	2 (5)	5 (14)	3 (7)	4[f] (9)	12 (10)	0.357 (NS)
Other	1 (2)	0	0	8[g] (19)	8 (7)	0.451 (NS)

Robert-Gangneux et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. J Clin Microbiol. 2014

PCR + isolée



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

Robert-Gangneux et al. Diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. J Clin Microbiol. 2014

Traitement de la pneumocystose
Synthèse générale

- Curatif = 14 jours
- Cotrimoxazole forte à dose anti-parasitaire 10 mg/Kg = 15 mg/Kg
  1. 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
     - Casponfongine seule 70/50 mg
     - Caspofongine + Clindamycine

Maschmeyer et al, 2016

  2. 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

[Chest Infections Original Research] CHEST

Low-Dose vs Conventional-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole Treatment for Pneumocystis Pneumonia in Patients Not Infected With HIV

A Multicenter, Retrospective Observational Cohort Study

Check for updates

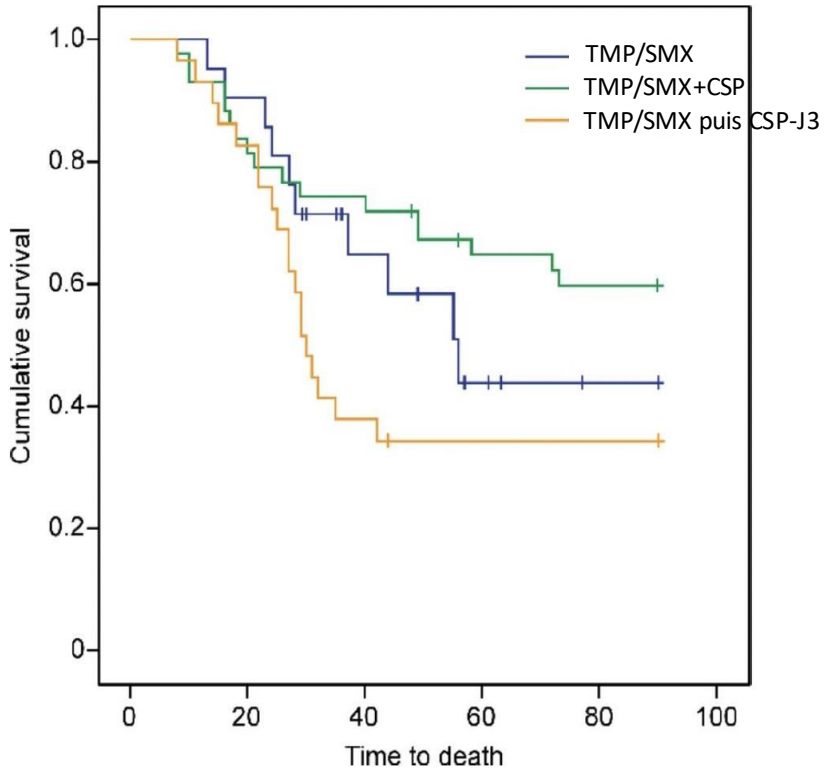
Tatsuya Nagai, MD; Hiroki Matsui, MPH; Haruka Fujioka, MD; Yuya Homma, MD; Ayumu Otsuki, MD; Hiroyuki Ito, MD, PhD; Shinichiro Ohmura, MD, PhD; Toshiaki Miyamoto, MD; Daisuke Shichi, MD; Watari Tomohisa, BHS; Yoshihito Otsuka, PhD; and Kei Nakashima, MD, PhD

- Rétrospective
- Multicentrique
- 8mg/Kg (55) vs 17 mg/Kg (81)
- Survie = idem
- Réduction effets indésirables

Singh, N. Antifungal Prophylaxis for Solid Organ Transplant Recipients: Seeking Clarity Amidst Controversy. *Clinical Infectious Diseases* **31**, 545–553 (2000).
Diaporama concue par A. Diarra

Traitement de la pneumocystose
Bithérapie Caspofongine ?

Retrospective, n=104, HIV-



Qi et al, BMC infectious disease, 2023

Not yet recruiting

CaspoNEB: Efficacy and Safety of Caspofungin Aerosols for the Curative Treatment of Pneumocystis Pneumonia (CaspoNEB)

ClinicalTrials.gov ID NCT06892951

Sponsor University Hospital, Tours

Information provided by University Hospital, Tours (Responsible Party)

Last Update Posted 2025-03-25

Recruiting

Rezafungin for Treatment of Pneumocystis Pneumonia in HIV Adults

ClinicalTrials.gov ID NCT05835479

Sponsor Mundipharma Research Limited

Information provided by Mundipharma Research Limited (Responsible Party)

Last Update Posted 2025-04-03

Traitement de la pneumocystose
Corticothérapie ?

1. **NCT07152613 :** Corticotherapie chez les PCP adultes non VIH
2. **NCT02603575 :** SOT + Corticothérapie + Caspo chez PCP adultes non VIH

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Transplantation

journal homepage: www.amjtransplant.org

Original Article

Adjunctive glucocorticoid therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients: A multicenter cohort, 2015-2020

Table 7
Study outcomes: propensity score-adjusted analysis.

Study outcomes	AGT, aOR (95% CI)	Early AGT within 72 h of admission aOR (95% CI)
Death	0.80 (0.30-2.17)	0.79 (0.28-2.17)
ICU admission	0.49 (0.21-1.12)	0.54 (0.23-1.25)
Composite outcome	0.97 (0.71-1.31)	0.61 (0.27-1.39)

AGT, adjunctive glucocorticoid therapy; aOR, adjusted odds ratio; ICU, intensive care unit.

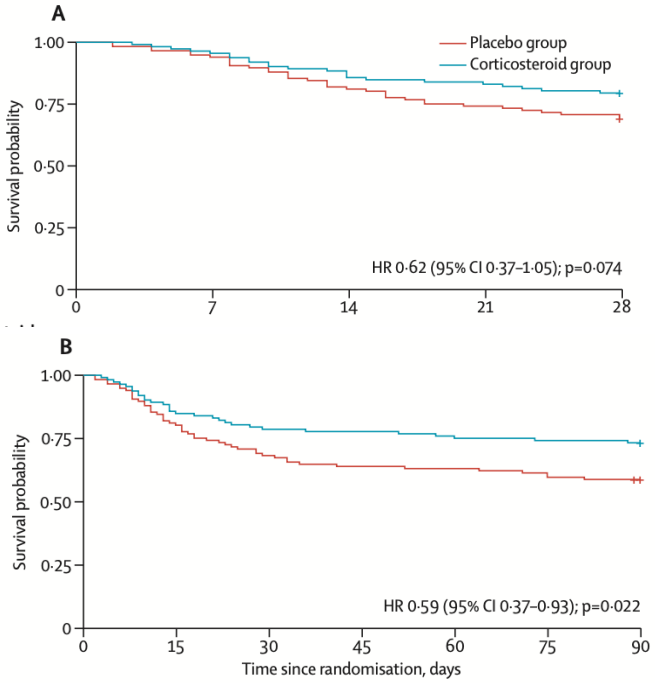
Etude multicentrique – Rétrospective - 122 patients
Canada USA Europe Australie - 50% Rein 25% foie

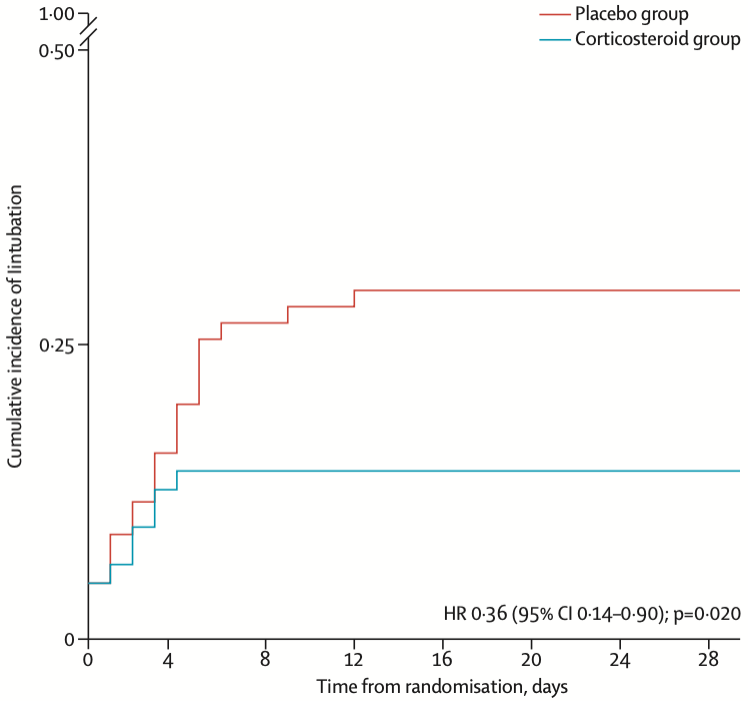
Les patients ont reçu à 90% du Cotrimoxazole et corticothérapie (0,5 à 1 mg/Kg/J) à avec durée médiane de 21 jours

Adjunctive corticosteroids in non-AIDS patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial

Lancet, 2025

Non VIH
67 patients chaque groupe
PCP traitéz < 7 jours
Entrée en Réanimation
J1-J5 – 60 mg puis J5-J10 30 mg
Puis décroissance J21





Pas réduction mortalité à J28. Réduction à J90. Moindre recours intubation
→ Données intégrées reco SRLF 2026 : Corticoides pour patients de réanimation

Pneumocystose pulmonaire par analogie au VIH

- **VIH:**
  - Intérêt prophylaxie si incidence > 3%[1]
  - Réduction de la mortalité de 90%[1]
  - Prophylaxie primaire (CD4 < 200/mm^3)

- **Transplantation rénale:**
  - Incidence avant prophylaxie primaire 5 à 15%[2]
  - Risque 6 premiers mois, corticothérapie[3]
  - 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 empirique[2]
- 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 tardive[4] ?

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 (≥ 48 years)			
Retransplantation			
MDRD (< 45 ml/min/1.73m2)			
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/mm^3	+1
Total	**≤3 : Pas de prophylaxie** **≥4 : Prophylaxie**

Faure E, Lionet A, Kipnis E, Noël C, Hazzan M. Risk factors for Pneumocystis pneumonia after the first 6 months following renal transplantation. Transpl Infect Dis. 2017 Oct;19(5). doi: 10.1111/tid.12735. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28608641.

Take Home Messages : Pneumocystose

Diagnostic
Difficile

PCR positive
30% infection
Valeur Ct

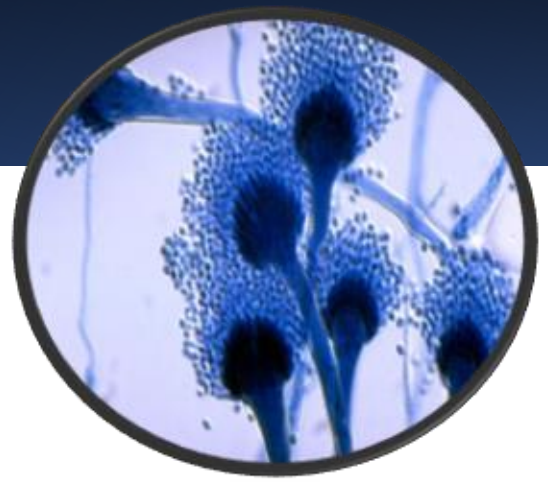
VPN B,3D glucan
HCST
?TOS?

Cotrimoxazole +++
Cotrimoxazole + Caspo ?

Formes tardives ++
Marqueur ImmunoSupp
= recherche CMV
systématique

Corticothérapie en
Réanimation : OUI
SRLF 2026

Aspergillose à *Aspergillus spp*. : épidémiologie

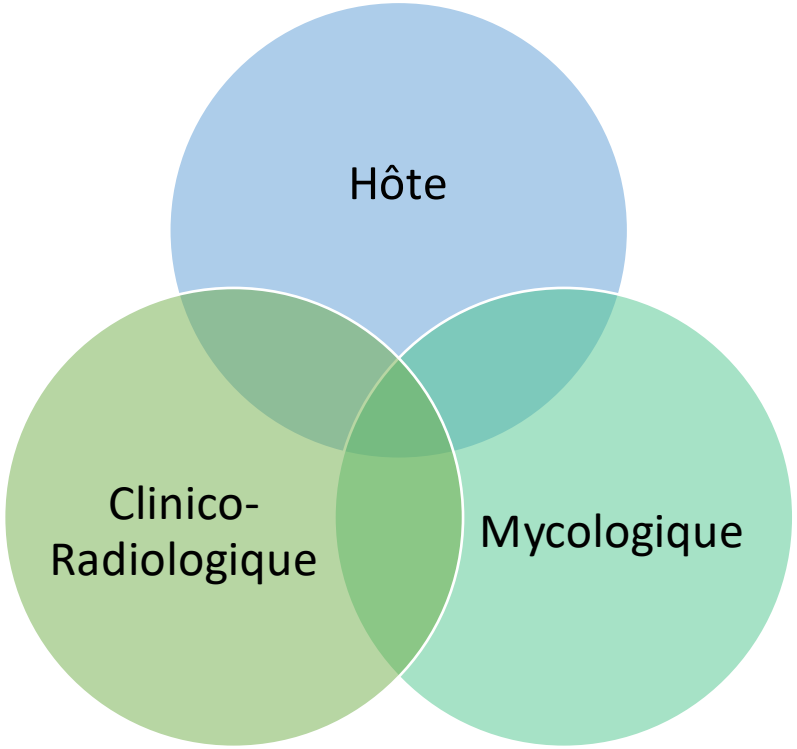


Chez Transplanté organe solide :

- 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

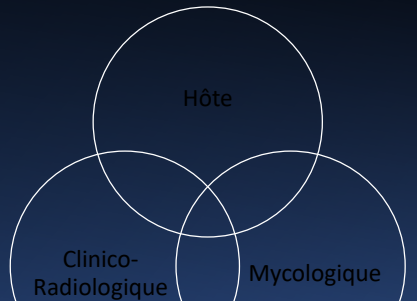
- Neutropénie prolongée
- Hémopathie maligne
- Allogreffe CS
- Transplantation organe solide
- CTC
- T déplétant
- Déficience STAT3/CARD9, SCID, Gain de fonction STAT1
- **Agent anti-B type inhibiteur de Bruton TK (Ibrutinib)**
- **GVH aigue grade III ou IV**

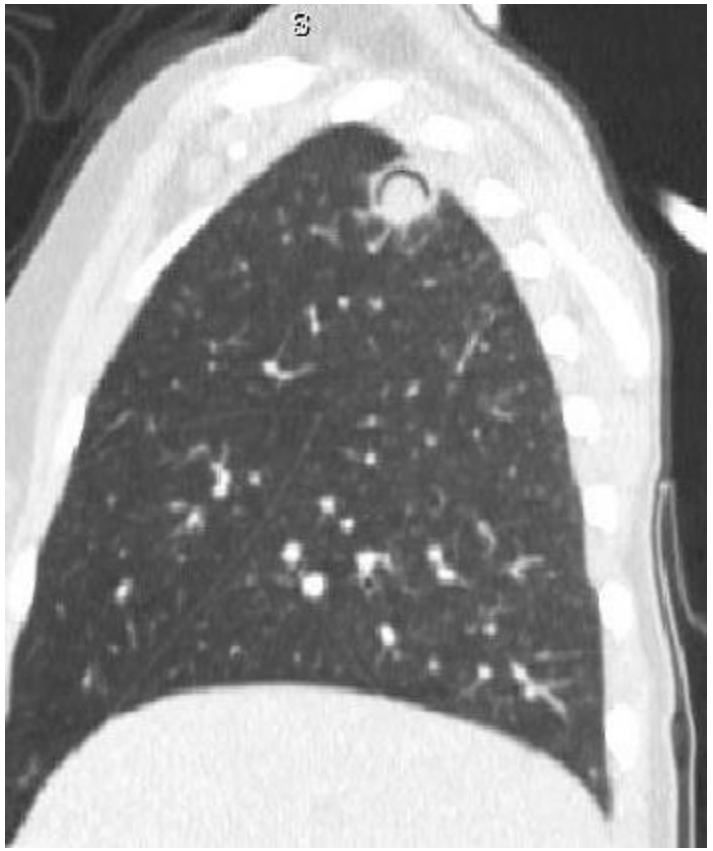
Preuve mycologique

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

Donnelly, J. P. *et al.* Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases* **71**, 1367–1376 (2020).

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**

Greene, R. E. *et al.* Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. *Clinical Infectious Diseases* **44**, 373–379 (2007).

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

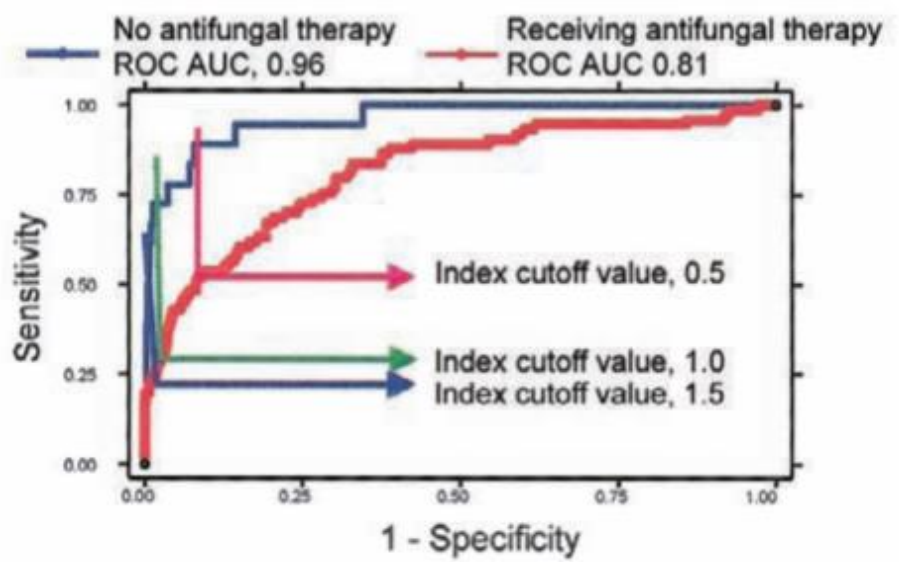
Galactomannanne sang, LBA, LCR

- 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**

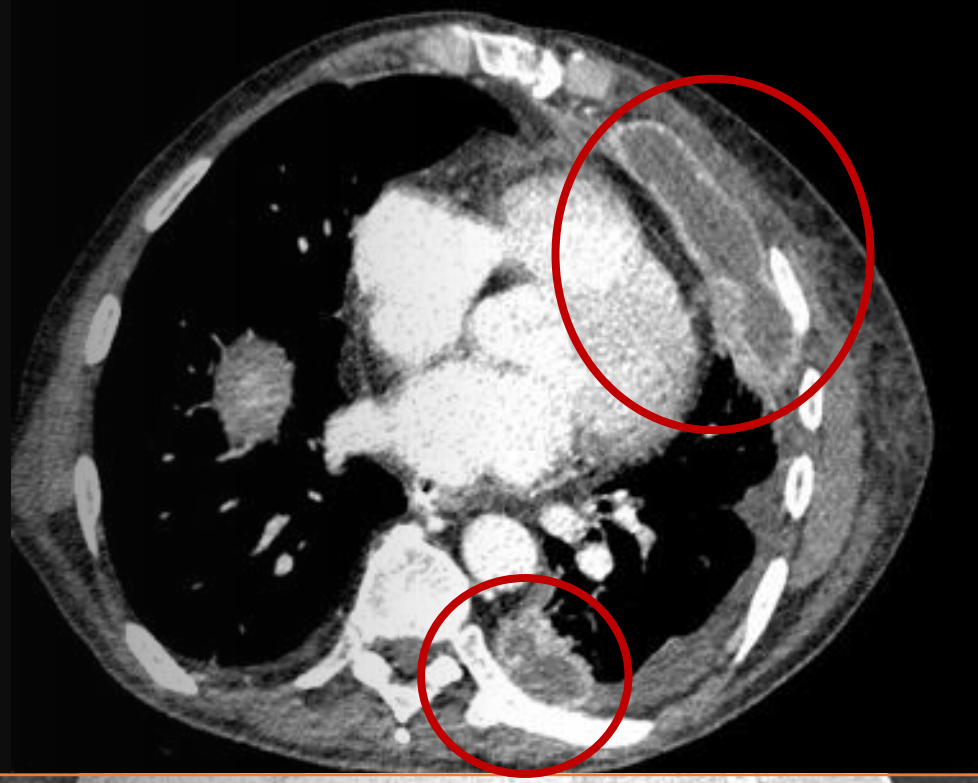


1. Marr, K. A., Laverdiere, M., Gugel, A. & Leisenring, W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of theAspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases* **40**, 1762–1769 (2005).
2. Pfeiffer, C. D., Fine, J. P. & Safdar, N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* **42**, 1417–1727 (2006

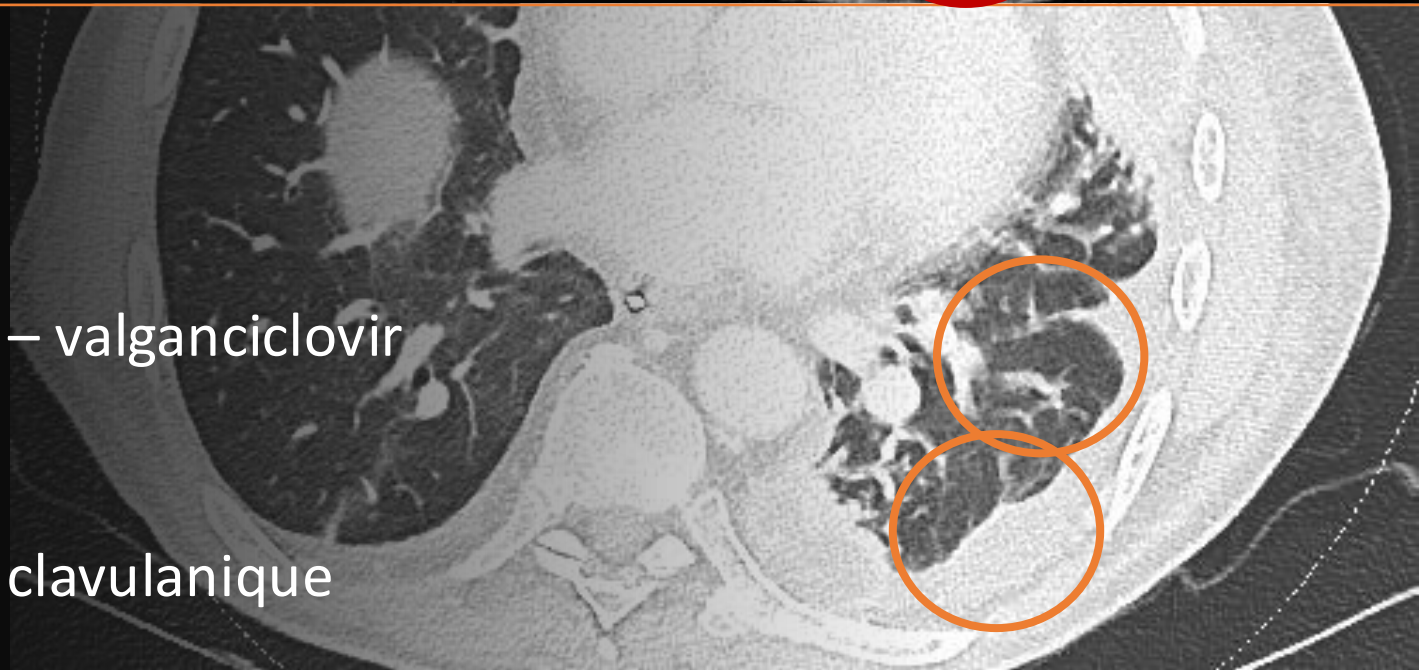
Prise en charge des infections à filamenteux : Les 7 commandements

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 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

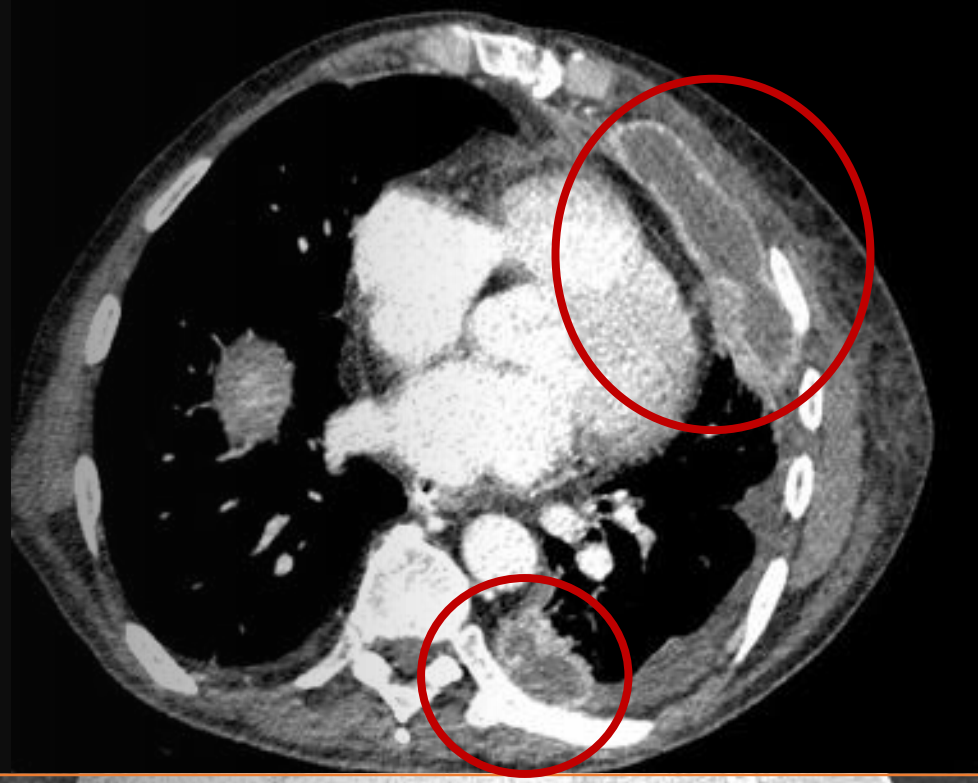
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



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



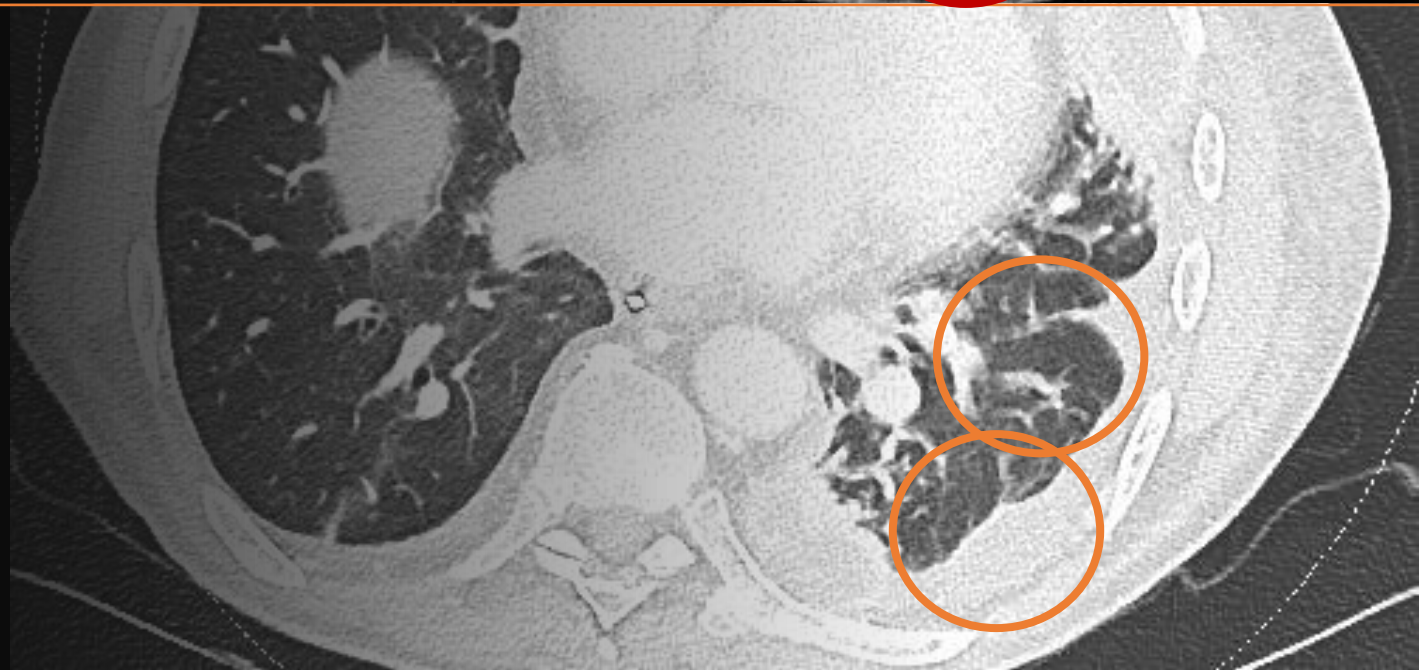
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



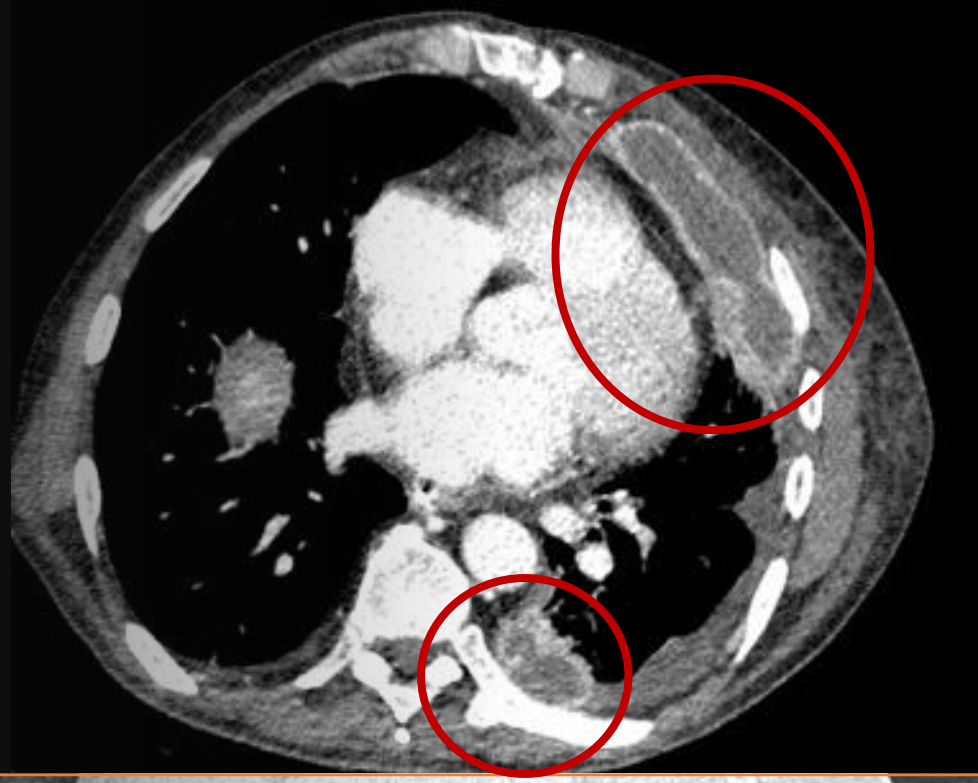
Bactérienne ?

Parasitaire ?

Fongique ?



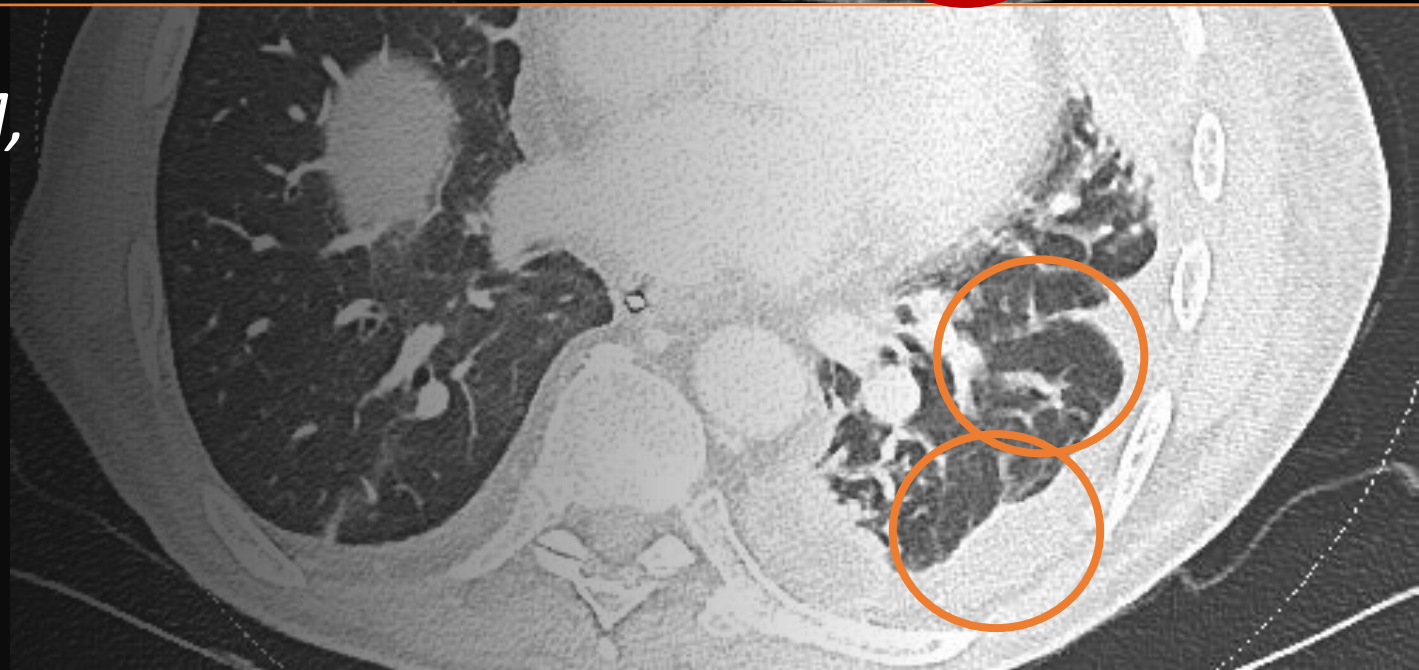
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



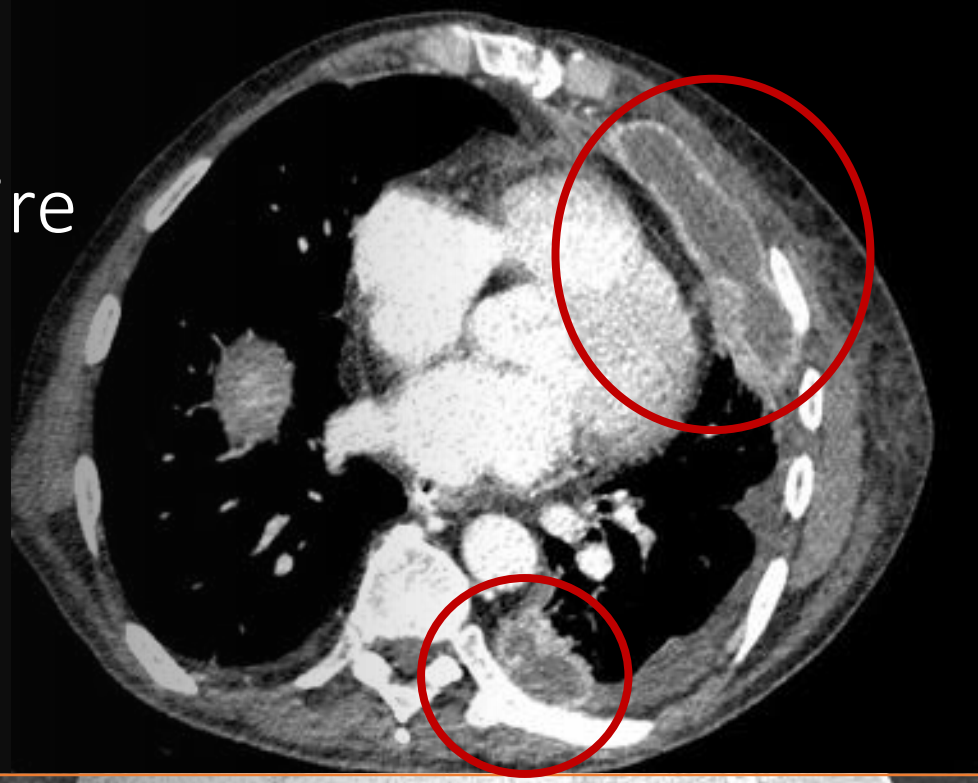
Bactérienne : *P. aeruginosa, SARM, Actinomycose, Nocardia*

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

Fongique : Aspergillus



Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



MYCOLOGIE CONVENTIONNELLE

Nature du prélèvement — **Abcès sous pleuraux gauches**

Examen direct : Très nombreux filaments mycéliens (

Culture/Identification : ***Aspergillus fumigatus*** : 1 colonie

Nature du prélèvement — **Lavage Broncho alvéolaire**

Examen direct : Présence de filaments mycéliens

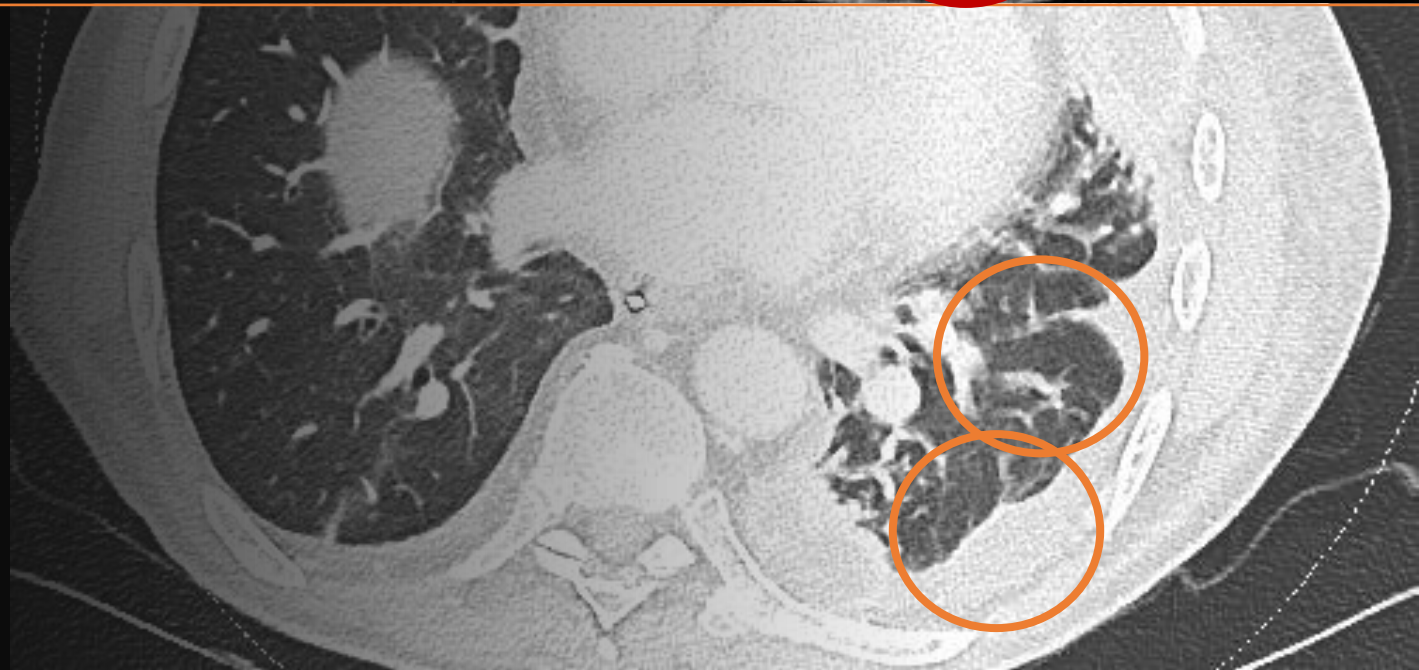
Culture/Identification : ***Aspergillus fumigatus*** : 1 colonie

Antifongigramme

1. ***Aspergillus fumigatus***

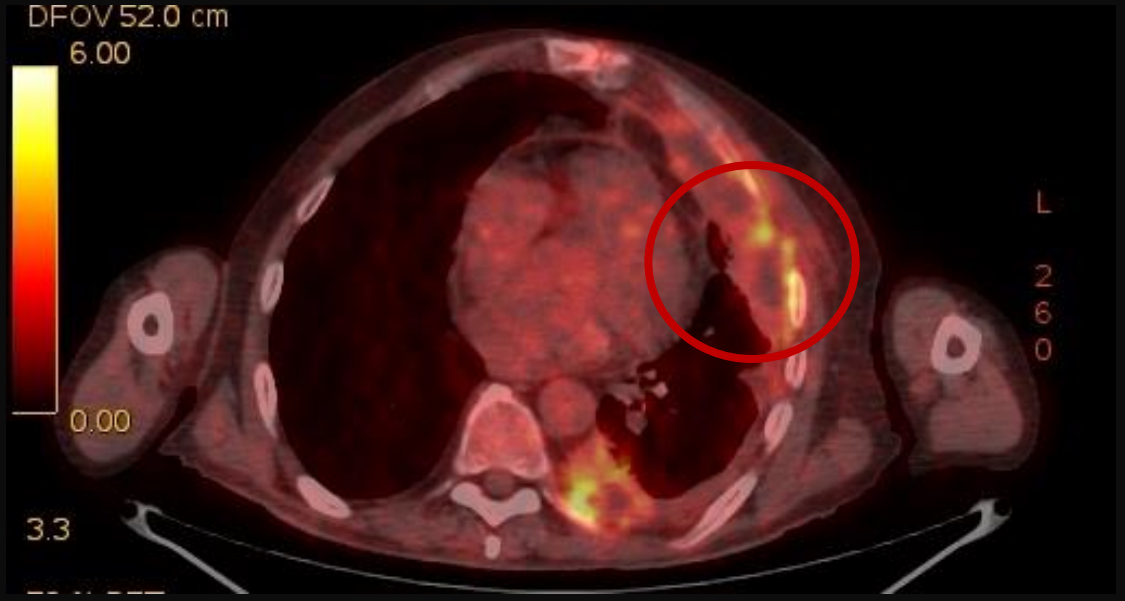
Etest (Biomérieux)

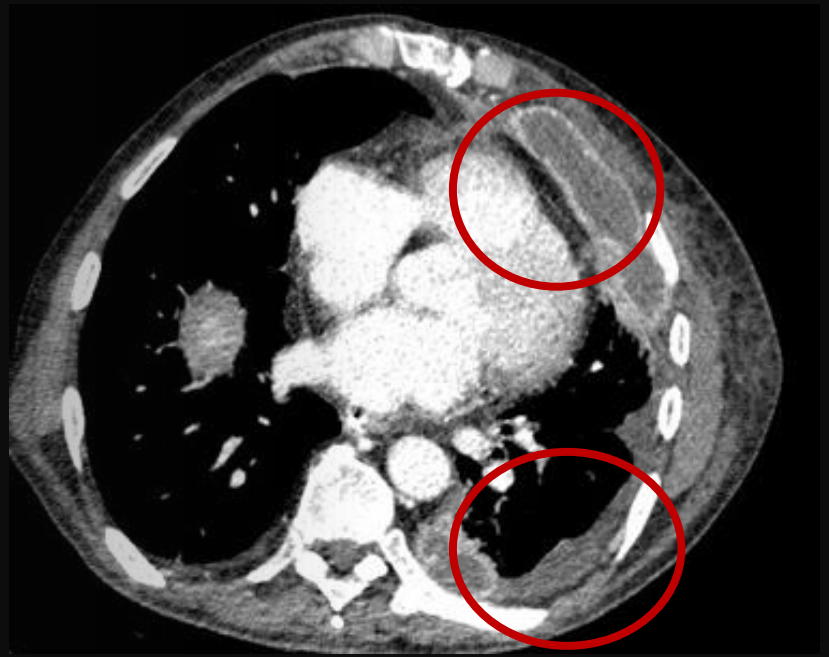
	Résultat	CMI en mg/L
Azolés		
Voriconazole	Sensible	0.125
Posaconazole	Sensible	0.125
Itraconazole	Sensible	0.75
Isavuconazole	Sensible	0.25
Echinocandines		
Caspofongine	Non catégorisable	0.064
Polyènes		
Amphotéricine B	Sensible	0.25



Aspergillose invasive pulmonaire + osseuse de contiguïté + disséminée cutanée

Antifongiques + chirurgie





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

Première ligne et alternative ?

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

*D III, if mould active azole prophylaxis

[1] *Patterson T et al, CID, 2016*

[2] *Tissot F et al, Haematologica, 2017*

[3] *Ullmann A et al, CMI, 2018*

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*

‡ Les combinaisons d'antifongiques n'ont pas d'AMM en France

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		

Aspergillose pulmonaire putative ou invasive du patient non neutropénique

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM

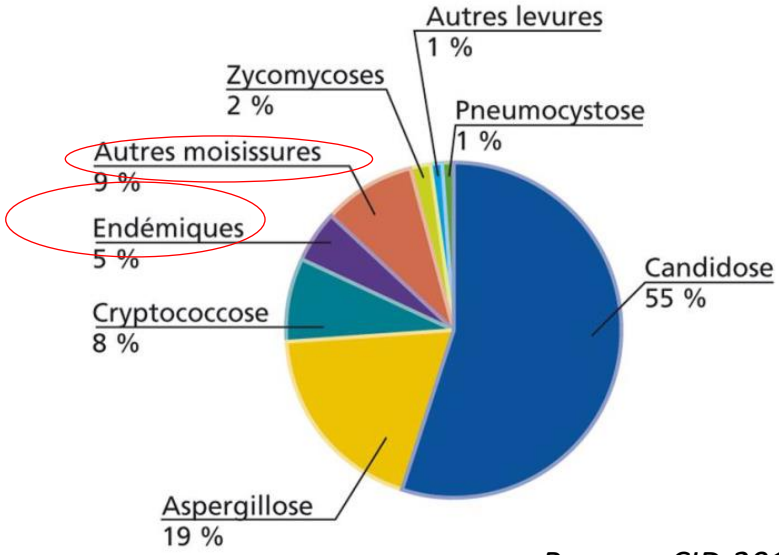
Critères d'infection à Aspergillus du patient non immunodéprimé en réanimation (CAPA, IAPA)

1. Pas d'imagerie spécifique (ce n'est pas le nodule excavé)
2. Pas de biologie moléculaire (patient colonisé)
3. Uniquement sur GM et Culture
4. Pas de terrain immunodéprimé = Pas même présentation = Pas même critères

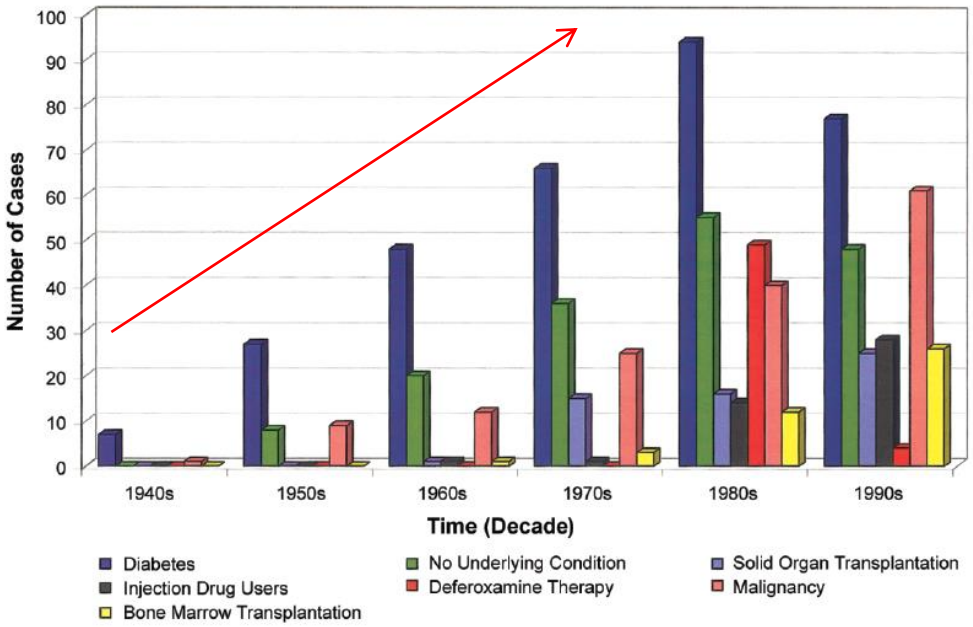
Definitions of probable IPA and probable TBA
Consensus reached after three rounds of remote voting and three rounds of live meeting voting (84% agreement)
Evaluation for defining probable IPA and probable TBA in research studies should be performed only in patients with at least one of the following compatible signs and symptoms (precondition for evaluation)
Compatible signs and symptoms
Fever (38.3 °C or higher) persisting after at least 3 days of appropriate antibiotic therapy (and source control for bacterial infection, if necessary)
Relapse of fever after a period of defervescence of at least 48 h while still on antibiotics and without other apparent cause
Pleuritic chest pain
Pleuritic rub
Dyspnea[a]
Hemoptysis
Worsening respiratory insufficiency in spite of appropriate antibiotic therapy and ventilatory support
Patients with at least one compatible sign or symptom should be evaluated for the presence of at least one of the following ICU host factors for probable IPA and probable TBA
ICU host factors
Influenza
COVID-19
Moderate/severe COPD
Decompensated cirrhosis
Uncontrolled HIV infection with CD4 cell count < 200/mm^3
Solid tumors
In patients with at least one compatible sign or symptom and at least one entry criterion, probable IPA or probable TBA are defined by the presence of at least one clinical criterion and at least one mycological criterion
Clinical criteria
Presence of tracheobronchial ulceration and/or nodule and/or pseudomembrane and/or plaque, and/or eschar on bronchoscopy (for defining probable TBA[b])
Presence of pulmonary infiltrate/s documented by chest CT, or presence of cavitation not attributable to other causes (for defining probable IPA)
Mycological criteria
Positive *Aspergillus* BALF culture
Serum galactomannan > 0.5 ODI[c]
BALF galactomannan ≥ 1.0 ODI[c,d]

Basseti et al, Intensive Care Med (2024)

Filamenteux émergents



Pappas, CID 2010

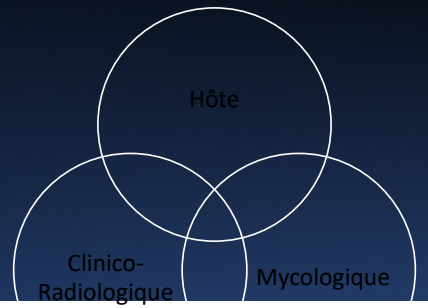


Roden, CID 2005

Espèces cosmopolites, saprophytes

- Pénétration voie inhalée/cutanée
- Tropisme vasculaire
- Croissance dépendante du fer
- Rôle favorisant du diabète

Mucorales : Epidémiologie & Critères d'hôtes



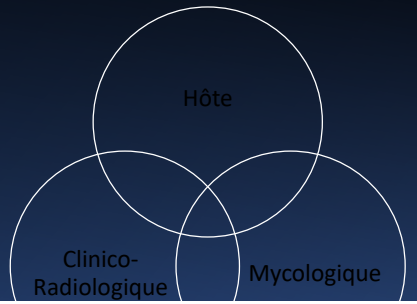
- 0,4 à 1,6% incidence
- Majorité espèces *Rhizopus* et *Mucor* [2]
- Poumons 56% > Rhino-sino-orbital 31% > Peau 13% >Disséminée 9%
- **Mortalité globale 38-48%**
- Facteurs de risque :
  - ✓ insuffisance rénale
  - ✓ traitement par voriconazole et/ou caspofungine.
  - ✓ Sur-risque avec surcharge en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

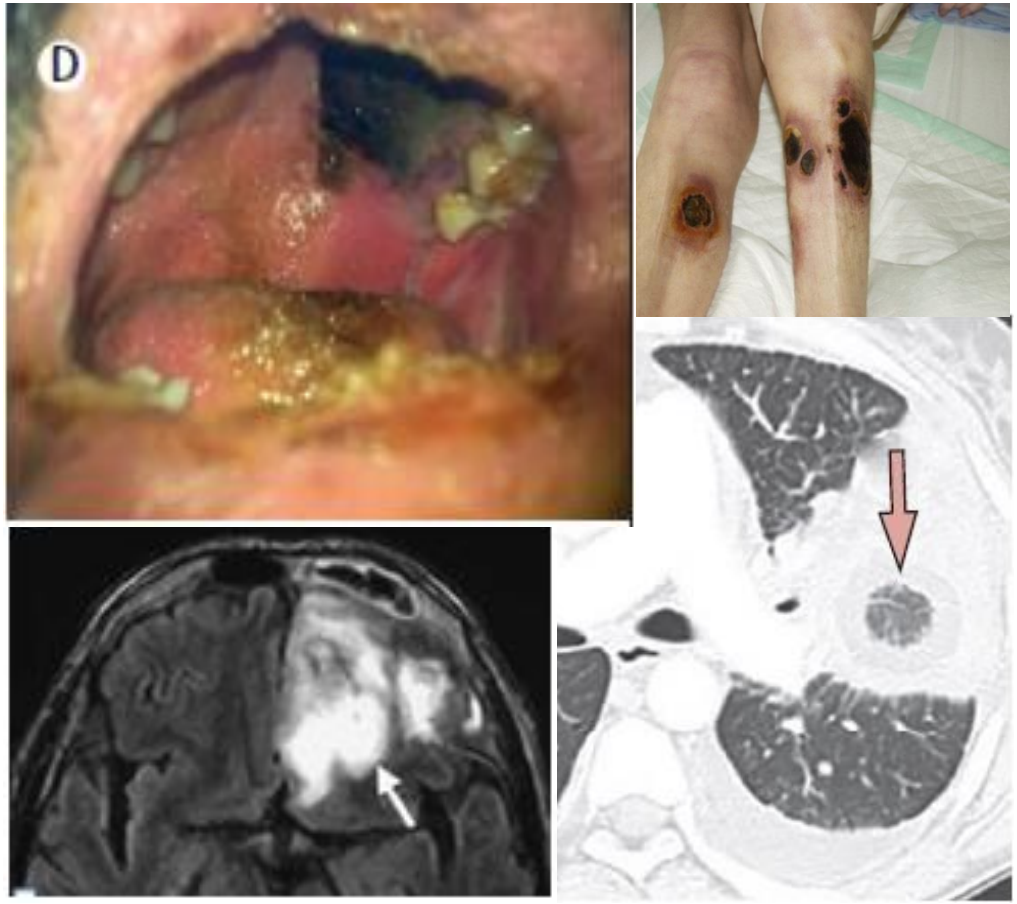
Facteurs d'hôtes

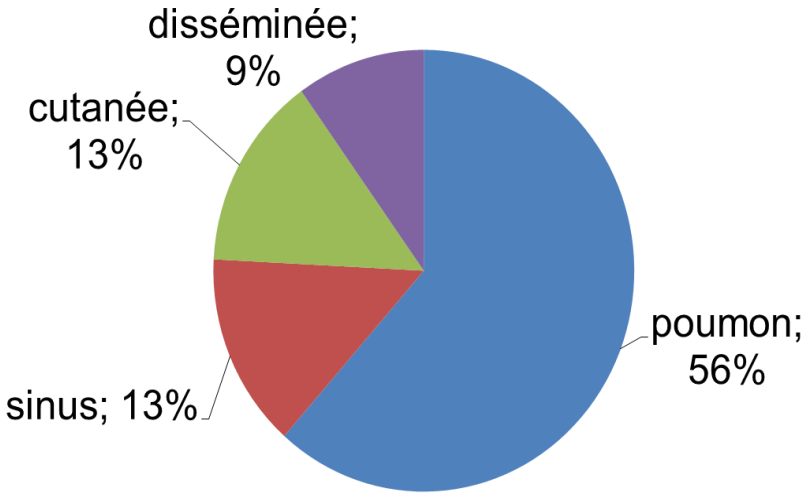
- **Diabète ancien déséquilibré**
- **Soins critiques**
  - Médicaux
  - Chirurgicaux (Abdominal, polytraumatisé)
  - Brûlés
- **Grands immunodéprimés**
  - Hémopathie maligne
  - Allogreffe CS
  - Transplantation organe solide
  - Corticothérapie
  - T déplétant
  - Déficits congénitaux

1.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





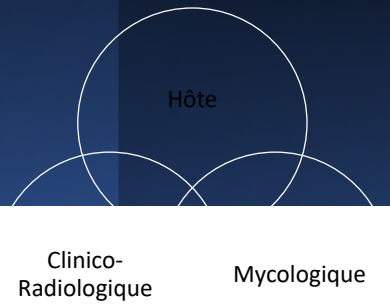


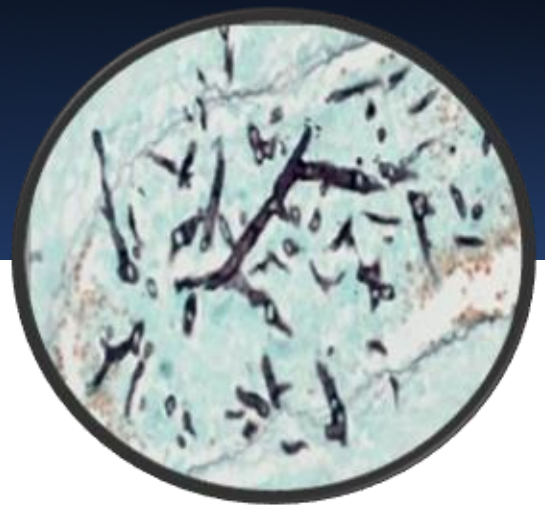
Présentation Clinico-radiologique

Atteinte cérébrale
Sinusienne
Pulmonaire
- **30 % Nodules Reverse halo 67% des patients** [2]
- Cavité 30 %
- Condensation 30%

2.Hammer, M. M., Madan, R. & Hatabu, H. Pulmonary Mucormycosis: Radiologic Features at Presentation and Over Time. *AJR Am J Roentgenol* **210**, 742–747 (2018).

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** [1]
    - *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**

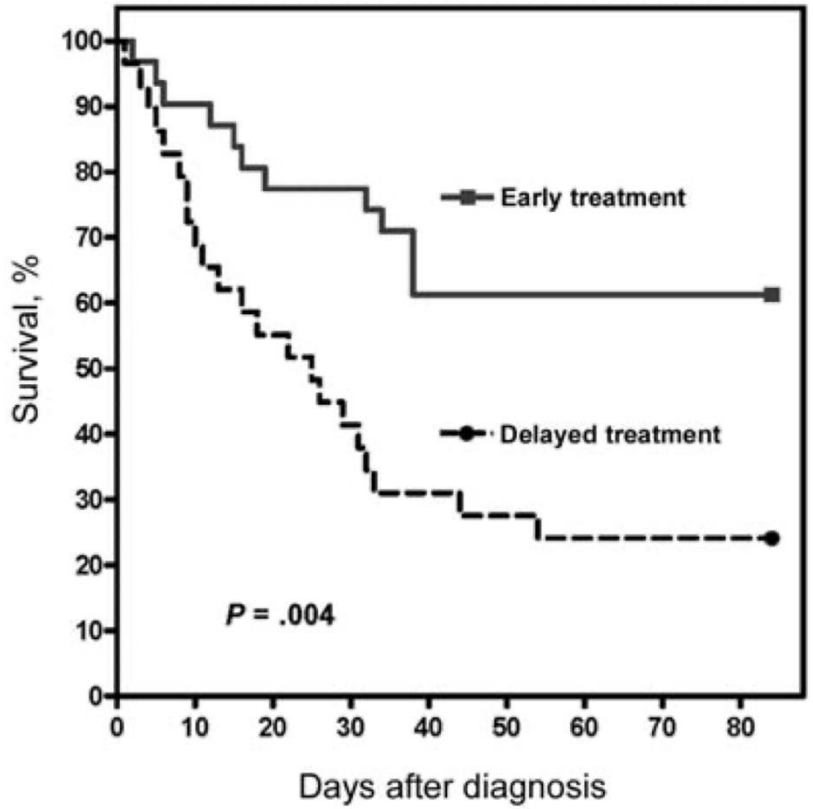
Preuve mycologique

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

PENSER AUX CO-INFECTIONS

1.Millon, L., Scherer, E., Rocchi, S. & Bellanger, A.-P. Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. *JoF* **5**, 24 (2019).

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 ?

Georgios Chamilos, Russell E. Lewis, Dimitrios P. Kontoyiannis, Delaying Amphotericin B–Based Frontline Therapy Significantly Increases Mortality among Patients with Hematologic Malignancy Who Have Zygomycosis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 47, Issue 4, 15 August 2008, Pages 503–509, https://doi.org/10.1086/590004

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

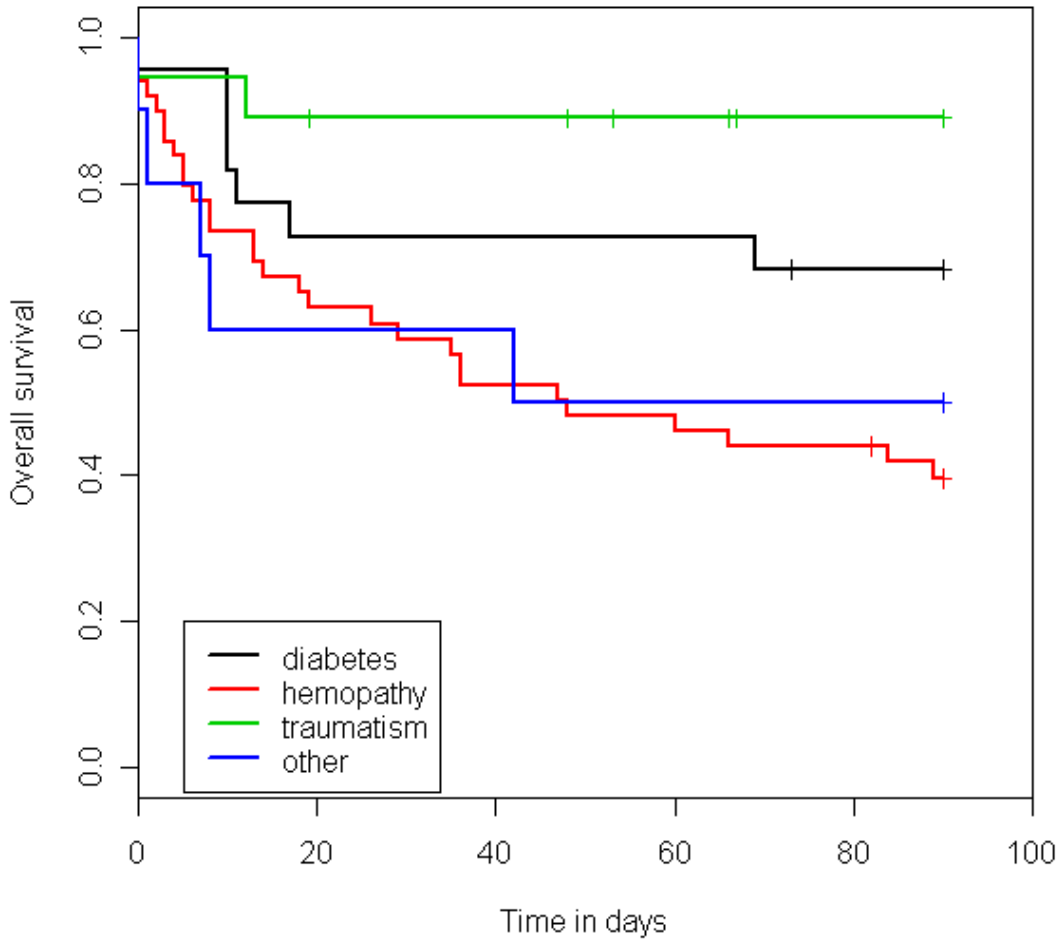
  ED + culture + histologie parfois difficile

  PCR Mucorales dans le sang ++ précoce

  PCR Mucorales foyer infectieux

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

- Pronostic : C'est un contre la montre



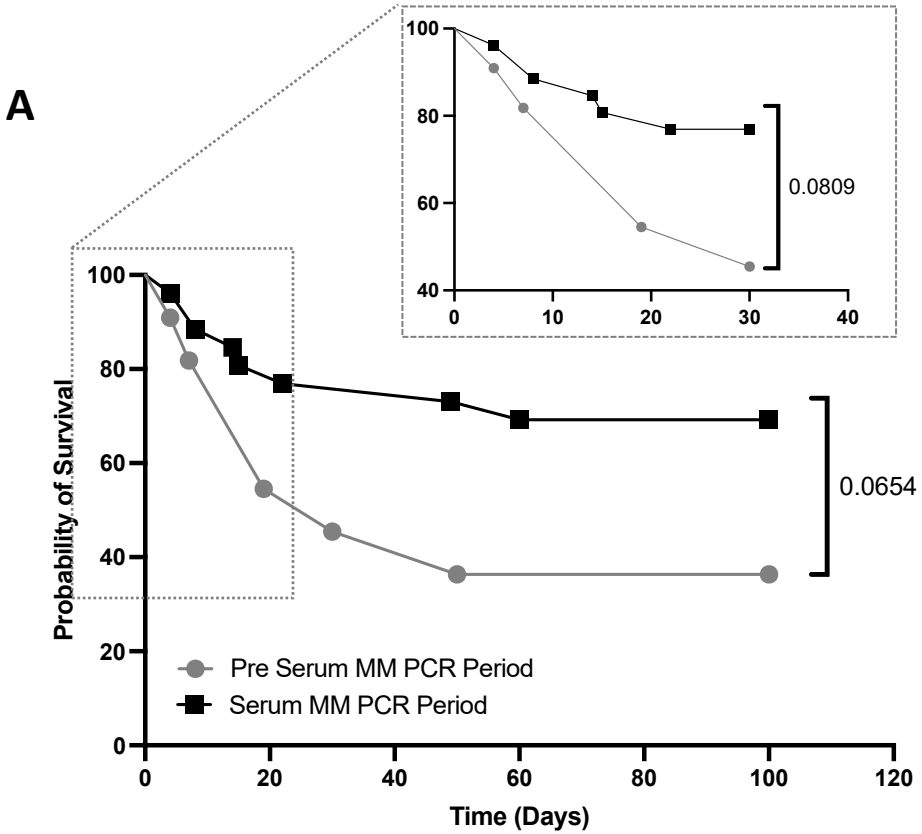
Singh, CID 2009
Almuroudi, AJT 2006
Steinbach, Nat rev microbiol 2007

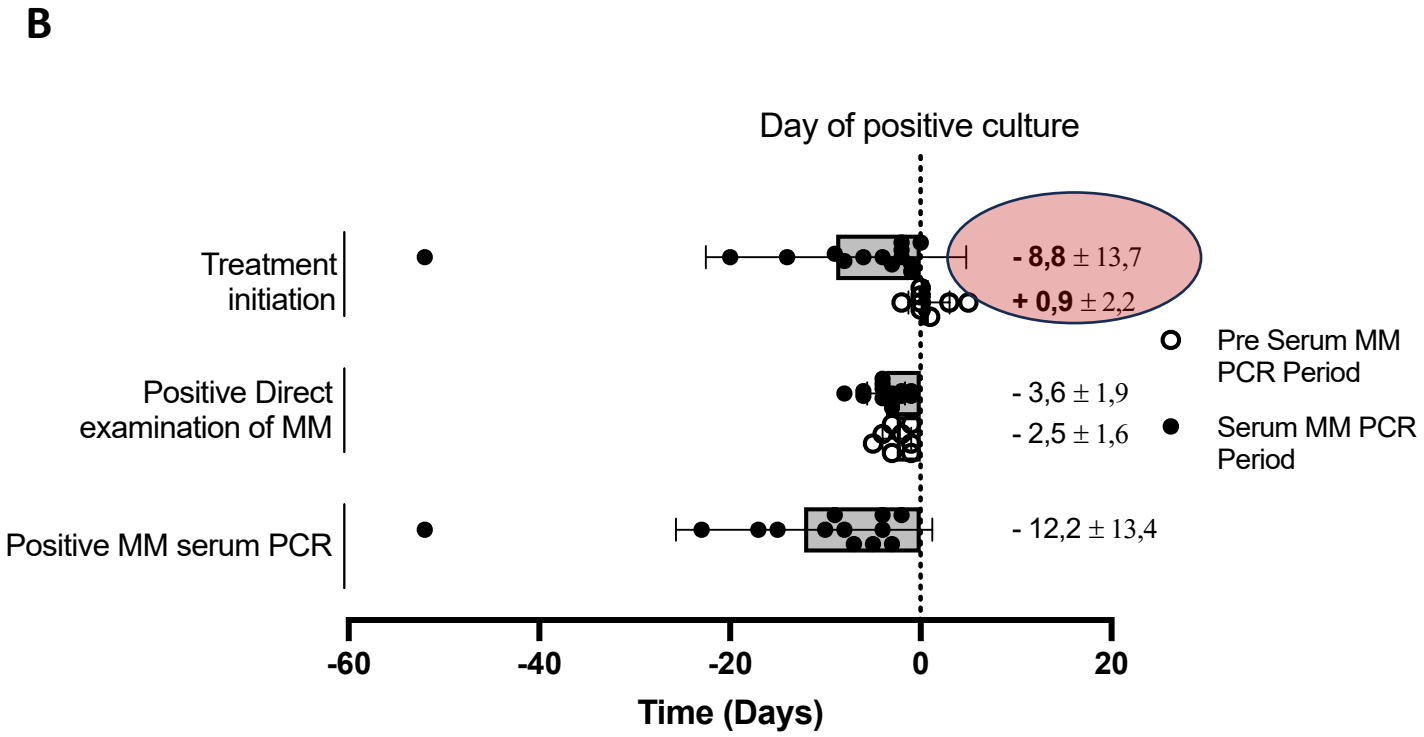
Lanternier, CID 2012

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

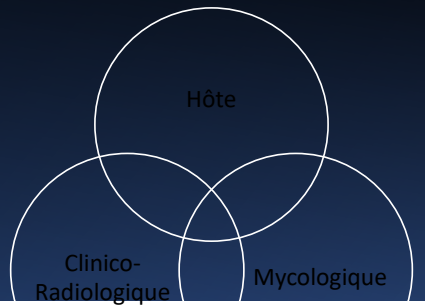
Attention aux Co-
infections

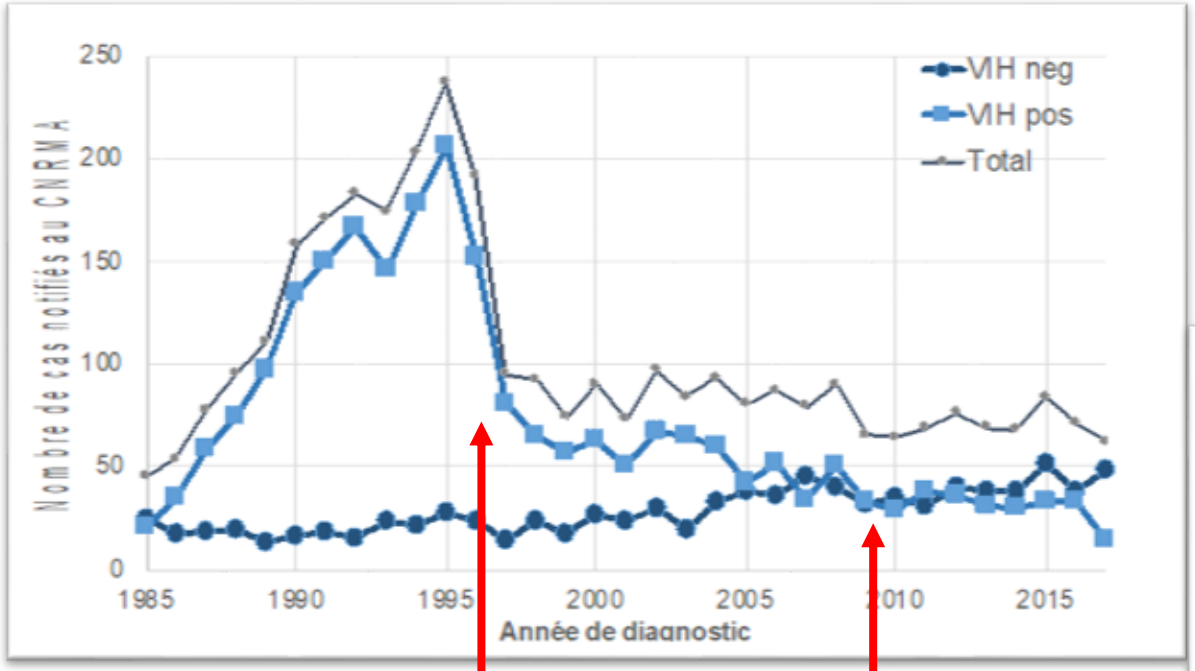
Questions ?

Cryptococcus spp : levure encapsulée environnementale

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

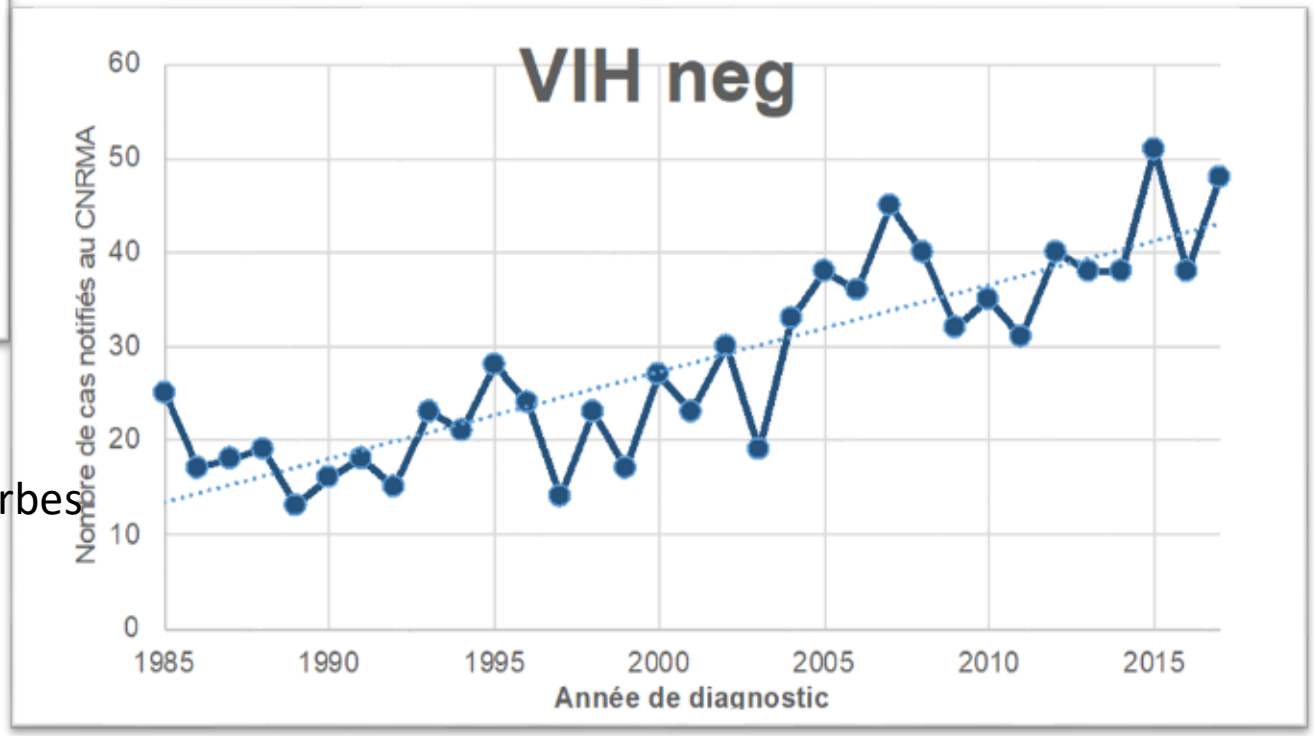
Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes



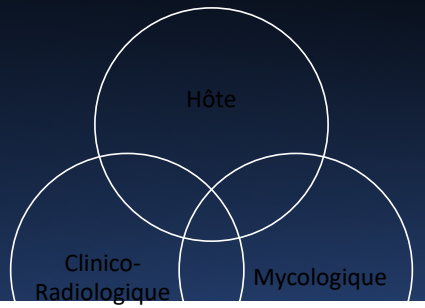


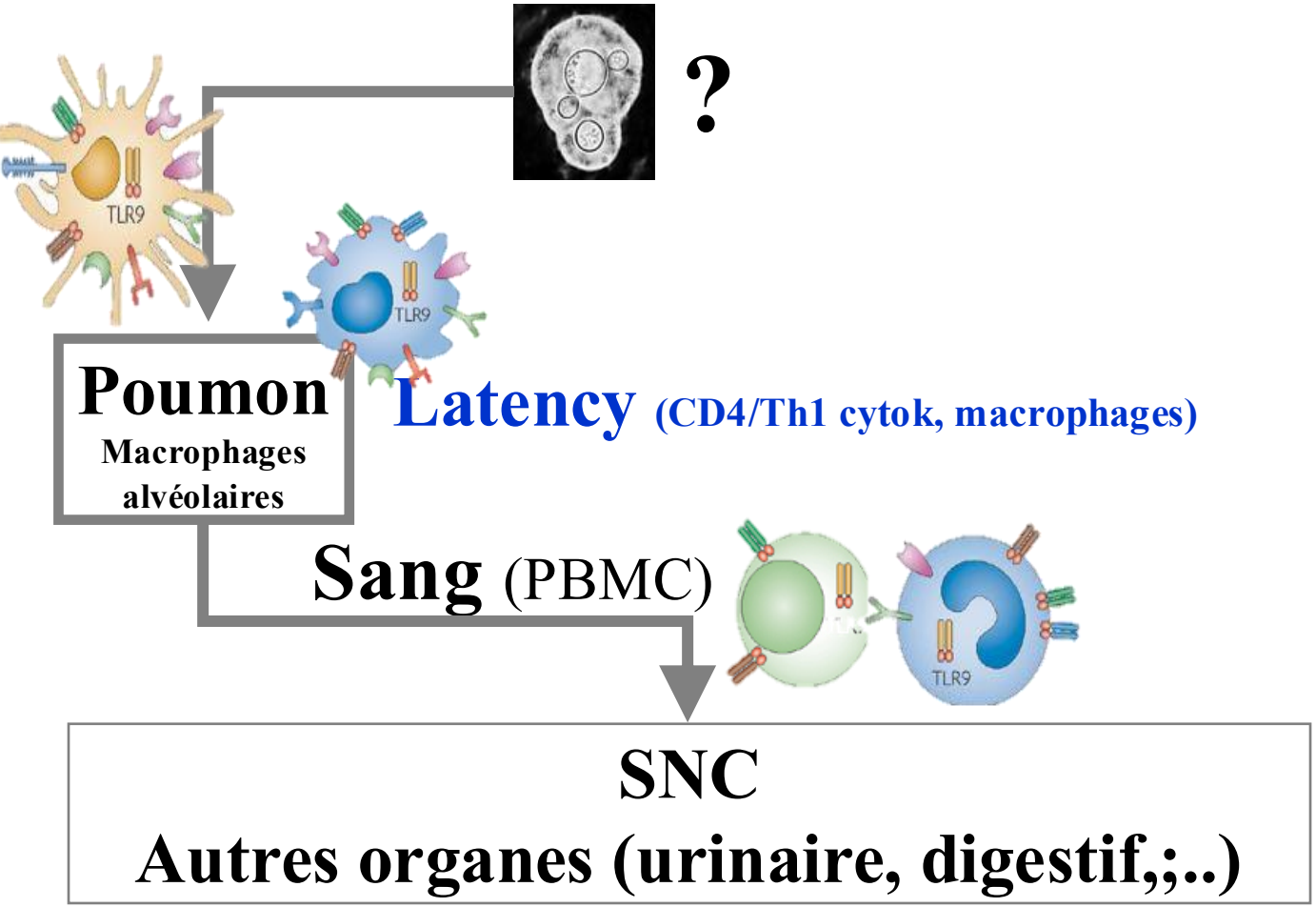
1996
Trithérapie

2009
Inversion des courbes



Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes





Facteurs d'hôtes

- **Déficits immunitaires primitifs**
  - Idiopathic CD4 lymphopenia
  - GATA 2 deficiency
  - IL12Rβ1 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

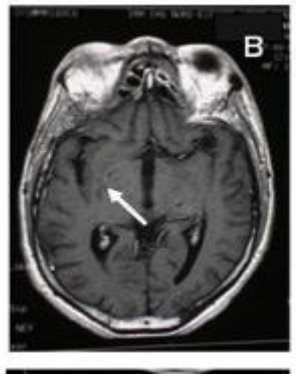
Cryptococcose : présentation clinico-biologique

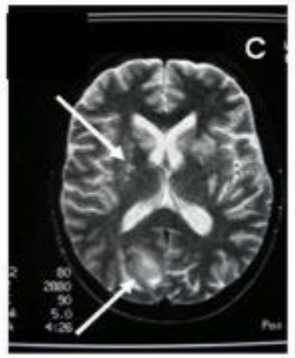
	177 HIV+	53 HIV-
Fièvre	**70%**	**55%** *
Signes méningés	**68%**	**38%** *
Intervalle 1er signe-diagnostic (semaines)	3.5 [3 – 4,1]	5.3 [3,5 – 7,2] *
LCS culture +	89%	69% *
Sang culture +	46%	12% *
Ag cryptocoque sang (1/log2)	9.2 [8,5 – 9,9]	6.1 [4,9 – 7,3] *
Ag Crypto sang positif si LCS+ (%)	97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

Dromer et al. PLoS Medicine 2007

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	





Charlier et al. PLoS One, 2008

Cryptococcose : Traitement

Traitement – **Recommandations OMS 2018**

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