Champignons émergents

Fanny Lanternier

Centre d' Infectiologie Necker-Pasteur U 980, Unité de génétique humaine des maladies infectieuses

Champignons émergents



- Augmentation des patients à risque
 - Prématurés
 - Meilleure survie des patients greffés
- Nouvelles procédures thérapeutiques immunosuppressives
 - Anti TNF
 - Anti CD52
- Prophylaxies antifongiques et traitement préemptifs
- Voyages
- Amélioration diagnostique



Moindre sensibilité aux antifongiques

	Polyenes	Fluco	Itraco	Vorico	Posaco	Candines
C albicans	+	+	+	+	+	+
C krusei	+	-	-	+	+	+
C glabrata	+	+/-	-	+/-	+/-	+
Cryptococcus	+	+	+	+	+	-
Aspergillus	+	-	+	+	+	+
Mucorales	+	-	-	-	+	-
Scedosporium	+	-	-	+/-	+/-	-
Fusarium	+/-	-	-	+/-	+/-	-

Diagnostic

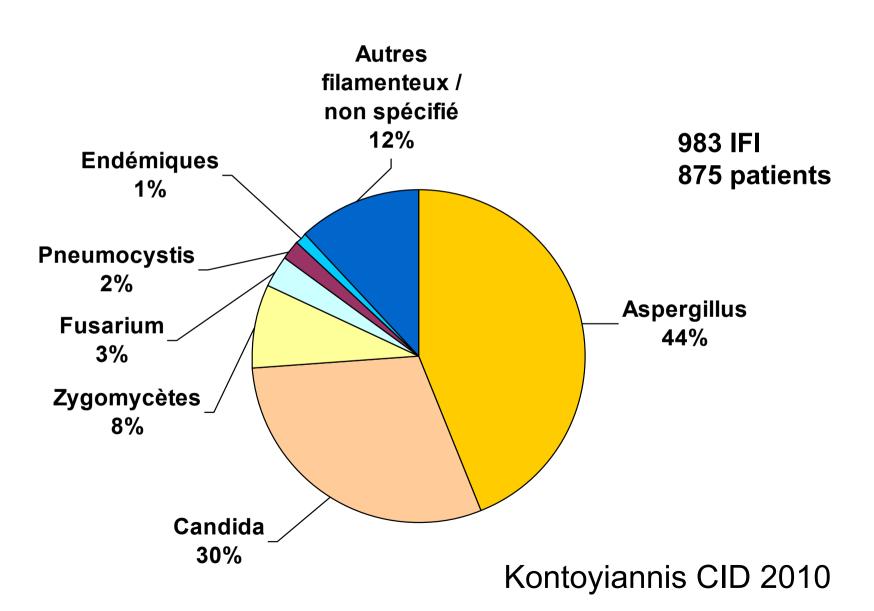
Méthodes de dg indirect

	β-D-glucan	Ag cryptocoque	GM
Candida spp.	+	-	-
Rhodotorula	-	+/-	-
Cryptococcus spp.	-	+	-
Saccharomyces	+	-	-
Aspergillus spp.	+	-	+
Zygomycete	-	-	-
Fusarium	+	-	-

Importance de la culture pour le diagnostic des champignons émergents

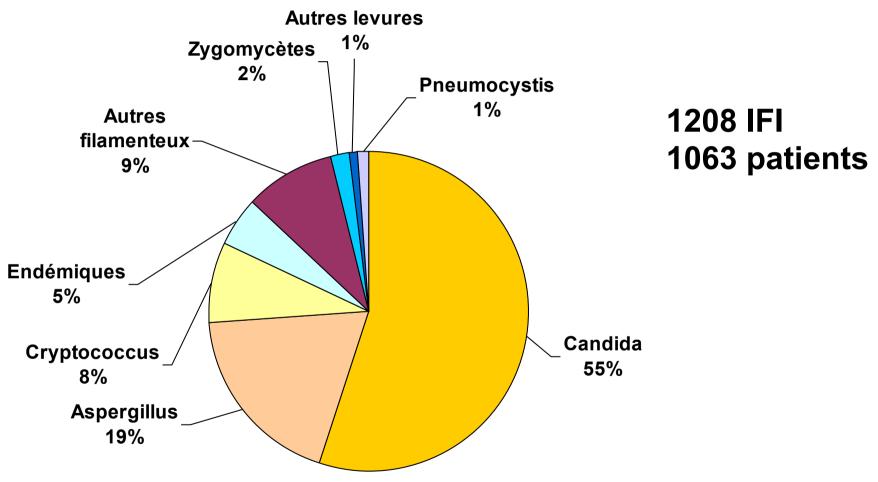
Mycoses émergentes en transplantation de CSH

16 390 transplantations de CSH de 2001 à 2005



Mycoses émergentes en transplantation d'organes solides

17 115 transplantations d'organe solide de 2001 à 2006



Levures émergentes

Emergence des infections à Candida non albicans, de sensibilité diminuée aux antifongiques et autres levures

Candidoses invasives en réanimation

- Etude AMARCAND
- 2005-2006: 180 USI en France
- 271 épisodes (77.9% candidémies)
- 17.1% des souches fluco R ou SDD

Espèce	Fréquence (%)	% d'isolats fluco SDD ou R
C. albicans	57	4.4
C. glabrata	16.7	50
C. parapsilosis	7.5	10.5
C. krusei	5.2	83.3
C. tropicalis	3.6	14.3
C. kefyr	3.6	27.3

Influence de l'exposition à la caspofungine et au fluconazole sur l'épidemiologie des candidemies

- Ile de France; 2002-2009
- 2618 isolats de candidémies
- 18% hématologie

Table 1: Antifungal susceptibility of the 5 more frequent Candida species responsible for bloodstream infections according to recent (<30 days) exposure to fluconazole or caspofungin prior to diagnosis of fungemia (incident episode and first recurrence included)

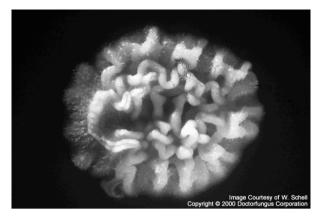
	No	No preexposure recorded		Preexposure recorded		
	N	GMIC* (mg/L) [95% CI]	N	GMIC* (mg/L) [95% CI]	P^{k}	
Exposure to fluconazole						
Total	2289	0.77 [0.71-0.83]	159	2.31 [1.65-3.23]	< 0.001	
C. albicans	1291	0.24 [0.23-0.24]	58	0.36 [0.25-0.51]	0.053	
C. glabrata	413	13.97 [12.59-15.50]	46	18.05 [13.19-24.70]	0.129	
C. parapsilosis	295	0.97 [0.86-1.08]	23	1.62[0.99-2.64]	0.015	
C. tropicalis	226	0.84 [0.70-1.00]	20	1.52[0.76-3.01]	0.040	
C. krusei	64	34.15 [29.88-39.02]	12	28.51 [10.78-75.41]	0.402	
xposure to caspofungin						
Total	1920	0.07 [0.07-0.08]	61	0.16 [0.12-0.22]	< 0.001	
C. albicans	993	0.05 [0.05-0.05]	13	0.09 [0.04-0.22]	0.252	

Prior Caspofungin Exposure in Patients with Hematological Malignancies Is a Risk Factor for Subsequent Fungemia Due to Decreased Susceptibility in *Candida* spp.: a Case-Control Study in Paris, France[∇]

Elodie Blanchard,^{1,2,3} Olivier Lortholary,^{4,5,6} Karine Boukris-Sitbon,^{4,5} Marie Desnos-Ollivier,^{4,5} Françoise Dromer,^{4,5}* Didier Guillemot,^{1,2,3}† and the French Mycosis Study Group

- Isolats de candidémies patients adultes avec une hémopathie 2002-2010
- *C. parapsilosis*, *C. guillermondi*, Candida avec CMI>0,5 mg/l: n=60
- Etude cas témoin
- Candida de sensibilité à la caspofungine associé à:
 - Age < 65 ans
 - Préexposition à la caspo dans le dernier mois

Trichosporon



Doctor fungus

- Basidiomycete
- Deuxième cause de fongémie à levure hémopathies
- Réactivité croisée possible avec Ag cryptocoque
- T. asahii S: voriconazole

Rhodotorula



Doctor fungus

- Basidiomycete
- Facteurs favorisants:
 - KT veineux central
 - Cancer et chimiothérapie
 - Leucémie, corticothérapie et chimiothérapie
 - Neutropénie et antibiothérapie à large spectre
- Fungémies, endocardites, méningites, endophtalmie, péritonite
- S polyènes et 5FC
- R fluconazole, R voriconazole, I posa R caspofungin

Lunardi CID 2006, Perniola Eur JCMID 2006, Zaas, JCM 2003 Diekema, JCM 2005, 2007, Pfaller, JCM, 2007

Cryptococcus gattii

- C. neoformans var gattii
- Niche écologique: 50 espèces d'arbres tropicaux (eucalyptus subtropicaux, tempérés
- Epidémies:
 - Depuis 1999: Ile de Vancouver, Canada (99-2007: 218 cas)
 - Depuis 2004: Oregon et Washington, USA (2004-2011: 96 cas)

Présence:

-Australie, Nouvelle 7élande+++

-Am Sud, Afrique,

Japon,

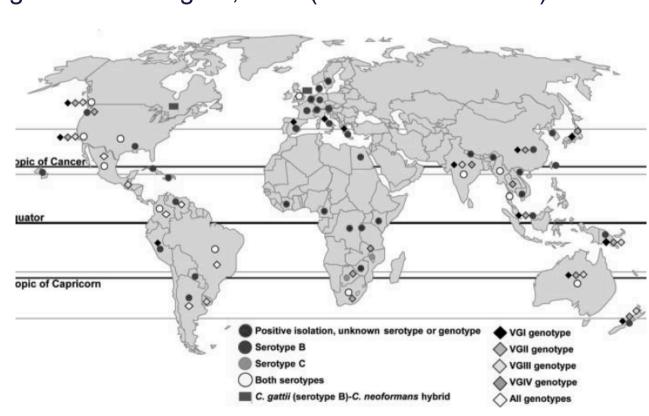
Europe:

-cas autochtones

France (5 en Guyane)

-Espagne

Springer, EID 2010, Galanis, EID, 2010, Harris CID 2011



Cryptococcus gattii: émergence

- Epidémie US: Oregon et Washington depuis 2004
- US: 96 cas 2004-2011
- 84% résidents Oregon ou Washington

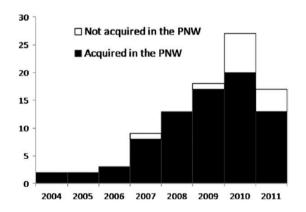


Figure 1. Human infections with *Cryptococcus gattii*, by date of illness onset and likely acquisition location, United States, January 2004—June 2011, by illness onset year (n=91). Data from 5 patients for both initial report year and onset year were missing. Abbreviation: PNW, Pacific Northwest.

Harris JR, CID 2011

- Epidémie British Columbia depuis 1999
- 218 cas
- 74% résidents lle de Vancouver

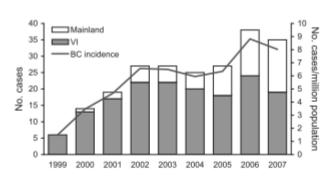


Figure 1. Number of cases of *Cryptococcus gattii* infection and incidence rate per million population, by case-patient place of residence, British Columbia (BC), Canada, 1999–2007. Mainland, mainland BC: VI. Vancouver Island.

Galanis, EID 2010

Cryptococcus gattii: présentation

US

- 50% patients ID
- Mortalité: 33%
- Facteurs associés à la mortalité:
 - Corticothérapie
 - Absence de signes neurologiques

Clinical findings	
Pneumonia	31/57 (54)
Meningitis	29/59 (49)
Cryptococcoma: lung	20/61 (33)
Cryptococcoma: brain	6/24 (25)

Harris JR, CID 2011

Canada

- 38% patients ID
- Mortalité: 8.7%
- Facteurs associés à la mortalité:
 - Age
 - Présence de signes neurologiques
- Présentation clinique:
 - Sd respiratoire: 76.6%

Galanis, EID 2010

Signes respiratoires au retour de zones épidémiques

Infections à champignons filamenteux émergents

Emergence des mucormycoses en France

- 1997-2006
- 2 sources de données:
 - CNRMA
 - PMSI
- 547 cas
- Incidence: 0,9/ 10⁶ /yr
- 0,7 cas/10⁶ 1997
- 1,2 cas/10⁶ 2006

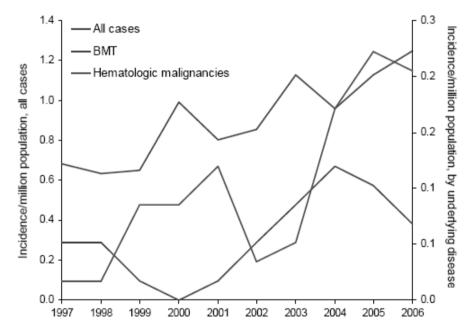


Figure 1. Evolution of the incidence of zygomycosis, France, 1997–2006. BMT, bone marrow transplantation.

Epidémiologie des mucormycoses en France Etude Retrozygo

- Objectif:
 - Caractérisation des mucormycoses diagnostiquées en France
 - Mucormycoses prouvées ou probables: Janvier 2005 - Décembre 2007
- Sources de données indépendantes:
 - Base de données mycoses rares du CNRMA
 - PMSI
 - Complété par les cliniciens, mycologues et anatomopathologistes

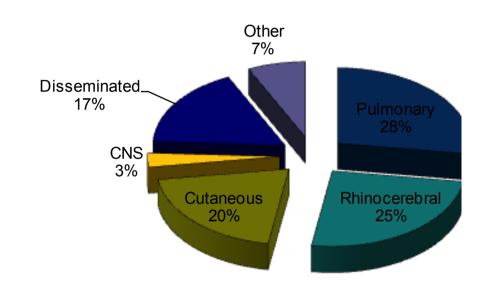
CNRMA/InVS Mycosis study group Lanternier, CID, in press

Table 1. Characteristics of 101 patients with proven or probable mucormycosis in France between 2005 and 2007

	Total
	(n=101)
an age (years) ± SD	50.7 ± 19.9
le gender, n (%)	59/101 (58%)
in risk factor	
Iematological malignancy*	50/101 (50%)
+ HSCT	12/50 (24%)
+ GVHD	5/50 (10%)
+ diabetes mellitus	9/50 (18%)
+ corticosteroids	13/50 (26%)
+ neutropenia	41/50 (80%)
Diabetes mellitus**	23/101 (23%)
Type 1	10/23 (43%)
Ketoacidosis	8/23 (35%)
olid organ transplantation	3/101 (3%)
rauma	18/101 (18%)
Others***	7/101 (7%)
mber of main underlying	
eases/associated medical condition	
1	26/101 (26%)
	46/101 (46%)
: 3	29/101 (29%)

Terrain Localisations

- Rhizopus oryzae:
 - 85% des formes rhinocérébrales
 - vs. 17% formes non rhinocérébrales
- Hémopathies:
 - 79% des loc pulmvs. 38% loc non pulm
- DB:
 - 64% loc rhinocerebrales
 - vs. 9% non rhinocérébrales



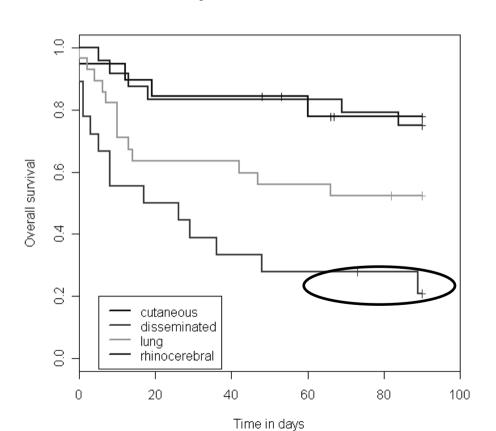
Mortalité

Mortalité:

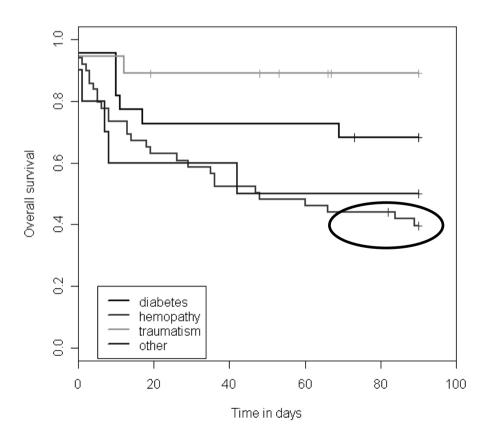
- à 3 mois: 44%

- Globale: 60%

Comparaison à M3

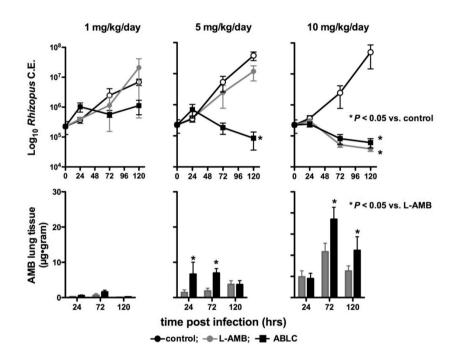


Analyse multivariée fdr et localisation: disséminée associée mortalité



AMBIZYGO

Etude pilote d'une forte posologie d'amphotericine B liposomale (AmBisome®) [10mg/kg/j]



- Clairance fungique mucorales dans un modèle murin de mucormycose
- Souris ID infectée avec
 Rhizopus oryzae
 R. E. Lewis, AAC

- Nationale multicentrique
- Critères d'inclusion: mucormycose prouvée ou probable
- > Traitement:
 - Chirurgie et L AmB 10 mg/kg pendant 4 semaines
- Objectif principal : efficacité
 S4: taux de réponses (RC+RP)
- Promoteur APHP
- Comité d'experts: M. Wolff, P. Ribaud
- IP: F Lanternier

Analyse intermédiaire 21 patients inclus analysés

	N (%)
Age (years)	53
Gender (male)	12 (57)
Underlying condition:	
Malignant hematological disease	9 (43)
Allogenic stem cell transplant	4 (19)
Diabetes mellitus	8 (38)
Solid organ transplant	3 (14)
Renal failure	3 (14)
Corticosteroids	7 (33)

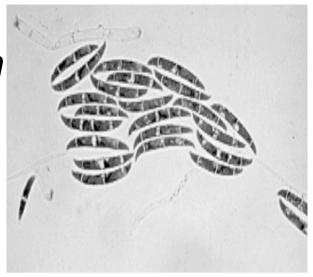
	Favorable response	Complete response	Partial response	Stable	Failure	Death	Zygomycosis related death
N (%)							
W4 or EOT	7 (35)	3 (15)	4 (20)	5 (25)	8 (40)		
W12	9 (50)	6 (33)	3 (17)	2 (11)	3 (17)	4 (19)	
W24						9 (43)*	3 (14)

CONCLUSION

- L-AmB recommandé comme traitement de première ligne (ECIL 3)
- Taux de réponse: 35% S4, 50% S12; proche de Shoham² et al. (étude rétrospective; 35% EOT L-AmB (3-14 mg/kg)).
- Tolérance: plus hypokaliémie (44%) que dans l'étude Ambiload (30%); reste acceptable.
- Limite: design non comparatif.
- En association à la chirurgie et à la correction des facteurs favorisants

Infections à Fusarium

- Champignon filamenteux ubiquitaire
- Pathogène des plantes
- Facteurs favorisant:
 - Traumatisme
 - Neutropénie
- Portes d'entrée :
 - Peau (cellulite), ongles (onychomycose)
 - Respiratoires: sinus, poumon
- Dissémination: hématogène





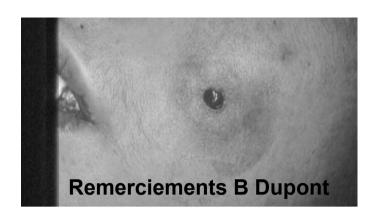
Epidémies de kératites à Fusarium

- CDC FDA: 164 cas dans 33 états aux USA
 - Juin 2005-Juin 2006
 - Greffe de cornée : 34%
 - 94% porteurs de lentilles de contact
- Etude cas-contrôle:
 - Renu avec solution MoistureLoc : 69 vs 15% [OR = 13.3]
 - Mauvaises pratiques d'hygiène
- Singapour, kératites non-traumatiques chez 66 porteurs de lentilles de contact (Mars 2005-Mai 2006)
 - 2,35 cas pour 10,000 porteurs de lentilles de contact
 - 93,9% utilisaient solution de nettoyage ReNu
 - 81,8% mauvaises pratiques hygiéniques



Fusariose

n=84



Fièvre	92%
Lésions cutanées	77% (multiples 66%)
Infiltrats pulmonaires	54%
Sinusite	36%
Dissémination	79%
Fongémie	55%

Facteurs de mauvais pronostic :

- Neutropénie persistante : HR = 5,43 [4% survie]

- Corticostéroides : HR = 2,18 [30% survie]

Sensibilité aux antifongiques de *Fusarium* spp.

Espèces	n	AmB		Itra		Vori		Posa	
		CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90	CMI 50	CMI 90
F. solani	18	1	4	>8	>8	>8	>8	>8	>8
F. oxysporum	15	0.5	1	>8	>8	4	>8	4	>8
F. verticillioides	11	2	>16	>8	>8	>8	>8	>8	>8

Fusariose: Voriconazole

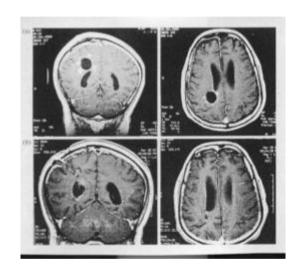
- Etude rétrospective internationale:
 - 73 pts avec infection prouvée ou probable
 - tous traités par voriconazole (++2e ligne)
- Terrain:
 - Allogreffe CSP 18%
 - Hémopathie maligne 60%
 - Neutropéniques 64%
- Succès = 47%, significativement influencé par neutropénie
- Survie à J90 = 42%

Phaeohyphomycoses

- Champignons filamenteux noirs
- Champignons telluriques et des végétaux
- Présents sur tous les continents, plus fréquents dans certains pays chauds et humides:
 - Sud -Ouest USA: Bipolaris sp, Cladophialophora,
 Exophiala
 - Japon: Exophiala dermatitidis ++
 - Chine: Exophiala dermatitidis
 - Moyen Orient: Rhinocladiella mackenzei
 - Europe: Alternaria sp; Cladophialophora (sud de la France)

Phaeohyphomycoses du système nerveux central

- 101 cas (1966-2002)
- 24 espèces isolées =
 - Cladophialophora bantiana
 - Rhinocladiella mackensei
 - Ochroconis gallopavum
 - Exophiala dermatitidis
- Absence de facteurs de risque: 52%



Neurotropisme Virulence

Risque: transplantation, affections malignes, toxicomanie IV

Conclusion : champignons émergents

- Responsables d'infections sévères
- Souvent peu sensibles aux antifongiques
- Importance de la connaissance de l'épidémiologie de ces infections rares
- Intérêt d'une surveillance nationale en France
- Identification moléculaire : diagnostic d'espèce dans labos spécialisés (+++ pour étude de sensibilité)
- Etude de la sensibilité in vitro (Dg!) guide thérapeutique
- Nouvelles études thérapeutiques ouvertes +++