

BEST OF Mycologie

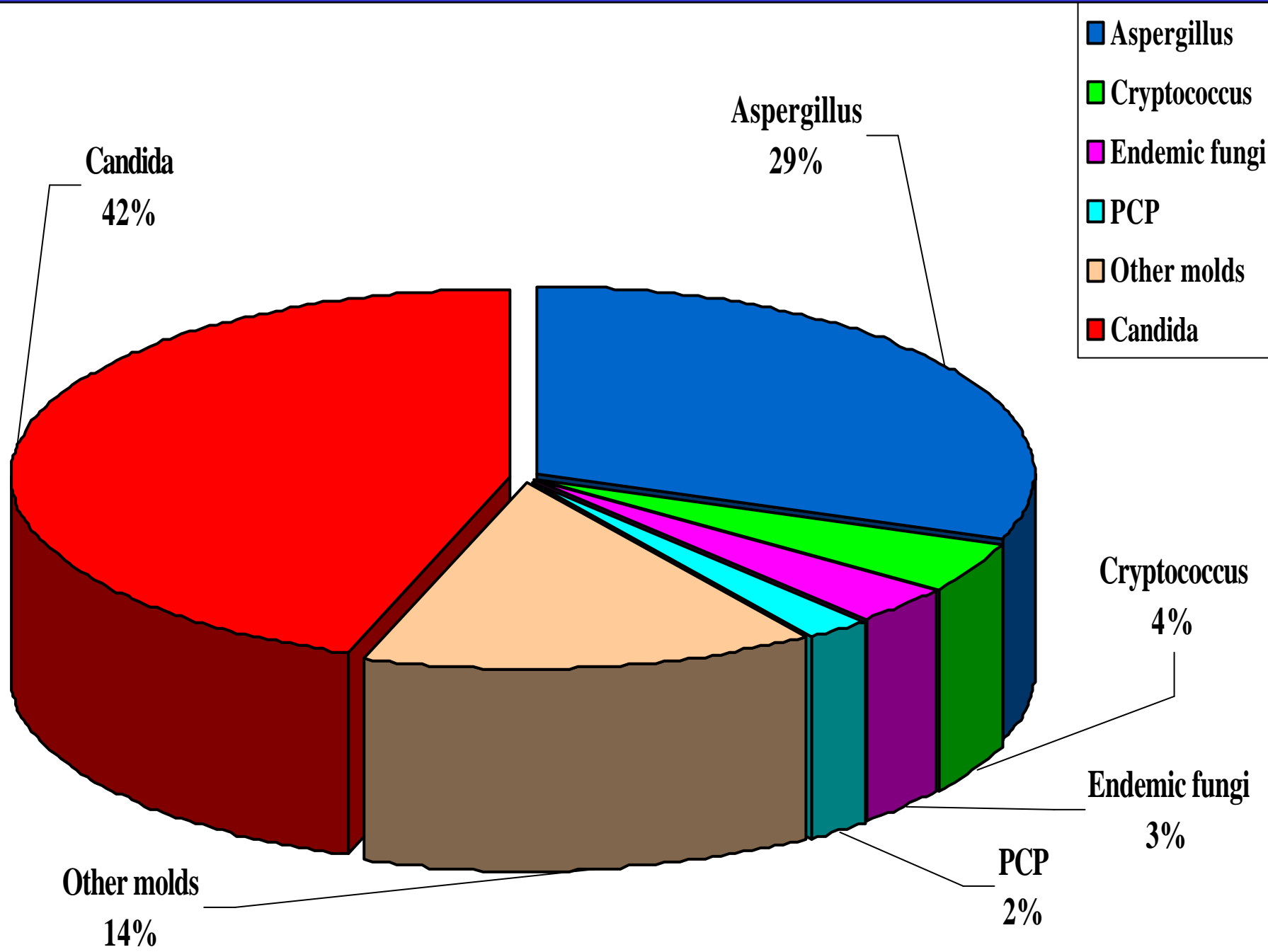


Annick Detry
Octobre 2006

Infections fongiques invasives : Tendances épidémiologiques actuelles (1)

Pfaller M A et al CID 2006; 43:S3-14

- ?des mycoses opportunistes invasives depuis 2 décennies ? ? morbidité et mortalité et liée à l' ? des patients à risque de développer des IF sévères
- 95% - 97% des septicémies à *Candida* sont dues à *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*
- *C. glabrata* : pathogène émergent +++ IF opportunistes potentiellement résistantes et répartition géographique variable (US:22%, Amérique latine: 5%, Europe:9%), sujet âgé +++
- *C. parapsilosis* : 12% des fongémies en Europe, 17 % en Asie, 20% en Amérique latine, NN +++ , infection manuportée et biofilms R
- *C. tropicalis* : colonisation chez les neutropéniques ? 60-80 % IFI ? prophylaxie /FCZ (US:7%, 20%: Amérique latine, 13%:Asie)
- *C. krusei* : 2-4% des septicémies; similaire à *C. tropicalis* et mortalité ?



Infections fongiques invasives : Tendances épidémiologiques actuelles (2)

- **Facteurs de risque:** maladies hématologiques malignes, chirurgie gastro-intestinale, prématuré et personnes âgées + cathéter, AB, IR, colonisation, nutrition parentérale
- **Mortalité:** antifongiques = 7 j ou < 7 j (11-16% vs 31-41%)
? traitement adapté précoce et long
- **Prophylaxie :** prévention primaire +++ avec 3 stratégies (hygiène des mains, soin optimal des cathéters, utilisation prudente des antibiotiques). Prophylaxie non recommandée chez les non-neutropéniques en soins intensifs.
- **Traitement empirique guidé / bonne compréhension des plus importants facteurs de risque de candidémie**
- **Sensibilité aux antifongiques:** voir tableau

Antifungal susceptibility of *Candida* species

Percentage of strains susceptible to each agent^a

Antifungal agent	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsiolsis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Amphotericin B	100	75 ^b	97	99	8 ^b
Flucytosine	97	99	99	93	6 ^c
Fluconazole	99	54 ^d	96	99	0 ^e
Itraconazole	99	77 ^d	99	99	94
Posaconazole	99	86	100	100	99
Voriconazole	100	92	100	99	100
Caspofungin	100	100	97	99	99
Micafungin	99	100	100	100	100

Note. All organism are susceptible unless otherwise noted. Data are from [26, 29, 44, 95-99]

a Susceptibility is defined as an MIC of ≤ 8 $\mu\text{g/mL}$ for fluconazole, ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ for flucytosine, or ≤ 1 $\mu\text{g/mL}$ for all other agents.

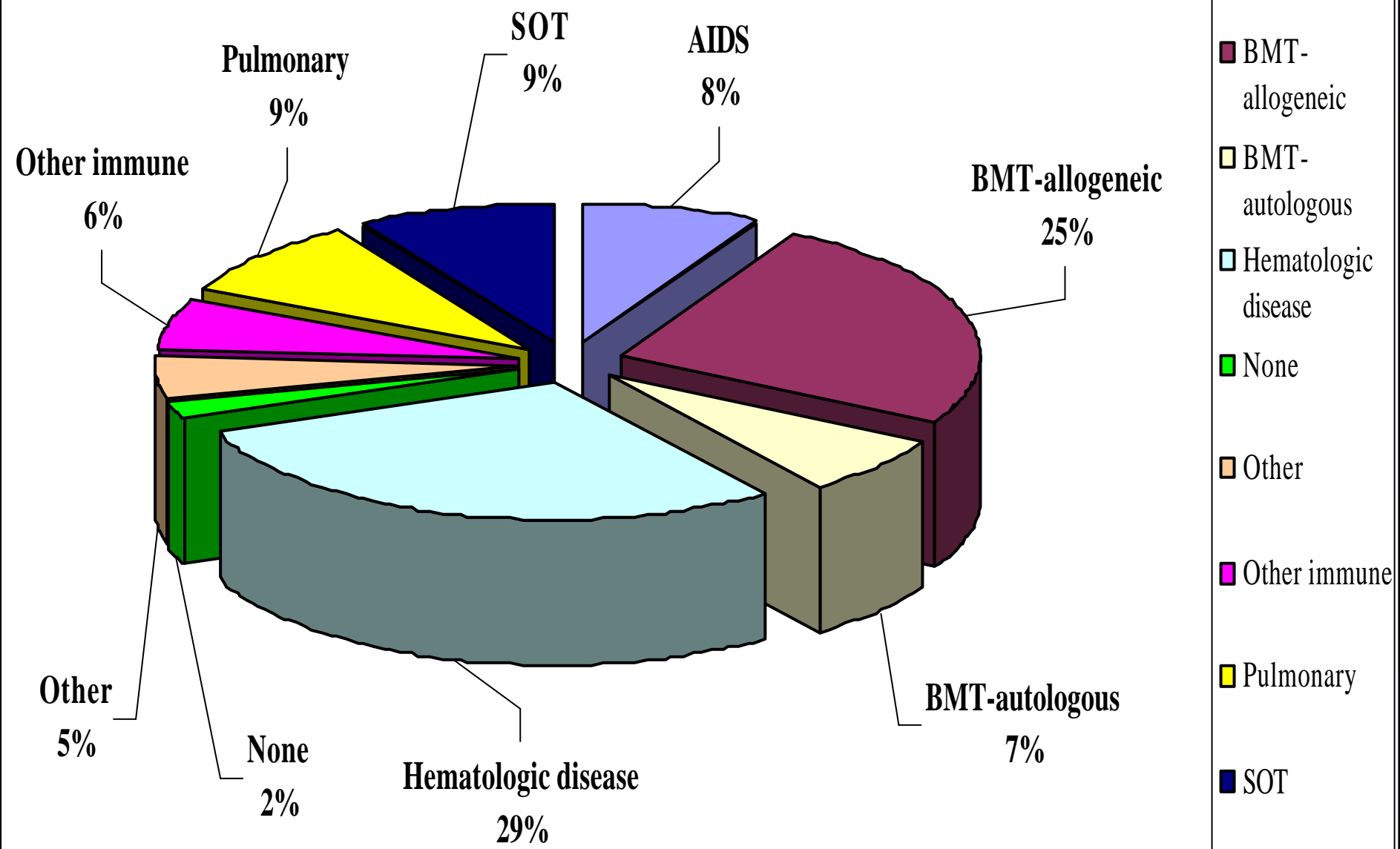
b Intermmediately susceptible

c Intermmediately resistant

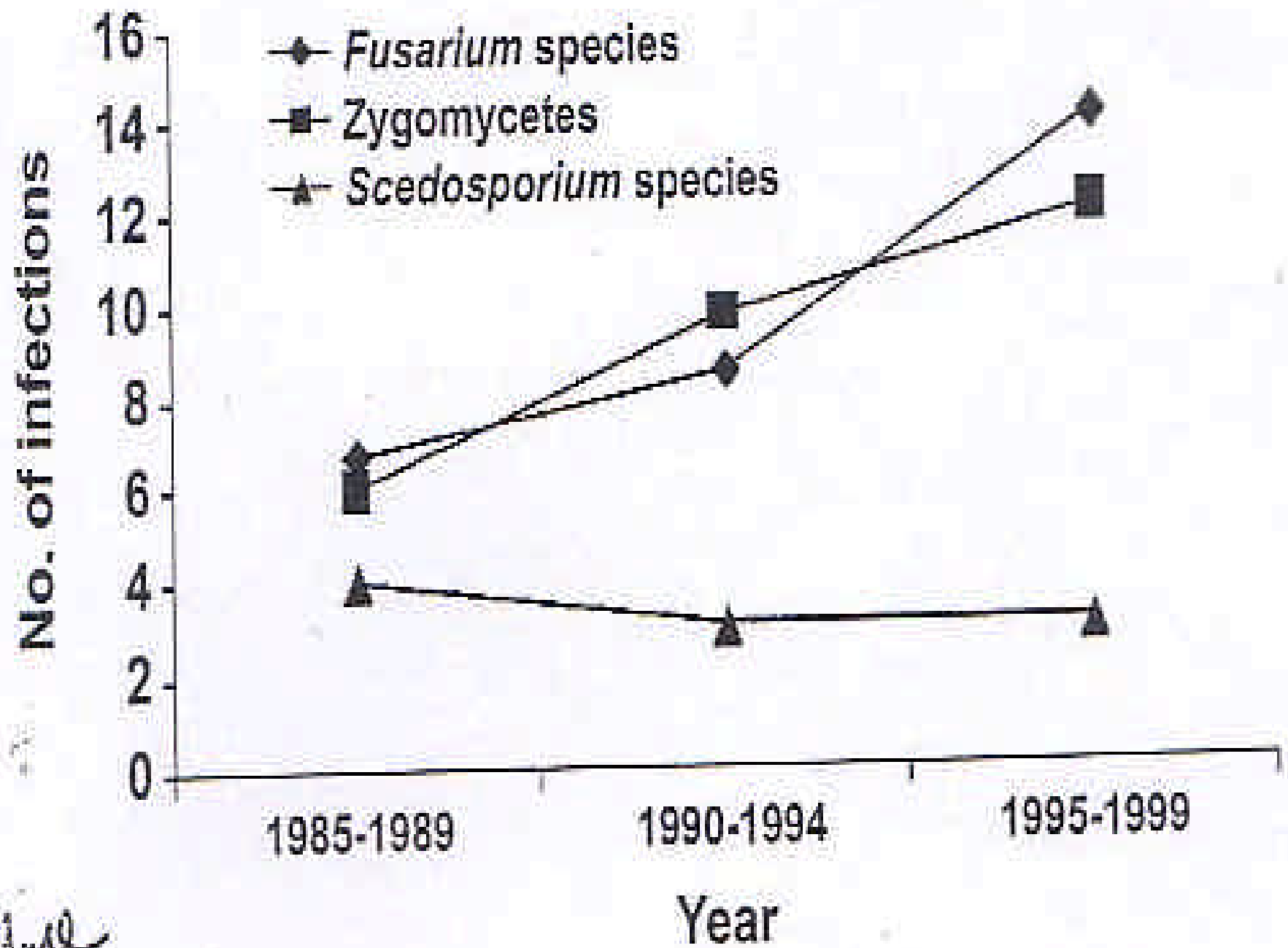
d Susceptible in a dose-dependent fashion e Resistant

Infections fongiques invasives : Tendances épidémiologiques actuelles (3)

- **Aspergillus spp** : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*. Environnement hospitalier: spores dans l'air, les pommeaux de douche, réservoirs d'eau, plantes en pots. Facteurs de risque (Fig). Prophylaxie/Amb C ? émergence d'organismes résistants (*A. terreus*, *A. ustus*, *Scedosporium apiospermum*). LBA + ? AI. Mortalité = 62->85%. Sensibilité aux antifongiques (Fig).
- **IFI à filamenteux non aspergillaires:**
 - *Fusarium spp* (*F. moniliforme*, *F. solani*, *F. oxysporum*) ? lésions cutanées et hémoc + 75%. Mortalité ? (80%). Amb C et échinocandines = R. VCZ et Amb lipidique +++
 - Zygomycoses (*Rhizopus oryzae* +++) ubiquitaires (sol et végétaux en décomposition). Contamination / inhalation, ingestion, blessures. Facteurs de risque: diabète, traitement / déféroxamine, toxico, IR, VCZ? ? peau, sinus, poumons. S à l'Amb +PCZ
 - *Scedosporium spp*: *S. apiospermum* ? IFD ou L chez l'ID. ~ AI. Diagnostic +++ ? R Amb, S VCZ et PCZ. *S. prolificans* ? IFD et R +++ aux antifongiques



- AIDS
- BMT-allogeneic
- BMT-autologous
- Hematologic disease
- None
- Other
- Other immune
- Pulmonary
- SOT



Chell

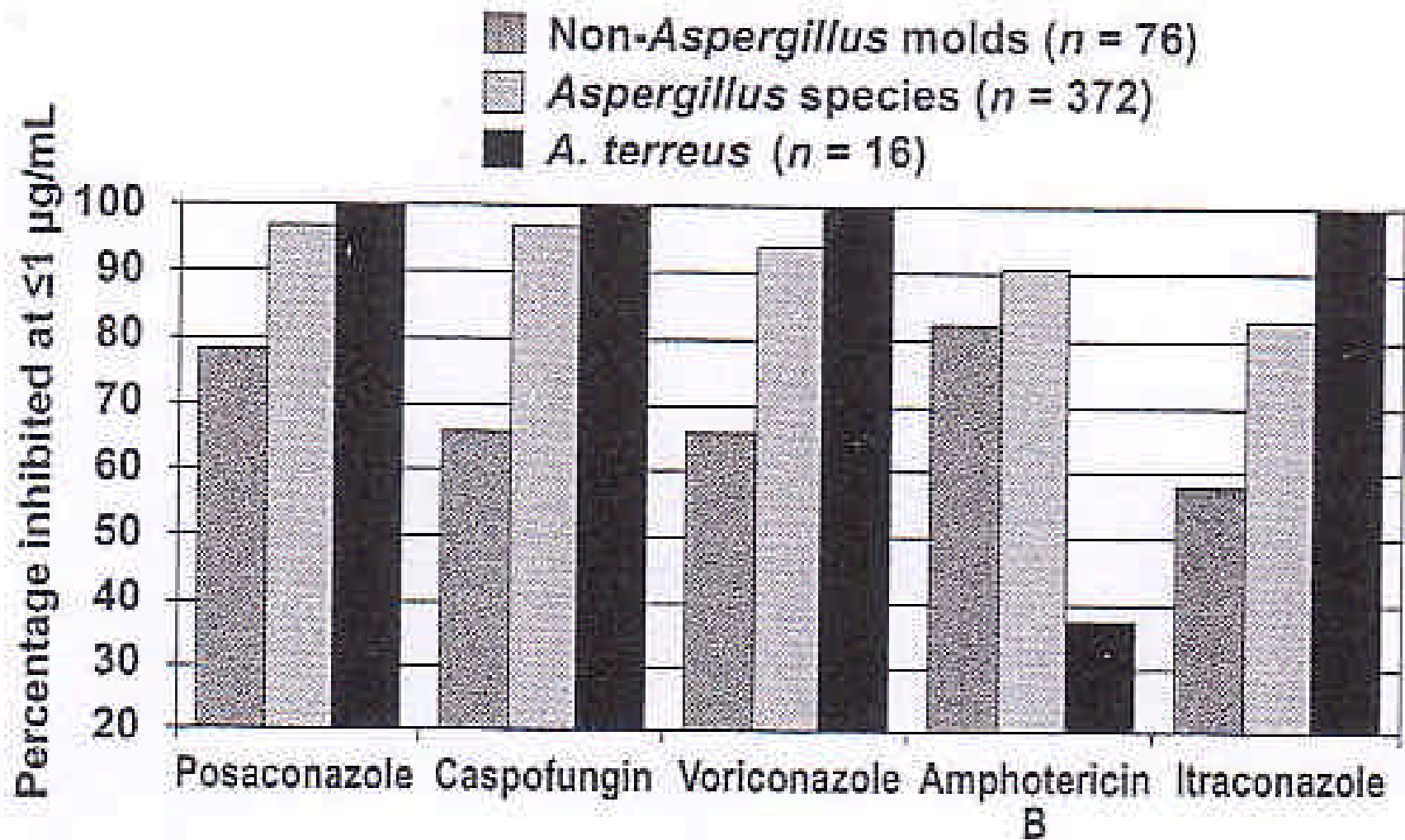


Figure 4. In vitro susceptibility of clinical mould isolates [1, 113]. Used with permission from Pfaller and Diekema [1].

Nouveaux outils diagnostiques et gestion des mycoses invasives

Alexander BD CID 2006; 43: S15-27

- **Méthodes conventionnelles pour le diagnostic des IF**
 - Examen microscopique direct +++ (moins sensible que la culture) = méthodes histopathologiques
 - Culture: progrès dans la détection des fongémies: Isolator automates (Bactec ou BacT/alert + milieu spécifique)
 - Identification des champignons basée sur la morphologie, l'assimilation ou la fermentation des sucres, les méthodes chromogéniques pour les levures, *C. albicans* PNA FISH test, biologie moléculaire (interprétation difficile si champignon de l'environnement)
- **Méthodes immunologiques et biochimiques**
 - recherche d'Ac souvent inopérante
 - Ag polysaccharide de *C. neoformans* et d' *H. capsulatum*
 - immunotest au galactomannane (AI) et le test (1-3) β -D-glucane pour les AI et les CI
- **Détection moléculaire des champignons sur les échantillons. Tests de sensibilité: Etest +++**

Interpretative breakpoints, µg/mL

Antifungal agent	Susceptible	Susceptible dose dependent	Resistant	Comment [reference]
Fluconazole	=8	16-32	=64	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 70]
Itraconazole	=0.12	0.25-0.5	=1	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 92]; MIC is =1 µg/mL for 96% of Candida species [93]
Voriconazole	=1	2	=4	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 70]
Flucytosine	=4	8-16 ^c	=32	Follows 90-60 rule of clinical response ^b [59, 92]
Amphotericin B	=1	...	>1	Use Etest or antibiotic medium 3
Caspofungin	NA	NA	NA	MIC is =1 µg/mL for 99% of Candida species [96, 98]
Micafungin	NA	NA	NA	MIC is =1 µg/mL for 99% of Candida species [97, 99]

Note. The Clinical and Laboratory Standards Institute methods pertain to Candida species only. NA, data not available.

a Only licenced agents are listed

b According to the 90-60 rule, infections caused by susceptible isolates respond to appropriate therapy ~90% of the time, whereas infections caused by resistant isolates (or infections treated with inappropriate antimicrobials) respond ~60% of the time.

c MICs of 8-16 µg/mL for flucytosine are considered to be intermediately susceptible, not susceptible dose independent

Comparaison des aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'AI chez des patients neutropéniques et non neutropéniques: surveillance sur 6 ans

Cornillet A. Clin Infect Dis 2006 43:577-84

- Etude rétrospective des cas d'AI de 1998 à 2003 au CHU de Rennes
- Parmi les 88 cas d'AI: 12 prouvées, 52 probables, 24 possibles
- 47% diagnostiquées en soins intensifs et 40% en hématologie
- 52 neutropéniques (N) (59%) et 36 non neutropéniques (NN) (41%) qui présentent plus souvent une pathologie pulmonaire sous jacente (corticothérapie ou IS)
- NN ? moins de symptômes d'AI et plus de pneumonies bactériennes
- Sensibilité de l'examen mycologique du LBA + ? chez les NN (85% vs 58%)
- Sensibilité identique de l'antigénémie dans les 2 populations
- Mortalité significativement + ? chez les NN (89% vs 60%)

Survenue et cinétique des fausses antigénémies aspergillaires chez des patients atteints d'affections hématologiques sous β - lactamines

Aubry A et al J. Clin. Microbiol. 2006, 44: 389-94

- De nombreuses études ? un % ? de fausses antigénémies aspergillaires (galactomannane = GM) chez des patients traités / pipéracilline-tazobactam
- Etude rétrospective à l'hôp St Louis ? la relation entre l'administration IV de 3 β -lactamines (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam) et les tests faux positifs
- Des échantillons de sérum provenant de 69 patients ? β -lactamines analysés / le test Platellia aspergillaire
- Association significative entre GM+ (=0,5) et l'administration de β - lactamines ($P < 0,001$)
- 39 lots de β - lactamines testés ? 27 GM+
- 27 sérum – en PCR aspergillaire
- Durée moyenne de négativation de GM = 5,5 j avec une demie-vie moyenne d'élimination de 2,4 j

Etude multicentrique randomisée en double aveugle d'une Amb lipidique seule vs associée à un AC anti-HSP90 dans les candidoses invasives

Pachl j et al Clin. Infect. Dis. 2006; 42:1404-13

- Mycograb est un AC monoclonal dirigé contre HSP90 ? activité synergique avec l'Amb chez l'animal sur *Candida* spp
- Patients ? Amb lipidique (Abelcet ou Ambisome) + Mycograb (1mg/kg) ou placebo X 5J et stratifiés / aux espèces de *Candida*
- Critères d'inclusion: CI clinique, mycologie + et = 3 J
- Efficacité: réponses cliniques et mycologiques à J10
- 139 patients inclus (Europe, US) et 117 évaluables
- Réponse complète globale J10: 29 / 61 (48%) dans le groupe Amb seule vs 47 / 56 (84%) avec l'association Mycograb (P< 0,001)
- Mortalité due à la CI: 18% vs 4% (P=0,025)
- Bonne tolérance du Mycograb

Infections fongiques après transplantation d'organes solides Recommandations pour leur dépistage, surveillance et déclaration

Humar A et al Am. J. Transplant 2006; 6: 262-74

- Modification des critères de l'ORTC / MSG: seules les IF prouvées et probables sont prises en compte
- AI ? ~ 1,5% de greffes de foie et 10% de greffes de cœur
- Les infections fongiques endémiques sont toujours prouvées
- La CI est définie / isolement du *Candida* spp d'une hémoculture ou d'un site stérile. Isolement du *Candida* spp des urines, bile, drain de kehr, LBA = colonisation
- La cryptococcose invasive définie par isolement de la levure dans le sang, LCR ou Ag + dans ces 2 sites (faux +?)
- Suivi et surveillance des IFI: lors des essais cliniques sur les traitements immunosuppresseurs, le dépistage et la surveillance systématique des IF non indiqués. Evaluation microbiologique et clinique appropriée en cas de manifestations cliniques

Antibiothérapie primaire et risque d'acquisition à l'hôpital de *Candida glabrata* et *Candida krusei*

Lim MY , AAC Nov 2005; 49: 4555-60

- Etude rétrospective cas – cas contrôle au CHU de Chicago
- De 1998 à 2003, 60 Pts = candidémie à *C. glabrata* et *C. krusei* (groupe 1) comparés à 68 Pts à *C. albicans* (groupe 2) et 121 Pts sans candidémie
- Les facteurs de risque de développer une candidémie à *C. glabrata* et *C. krusei* = association significative avec une antibiothérapie: piperacilline – tazobactam et vancomycine
- Aucune antibiothérapie retenue pour *C. albicans*
- Le FCZ = association non significative avec candidémie à *C. albicans* ou non

Fongémies à *Candida guilliermondii* chez des patients atteints d'hémopathies malignes

Girmenia C et al J. Clin. Microbiol. 2006; 44: 2458-64

- Etude rétrospective des cas of *C. guilliermondii* de 1983 à 2005 (Italie) et revue de la littérature
- 29 / 243 candidémies dues à *C. guilliermondii* (11,7%)
- Source de candidémie = cathéter veineux central = 17 / 29 (65,5%)
- Mortalité chez 7 Pts (mais 1 seule due à *C. guilliermondii*)
- Biologie moléculaire ? pas de source évidente d'infection commune
- Tests de sensibilité = AmB 100%, VCZ 95%, FCZ 90% FCZ 86%, ITZ 76%, Caspo 33%
- Revue de la littérature confirme hémopathies malignes +++ avec Tx ? Europe (1,4%) et Asie (1,8%), US (0,3%)

Tests de sensibilité de la caspofungine sur isolats de patients avec candidose oesophagienne ou invasive: relations entre CMI et évolution thérapeutique

Kartsonis et al AAC sept 2005; 49: 3616-23

- Isolats de *Candida* identifiés de patients enrôlés dans 4 études de candidose oesophagienne et 2 de candidose invasive
- CMI / méthode standard (NCCLS, M-27A)
- CMI testées sur 746 isolats de *Candida* spp
- La majorité des CMI (96%) = 0,125 à 2 µg/ml avec des CMI₅₀ et CMI₉₀ à 0,5 et 2 µg/ml
- Bonne activité *in vitro* de la caspofungine
- **Mais**, pas de relation entre les CMI et l'évolution thérapeutique
- Les patients avec des isolats à CMI ? (> 2 µg/ml) = meilleure évolution clinique que les patients avec des isolats à CMI ? (< 1 µg/ml)
- Aucune corrélation entre CMI et évolution en f° de l'espèce de *Candida*

Pharmacocinétique et tolérance de la caspofungine chez les enfants et les adolescents

Walsh TJ et al AAC, Nov 2005; 49: 4536-45

- Caspofungine ? synthèse β -1,3-D-Glucane
- 39 enfants (2 à 11 ans) et adolescents (12 à 17 ans) + neutropénie ? caspofungine: 1 mg / kg / j ou 50 mg / m² / j ou 70mg / m² / J
- Echantillons de plasma ? J1 et J4
- Résultats comparés à ceux des adultes traités / 50 ou 70 mg de caspofungine pour une candidose orale
- Les enfants ? 1 mg / kg /j AUC 0-24 ? / aux adultes (50 mg / kg / j) (p<0.001)
- Les enfants et les adolescents ? 50 mg / m² / j AUC 0-24 similaires aux adultes ? 50 mg / j
- Bonne tolérance de la caspofungine

Conclusion: caspofungine 50 mg / m² / j ? effet comparable à l'adulte 50 mg / j

Documentation de dosage sanguin bas de voriconazole suivi par un ajustement de la dose chez les patients avec IFI ne répondant pas au traitement

Pascual AA 46th ICAAC .San Francisco .September 2006. M.1304

- Des variabilités interindividuelles des dosages sanguins de VRCZ ont été décrites. Des dosages sanguins bas de VRCZ ? échec thérapeutique
- Analyse rétrospective de Pts + VRCZ pour IFI prouvée ou probable. Succès: guérison partielle ou complète; échec: IFI persistante ou progressive. Echec avec un dosage sanguin de VRCZ = 1mg / l ? ajustement de la dose
- 37 Pts avec une moyenne d'âge de 60 ans (23-78): AI 68%, CI 22%, autres IFI 10% ? VRCZ = 8 mg / kg / j x 50 j.
- 6 Pts ? échec au VRCZ (= 1mg / l): 4 AI prouvée (CMI<0,5 mg / l), 1 AI probable et 1 CI probable. Ajustement des doses de VRCZ ? 2,1 mg / ml ? réponse partielle ou complète
- 2 échecs au VRCZ (> 1mg / l) ? guérison / traitement de sauvetage

Conclusion: non répondeur au VRCZ ? résistance

Dosage de la flucytosine (5-FC): 15 années d'expérience au Royaume Uni

Pasqualotto AC 46th ICAAC .San Francisco .September 2006. M.1305

- 5-FC ? Cryptococcose méningée et infections à *Candida* et *Aspergillus*. Mais toxicité +++ de la 5-FC ? médullaire et GI
→ suivi des taux sanguins
- Dosages de 5-FC réalisés dans un centre de référence de 1991 à 2006. Les tx sanguins de 5-FC (mg/l) sont mesurés / Bioassay . Pts classés en NN (0-3 mois) ou non. Les échantillons post-dose étaient prélevés 30 mn après la voie IV et 2 h après la prise PO. NN: pré-dose 20-40 et post-dose 50-80. Non NN 30-40 et 70-80. Tx > 100 = potentiellement toxique (PT)
- 1360 dosages / 303 Pts dont 64 NN. 18,1% des dosages ? gamme thérapeutique attendue. Dosages bas ? 44,8% Pts avec 6% non détectables (<12,5). Dosages ?37% dont 10,3% PT. Dosages satisfaisants + fréquents chez les NN. Dosages bas ou indétectables: 50,6% non NN et 19,7% NN. TX ? ou PT similaires NN 41,2% et non NN 36,1%

Conclusion: importance +++ de surveiller les dosages sanguins de 5-FC

Comparaison de la micafungine et de la caspofungine dans le traitement des candidémies et des candidoses invasives (CI)

Betts RF 46th ICAAC .San Francisco .September 2006. M.1308a

- Etude randomisée, en double aveugle, de non-infériorité multicentrique (US, Canada, Brésil, Inde, Europe) chez l'adulte
- Pts stratifiés / région et score APACHE II
- Doses / J: micafungine 100 mg (M100) ou 150 mg (M150), caspofungine 70 mg j1 et 50 mg à J2 (C)
- Efficacité ? réponses clinique et mycologique à la fin du traitement IV
- 593 Pts (ITT) ? au moins 1 dose de la drogue testée (199 M100, 202 M150 et 192 C)
- Pts ? mêmes caractéristiques de base
- Succès global: 73,9% M100, 70,3% M150 et 71,4 % C; Candidémies: 76,2%, 74,0% et 73,5% respectivement
- IC 95% pour la différence du traitement global (M-C) ? non-infériorité
- M150 n'est pas plus efficace que M100
- Tolérance similaire dans les 3 bras

Epidémiologie et analyse moléculaire d'une épidémie de kératites à *Fusarium*

Grant GB et al 46th ICAAC .San Francisco .September 2006. M.1301

- La kératite à *Fusarium* (FK) est rare chez les porteurs de lentilles de contact (PLC) mais, commune sous les tropiques ou post-traumatique. Début mars 2006, le CDC ? multiples cas de FK chez les PLC
- FK confirmé = K fongique clinique après le 1er juin 2005, absence de traumatisme et culture + à *Fusarium* spp
- Les isolats cliniques et de l'environnement ? génotypés / MLST
- Mai 2006 ? 86 cas de FK dans 29 états US (âge médian = 43 ans; femmes = 72%)
- 16 FK ? *F. solani* 75% et *F. oxysporum* 25%
- Analyse / MLST ? 4 sous-groupes de FS
- Absence de *Fusarium* spp dans 42 flacons non ouverts de solution pour LC, 3 F+ / 24 flacons ouverts et 6 F+ / 12 lentilles

Conclusion: contamination?

Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques

P. Delaunay, C.Fissore J.Myc.Méd 2006; 16:152-8

- Revue générale +++