

Infections et immunodépression : des réseaux de recherche de référence en France

Olivier Lortholary, Dominique Salmon, Fanny Lanternier

Infections fongiques invasives



*CNRMA/Unité de Mycologie Moléculaire/CNRS URA 3012
et le groupe d'étude des mycoses en France*

Infections fongiques invasives

- ✓ **Des problèmes de santé publique importants avec lourde mortalité**
 - **Candida** : 3e/4e cause de sepsis nosocomial aux USA; 15% des chocs septiques/sepsis sévères en Europe
 - **Cryptococcose** : 1ere cause de méningite dans le monde chez adulte; 1 M nouveaux cas/an (CDC 2008)
 - **Aspergillose** : Infection fongique la plus fréquente chez neutropénique et allogreffé de cellules souches
 - **Champignons exotiques** : Pbs majeurs de santé publique dans certaines zones géographiques

- ✓ **Nécessité d'une approche multidisciplinaire associant cliniciens et chercheurs**
 - Infectiologues
 - Microbiologistes/mycologues
 - Epidémiologistes
 - Réanimateurs
 - Hématologistes
 - Transplanteurs

- ✓ **Peu de valorisation par financements publics** malgré la présence de plusieurs équipes de réputation internationale en France

Groupe d'étude des mycoses en France



Guadeloupe
Guyane
Martinique
La Réunion
Nouvelle Calédonie
Polynésie Française
Mayotte



Des cohortes uniques...avec isolats et informations épidémio/cliniques

Questionnaire	Début	Nbre de cas	Surv
Cryptococcose	1985	2659	Natle
Fongémies à levures en IdF (ODL)	oct 2002	2079	Rég
Mycoses exotiques/d'importation	2002	205	Natle
Mycoses « rares »	2003	442	Natle
Aspergilloses invasives (SAIF)	2005	498	Rég

Ce que permet ce réseau...

✓ **Epidémiologie:**

- **Données originales reconnues sur le plan international « groupe d'étude des mycoses en France »**
- **Détection d'épidémies nosocomiales InVS/ABM:**
 - **Artérites à *Candida* spp. chez transplantés rénaux [CID 2009]**
 - **Épidémie de fongémies à *C. tropicalis* 5FC R [EID 2008]**
- **IFI d'importation: histoplasmosse africaine [EID 2007]**

✓ **Microbiologie:**

- **Optimisation des méthodes de typage/étude de la sensibilité *in vitro* [AAC 2007, AAC2008x2, JCM 2008]**
- **Nouvelles approches diagnostiques des zygomycoses [JCM 2005, 2006, 2008]**



Ce que permet ce réseau...

✓ Etudes physiopathologiques/cliniques spécifiques:

- **Crypto A/D [PLoS Med 2007, PLoS One 2008, PLoS One 2008]**
- **IRIS [AIDS 2005, AIDS 2006]; CryptoStop [AIDS 2006]**
- **Cryptococcose en transplantation d'organe (étude prospective internationale)[CID 2005, 2008x2, JID 2007, Transplantation 2005x2, 2008, AAC 2008, AJT 2007]**
- **Mycendo : étude des endocardites fongiques en France**

✓ Etudes en cours :

- **Rétrozygo (InVS): étude des zygomycoses en France 2005-2007**
- **FDR et pronostic des zygomycoses en transplantation d'organes (étude prospective internationale)**
- **Etude prospective de l'impact de l'exposition récente au fluconazole ou à la caspofungine dans les sepsis à *Candida***

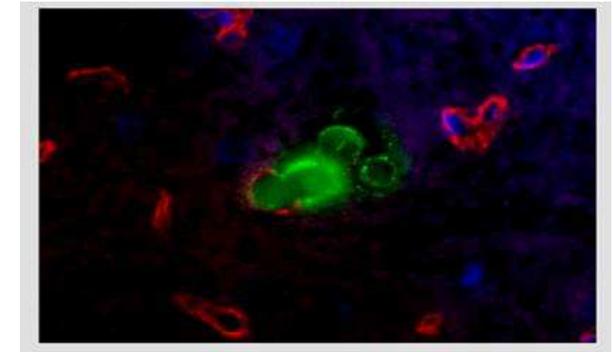
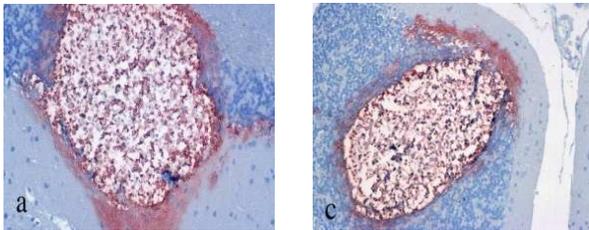


Des souris et des hommes

Contribution du modèle animal et des études cliniques à la compréhension d'une infection fongique invasive, la cryptococcose



Mise au point d'un modèle animal pertinent



Décortication du mode d'invasion cérébrale
Démonstration de l'importance de la variabilité antigénique
Démonstration du rôle du monocyte dans l'invasion cérébrale
Réponse immunitaire SNC

Essais thérapeutiques antifongiques internationaux

✓ **Aspergillose invasive:**

- Voriconazole vs AmB [NEJM 2002]
- AmbiLoad [CID 2007]

✓ **Candidémies:**

- Micafungine vs AmBisome [Lancet 2007]

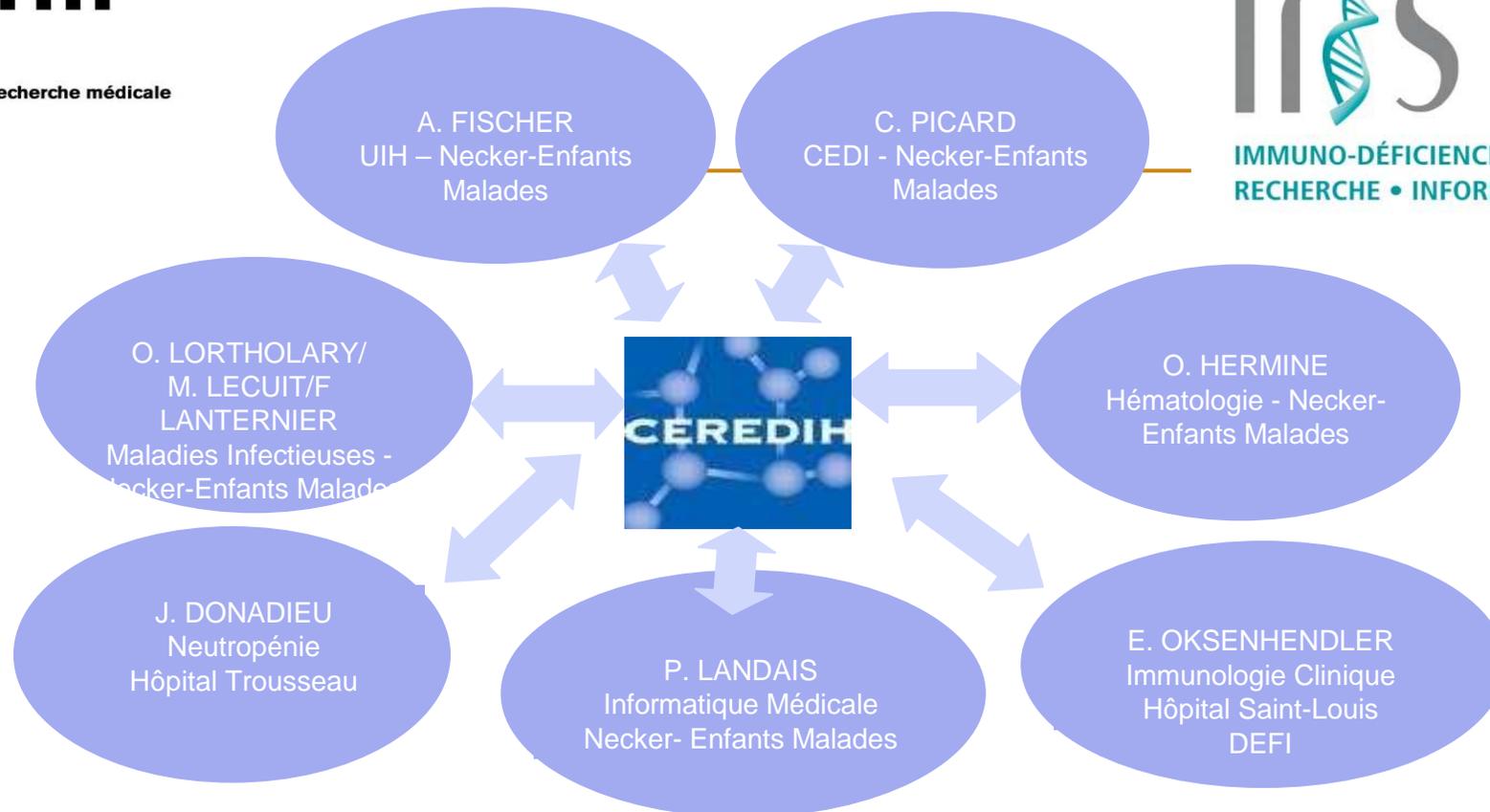
✓ **Etudes thérapeutiques en cours dans infections rares:**

- Internationale : voriconazole et fusariose
- Nationale : AmbiZygo



Déficit immunitaire primitif





Centres potentiels de compétence des DIH et laboratoires d'immunologie

Informations disponibles au survol de la ville



Filières de soins
Centres de compétence

Registres internationaux de déficits immunitaires primitifs

DIP	Irlande n=115	Australie/Nouvelle Zélande n=1209	Norvège n=372	Espagne n=1069	France n=2849
Ly B (%)	46	78	51	69	41
Ly T (%)	9.5	5	12	15	24
Phagocytes (%)	9.5	3	7	5	19
Complément (%)	28	1	21	6	1
Autres (%)	7	12	9	5	15

Les études CEREDIH en cours

- ✓ Cohorte agammaglobulinémie et syndrome hyper IgM: portage respiratoire/surinfections
- ✓ Syndrome hyper IgE: caractéristiques cliniques/mutations STAT3 [JEM 2008]
- ✓ Infections fongiques invasives et granulomatose septique familiale
- ✓ Agammaglobulinémie et complications ORL
- ✓ Azithromycine et prévention des infections à *Haemophilus* chez agammaglobulinémiques
- ✓ Lymphopénie CD4+ idiopathique

Biothérapies utilisant des anticorps monoclonaux

- ✓ **Révolution dans le traitement des maladies systémiques inflammatoires, de certains cancers ou hémopathies et de la SEP**
- ✓ **AC anti cytokines ou anti-récepteurs de surface des cellules**
- ✓ **Mode d'action : inhibition des réponses immunes cellulaires ou humorales impliquées dans la pathogénie de ces maladies.**
- ✓ **Liaison très forte et spécifique à l'antigène, longue demi-vie dans l'organisme.**

Classification des nouvelles biothérapies

Anticorps monoclonaux

- ✓ Anticorps anti TNF α (Remicade^o, Humira^o)
- ✓ Anticorps anti CD20 (Mabthera^o)
- ✓ Anticorps LFA-1 (Raptiva^o)
- ✓ Anti CD52 (MabCampath^o)
- ✓ Anti intégrine α 4 (Tysabri^o)

Protéines analogues ou antagonistes de récepteurs

- ✓ Récepteur soluble du TNF (Enbrel^o)
- ✓ Analogue de l'IL-1RA (Kineret^o)
- ✓ Protéine de l'ag CTLA4 des lymphocytes (Orencia^o)

Réseau de recherche clinique soutenu par l'INSERM depuis
2003

Sociétés Savantes

- Rhumatologie
- Infectiologie
- Gastroentérologie
- Pneumologie

Unités Inserm

- Epidémiologie et Biostatistiques
Inserm U738
- Immunologie

AFSSAPS

Centres régionaux de
Pharmacovigilance

Industrie
pharmaceutique

Travaux pouvant être menés

✓ **Epidémiologiques**

- incidence, facteurs de risque d'infection, histoire naturelle
- à court et moyen terme et long terme

✓ **Physiopathologique:** mécanismes de sensibilité à l'infection

✓ Intégration de la **génétique** pour les infections graves