

Amélioration du pronostic des mucormycoses par la détection précoce d'ADN circulant par qPCR

AP Bellanger¹, H Gbaguidi-Haore², Berceanu A³, El Machhour C¹,
Richard D⁴, E Scherer¹, L Millon¹

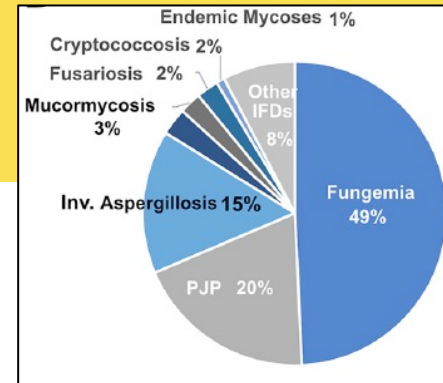
¹Parasitologie-Mycologie, ²Hygiène Hospitalière, ³Soins Intensifs d'Hématologie, ⁴Pharmacie Clinique,
CHRU Besançon, France

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé

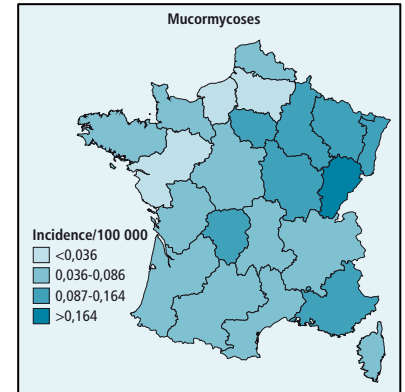
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
PFIZER, GILEAD
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique
PFIZER

INTRODUCTION

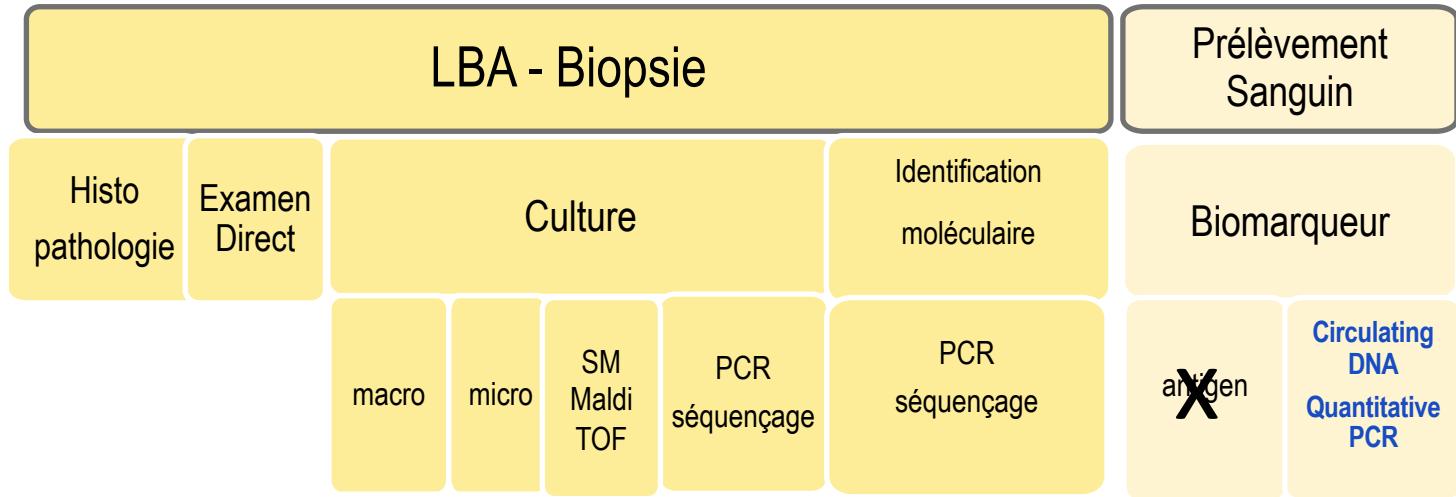
Epidémiologie des Mucormycoses



- **3% Infections fongiques invasives (France – Réseau RESSIF- 2012-2018)**
- **Facteurs de risques**
 - Maladies hématologiques (63%)
 - Diabète (9%)
 - Transplantation organe solide (8%)
 - Lésions cutanées (trauma, brûlures sévères) (14%)
 - Autres (6%)
- **Pas d'amélioration du pronostic dans la dernière décade**
 - Taux de mortalité 1 mois : 50% (hematologie)



Diagnostic Biologique



PCR Mucorales sur prélèvements sanguins

- Combinaison de 3 qPCR assays (18S) ciblant les 4 genres les plus fréquents (*Rhizopus/Mucor, Rhizomucor, Lichtheimia*) *
+ qPCR spécifique de *Cunninghamella* (18S) **
- qPCR pan-Mucorales (18S)***
- Kits commerciaux
 - Mucorgenius (PathoNostics)
 - Fungiplex Mucorales (Bruker)
 - MycoGENIE Aspergillus-Mucorales (Ademtech)

Etudes rétrospectives 2013-2018

Détection par qPCR d'ADN de Mucorales DNA dans serum/plasma

- Non invasive
- Sensibilité (90-100%)
- Diagnostic précoce
 - 8 jours **avant examens histologiques/mycologiques** (hématologie, brûlures sévères)
 - 4 jours **avant signe du halo inversé** (leucémie aigue)

Etude prospective multicentrique : PHRC ModiMucor (2015-2018)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

Evaluation of Serum Mucorales Polymerase Chain Reaction (PCR) for the Diagnosis of Mucormycoses: The MODIMUCOR Prospective Trial

Laurence Millon,^{1,2} Denis Caillot,³ Ana Berceanu,⁴ Stéphane Bretagne,^{5,6,7} Fanny Lanterrier,^{5,7,8} Florent Morio,^{9,10} Valérie Letscher-Bru,¹¹ Frédéric Dalle,^{12,13} Blandine Denis,¹⁴ Alexandre Alanio,^{5,6,7} David Boutoille,¹⁵ Marie-Elisabeth Bougnoux,^{16,17} Françoise Botterel,^{18,19} Taieb Chouaki,^{20,21} Amandine Charbonnier,²² Florence Ader,²³ Damien Dupont,²⁴ Anne-Pauline Bellanger,^{1,2} Steffi Rocchi,^{1,2} Emeline Scherer,^{1,2} Hussein Ghaguidi-Haore,^{2,25} and Raoul Herbrecht^{26,27}

Clinical Infectious Diseases® 2022;75(5):777–85



PHRC Modimucor : Principaux résultats

- Performance (Se 85% - Sp 90%)
- Diagnostic précoce (PCR Positive 4 jours avant myco/histo – 1 jour avant imagerie)
- Meilleur pronostic si négativation de la PCR (< 7 jours après initiation amphotéricine B liposomale)
- Co-infection *Aspergillus* –Mucorales (12% IFI – 35 % Mucormycoses)
- Genre *Rhizomucor* : 25%
- Standardisation

+ identification d'un groupe = Mucormycose « PCR only » (n=18)
IFI possible (facteur d'hôte + imagerie évocatrice) + PCR Mucorales Positive
caractéristiques ≈ Mucormycose probable /prouvée

→ depuis 2018, CHU Besançon
Initiation d'un traitement antifongique ciblé dès la 1^{ère} PCR Mucorales positive
chez les patients avec facteurs d'hôte et imagerie évocatrice

Objectif

- Analyser l'impact de cette stratégie de screening par PCR Mucorales + Traitement immédiat des patients à hauts risque sur le pronostic des mucormycoses

Méthodes

- PCR Mucorales positive sur sérum / Service d'hématologie janvier 2019 et décembre 2022
- Recueil données cliniques et radiologiques
- Classification
 - mucormycose prouvée probable selon les critères EORTC/MSG,
 - mucormycose « PCR only »
- Comparaison du pronostic
 - Série CHU Besançon 2019-2022 (Hématologie)
 - Série RESSIF 2012-2018 (CNRMA, Institut Pasteur)
 - 190 mucormycoses (maladies hématologiques)

Hematological malignancies	
Characteristics of the patients, n/total (%)	
Male gender	124 / 196 (63.3%)
Median age \pm IQR	59 \pm 22.0
Characteristics of the episodes, n/total available (%)	
Prior exposure to antifungals	116 / 182 (63.7%)
Stay in ICU	38 / 192 (19.8%)
Main localization	
Lung	111 / 192 (57.8%)
Rhinocerebral	34 / 192 (17.7%)
Skin / articulation	13 / 192 (6.8%)
Others	38 / 192 (19.8%)
Coinfection	37 / 192 (19.3%)
Diagnosis means	
Culture	103 / 192 (53.6%)
Microscopy	106 / 192 (55.2%)
PCR	122 / 192 (63.5%)
EORTC classification	
Proven	81 / 192 (42.2%)
Probable	62 / 192 (32.3%)
PCR only	53 / 192 (27.6%)
Global mortality, n/total available (%)	
At 1 month	95 / 188 (50.5%)
At 3 months	129 / 190 (67.9%)

* Positive PCR results were obtained mostly from blood sar

Résultats

- 2019-2022 : 5497 qPCR Mucorales sur sérum / 611 patients (moyenne 25 tests/ patient)
- 101 résultats positifs (68 patients)
 - 53 résultats positifs / **28 patients** (mediane Cq= 35)
 - Mucormycose prouvée (4/28)
 - Mucormycose probable (1/28)
 - Mucormycose « PCR only » (23/28)
 - 48 résultats positifs / **40 patients** (mediane Cq ≥ 38)
 - 6/40 patients :
 - charge moyenne (mediane Cq = 38)
 - 1 à 2 serum positif
 - image radio non spécifique/ ttt par Isavu ou posa
 - 34/40 patients :
 - **faible charge** en ADN (mediane Cq = 40) /
 - **1 seul résultat positif** (négatif sur 2ème serum)
 - pas d'image radio / pas de ttt ATF

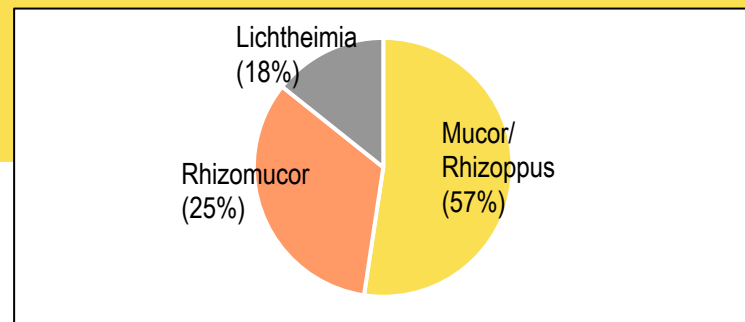
*false positive? (Lichtheimia)
Transient circulation of DNA ?*

28 Mucormycoses

4 prouvées, 1 probable

23 « PCR only »

imagerie + au moins 1 PCR Mucorales positive sur sérum



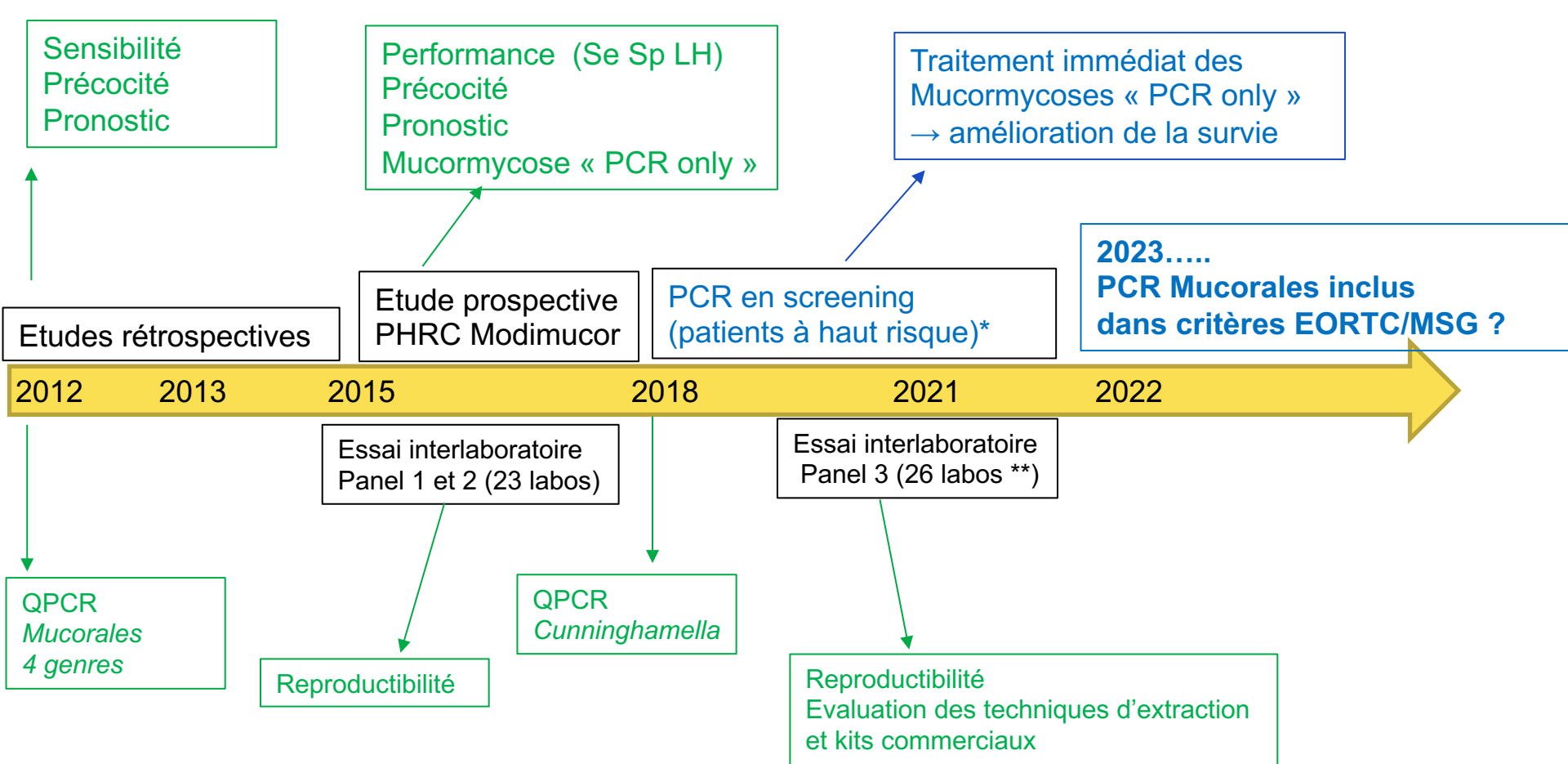
- ✓ 59 ans [18 à 81]; 19 hommes (68%)
- ✓ 16 LAM (55%) dont 8 allogreffes
lymphome (4), myelodysplasie (3), autres (5)
- ✓ Poumon
- ✓ 3 patients (14%) avec co infection *Aspergillus*/Mucorales

- ✓ **1 jour [0 - 8]** entre 1^{ère} PCR positive et 1^{er} signe imagerie
- ✓ Traitement **antifongique initié dans les 2 jours suivant la PCR** [0 à 8 jours]
amphotericine B liposomale (n=20) (71%),
isavuconazole (n=5) , posaconazole (n=2)
+ pas de traitement ATF (n=1) (3 palliatifs)

Pronostic

Taux de mortalité	RESSIF 2012-2018 Mucormycoses (n=190) <i>(Hématologie)</i>	CHU Besançon 2019-2022 Mucormycoses (n=28) <i>(Hématologie)</i>	
	Problable/Prouvée (72%) PCR only (28%)	Problable/Prouvée (18%) PCR only (82%%)	
1 Mois	50.5% (95/188)	28.6% (8/28)	P=0.03
3 Mois	67.9% (129/190)	42.8% (12/28)	P=0.009

*Analyses multivariées en cours
(collaboration CNRMA- RESSIF-SINFONI)*



* Bellanger , en préparation

** Millon , en préparation

Merci !

AP Bellanger, A Berceanu, D Bichard, H Gbaguidi-Haore,
A Guitton, A Laboissière, C El Machhour, S Rocchi, E Scherer



Ministère des Affaires sociales et de la Santé

APPELS A PROJETS

PHRC PRME PHRIP PREPS

