

Mycoses dermo-hypodermiques chez les patients transplantés rénaux

Dr Chloé Bertin

Hôpital Necker Enfants Malades



Contexte

- Infections fongiques invasives (IFI) chez patients transplantés d'organe solide : 5% des infections documentées
- Transplantation rénale :
 - risque global d'IFI le plus faible (1,3 % /an; étude multicentrique 15 centres USA 2001-2006)
 - IFI : Candidoses (49%) > Aspergilloses (14%) > Filamenteux autres (7%)
 - particularité : infections fongiques sous cutanées fréquentes (complications infectieuses **tardives**, **large éventail d'espèces fongiques**, diagnostic difficile et tardif, peu d'études)

Pappas et al, CID, 2010

Gavaldà J. et al. Clin Microbiol Infect 2014

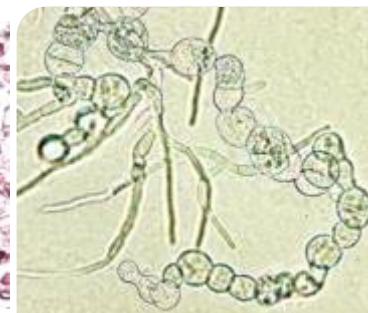
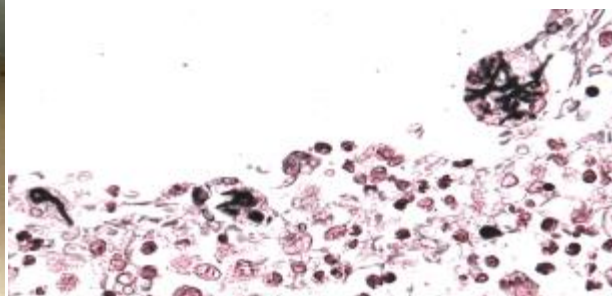
Guegan S. et al. Curr Opin Infect Dis 2016

Problématiques

- **Espèces de champignons filamenteux responsables d'infections dermatologiques profondes chez les patients transplantés rénaux (TR) ?**
- **Difficultés diagnostiques (clinique, histologique et mycologique) et thérapeutiques ?**
- **Morbi-mortalité et efficacité des traitements ?**

Critères d'inclusion

- Patients TR adultes suivis à Necker entre 2011 et 2019
- Et infection fongique sous-cutanée documentée (atteinte dermo+/-hypodermique avec culture fongique positive)



Caractéristiques des patients

- 19 patients transplantés rénaux
- 15 sexe masculin
- Age moyen : 63 ans (49 –75)
- Comorbidités : diabète (68%), néoplasies (21%)
- Traitement immunosuppresseur (IS) au long cours :
trithérapie avec tacrolimus et corticoïdes systématiques +/-
MMF/AZA (95% cas)

Clinique

- Délai depuis TR : 45 mois en moyenne
- Nodules (74%)
 - préférentiellement unique (47%)
 - 3 cm en moyenne (1 à 9 cm)
- Atteinte des membres uniquement
 - supérieurs = inférieurs
 - traumatisme initial retrouvé dans 3 cas uniquement
- Absence d'AEG ou de fièvre (89%)
- Diagnostic présomptif :
 - **Cancer 59%**
 - Mycose 47%



Alternaria infectoria



Paecilomyces lilacinus



Biatrispora mackinnonii



Fusarium solani

Mycologie (1/3)

- Délai diagnostique : 10 mois en moyenne (0,5-96)
- Examen direct positif : 84% cas
- Culture: identification de l'espèce fongique par Maldi Tof (58%), ou biologie moléculaire (42%)
- Béta1-3 D glucanes sérum:
 - positifs dans 100% des cas (n=17)
 - > 500 pg/ml dans 47% des cas
 - Pas d'IgIV concomitantes

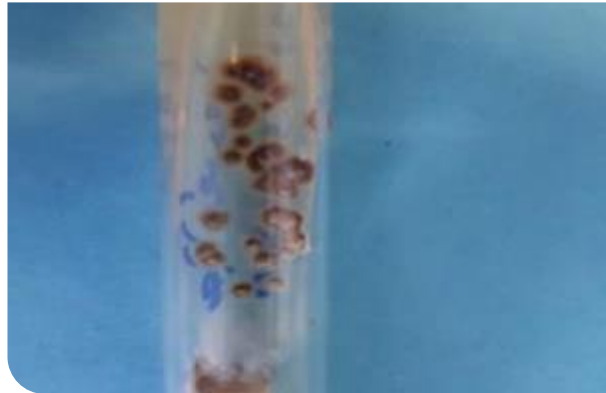
Mycologie (2/3)



Alternaria infectoria



Paecilomyces lilacinus



Biatrispora mackinnonii



Fusarium solani

Phaehyphomycètes

Hyphomycètes

Mycologie (3/3)

11 espèces fongiques identifiées

- **Phaehyphomycètes n=13**

- ***Alternaria*** n=8 (7 *A. infectoria*, 1 *A. rosae*)
- *Cladophialophora carrionii*
- *Phialemonium dimorphosporum*
- *Diaporthe anacardii*
- *Roussoella percutanea*
- *Biatriospora mackinnonii*

- **Hyphomycètes n=4**

- *Paecilomyces lilacinus* n=2
- *Scedosporium apiospermum*
- *Fusarium solani*

- **Dermatophyte n=1**

- *Trichophyton rubrum*

- **Mucorale n=1**

- *Mucor irregularis*

- **Hyperplasie épidermique (100 %), atteinte dermique (88%), rarement hypodermique (10%)**
- **Infiltrat inflammatoire (84 %), à prédominance d'histiocytes (63%) et/ou de PNN (42%)**

Hyperplasie épidermique

Infiltrat dermique moyen avec abcès et nécrose



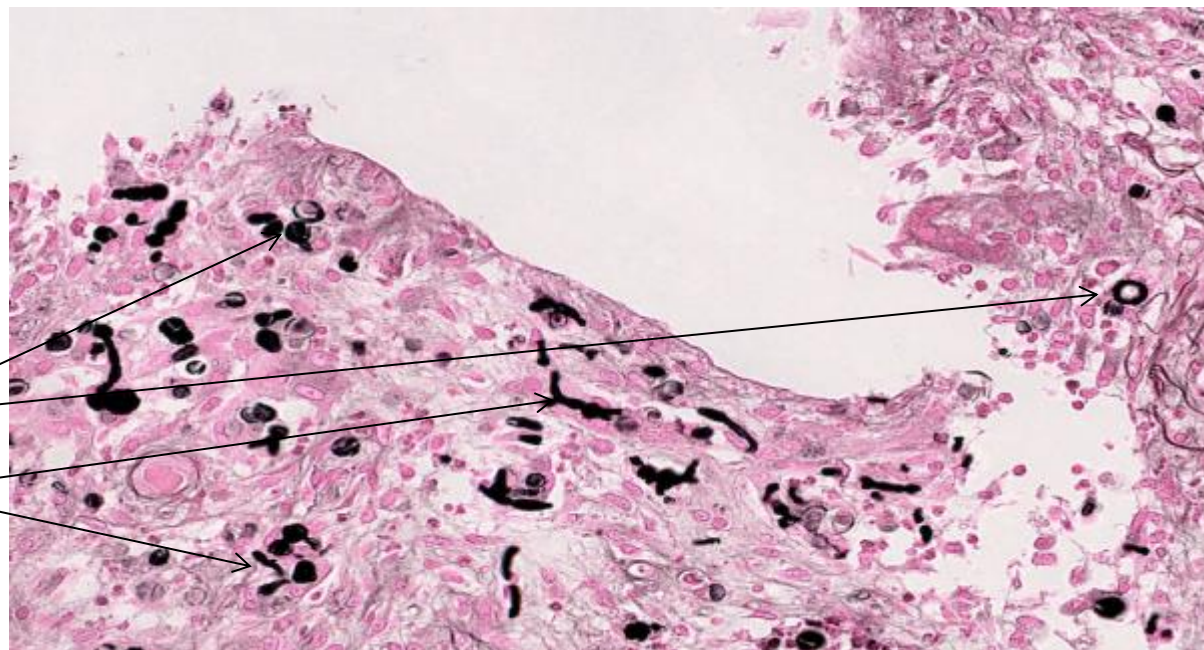
- **Champignon visible :**

- HES : 68%
- PAS : 89%
- Grocott : 90%

- **Vésicules : 84%**

- **filaments : 84%**

- branchés 63%
- et/ou septés 32%



Comparaison histologie/mycologie

Rammaert, Med mycol, 2014
Dupont, TID, 2009

Mucormyose

: infection à

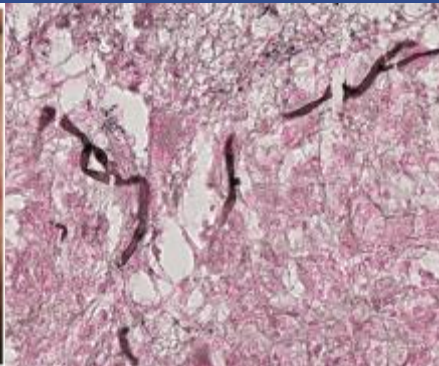
Mucor

irregularis

Filaments

rubannés non

septés



Histologie de biopsie cutanée, Grocott x 200



Examen microscopique de culture
Etat frais, coloration bleu coton X 400

Chromomyose :

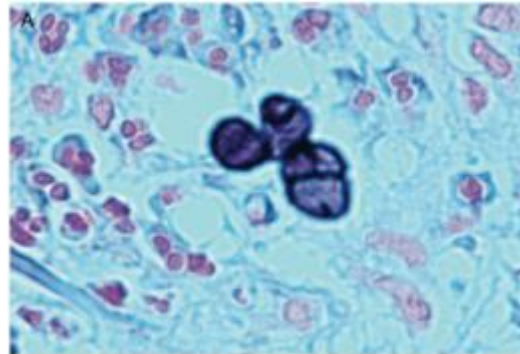
infection à

Cladophialophora

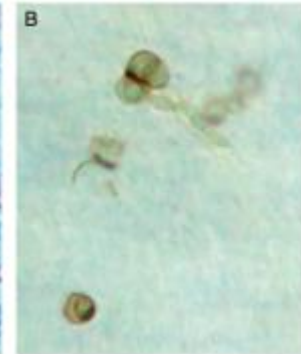
carrionii

Élément caractéristique :

corps fumagoïdes



Histologie de biopsie cutanée, HES x 800



Etat frais sur apposition de biopsie
cutanée KOH x 400

Résultats : bilan d'extension

- **Réalisé dans 100% des cas**
 - Pas de localisation secondaire / à distance
 - Mais extension loco-régionale dans 77% des cas

Résultat (1/2) : PEC thérapeutique

- **Traitement antifongique pour 17 patients (17/18)**
 - Azolés (89%), principalement posaconazole (n=13), voriconazole (n=3)
 - Selon identification mycologique
 - Amphotéricine B Liposomale (n=2)
 - 10 mois en moyenne (1-90 mois)
- **Chirurgie pour 11 patients (11/18)**
 - réduction masse infectieuse, mauvaise tolérance antifongiques
- **Diminution IS systématique**
 - Toujours du tacrolimus (baisse 70% en moyenne et baisse T0 tacro 47%) et du MMF (baisse 50% en moyenne)
 - +/- CTC (n=6)

Résultat (2/2) : tolérance et efficacité

- **Effets indésirables systématiques**
 - Dégradation fonction rénale 89%
 - Surdosage en IS 61%
- **Perte du greffon 17% (n=3), mais un seul imputable au traitement**
- **Réponses :**
 - Guérison n=11
 - Echec n=4 (4 décès)
 - Incomplète n=3 (traitement en cours)
- **Suivi moyen de 2 ans après le diagnostic**
- **Décès n=7, non directement imputables à l'infection ou au traitement**
 - Délai moyen = 430 jours après diagnostic

Conclusions

- Délai diagnostique long : suspicion d'infection => biopsie cutanée rapide (études mycologique et anatomopathologique ++)
- Atteinte dermatologique isolée ++
- Marqueurs sériques positifs (bêtaDglucane)
- Grande diversité d'espèces fongiques en cause
 - principalement phaeohyphomycètes (68%) mais aussi hyphomycètes, mucorales et dermatophytes
- Bilan d'extension locorégional
- Traitement antifongique prolongé
- Effets secondaires constants
- Quid du traitement chirurgical ?

Remerciements



- **Unité de Parasitologie-Mycologie**
 - Marie-Elisabeth Bougnoux
 - Emilie Sitterlé
- **Service de Transplantation rénale**
 - Anne Scemla

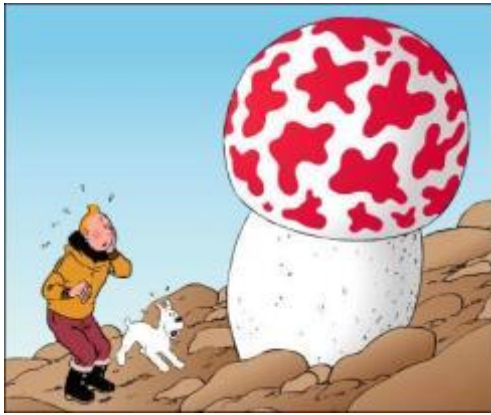
- **Service de Maladies Infectieuses et Tropicales**
 - Fanny Lanternier
 - Claire Rouzaud
 - Sarah Dellière
- **Service d'anatomopathologie**
 - Sylvie Fraitag
 - Stéphanie Leclerc Mercier
- **Service de dermatologie (Cochin)**
 - Sarah Guegan



Merci de votre attention

Take home message

Nodule sous cutané chez un patient transplanté



Suspicion d'infection => biopsie cutanée
profonde

Laboratoire de mycologie

Laboratoire d'anatomopathologie



HES x 5 : hyperplasie pseudo épithéliomateuse
Cas d'infection à *Alternaria infectoria*

