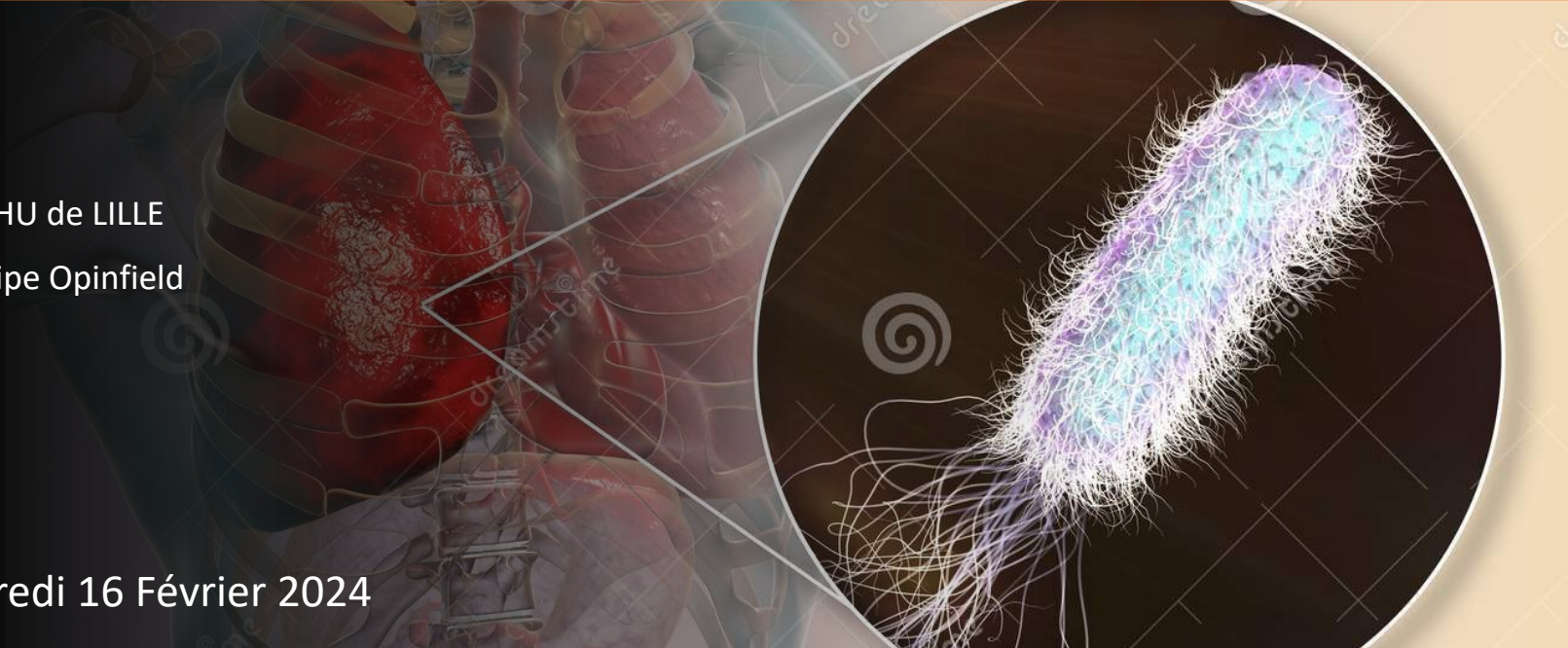
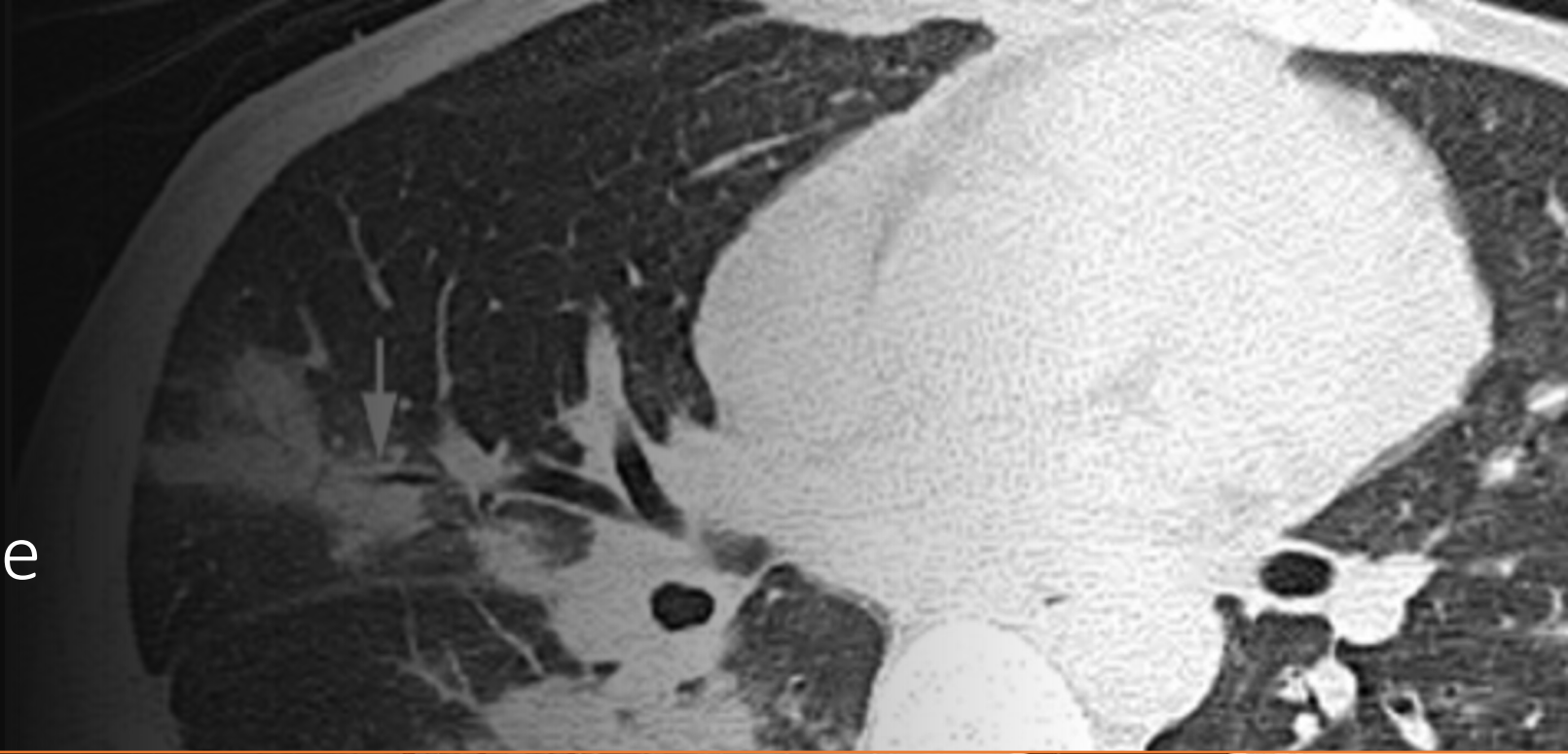


Infections fongiques de l'immunodéprimé?

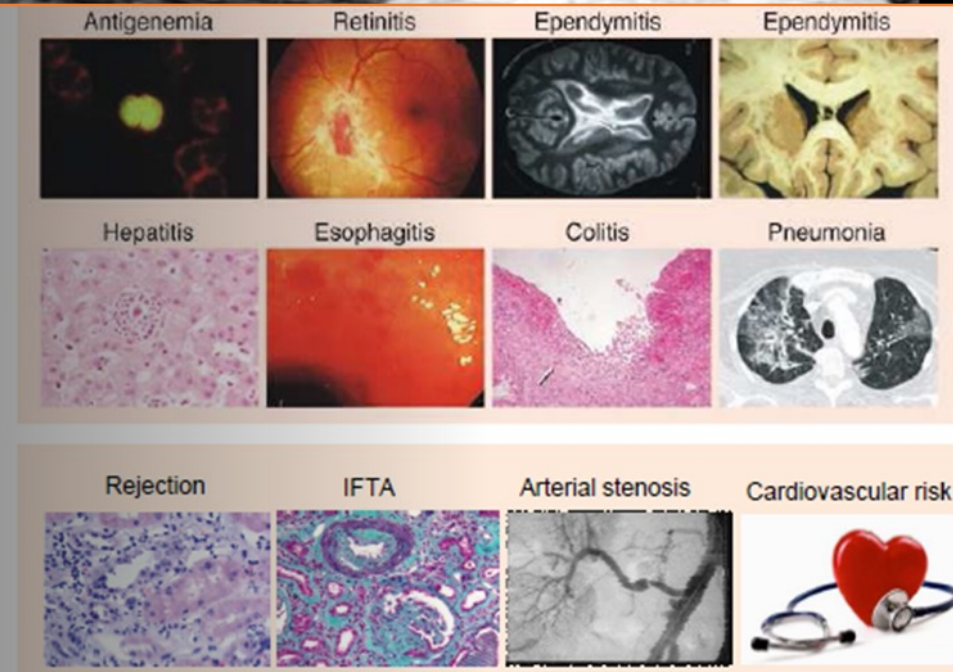
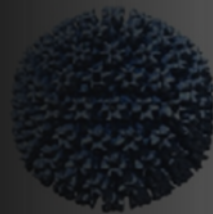
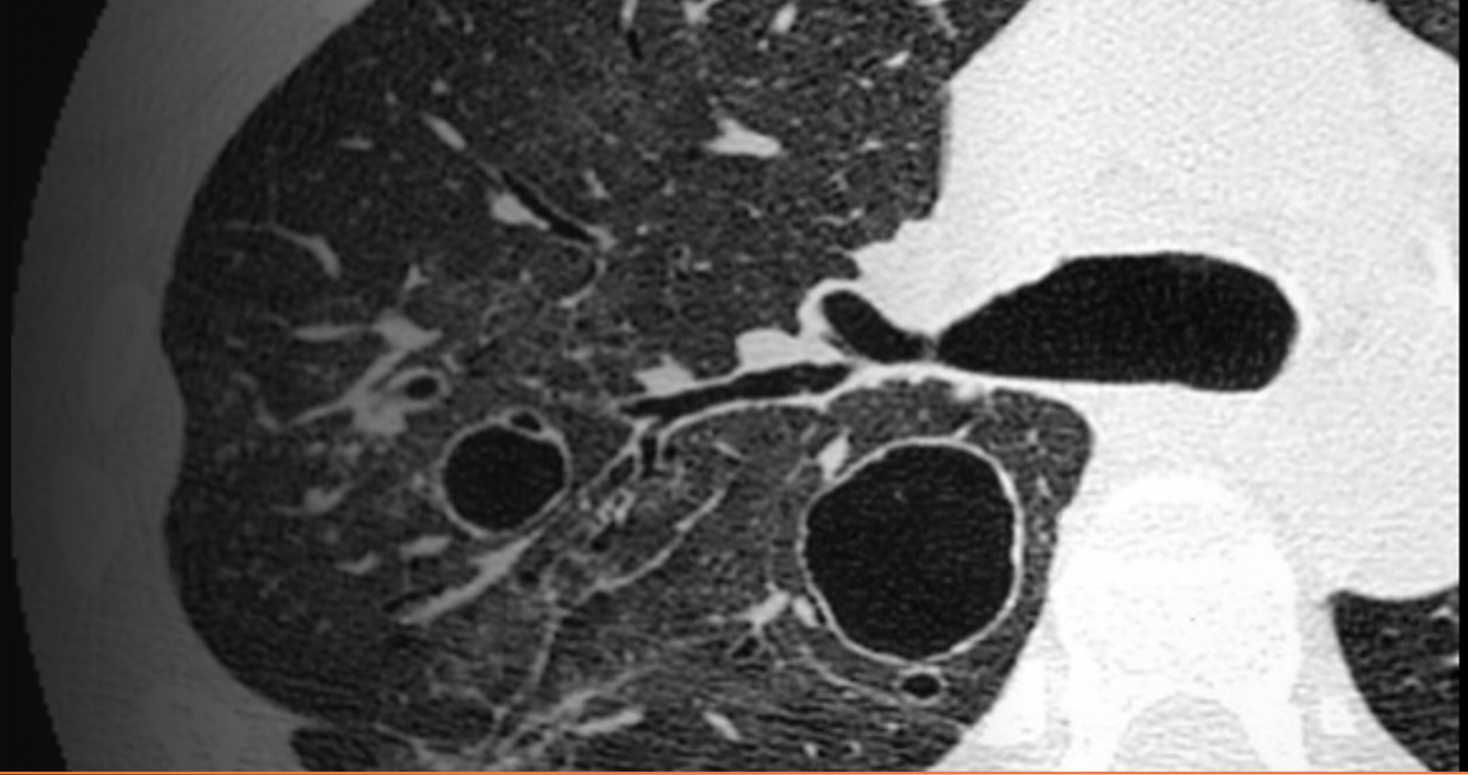
Dr. Emmanuel FAURE

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

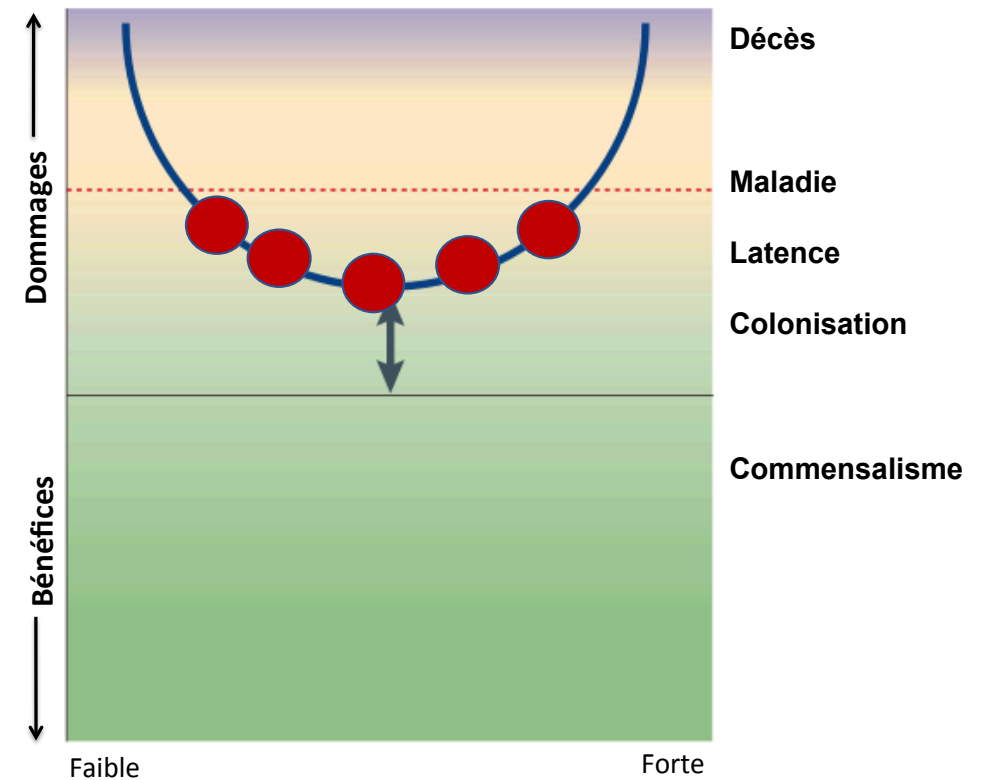
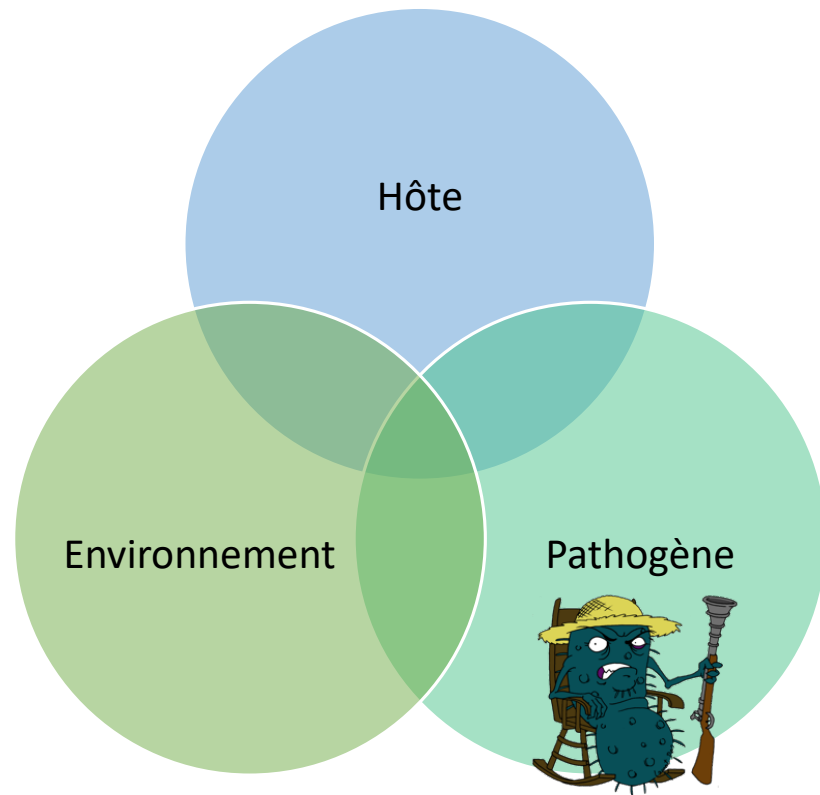
DUACAI Lille – Vendredi 16 Février 2024



Généralités

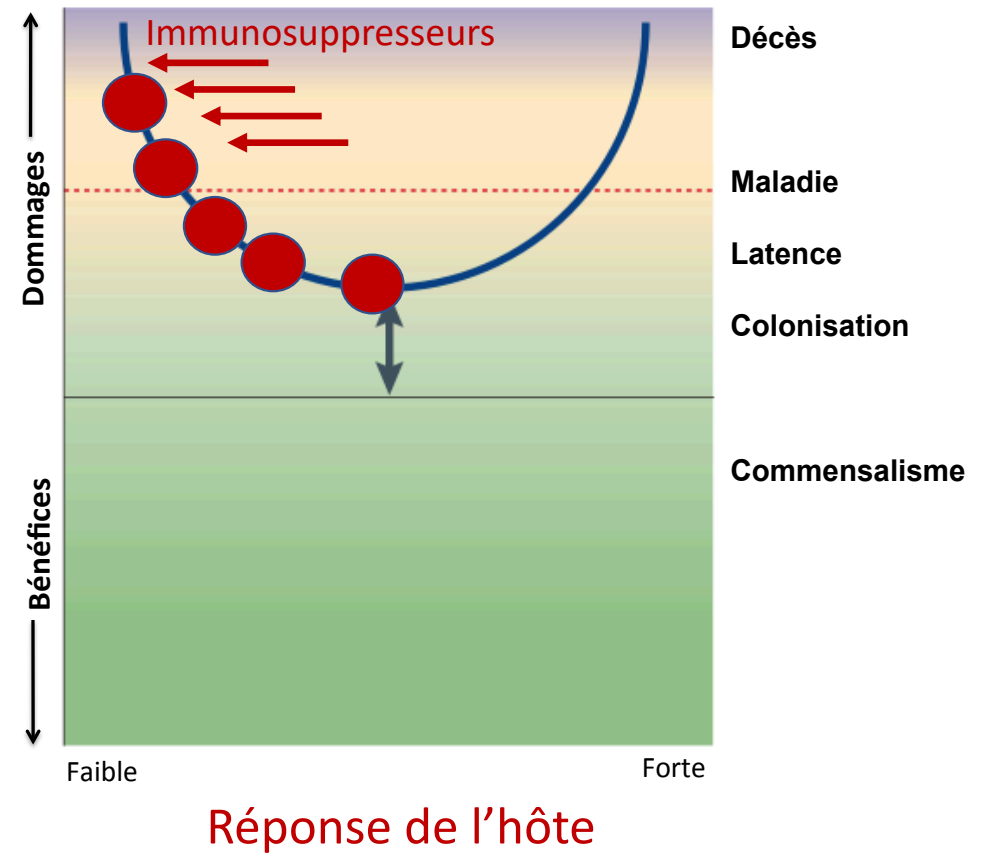
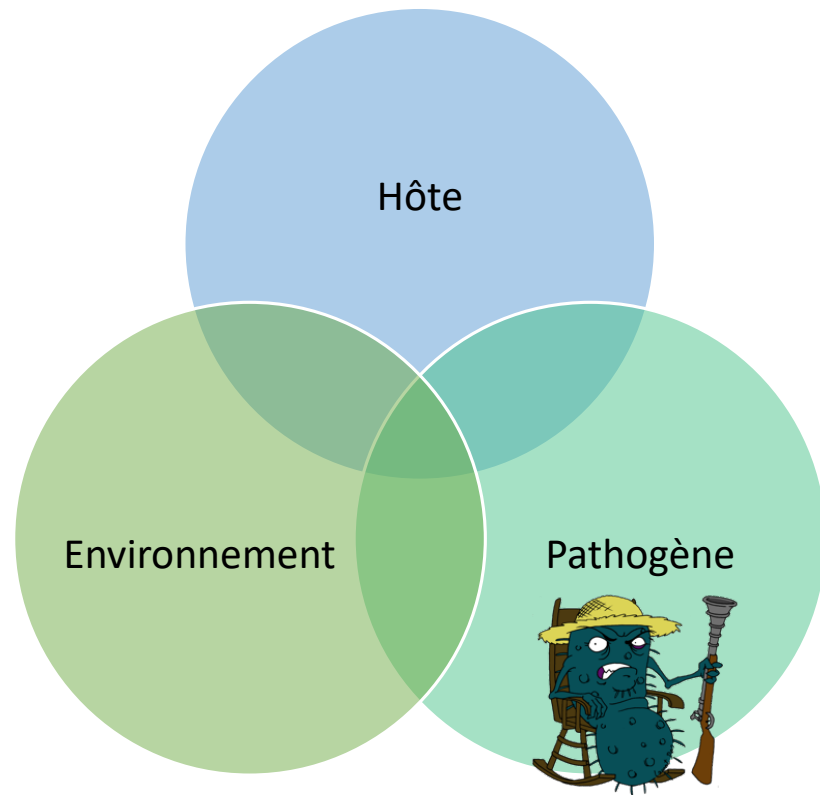


Relation Hôte-Pathogène



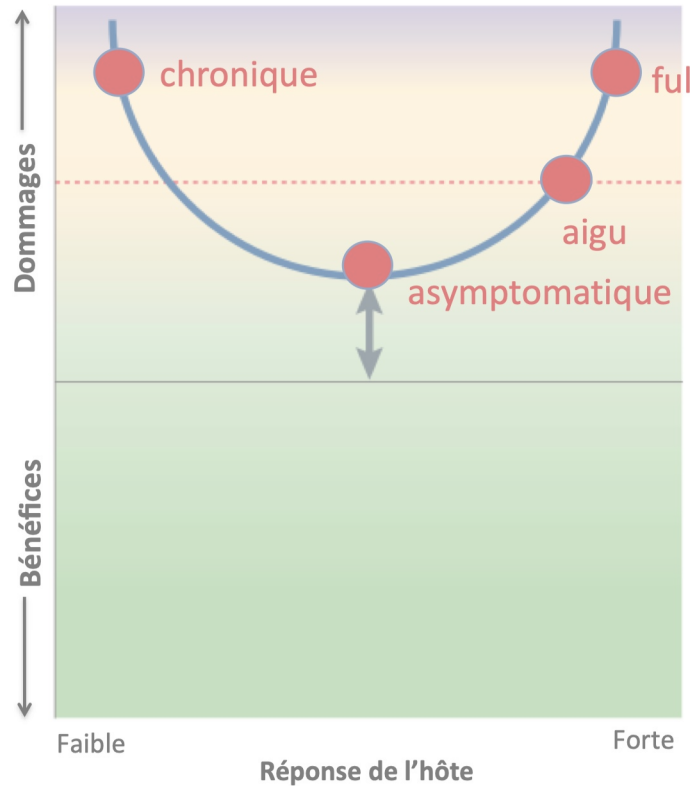
Réponse de l'hôte

Relation Hôte-Pathogène : Immunosuppresseurs

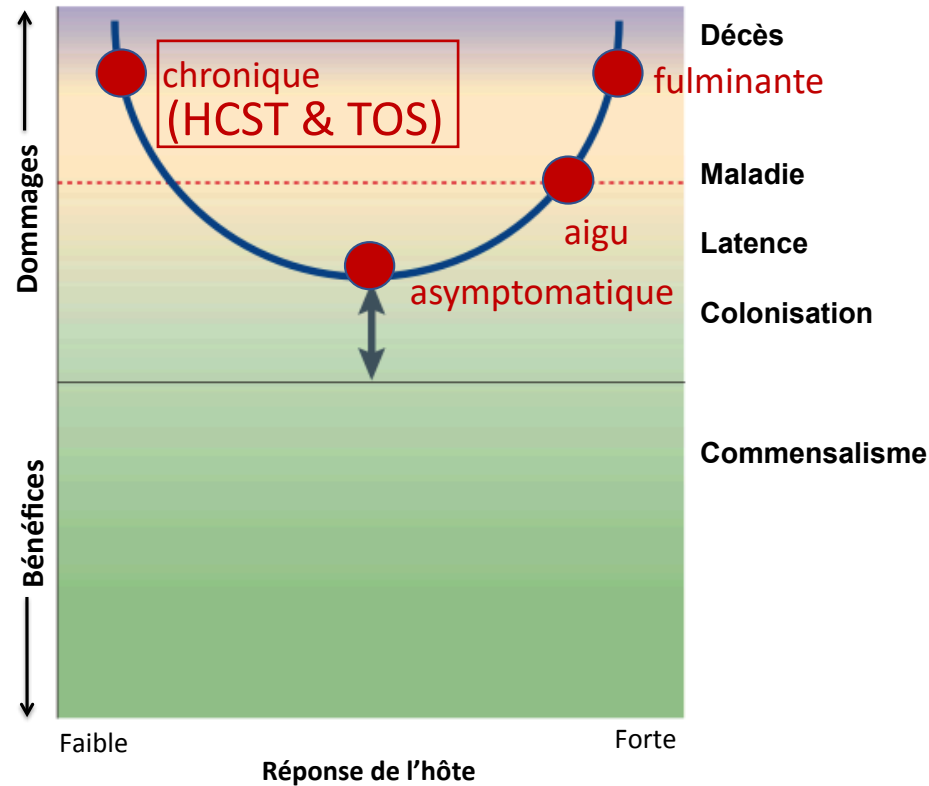


Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Virus de l'hépatite B



Virus de l'hépatite E

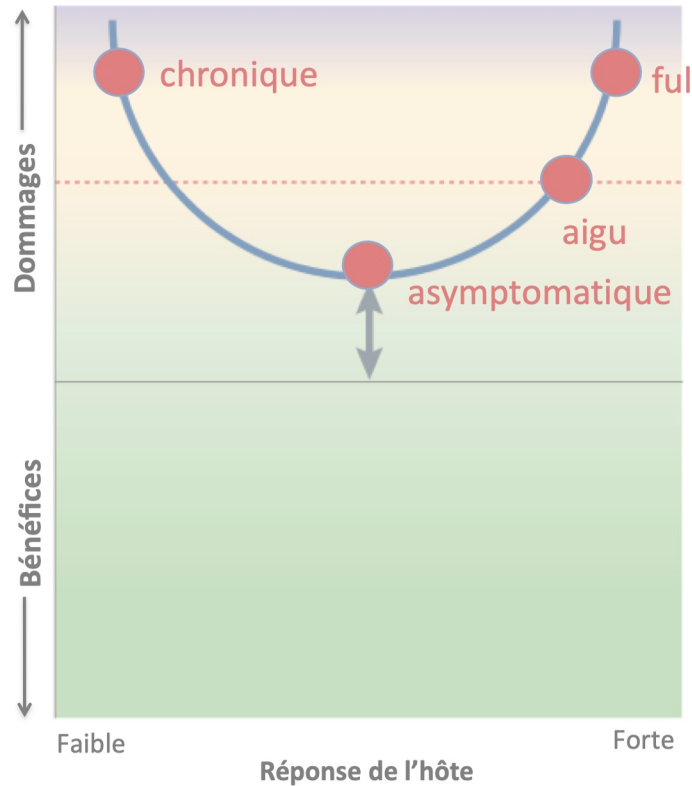


Hépatite E chronique

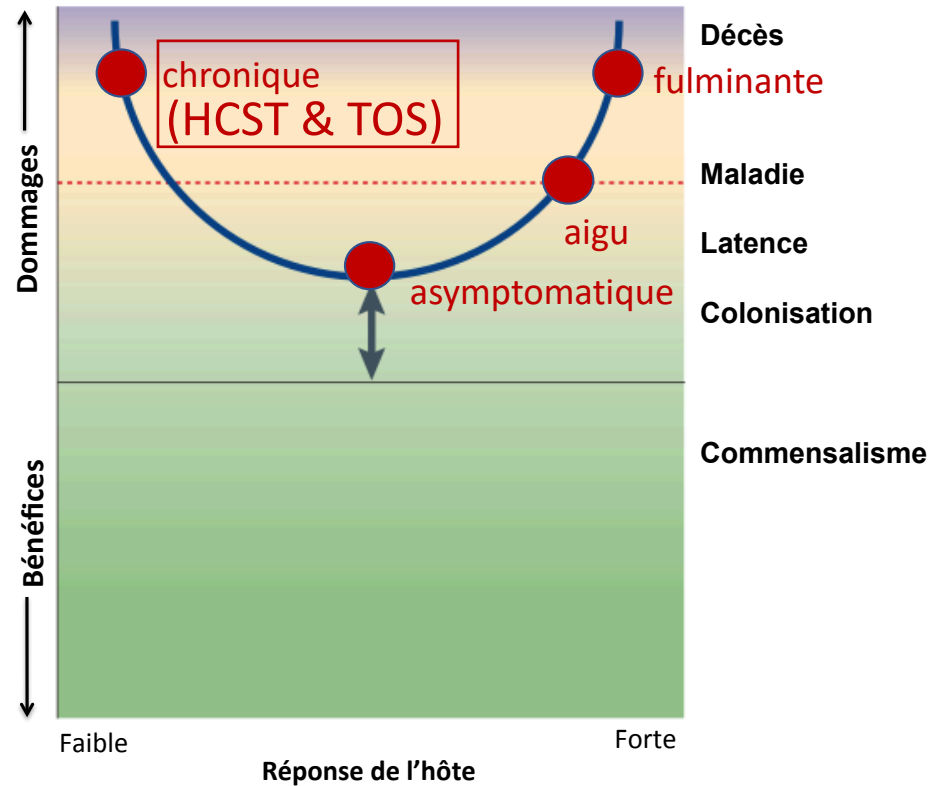
- Immunosuppresseurs
 - Methotrexate
 - Corticoïde
 - MMF
- Transplantation organe solide
- Hématologie
 - LAL
 - HCST
 - LNH

Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Virus de l'hépatite B



Virus de l'hépatite E



Hépatite E chronique =
réponse insuffisante

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

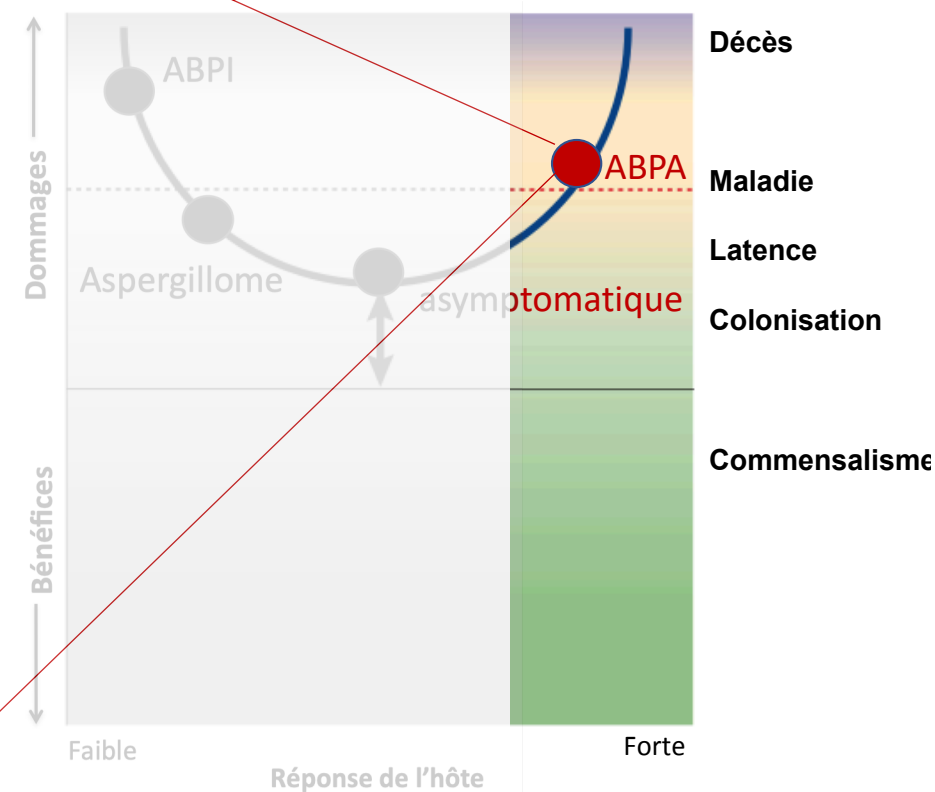
Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Characteristic, genotype	Total population		ΔF508 homozygous group	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
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)	

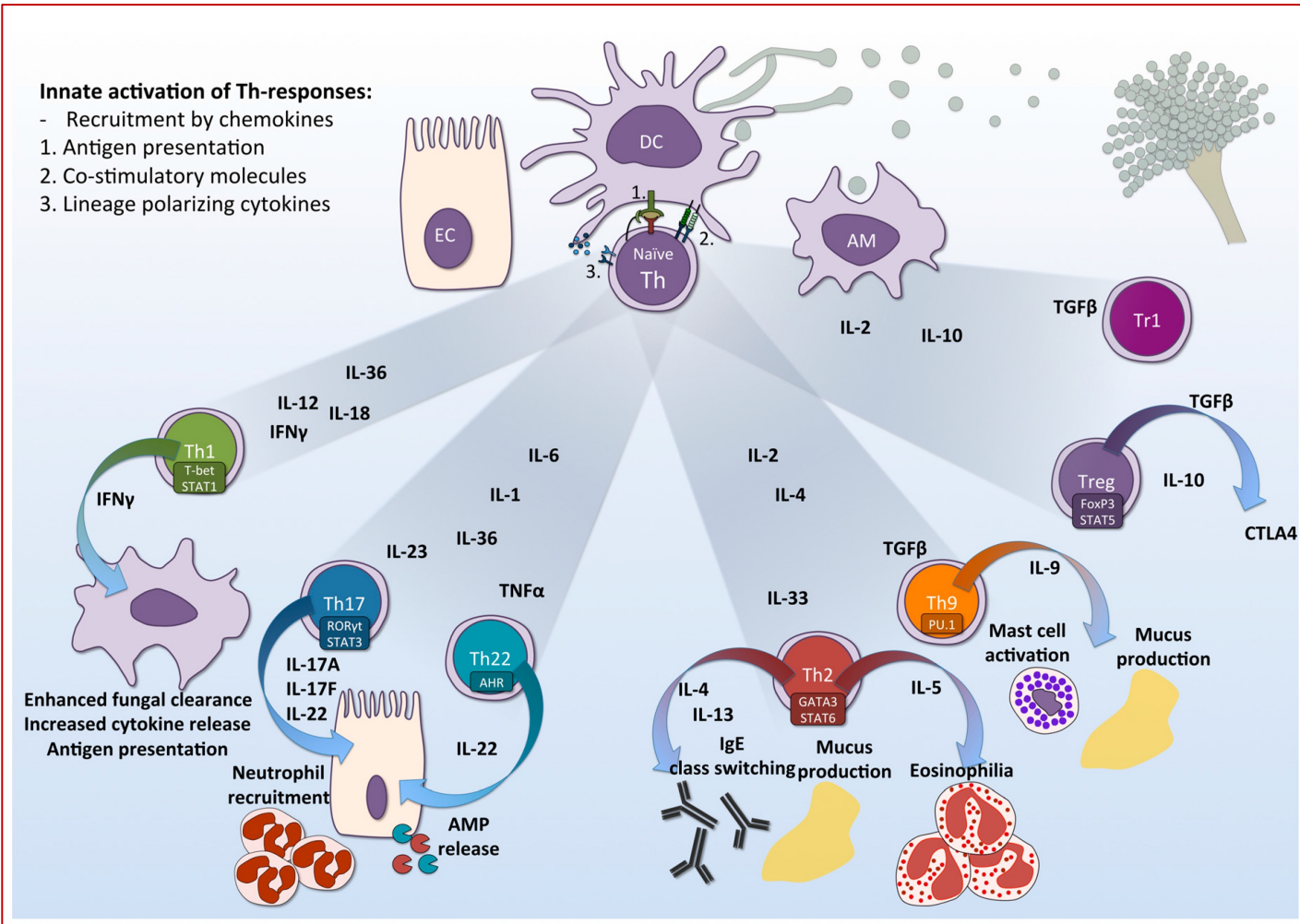
Study	Number of patients		P*
	ABPA	Non-ABPA	
IL-4Rα SNPs			
ile75val	32/40 (80%)	30/56 (54%)	0.008
asn98thr	2/40 (5%)	4/56 (8%)	ns
glu400ala	5/40 (13%)	3/56 (5%)	ns
cys431arg	3/40 (8%)	4/56 (7%)	ns
ser503pro	9/40 (23%)	10/56 (18%)	ns
gln576arg	8/40 (20%)	14/56 (25%)	ns
Total of IL-4Rα SN	38/40 (95%)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

Restriction
HLA-DR2 et DR5

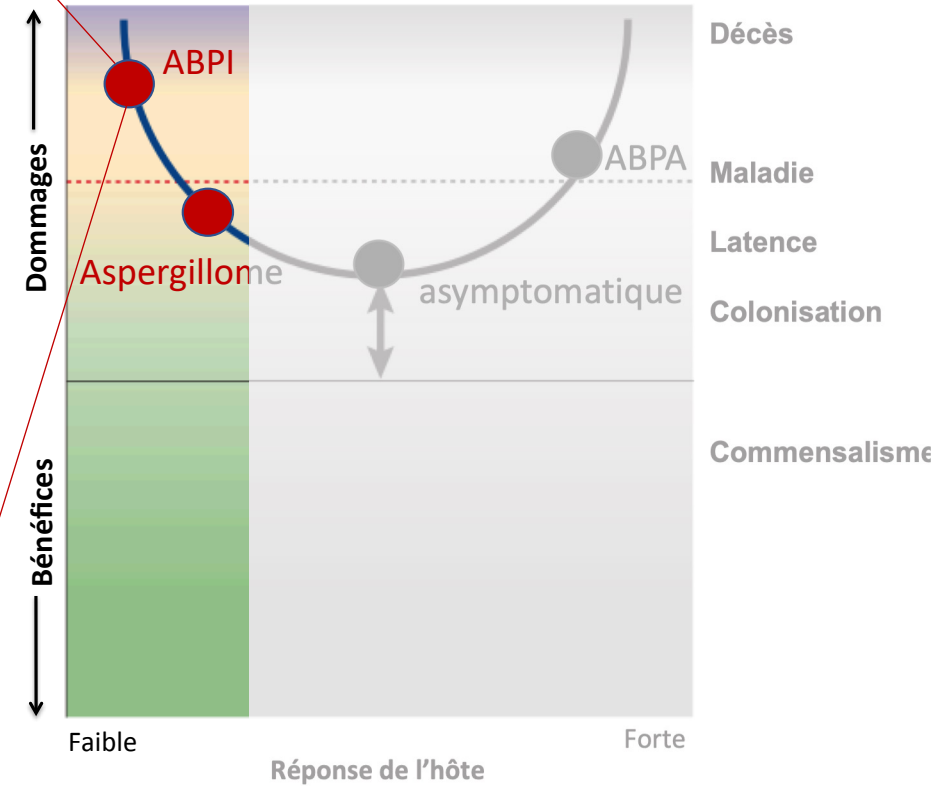
*Réponse inadaptée et exagérée
Aspergillus spp. = ABPA*



Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

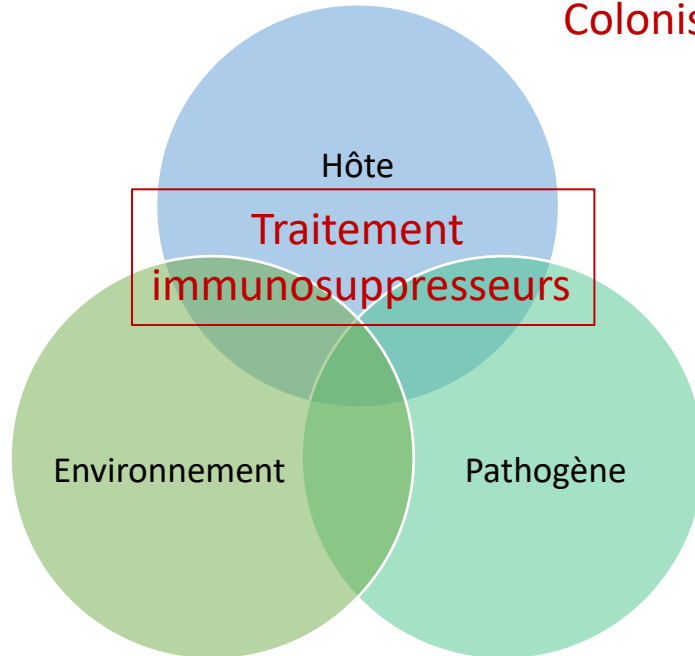


Réponse inadaptée et insuffisante
Aspergillus spp. = ABPI

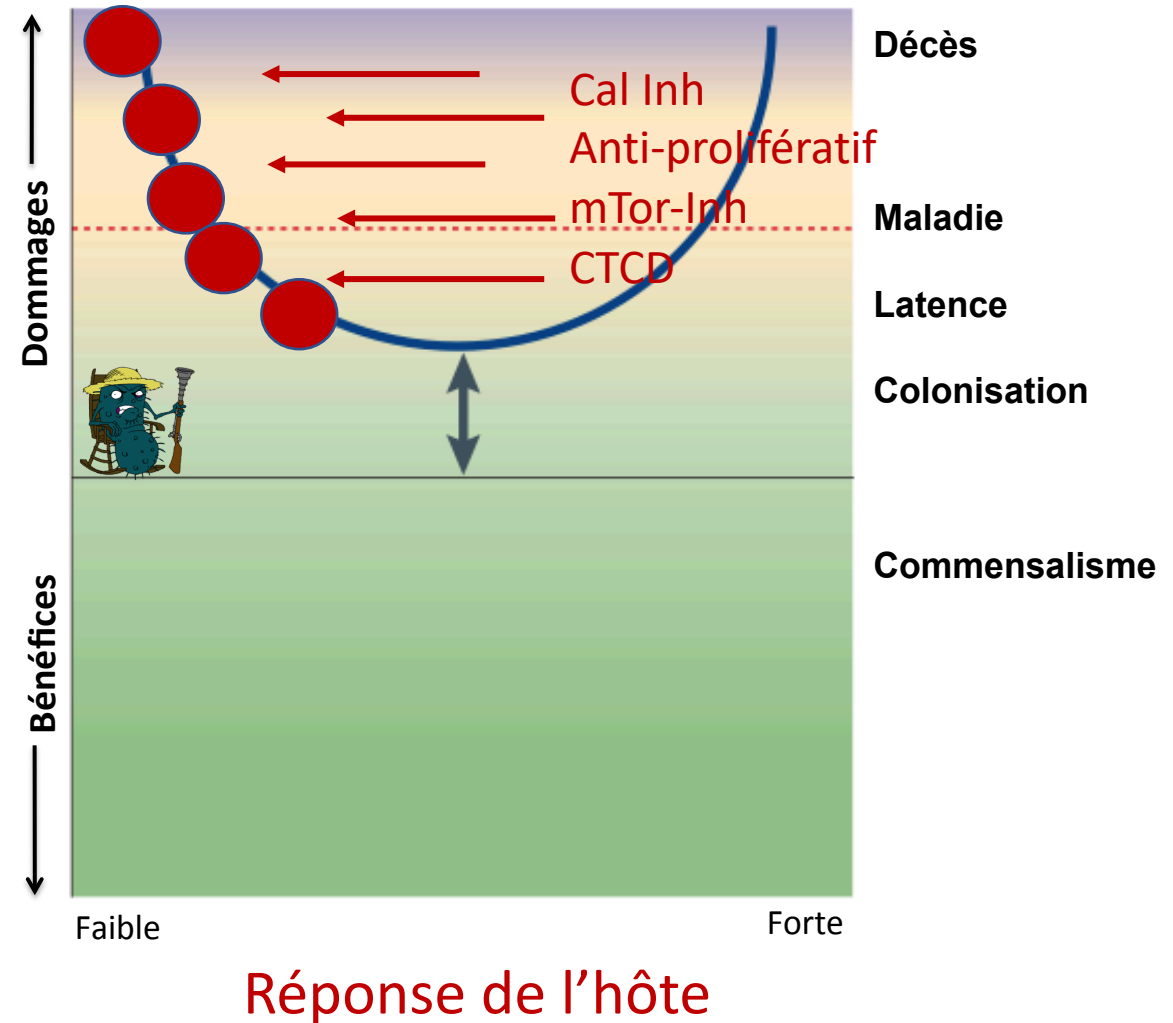


Immunodéprimé = réponse indaptée aux micro-organismes

Exemple du transplanté d'organe solide

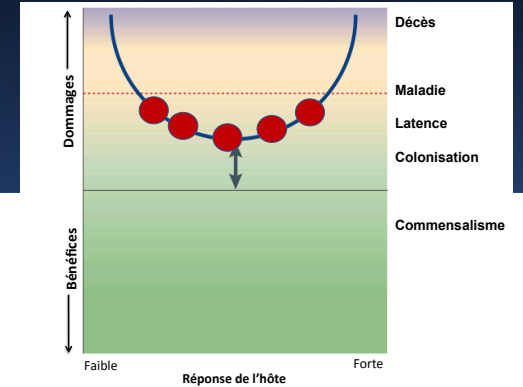


Opportunisme
Récurrence – Latence
Colonisation à infection



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

Pas typique
Critères diagnostic (EORTC)

Présentation Atténuée

Réponse inflammatoire
= Lésions = Symptômes
TDM thoracique vs Thorax

Performance
examens complémentaires

Infections Opportunistes

Tout peut se voir
dogme patho/ non patho

Interprétation des
Prélèvements microbiologiques

Environnement & Exposition

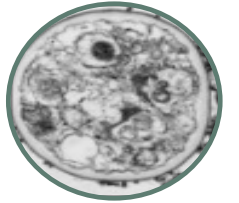
Phénomène dynamique
À surveiller

Précautions
& Prophylaxie

A photograph of two small, light-colored mushrooms with thin stems growing from a dark, moss-covered log. The background is a deep blue with out-of-focus light spots (bokeh). The text "Univers des champignons" is centered in white.

Univers des champignons

INTRODUCTION



Pneumocystis



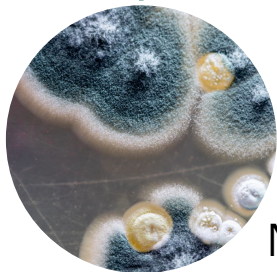
Filamenteux



Levures

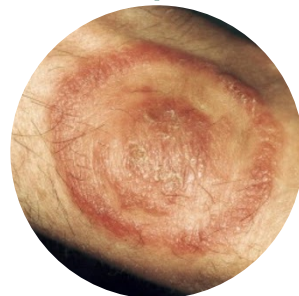
Moisissures

Dermatophytes



Septé

Non septé



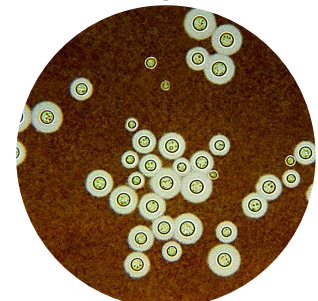
Aspergillus
spp



Mucorales

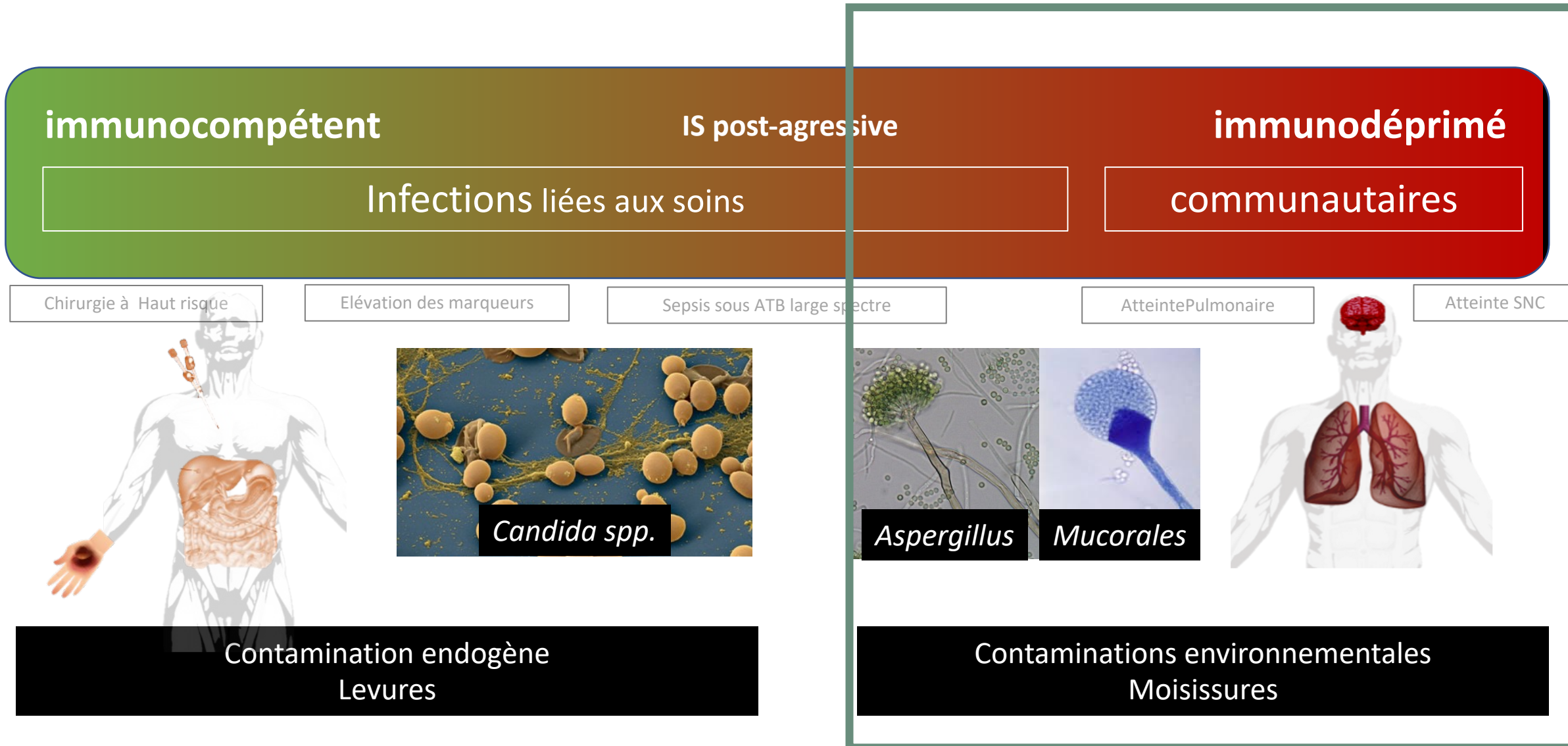


Candida spp

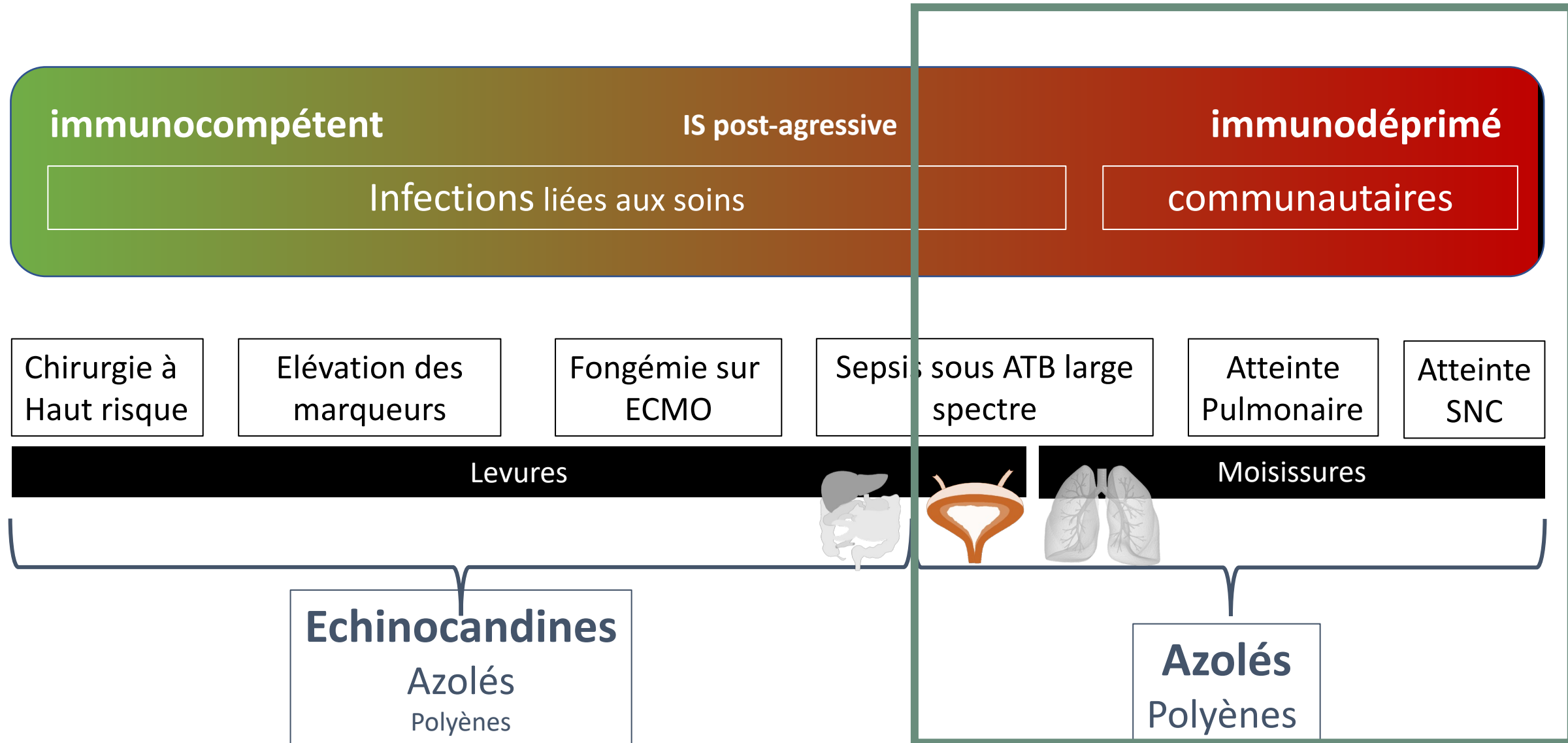


Cryptocoque

Suspicion d'IFI : Les situations possibles



Suspicion d'IFI : Les situations possibles



Exemple en Transplantation d'organe : Incidence des IFI

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

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

Pneumocystose et zygomycose rares < 3%

Majorité dans les 190 jours post-transplantation

Infection “précoces” < 90 jours = Candida et Aspergillose ++

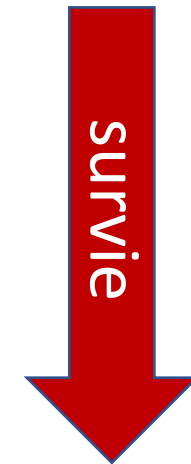
Exemple en transplantation : Cause IFI dépend de l'organe transplanté

Organe	% IFI
Cœur	5-21% dont 77-91% 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	

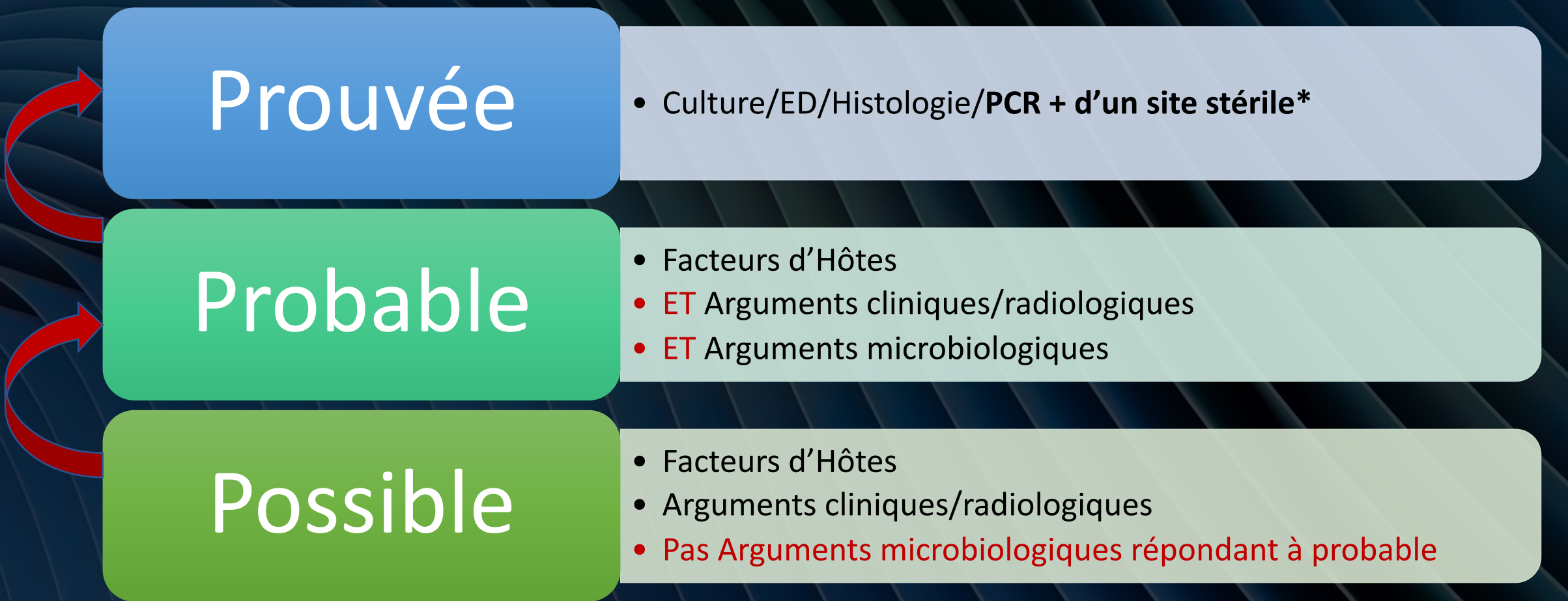
1. Eschenauer, G. A. et al. *Am J Transplant* (2015).

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

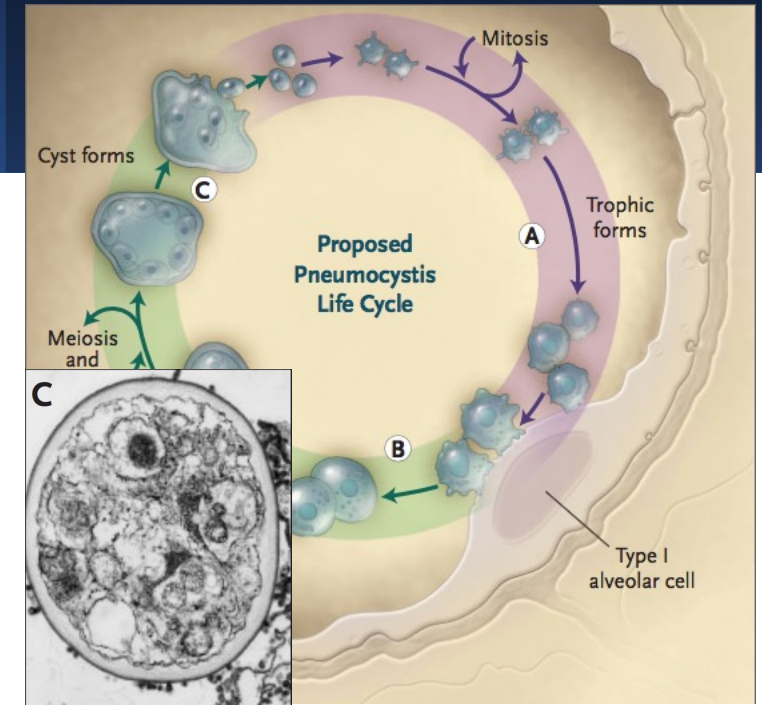
- Identification initiale : Protozoaire
 - Agent trypanosomiase du Cochon d'inde (1909)¹
- Caractéristiques microbiologiques
 - *Pneumocystis Carinii* (1988) : micromycète dimorphique (rat)²
 - *Pneumocystis Jirovecii* (1993) : agent spécifique d'espèce³
- Pathogénicité : pneumonie communautaire opportuniste
 - Sujet dénutri pendant la WW2 (1952, O Jirovec)
 - Epidémie San Francisco, découverte VIH (1981, CDC)
 - Transplanté d'organe solide / allogreffe de moëlle

¹ Chagas et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 1909

² Edman et al. Nature 1988

³ Gigliotti et al. Infect Immun 1993

⁴ Jirovec et al Zentralbl Bakteriол Parasitenkd Infektionskr Hyg. 1952

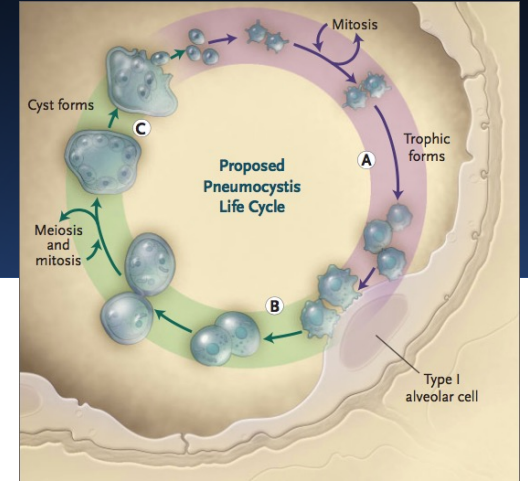


Cholestérol dans sa membrane cellulaire (au lieu d'ergostérol)



Sous-espèce spécifique de l'hôte

Pneumocystose : Transmission



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



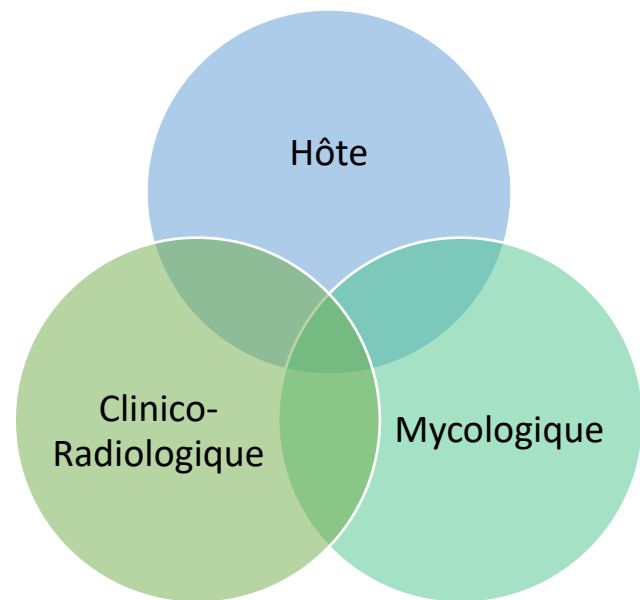
Lien entre porteurs asymptomatiques & immunodéprimés
malades
(Totet et al. 2004)

Colonisation
OU
Infection ?



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

Diagnostic d'une Pneumocystose pulmonaire : EORTC 2020



Facteurs d'hôtes

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



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

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



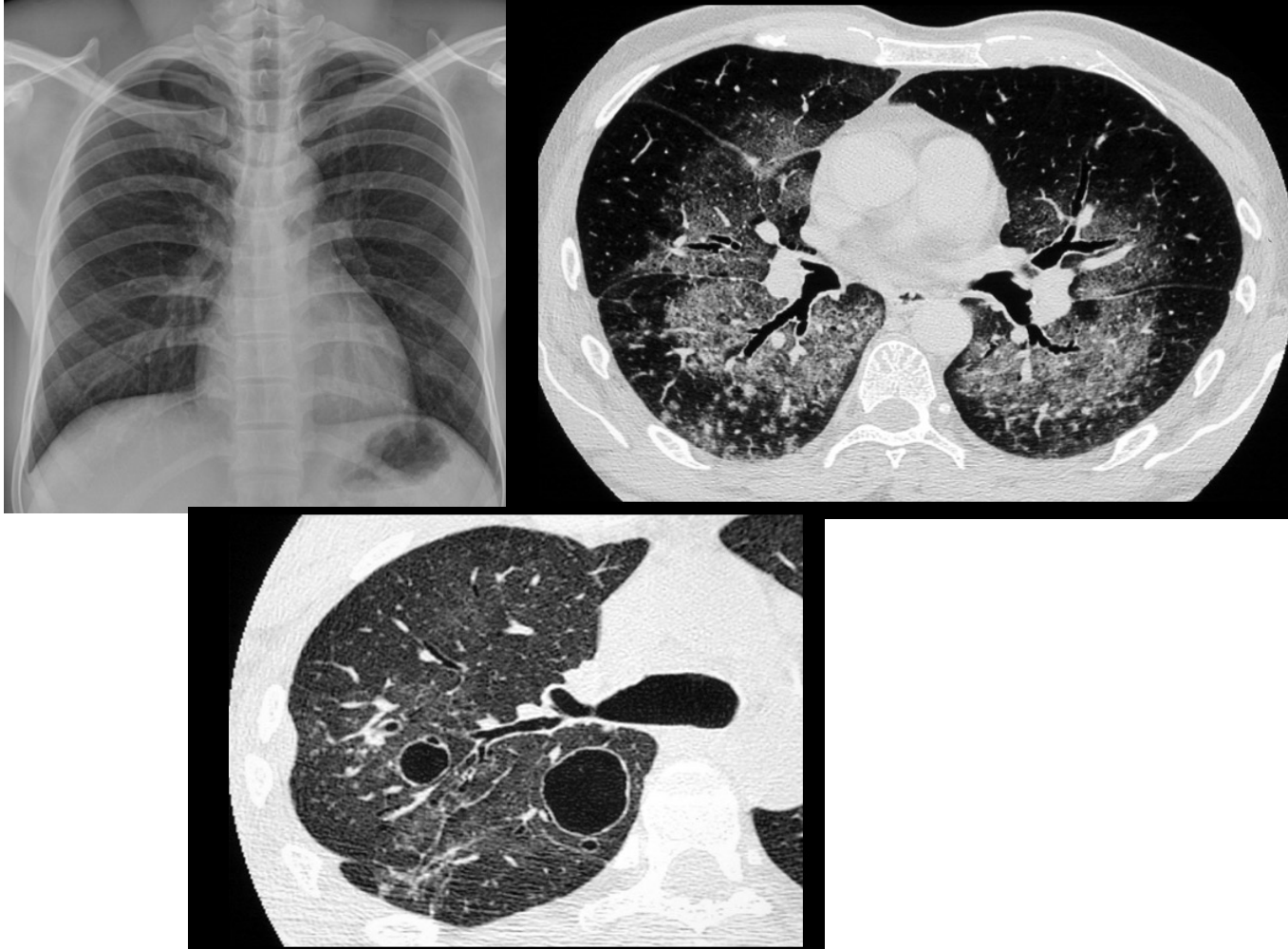
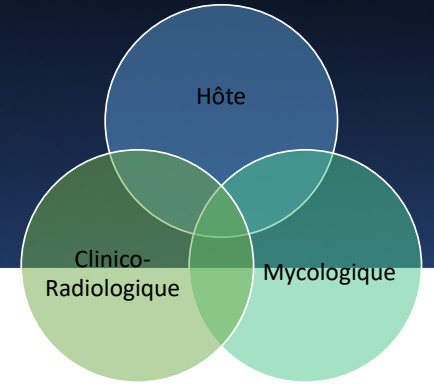
Risque intermédiaire (25-45 cas / 100,000 pat-an):
Waldenström, myélome multiple, néoplasie SNC

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

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

Septembre 2017

Preuve mycologique

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

Colonisation versus
infection ?

Place : (1-3)-Bêta D- glucan sanguin

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

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

Alanio 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

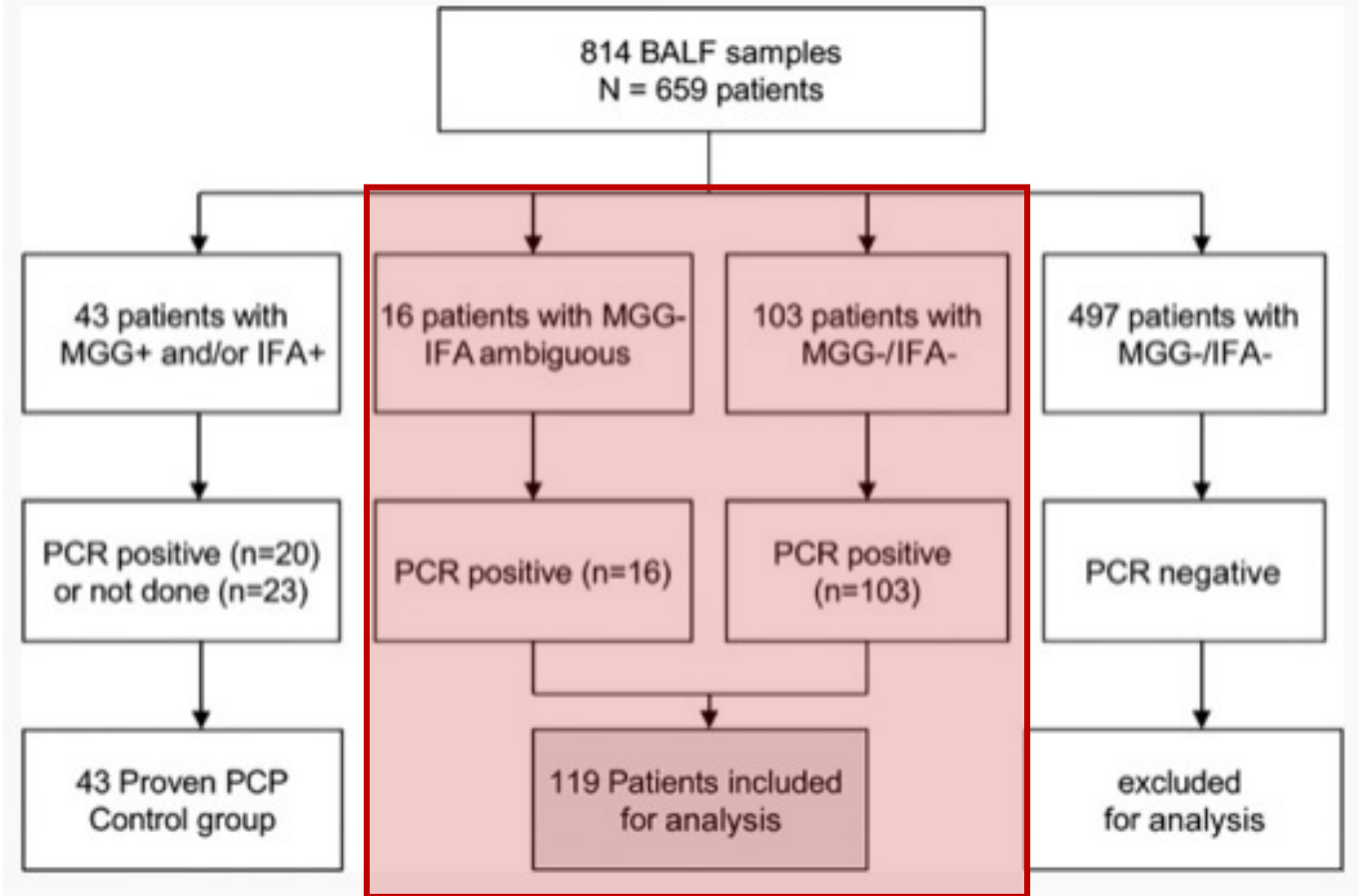
seuil à 80pg/mL
(100% chez VIH+ →
Sax et al 2011,
Mais 86% chez VIH - →
Boer et al 2011)

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

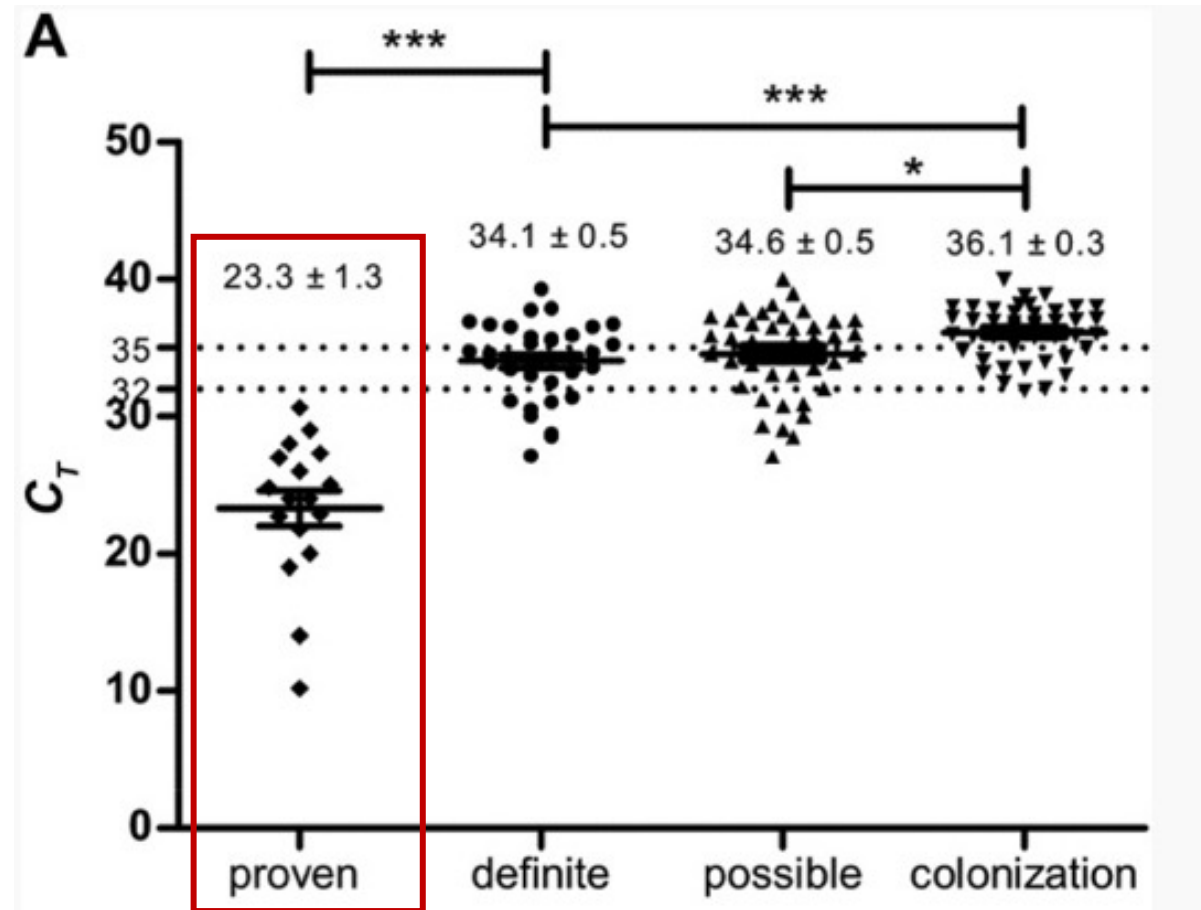
- 1/3 microscopies – & PCR + développent une PCP
- Parmi 119 PCR⁺,
PCP retenue : 35 cas (29%)
Colonisation : 43 cas (36%)

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 (n = 43) (n [%])	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)

PCR + isolée

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



Traitement de la pneumocystose

- Curatif = 14 jours (21 jours grave)

1. Cotrimoxazole forte à dose anti-parasitaire

2. Alternatives = Perte de chance

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

Maschmeyer et al, 2016

3. Sauvetage : 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

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

Un score à tester ?

Multivariate analysis			
Variable	HR	IC95%	p-value
Age of Donor (≥ 48 years)			
Retransplantation			
MDRD (< 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

Faure et al, 2016

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

Take Home Messages : Pneumocystose



Diagnostic
Difficile



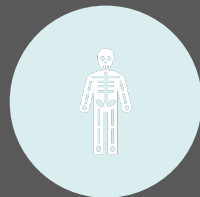
PCR positive
30% infection
Valeur Ct



VPN B,3D glucan
HCST
?TOS



Cotrimoxazole
Sinon perte de
Chance

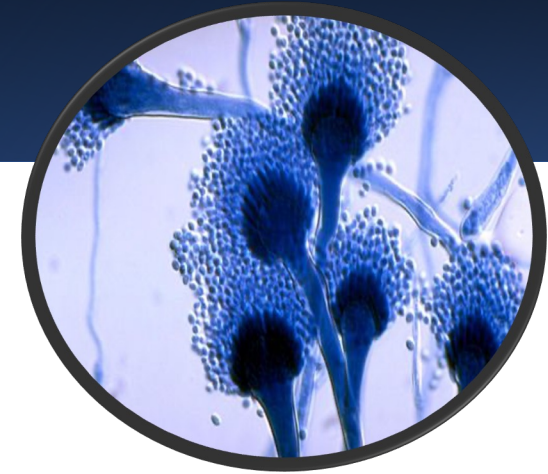


Formes tardives ++
Marqueur ImmunoSupp
= recherche CMV
systématique



CrazyPaving
Et kystes

Aspergillose à *Aspergillus spp.* : épidémiologie



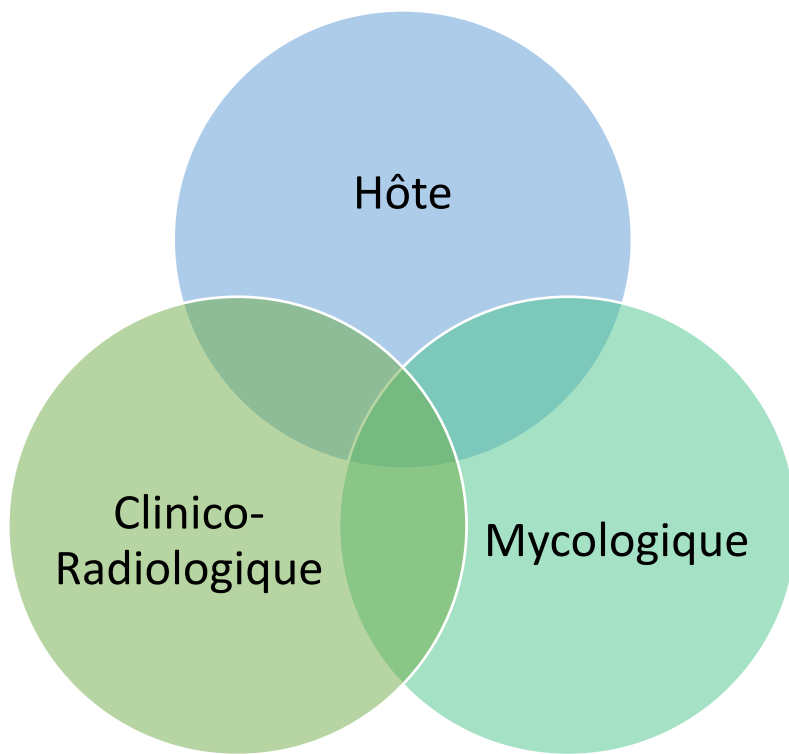
Chez Transplanté organe solide :

- 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



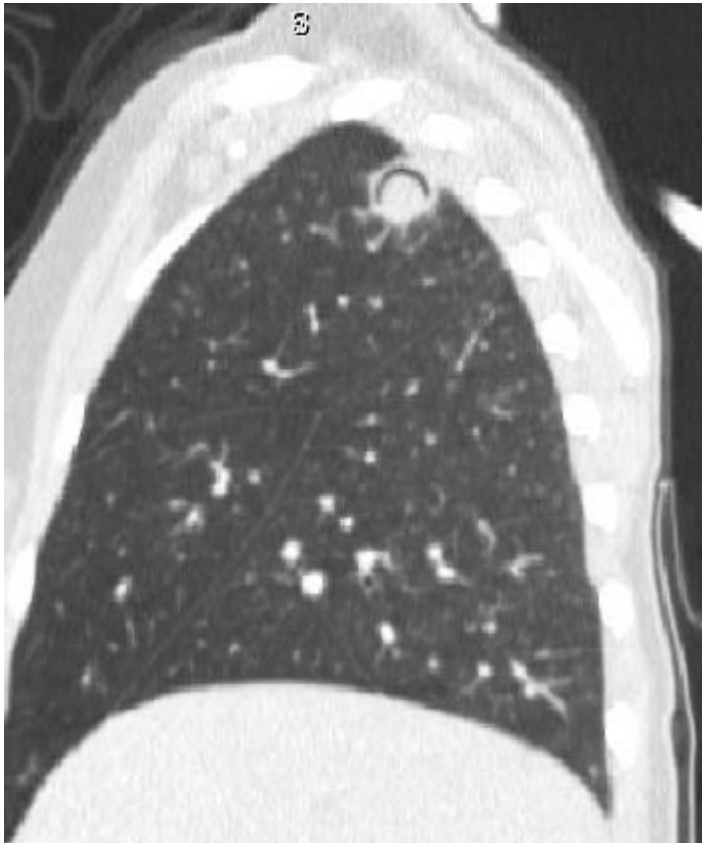
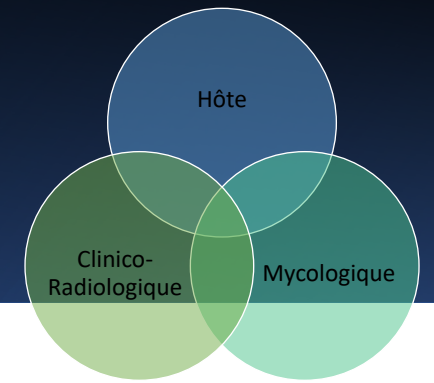
Facteurs d'hôtes

- 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 pvts consécutifs**

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



Présentation Clinico-radiologique

Atteinte cérébrale

Sinusienne

Trachéo-bronchique

Pulmonaire

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

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

Galactomannanne sang, LBA, LCR

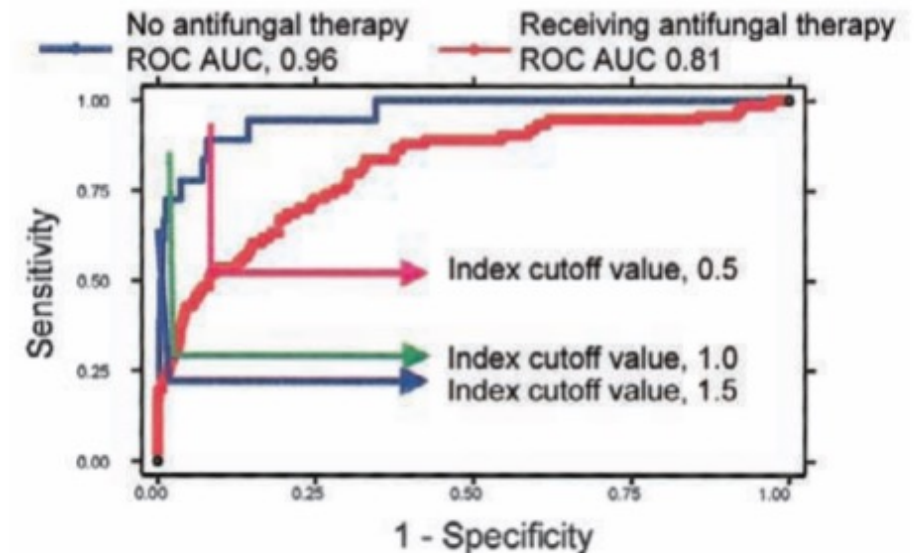
- Très sensible MAIS beaucoup Faux positif
- **Sensibilité plus basse chez le non neutropénique**
 - HSCT : Se 82% Sp 86% /
 - SOT : Se 22% Sp 84%
- **Sensibilité diminuée par la prophylaxie**

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**

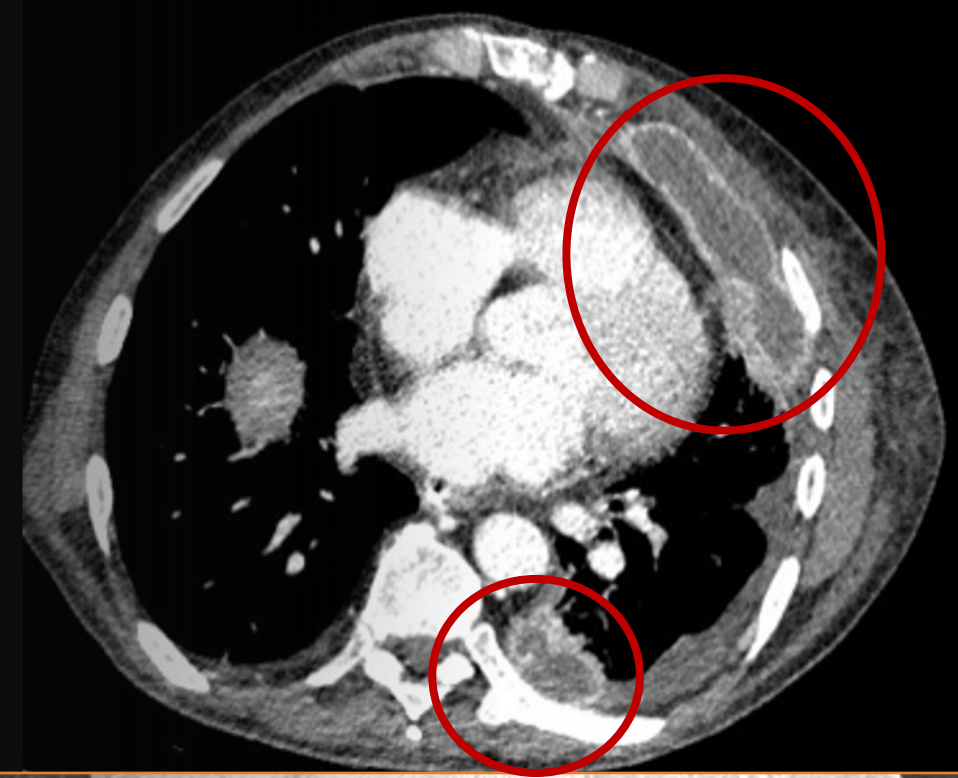


Prise en charge des infections à filamenteux :

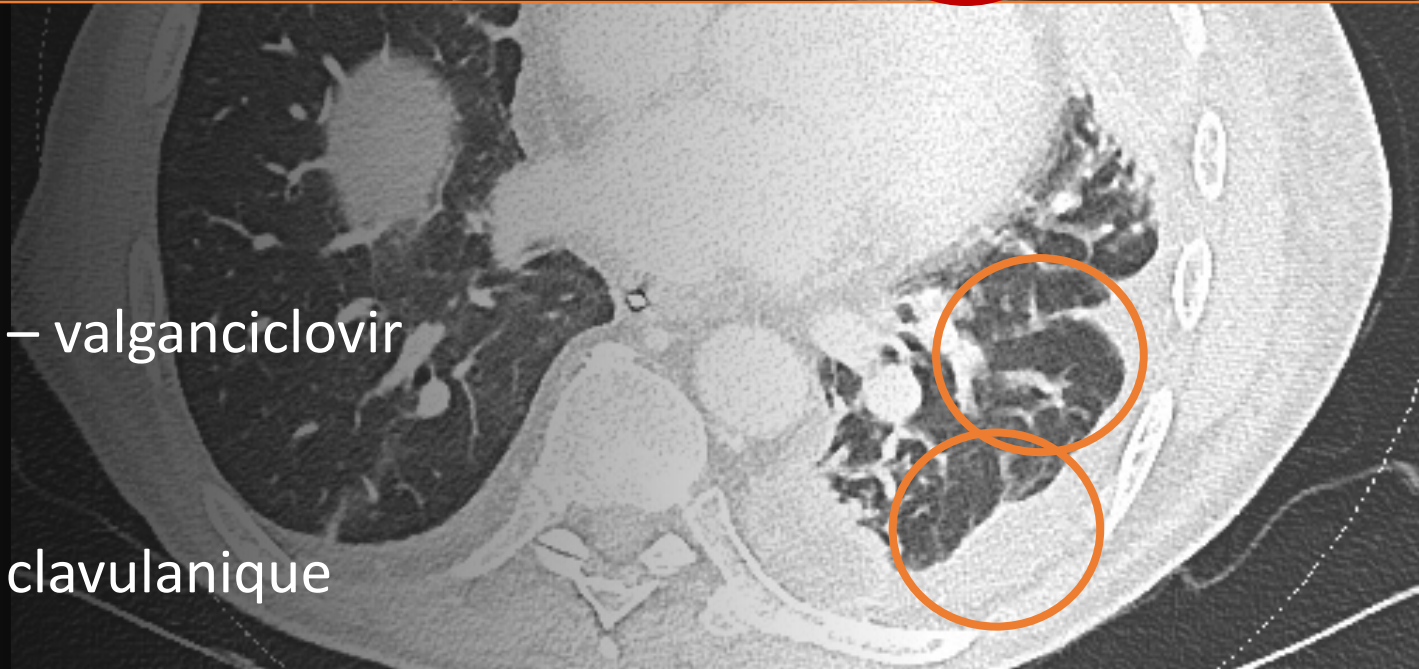
Les 7 commandements

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 récursive*)
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

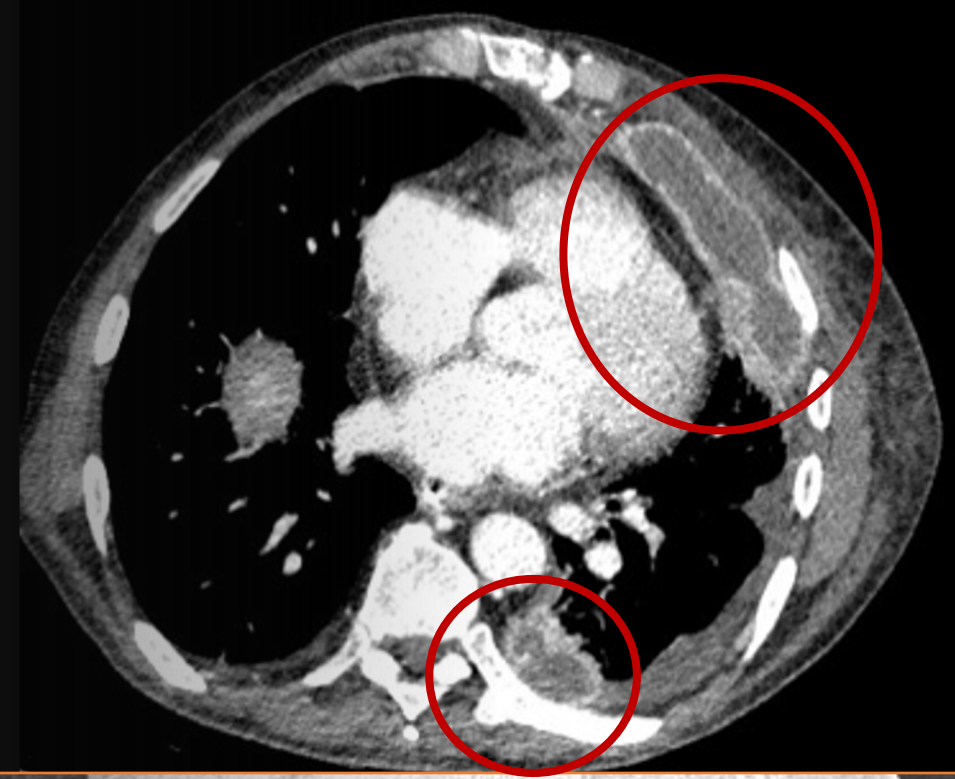
Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



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



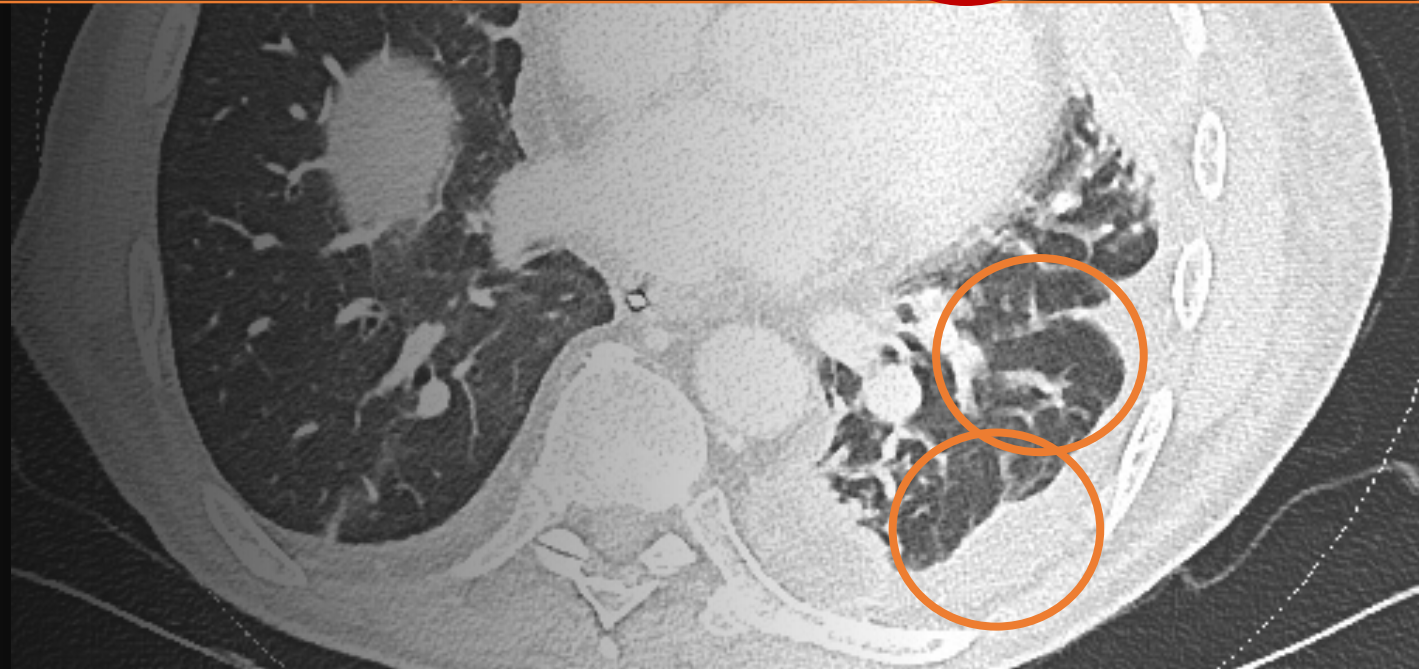
Situation : Pleuro-pneumonie
communautaire sévère du
transplanté cardiaque



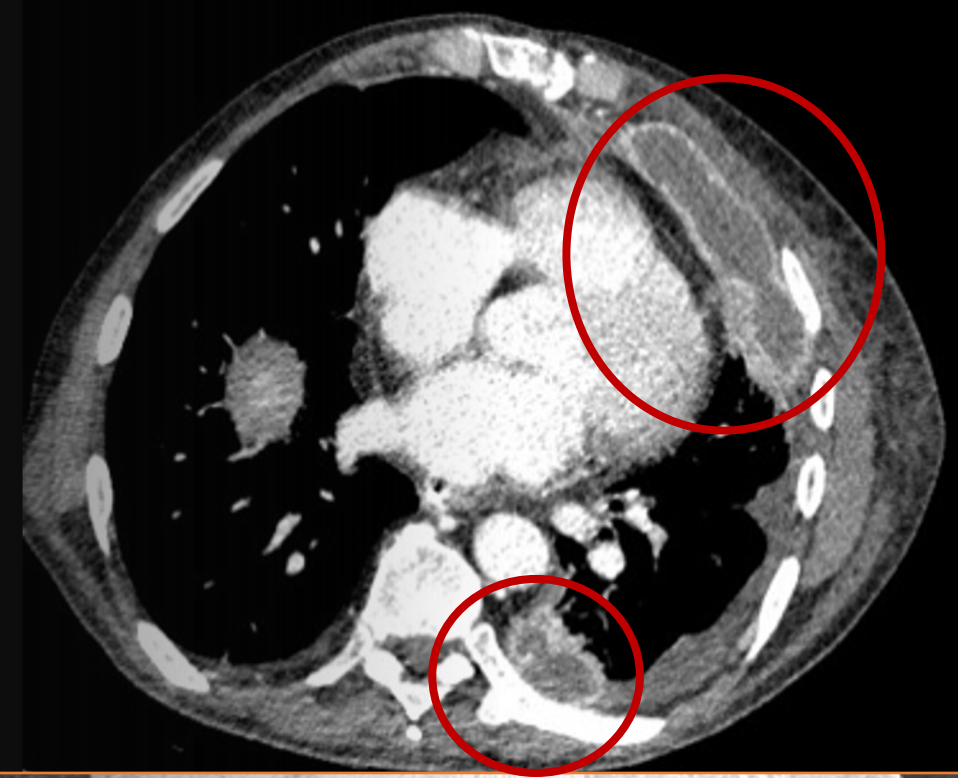
Bactérienne ?

Parasitaire ?

Fongique ?



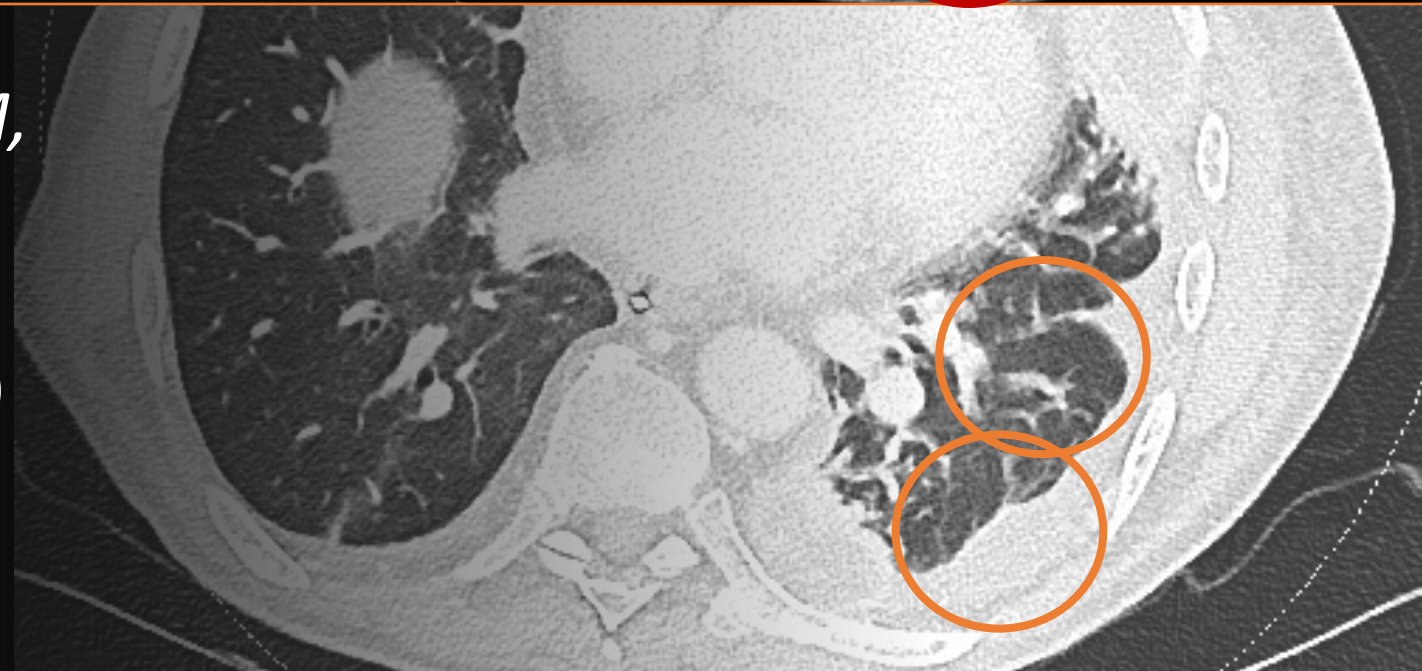
Situation : Pleuro-pneumonie
communautaire sévère du
transplanté cardiaque



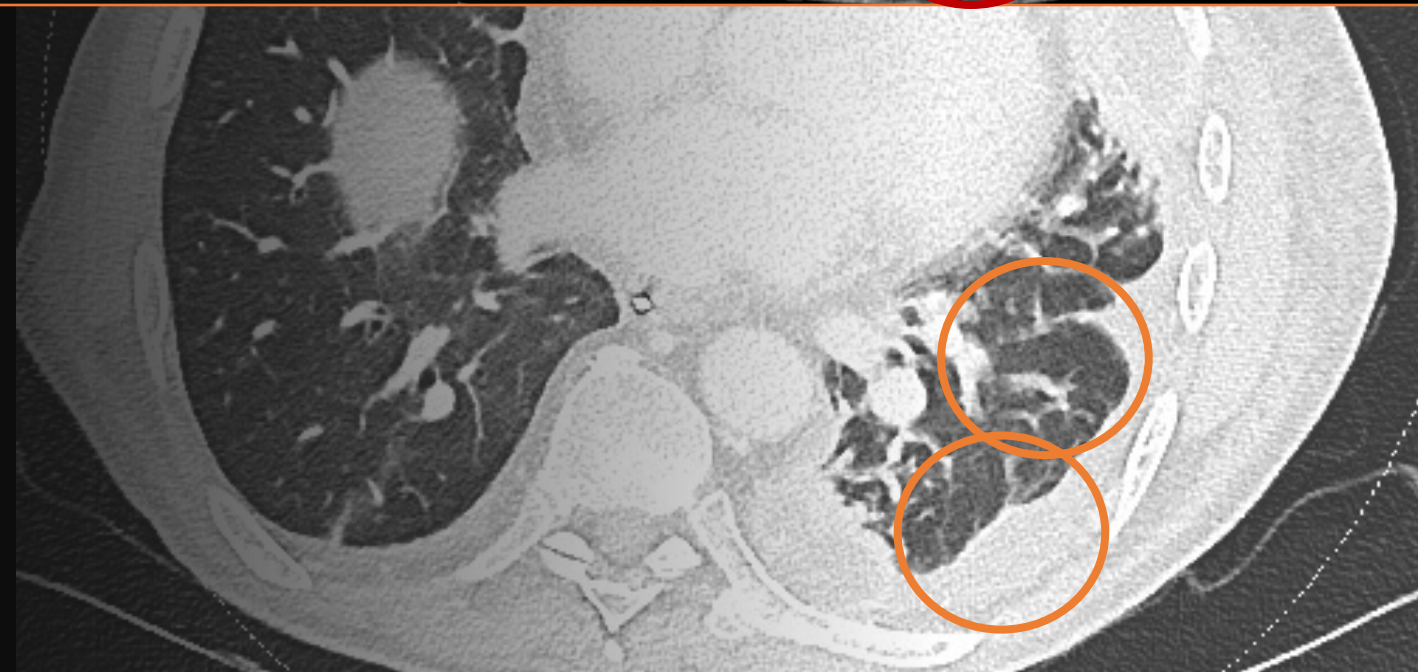
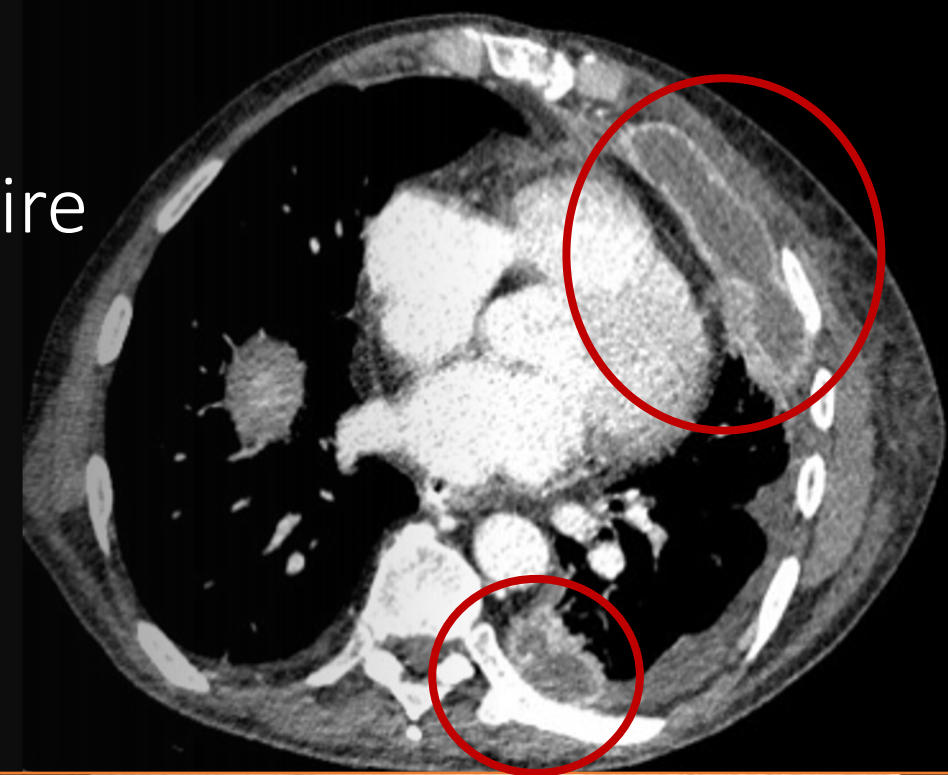
Bactérienne : *P. aeruginosa*, SARM,
Actinomycoze, *Nocardia*

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

Fongique : Aspergillus



Situation : Pleuro-pneumonie communautaire sévère du transplanté cardiaque



MYCOLOGIE CONVENTIONNELLE

Nature du prélèvement

Examen direct :

Abcès sous pleuraux gauches

Très nombreux filaments mycéliens

Culture/Identification :

***Aspergillus fumigatus* : 1 colonie**

Nature du prélèvement

Examen direct :

Lavage Broncho alvéolaire

Présence de filaments mycéliens

Culture/Identification :

***Aspergillus fumigatus* : 1 colonie**

Antifongogramme

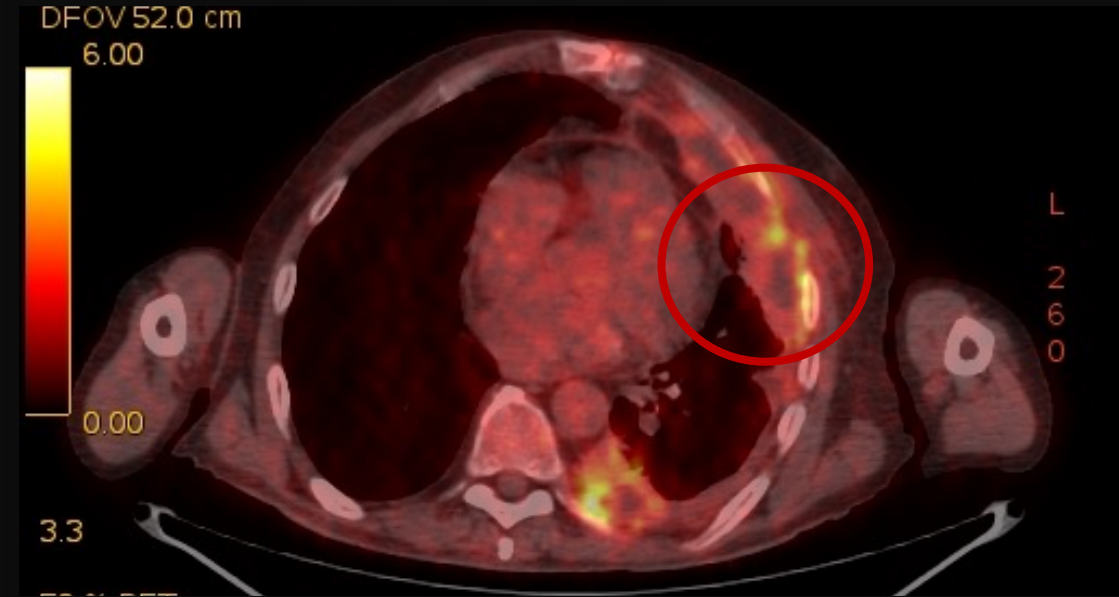
1. *Aspergillus fumigatus*

Etest (Biomérieux)

	Résultat	CMI en mg/L
Azoles		
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 ?

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			

*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

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

¹ Patterson T et al, CID, 2016

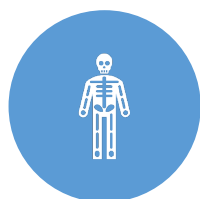
² Tissot F et al, Haematologica, 2017

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

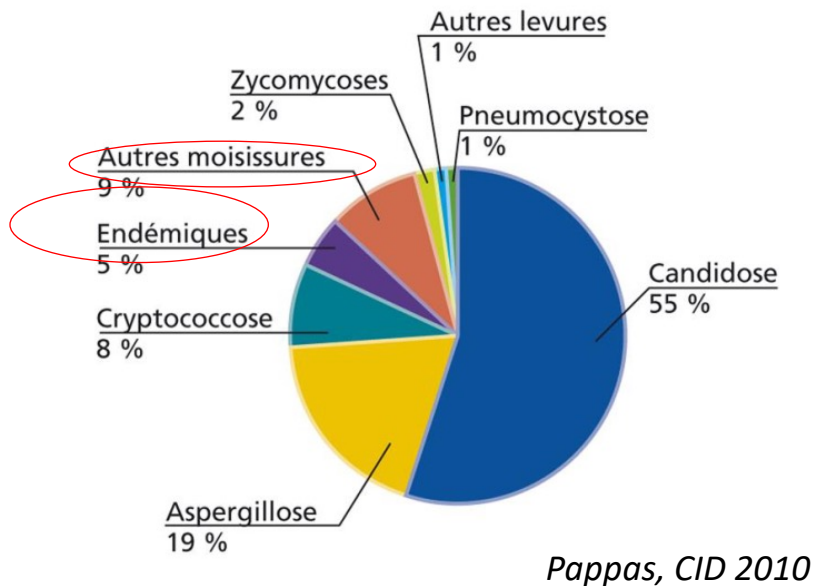
INVASIVE SYNDROMES OF *ASPERGILLUS*

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*).

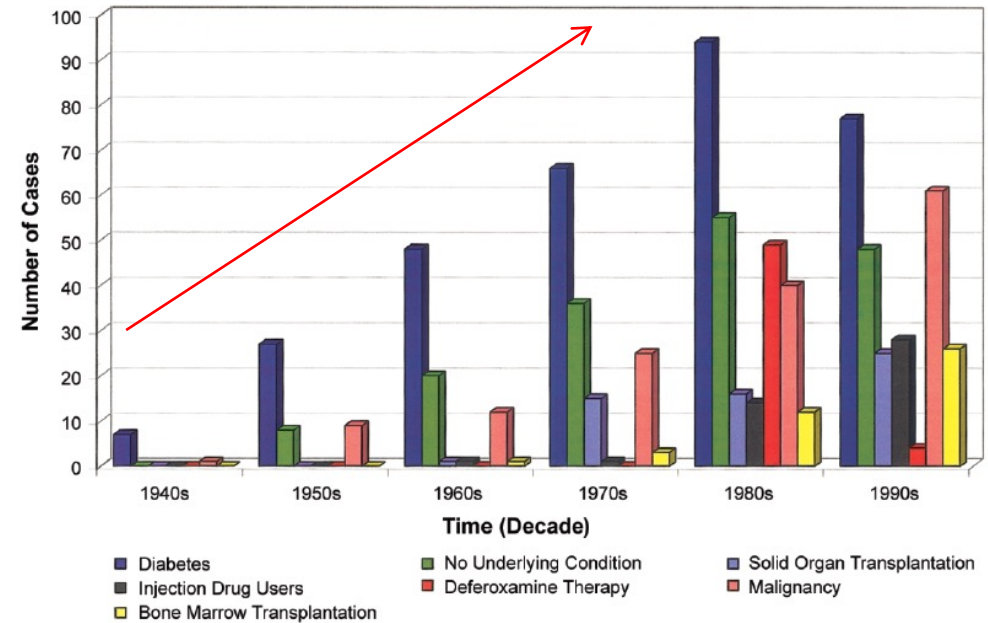
Patterson T et al, CID, 2016

	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		

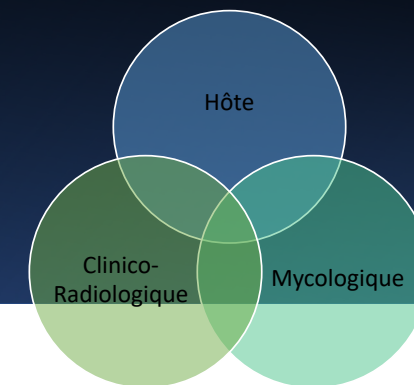
Filamenteux émergents



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

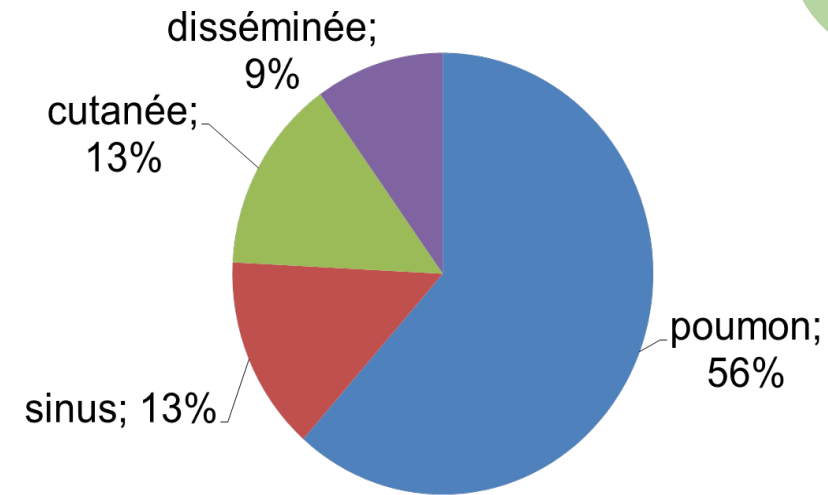
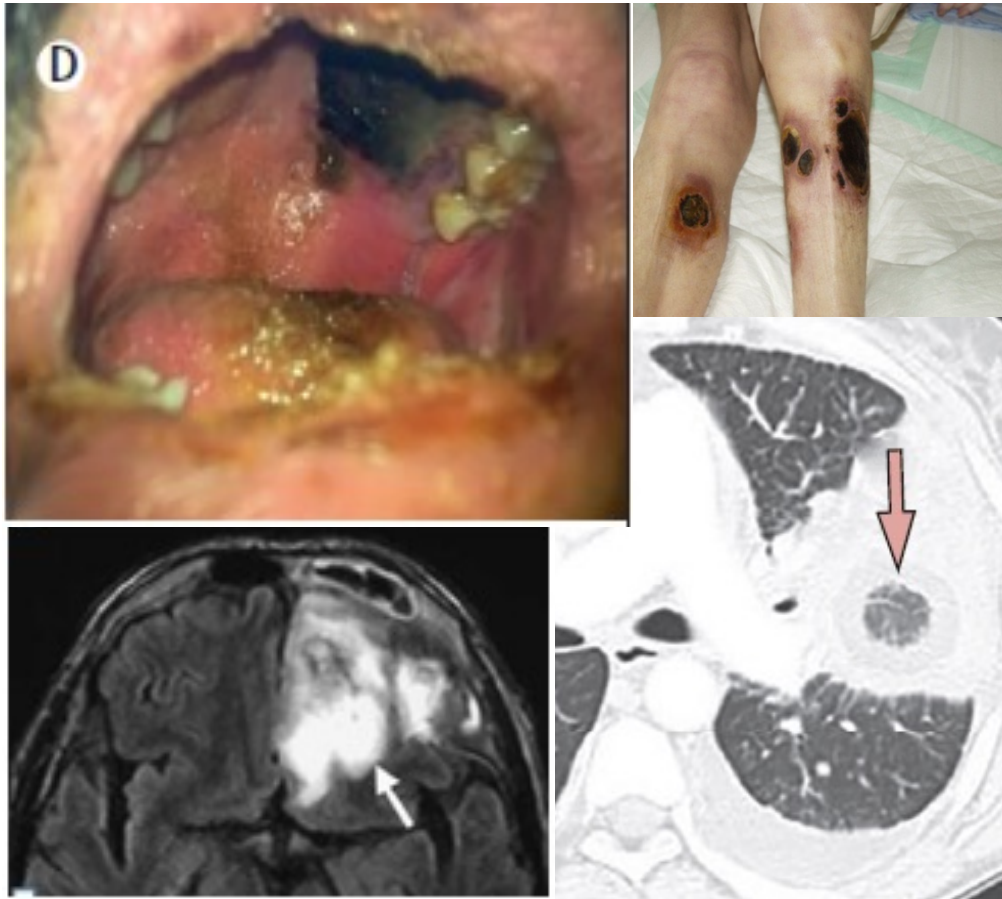
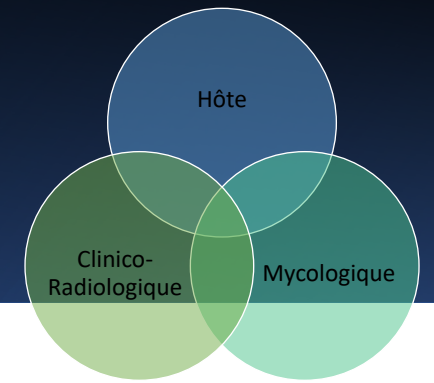
Facteurs d'hôtes

- **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.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

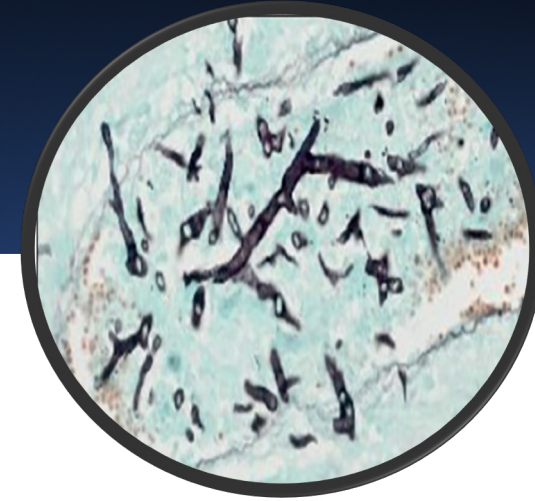
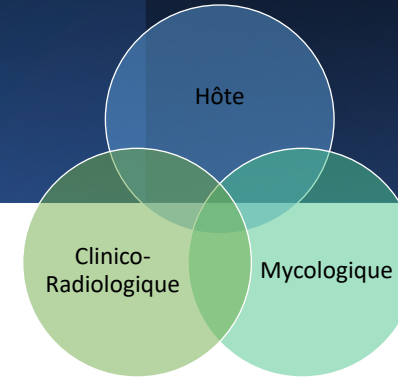
Atteinte cérébrale

Sinusienne

Pulmonaire

- **30 % Nodules Reverse halo** 67% des patients ²
- Cavité 30 %
- Condensation 30%

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 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 héмато**

Preuve mycologique

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

PENSER AUX CO-INFECTIONS

Mucorales : Epidémiologie

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



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

*Lewis, Virulence 2010
Kontoyiannis, JID 2005*

Mucorales : Pronostic catastrophique

- Diagnostic difficile

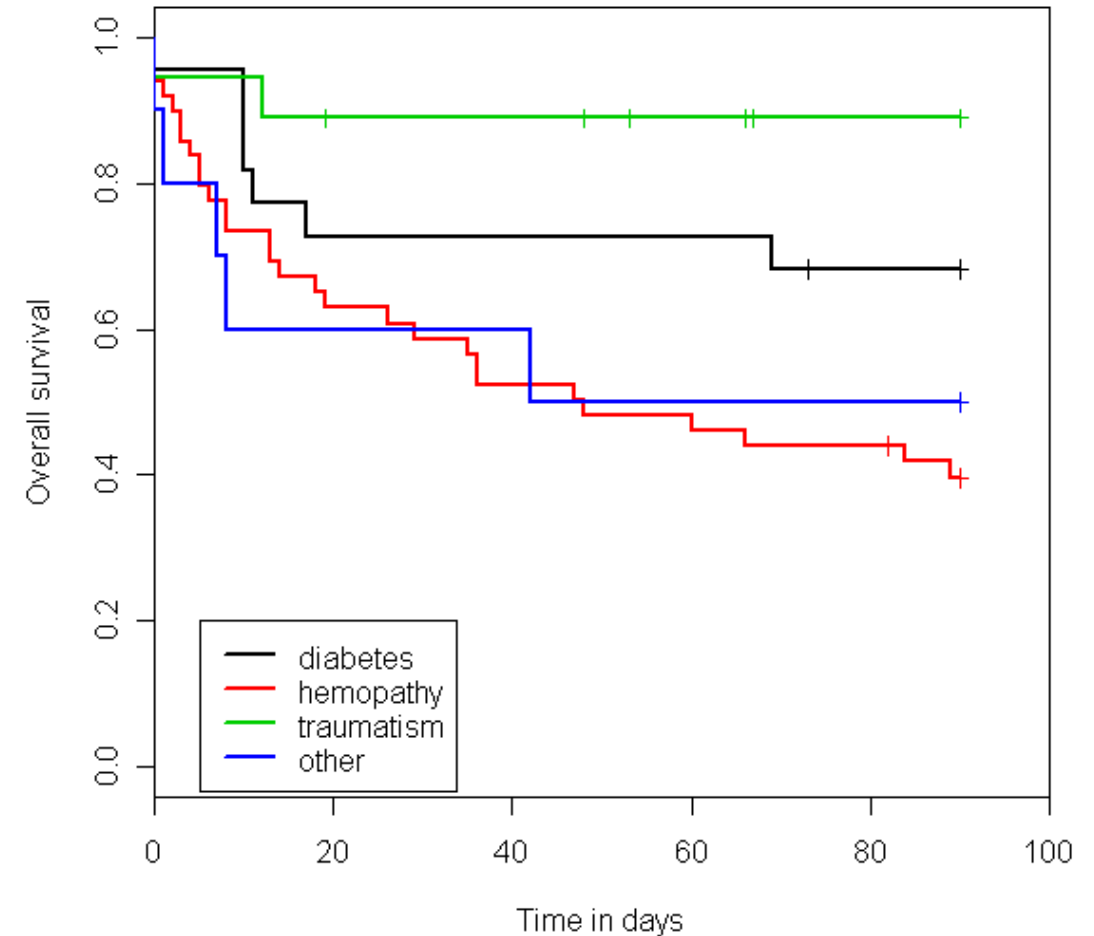
ED + culture + histologie parfois difficile

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

Take Home Messages : Mucorales



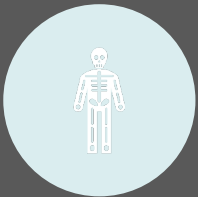
IRM cérébrale systématique
TDM sinus
Localisations secondaires



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



Nodules
« Halo- inversé »



IRM cérébrale systématique
TDM sinus
Localisations secondaires



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



Attention aux Co-
infections

Questions ?

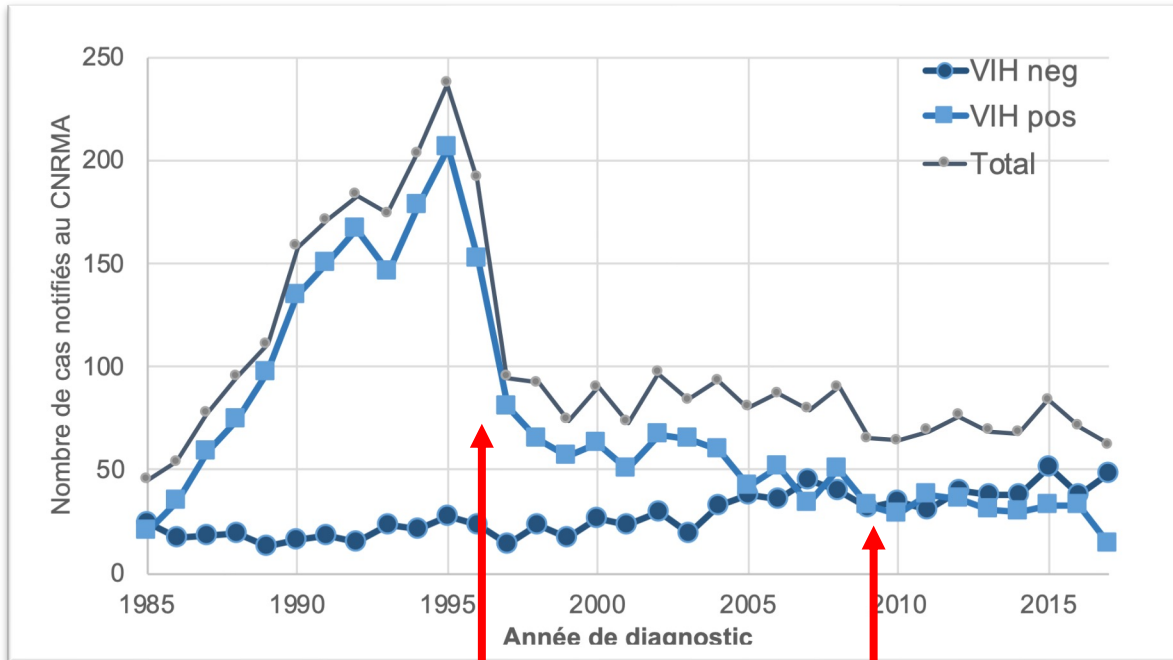
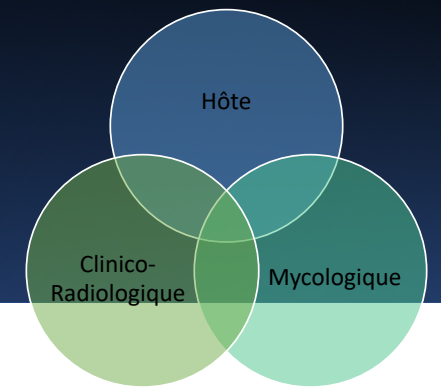


Cryptococcus spp : levure encapsulée environnementale



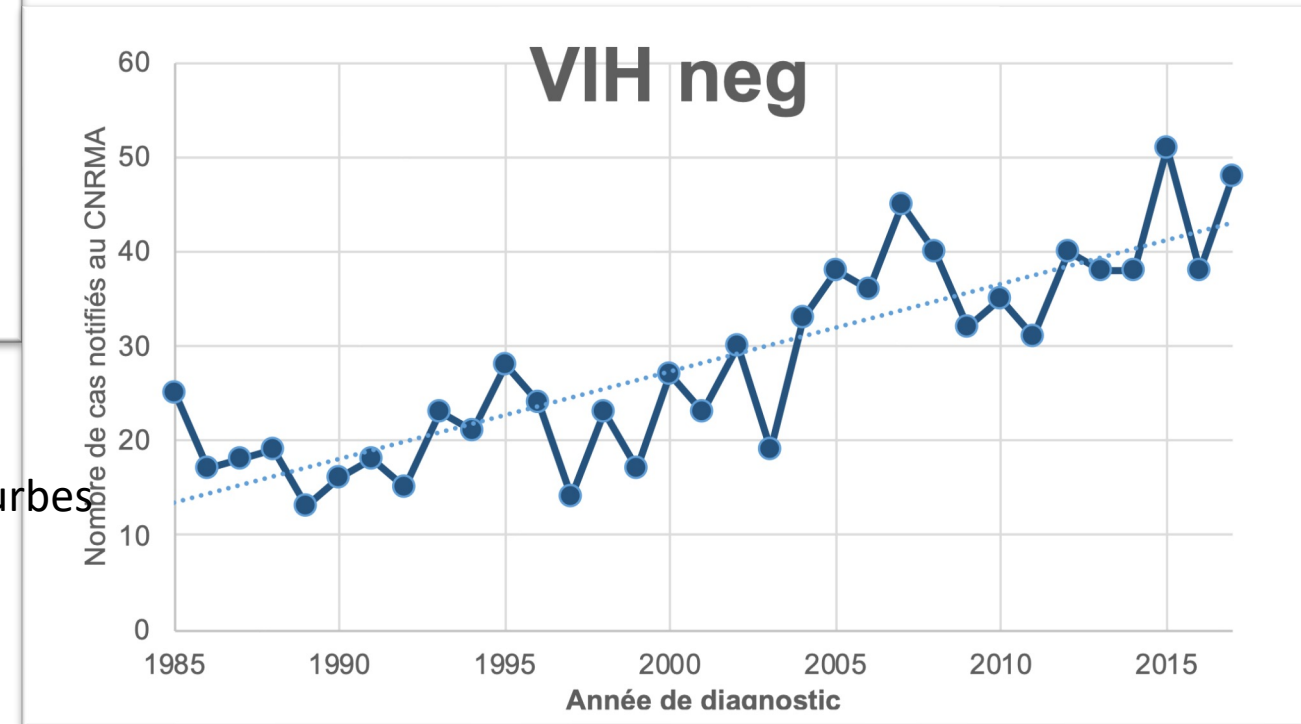
A & D	Serotypes	B & C
<i>neoformans</i>	Espèce	<i>gattii</i> = true species
var. <i>grubii</i> / <i>neoformans</i>	Variant	-
USA-Europe <u>Cosmopolitan (A)</u>	Distribution	Tropical & subtropical
Soil, agrums, Bird droppings	Environnement	B : <i>Eucalyptus</i> C : Amand trees

Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes

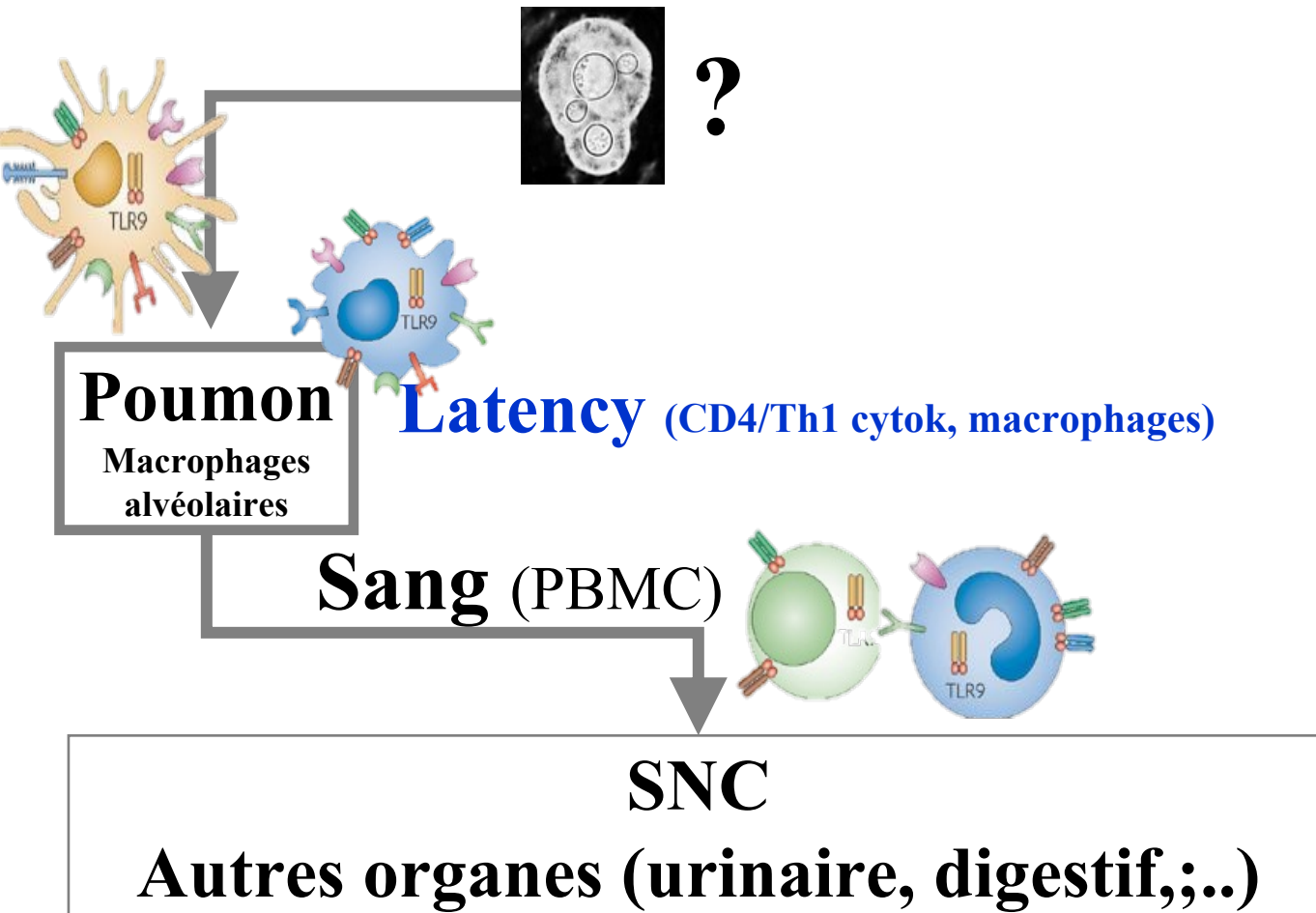
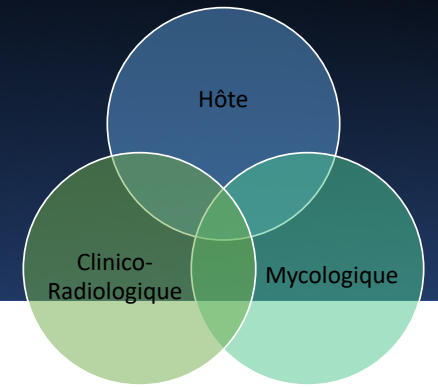


1996
Trithérapie

2009
Inversion des courbes



Cryptococcose : Epidémiologie & Critères d'hôtes



Facteurs d'hôtes

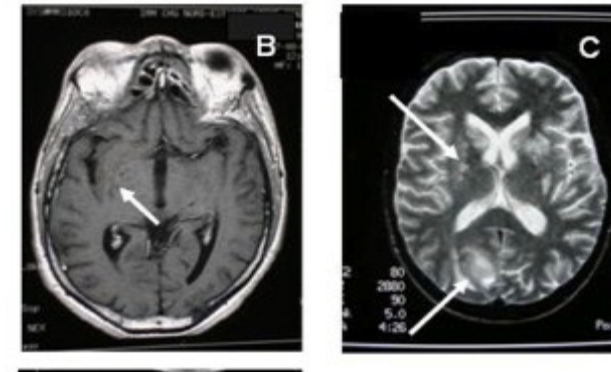
- **Déficits immunitaires primitifs**
 - Idiopathic CD4 lymphopenia
 - GATA 2 deficiency
 - IL12R β 1 deficiency
 - X-linked CD40L deficiency
 - STAT1 gain of function
 - STAT3 loss of function
- **Déficits immunitaires acquis**
 - Autoantibodies against IFN- γ
 - Autoantibodies against GM-CSF
 - Traitement T depletant, corticoïdes
 - 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	



Cryptococcosis : Traitement

Traitement – Recommendations OMS 2018



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

Adapted from: WHO 2018

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