

Atelier interactif : Infections fongiques

« Meet the expert session »

Cas clinique : Infection cutanée

Dr Julien Gras

Contexte

- **Mr B, patient de 42 ans**
- **Transplanté rénal en 2017 et séropositif pour le VIH**
- **Consulte en Février 2020 pour une lésion du pied gauche évoluant depuis Janvier 2019**

Antécédents (1)

- **Insuffisance rénale chronique terminale** d'étiologie indéterminée
 - Hémodialyse sur fistule artério-veineuse de 2008 à 2017
 - **1^{ère} Transplantation rénale** le 15.09.2017
 - Pas de rejet au décours de la greffe
 - Ponction biopsie rénale à M12 : normale
 - Créatinine de base : 150 μ mol/L
 - Complications infectieuses
 - Pyélonéphrite aiguë du greffon à *K.pneumoniae* BLSE
 - Maladie de Kaposi avec atteinte cutanée (cf.)

Antécédents (2)

- **Infection par le VIH diagnostiquée en 2008**
 - Pas d'infections opportunistes majeures
 - 2009 : Pneumopathie à *S.pneumoniae* en 2009
 - Co-infections
 - Hépatite C guérie
 - **Hépatite B +** (Ag HBs + ; PCR VHB indétectable sous traitement)
 - **Hépatite Delta +** non traitée (PCR VHD : 6,10 log en 10/2019)
 - **Bon contrôle immuno-virologique** sous trithérapie
 - 11/2019 : CD4 116/ μ L (11,8%) ; charge virale indétectable

Traitement habituel

- **Trithérapie antirétrovirale**
 - ABACAVIR / LAMIVUDINE 600/300mg /j
 - RALTEGRAVIR 400mg x2/j
- **Traitement immunosuppresseur**
 - CORTANCYL 10mg/j
 - NEORAL 100mg x2/j
- **Aérosol de PENTAMIDINE mensuel** (hépatite au BACTRIM)

Mode de vie

- Originaire de **Côte d'Ivoire** ; pas de séjour en Afrique depuis 2008
- **Cuisinier** en activité
- Pas d'exposition domestique / environnementale
- **Tabagisme actif** (3 cigarettes/jour, 10 PA)
- Pas d'intoxication éthylique / consommation de drogues

Histoire de la maladie (1)

- **Août 2018 : Diagnostic de maladie de Kaposi**
 - **Atteinte cutanée limitée**
 - **Confirmation histologique**
 - Anatomopathologie typique
 - Immunohistochimie positive (80% cellules HHV8+)



22.08.2018

Histoire de la maladie (2)

- **Septembre 2018 : Maladie de Kaposi**
 - **Bilan d'extension**
 - PCR HHV-8 (sang total) : indétectable
 - TEP-scanner le 03.09.18 : pas d'atteinte ganglionnaire / viscérale
 - **Prise en charge**
 - Arrêt du CELLCEPT en 09.2018
 - Evolution clinique favorable



18.12.2018

Histoire de la maladie (2)

- **Janvier 2019** : apparition d'une lésion du dos du pied gauche
 - Pas de facteur déclenchant retrouvé
 - Cliniquement
 - Lésion rénitente / non inflammatoire / indolore
 - Pas de signes associés
 - Surveillance simple
- **Majoration progressive de taille**



19.01.2019

Février 2020 : Examen clinique initial (1)

- **Bon état général**

- Constantes normales
- Poids 62kg (stable)

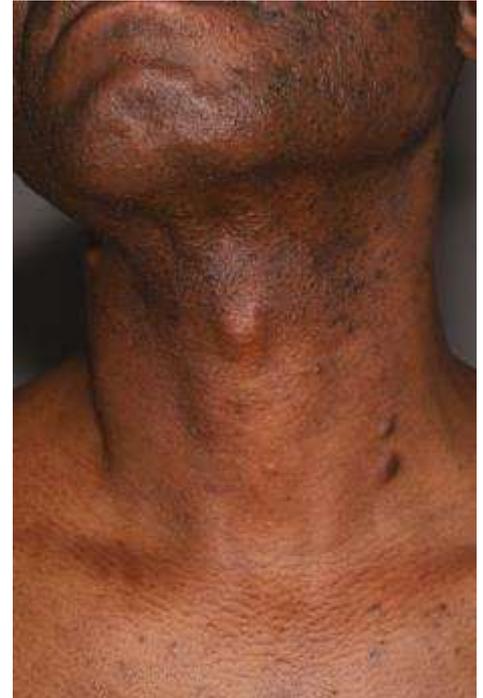


- **Pas de signes extra-cutanés**

- Aires ganglionnaires libres
- Examen physique normal par ailleurs



Examen clinique initial (2)

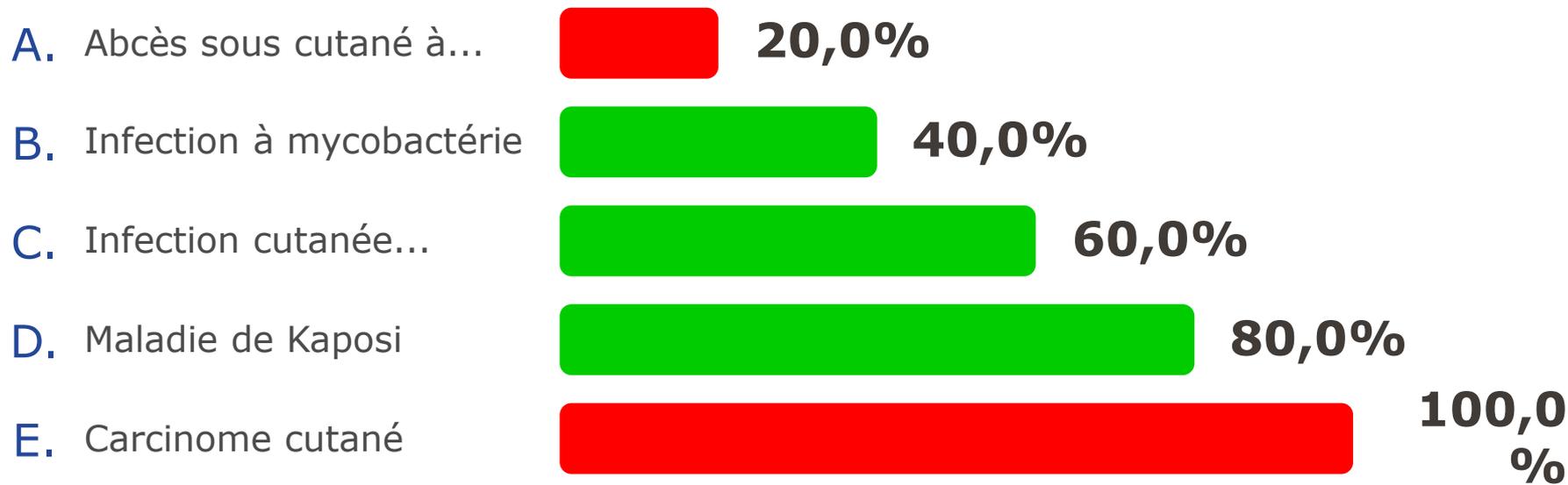


19.02.2020

Question 1

- **Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous à ce stade concernant la lésion du pied ?**
 1. Abscès sous cutané à pyogène
 2. Infection à mycobactérie
 3. Infection cutanée fongique
 4. Maladie de Kaposi
 5. Carcinome cutané

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous à ce stade concernant la lésion du pied ?

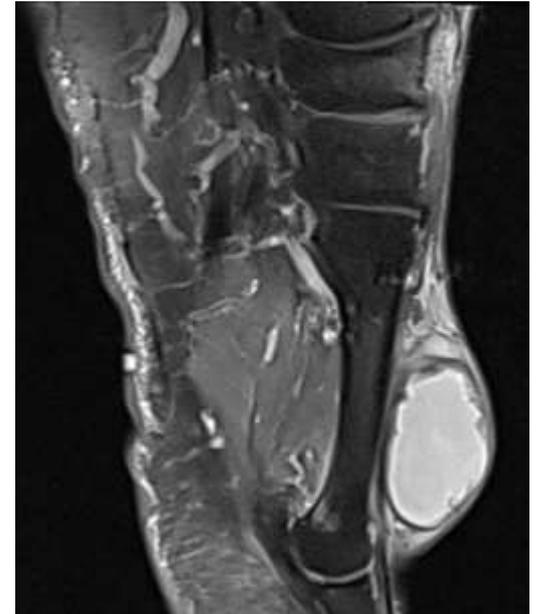


Question 1

- **Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous à ce stade concernant la lésion du pied ?**
 1. **Abcès sous cutané à pyogène**
 2. **Infection à mycobactérie**
 3. **Infection cutanée fongique**
 4. **Evolutivité de la maladie de Kaposi**
 5. **Carcinome cutané**

Examens paracliniques initiaux

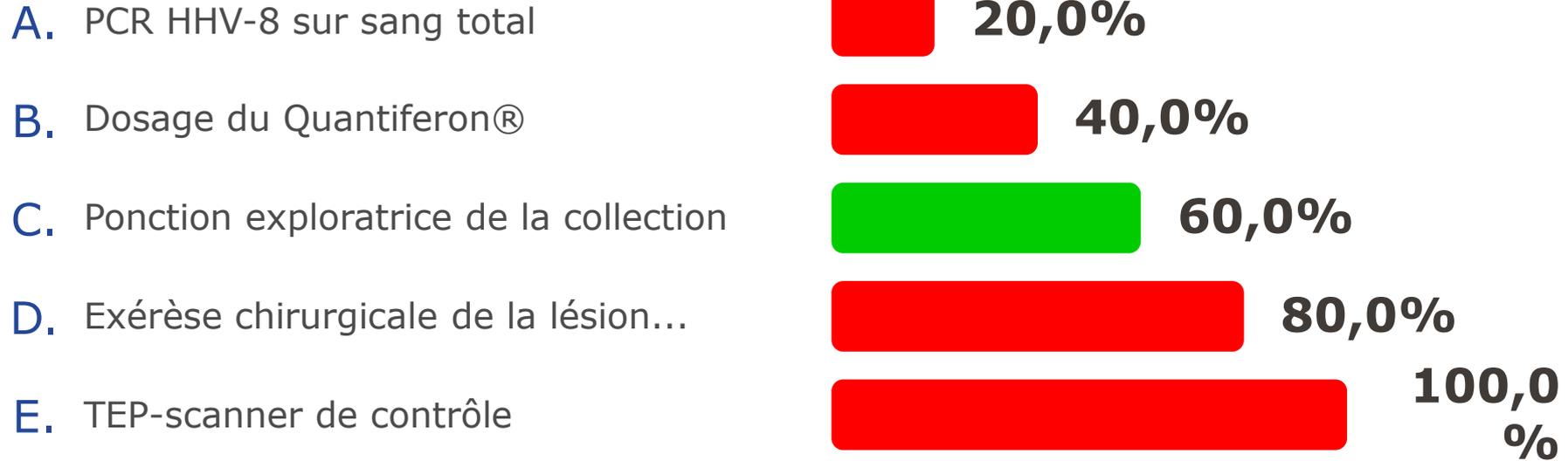
- **Biologie**
 - NFS normale ; CRP 2mg/L
 - Créatinine : 144 $\mu\text{mol/L}$
 - CD4 344/ μL (22,4%) ; charge virale VIH indétectable
- **Imagerie du pied gauche**
 - **Echographie** : collection anéchogène de 3.5cm avec portion hétérogène non vascularisée au doppler
 - **IRM** : collection polycyclique avec érosions des 2^{ème} et 3^{ème} métatarses en regard



Question 2

- **Quel(s) examen(s) prescrivez-vous en 1^{ère} intention pour avancer dans votre démarche diagnostique ?**
 1. PCR HHV-8 sur sang total
 2. Dosage du Quantiferon®
 3. Ponction exploratrice de la collection
 4. Exérèse chirurgicale de la lésion d'emblée
 5. TEP-scanner de contrôle

Quel(s) examen(s) prescrivez-vous en 1ère intention pour avancer dans votre démarche diagnostique ?



Question 2

- **Quel(s) examen(s) prescrivez-vous en 1^{ère} intention pour avancer dans votre démarche diagnostique ?**
 1. PCR HHV-8 sur sang total
 2. Dosage du Quantiferon®
 3. **Ponction exploratrice de la collection**
 4. Exérèse chirurgicale de la lésion d'emblée
 5. TEP-scanner de contrôle

Ponction exploratrice de la collection

- 20cc de **liquide trouble hématique**
- **Bactériologie standard** : négative
- **Absence de BAAR** à l'examen direct
- **PCR HHV-8 positive à 3.6 log**
(négative sur sang total)
- **Mycologie : examen direct positif**
(Potassium 10% + fluorochrome)



Question 3

- Quelle(s) espèce(s) fongique(s) ne sont PAS compatibles avec le résultat de l'examen direct ?
 1. *Candida glabrata*
 2. *Aspergillus fumigatus*
 3. Mucorales
 4. *Scedosporium sp*
 5. *Fusarium sp*



Quelle(s) espèce(s) fongique(s) ne sont PAS compatibles avec le résultat de l'examen direct ?

A. *Candida glabrata*



20,0%

B. *Aspergillus...*



40,0%

C. Mucorales



60,0%

D. *Scedosporium sp*



80,0%

E. *Fusarium sp*



**100,0
%**

Question 3

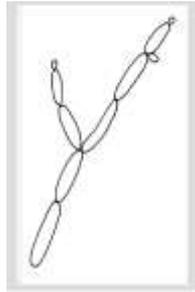
- Quelle(s) espèce(s) fongique(s) ne sont PAS compatibles avec le résultat de l'examen direct ?
 1. *Candida glabrata*
 2. *Aspergillus fumigatus*
 3. **Mucorales**
 4. *Scedosporium sp*
 5. *Fusarium sp*



Question 3

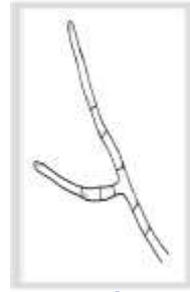
- Examen direct : Filaments septés de « type aspergillaire »

Pseudohyphe
(pseudo-
mycélium)
Genre *Candida*



#

Hyphe
(mycélium)
Genre *Candida*



Filaments mycéliens
« **type aspergillaire** »
Cloisonnés et réguliers -
Fins (3 à 5µm) +/- ramifiés
à 45°



Filaments mycéliens
« **type mucor** »
Peu septés - Larges (5 à
10µm) et irréguliers +/-
ramifiés à 90°



Identification phénotypique

- Mise en culture du prélèvement



Examen
macroscopique



Examen
microscopique

Question 4

- **Quel est votre diagnostic phénotypique d'espèce ?**
 1. *Scedosporium sp*
 2. *Aspergillus sp*
 3. *Fusarium sp*
 4. *Phaeoacremonium sp*
 5. *sp*

Quel est votre diagnostic phénotypique d'espèce ?

A. Scedosporium sp



20,0%

B. Aspergillus sp



40,0%

C. Fusarium sp



60,0%

D. Phaeoacremonium
...



80,0%

E. sp



**100,0
%**

Question 4

- **Quel est votre diagnostic phénotypique d'espèce ?**
 1. *Scedosporium sp*
 2. *Aspergillus sp*
 3. *Fusarium sp*
 4. ***Phaeoacremonium sp***
 5. *sp*

Question 4

- **Macroscopie**



Champignon noir
(dematié)
Aspect duveteux
Couleur grisâtre
puis noirâtre

- **Microscopie**



Filaments septés
bruns
Phialides étroites à
l'apex
Conidies ovoïdes
de petite taille

Identification moléculaire

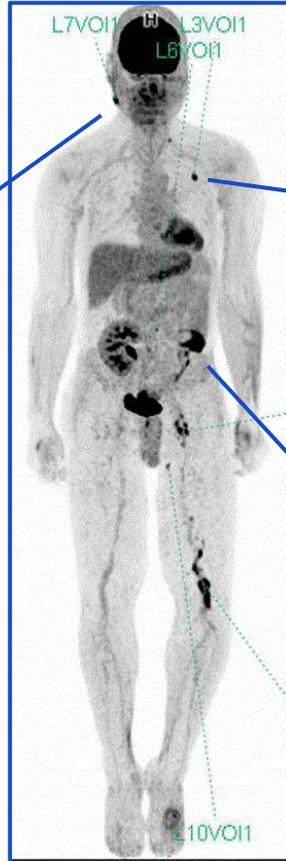
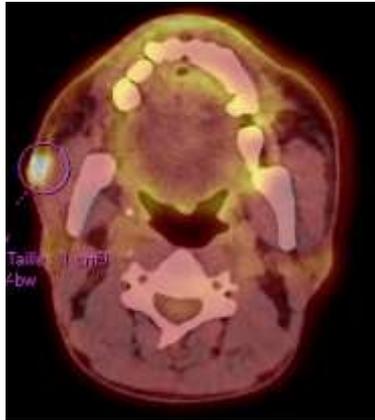
- **Indispensable** (différences phénotypiques mineures entre espèces)
 - A partir de la souche de culture amplifiée
 - Séquençage **région ITS** de l'ADN ribosomal
 - Alignement sur séquences de référence
- Espèce identifiée : ***Phaeoacremonium fuscum***
 - Envoi de la souche au CNR (Institut Pasteur)
 - Antifongogramme (méthode EUCAST en milieu liquide) : en cours

Phaeoacremonium sp

- **Champignon « noir »** (chromoblastomycose, mycétome)
- Saprophytes de l'environnement (**sol**, plantes)
- **> 40 espèces** identifiées
 - *P.parasiticum*, *P.inflatipes*, *P.rubrigenum*
 - Classification évolutive (diagnostic moléculaire)
- **Diagnostic de certitude** (critères EORTC)
 - Histologie compatible
 - Culture positive à partir d'un site normalement stérile
- **Co-infections rapportées** (*Scedosporium sp*, *Dactylaria sp*)



Bilan d'extension : TEP scanner



Question 5

- **Avec quel(s) examen(s) complétez-vous le bilan d'extension au vu des résultats du TEP-scanner ?**
 1. Scanner cérébral avec injection
 2. Biopsie de la lésion cutanée de la face
 3. Fibroscopie bronchique
 4. Scintigraphie osseuse
 5. Endoscopies digestives haute et basse

Avec quel(s) examen(s) complétez-vous le bilan d'extension au vu des résultats du TEP-scanner ?

A. Scanner cérébral avec injection



B. Biopsie de la lésion cutanée de la face



C. Fibroscopie bronchique



D. Scintigraphie osseuse



E. Endoscopies digestives haute et basse



Question 5

- **Avec quel(s) examen(s) complétez-vous le bilan d'extension au vu des résultats du TEP-scanner ?**
 1. **Scanner cérébral avec injection**
 2. **Biopsie de la lésion cutanée de la face**
 3. **Fibroskopie bronchique**
 4. **Scintigraphie osseuse**
 5. **Endoscopies digestives haute et basse**

Bilan d'extension complémentaire

- Nodule sous-pleural gauche (SUV 12.7) : **Fibroscopie bronchique**
 - Macroscopiquement normale
 - *Mycologie*: rares colonies de *Penicillium sp*
- Nodules cutanés de la joue (SUV 12.9) : **Biopsie cutanée**
 - Granulome inflammatoire suppuré d'origine piliaire
 - *Mycologie* : examen direct et PCR négatifs
- Hyperfixation du colon gauche (SUV 11) : **Coloscopie**
 - Macroscopiquement normale
 - Biopsies systématiques : normales

Diagnostic final

- Infection fongique disséminée à *Phaeoacremonium fuscum* chez un patient **transplanté rénal** et **VIH bien contrôlé** avec atteintes (critères EORTC)
 - Prouvée : Cutanée
 - Probables
 - Pulmonaire
 - Digestive
 - Vasculaire

Infections à *Phaeoacremonium sp* : clinique

- Infections de la **peau et des tissus mous (50-60% des cas)**
 - Prédominance au niveau des membres inférieurs
 - > Inoculation traumatique
- **Atteintes d'organes isolée**
 - Pulmonaire (nodules parenchymateux / pleuraux)
 - Ostéo-articulaire (myosite, arthrite, ténosynovites)
- **Formes disséminées (15%)**
 - Sujets **immunodéprimés** : transplantés d'organes, hémopathie
 - Abscesses cérébraux / digestifs, fongémie

Question 5

- **Quel(s) traitement(s) antifongique(s) pouvez vous débiter ?**
 1. 5-Flucytosine
 2. Voriconazole
 3. Posaconazole
 4. Amphotéricine B liposomale
 5. Echinocandines
 6. Aucun, il est nécessaire d'attendre les résultats de l'antifongigramme

Quel(s) traitement(s) antifongique(s) pouvez vous débiter ?



Question 5

- **Quel(s) traitement(s) antifongique(s) pouvez vous débiter ?**
 1. 5-Flucytosine
 2. **Voriconazole**
 3. **Posaconazole**
 4. **Amphotéricine B liposomale**
 5. Echinocandines
 6. Aucun, il est nécessaire d'attendre les résultats de l'antifongigramme

Question 6

- **Quelle(s) autre(s) mesure(s) prenez vous sur le plan thérapeutique ?**
 1. Modification du traitement antirétroviral
 2. Adaptation des posologies de CICLOSPORINE
 3. Suivi thérapeutique pharmacologique
 4. Exérèse chirurgicale de la lésion cutanée du pied gauche
 5. Aucune

Quelle(s) autre(s) mesure(s) prenez vous sur le plan thérapeutique ?

A. Modification du traitement antirétroviral



B. Adaptation des posologies de...



C. Suivi thérapeutique pharmacologique



D. Exérèse chirurgicale de la lésion...



E. Aucune



Question 6

- **Quelle(s) autre(s) mesure(s) prenez vous sur le plan thérapeutique ?**
 1. Modification du traitement antirétroviral
 2. **Adaptation des posologies de CICLOSPORINE**
 3. **Suivi thérapeutique pharmacologique**
 4. **Exérèse chirurgicale de la lésion cutanée du pied gauche**
 5. Aucune

Prise en charge thérapeutique

- Initiation d'un traitement antifongique par **POSACONAZOLE**
 - 3 comprimés de 100mg en une prise/jour
 - Cible thérapeutique : 1.5-4 mg/j
- **Diminution des doses de CICLOSPORINE**
 - Passage de 100 à 75mg x2/jour
 - Surveillance rapprochée des taux sériques
- **Exérèse chirurgicale de la lésion du pied gauche**
 - Culture positive à *Phaeoacremonium fuscum*

Evolution

- **Régression clinique** des lésions cutanées
- **TEP-scanner** de réévaluation à **3 mois**
 - Excellente réponse métabolique des lésions cutanées (joue) et du nodule pulmonaire
 - Régression infiltration de l'angle pariéto-colique gauche
 - Hypermétabolisme vasculaire persistant du creux poplité gauche

➔ ***Poursuite POSACONAZOLE***



25.05.2020

Traitement des infections à *Phaeoacremonium*

- **Traitement antifongique**
 - Sensibilité *in vitro* (pas de breakpoints validés)
 - **Voriconazole** (CMI : 0,06 – 0.25mg/L)
 - Posaconazole (CMI : 0,03-0,5 mg/L) ; Itraconazole (CMI : 0,12-8mg/L)
 - > Ampho-B (CMI : 2mg/L),
 - Données *in vivo*
 - Utilisation préférentielle des **azolés** (> Ampho-B / échinocandines)
 - Voriconazole / itraconazole
 - Données récentes : efficacité clinique du **posaconazole**
 - Combinaison dans 17 à 36% des cas

Traitement des infections à *Phaeoacremonium*

ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi

- **Azolés en 1^{ère} intention**
 - Voriconazole (à privilégier si atteinte cérébrale)
 - Posaconazole
- **Combinaison thérapeutique en cas d'atteinte sévère**
- **Durée prolongée**

Traitement des infections à *Phaeoacremonium*

- **Résection / Drainage chirurgical** si possible
 - Suffisant pour formes cutanées localisées (immunocompétent)
 - Bénéfices attendus
 - Réduction de l'inoculum
 - Prévention des rechutes
 - Meilleure diffusion des antifongiques
- **Correction des facteurs favorisants**
 - Allègement des traitements immunosuppresseurs
 - Equilibre du diabète

Take Home Messages

- **Toujours évoquer une infection cutanée fongique devant**
 - Terrain à risque
 - Lésion paucisymptomatique d'évolution lente
- **Diagnostic mycologique difficile** : aide indispensable du **microbiologiste + biologie moléculaire**
- **Prise en charge thérapeutique**
 - Traitement antifongique
 - +/- Résection chirurgicale