

Organisation Margaux Orange – Tél. 01 42 21 15 25 – email : JourneesGREPI@margauxorange.com

# Antifongiques et champignons émergents

A porte d'entrée respiratoire

Dr Sylvie LEROY – CHU de NICE



UNIVERSITÉ  
CÔTE D'AZUR



# Conflits d'intérêt

- Aucun

Antifongiques et champignons émergents en pathologie pulmonaire :

## **NOUVEAUX PATIENTS, NOUVEAUX TABLEAUX CLINIQUES ET NOUVEAUX PATHOGÈNES**

Antifongiques et champignons émergents en pathologie pulmonaire :

**NOUVEAUX PATIENTS, NOUVEAUX TABLEAUX  
CLINIQUES ET NOUVEAUX PATHOGÈNES**

## Quiz



Quels sont, selon vous, les facteurs d'émergences des mycoses invasives en pathologies pulmonaires?

- 1- L'utilisation de certains **antibiotiques**
- 2- L'utilisation de nouveaux **anticorps-monoclonaux anti IL-17**
- 3- L'utilisation **d'inhibiteurs de check-point** en cancérologie thoracique
- 4- L'utilisation de certains **d'inhibiteurs de tyrosine kinases** dans les fibroses pulmonaires idiopathiques
- 5- L'utilisation de **chimio prophylaxies antifongiques**
- 6- L'utilisation des **anti-TNF alpha (infiximab)**

## Quiz



Quels sont, selon vous, les facteurs d'émergences des mycoses invasives en pathologies pulmonaires?

- 1- L'utilisation de certains **antibiotiques**
- 2- L'utilisation de nouveaux **anticorps-monoclonaux anti IL-17**
- 3- L'utilisation **d'inhibiteurs de check-point** en cancérologie thoracique
- 4- L'utilisation de certains **d'inhibiteurs de tyrosine kinases** dans les fibroses pulmonaires idiopathiques
- 5- L'utilisation de **chimio prophylaxies antifongiques**
- 6- L'utilisation des **anti-TNF alpha (infiximab)**

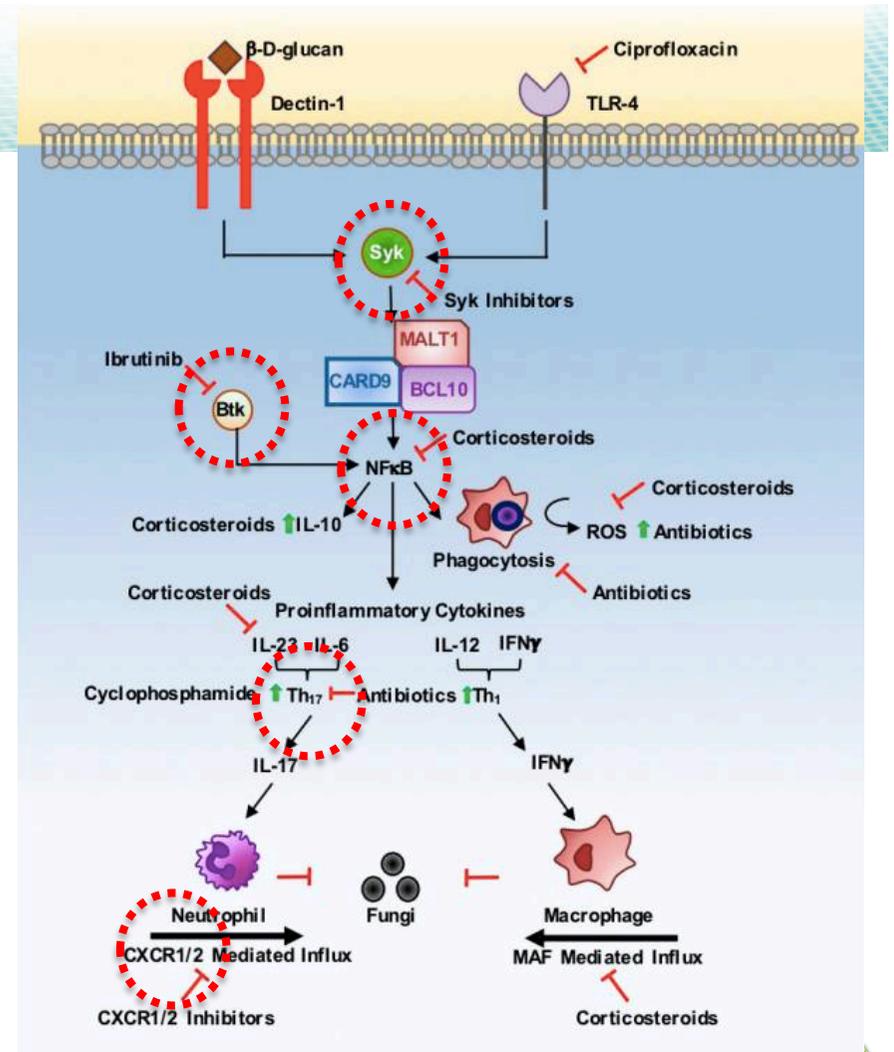
# Facteurs d'émergence des mycoses invasives

- **Les antifongiques agricoles**
- **L'augmentation de l'espérance de vie**
- **Les nouveaux anticancéreux et immuno-suppresseurs :**
  - les anticorps monoclonaux pour les maladies auto-immunes et les inhibiteurs de petites molécules (p. ex., les inhibiteurs du récepteur tyrosine-kinase comme l'ibrutinib pour les cancers des cellules B (1))
- **Les chimioprophylaxies anti-fongiques**
  - Triflucan, Vfend, Noxafil et Cancidas
- **Les progrès diagnostiques**
  - PCR panfongique et le séquençage
  - Spectrophotomètres de masse (identifie les espèces)
- **Les autres facteurs :**
  - Nutrition parentérale sur cathéter centraux
  - Les anti-acides
  - ...

1- Clark, C.; Drummond, R. *The hidden cost of modern medical interventions: How medical advances have shaped the prevalence of human fungal disease.* *Pathogens* **2019**, *8*, 45

# FDR médicamenteux

- Corticoïdes systémiques et inhalés
- Anti-TNF $\alpha$  (*Aspergillus, histoplasme, candidas*)
- Antibiotiques (*Betalactamines, aminosides, vanco et cipro*)
- ITK (Bruton) : *ibrutinib* (*Aspergillus* and *Cryptococcus*)
- Anti-IL17 / R : psoriasis, PR (*Candidoses invasives*)
- Inhibiteurs de CXCR1/2
- Syk inhibiteurs
- Le fingolimod (récepteur de la syphingosine-1-phosphate utilisé dans SEP) : *cryptococcose* et *histoplasme*.
- ...



1- Clark, C.; Drummond, R. The hidden cost of modern medical interventions: How medical advances have conflicts of interest. shaped the prevalence of human fungal disease. *Pathogens* **2019**, *8*, 45

# Les inhibiteurs de check-points

Certains médicaments anticancéreux protègent également contre les maladies fongiques :

- **Les inhibiteurs des points de contrôle** (ICP) : PD-1 et CTLA-4, améliorent l'immunité antitumorale, et les réponses des lymphocytes T aux champignons pathogènes.
  - les IPC protègent contre de nombreuses infections fongiques dans les modèles murins, y compris la candidose invasive, la cryptococcose disséminée et l'histoplasmosse.
  - les IPC ont été utilisés avec succès pour inverser la mucormycose réfractaire chez un patient

1- . Daver N., Kontoyiannis D.P. Checkpoint inhibitors and aspergillosis in AML: The double hit hypothesis. *Lancet Oncol.* 2017;18:1571–1573.

2- . Grimaldi D., Pradier O., Hotchkiss R.S., Vincent J.-L. Nivolumab plus interferon-beta in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:18.



## Quiz



L'utilisation d'**antifongiques** en médecine humaine est responsable de l'apparition de **souches fongiques émergentes** ?

Quelles sont les réponses justes ?

- 1- Sous fluconazole, émergence de *candida glabrata* et *krusei*
- 2- Sous ITR en mucoviscidose : émergence d' *exophiala* et de *scedosporium*
- 3- Sous VRZ , émergence de zygomycoses
- 4- Sous PZC : émergence de *Scedosporium prolificans*
- 5- Sous CASPO : émergence de *Geotrichum capitatum*

## Quiz



L'utilisation d'**antifongiques** en médecine humaine est responsable de l'apparition de **souches fongiques émergentes** ?

Quelles sont les réponses justes ?

- 1- Sous fluconazole, émergence de *candida glabrata* et *krusei*
- 2- Sous ITZ en mucoviscidose : émergence d' *exophiala* et de *scedosporium*
- 3- Sous VRZ , émergence de zygomycozes
- 4- Sous PZC : émergence de *Scedosporium prolificans*
- 5- Sous CASPO : émergence de *Geotrichum capitatum*

# Emergence et traitements antifongiques

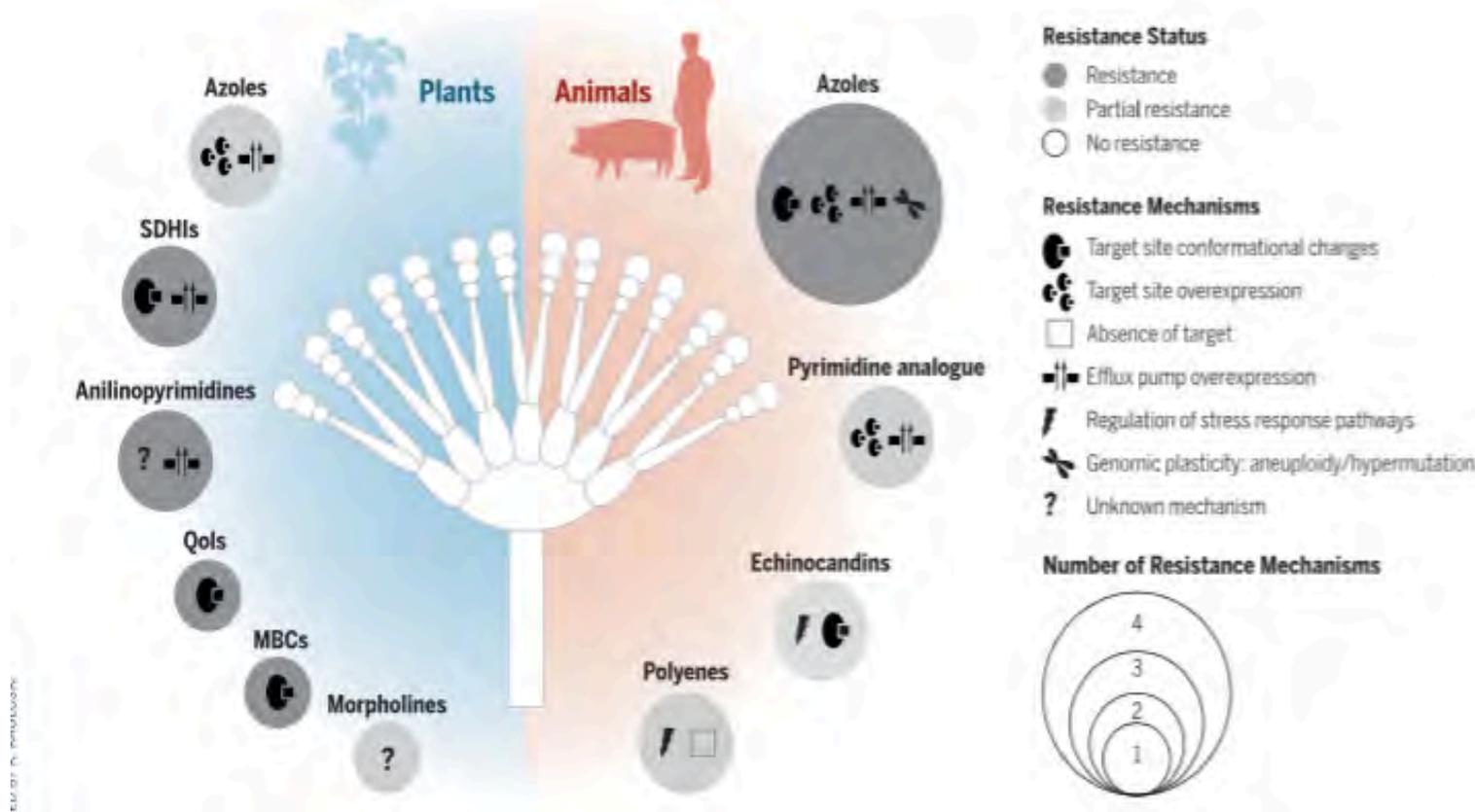
## Sous fluconazole :

- Emergence *d'Aspergillus, Candida glabrata, krusei et auris*

## Sous les tri-azolés et echinocandines :

- Sous ITR en mucoviscidose : émergence d' *Exophiala et Scedosporium*
- Sous VRZ : émergence de *Zygomycoses*
- Sous PZC : émergence de *Trichosporon et S proliferans*
- Sous CASPO : émergence de *Geotrichum capitatum et Scedosporium*

# Emergences des résistances aux antifongiques



## Classes actuelles d'antifongiques et mécanismes connus de résistance.

Les six principales classes de fongicides sont :

- les morpholines**, qui inhibent deux sites cibles dans la voie de biosynthèse de l'ergostérol, la D14-réductase et la D8-D7-isomérase (ce qui réduit le risque de résistance au site cible, mais leur spectre d'activité antifongique intrinsèque est plus étroit que ceux des autres antifongiques) ;
- les azoles** (utilisés également dans les infections animales), qui ciblent la voie de biosynthèse de l'ergostérol ;
- les benzimidazoles** (MBC), qui interfèrent avec le cytosquelette en se liant à la  $\beta$ -tubuline, empêchant ainsi l'assemblage des microtubules ;
- les strobilurines** (QoI) et les **inhibiteurs de la déshydrogénase succinate** (SDHI), qui inhibent tous deux la chaîne de transfert d'électrons de la respiration mitochondriale, les SDHI inhibant le complexe II (succinate déshydrogénase) et le complexe III (la quinone qui se trouve à l'extérieur de la poche du cytochrome b) ;
- Les anilinopyrimidines**, lesquelles peuvent cibler des voies de signalisation mitochondriales.
- les échinocandines**, qui inhibent la biosynthèse de la paroi cellulaire ;
- les analogues de la pyrimidine**, qui interfèrent avec la biosynthèse des acides nucléiques ;
- les polyènes**, qui lient l'ergostérol.

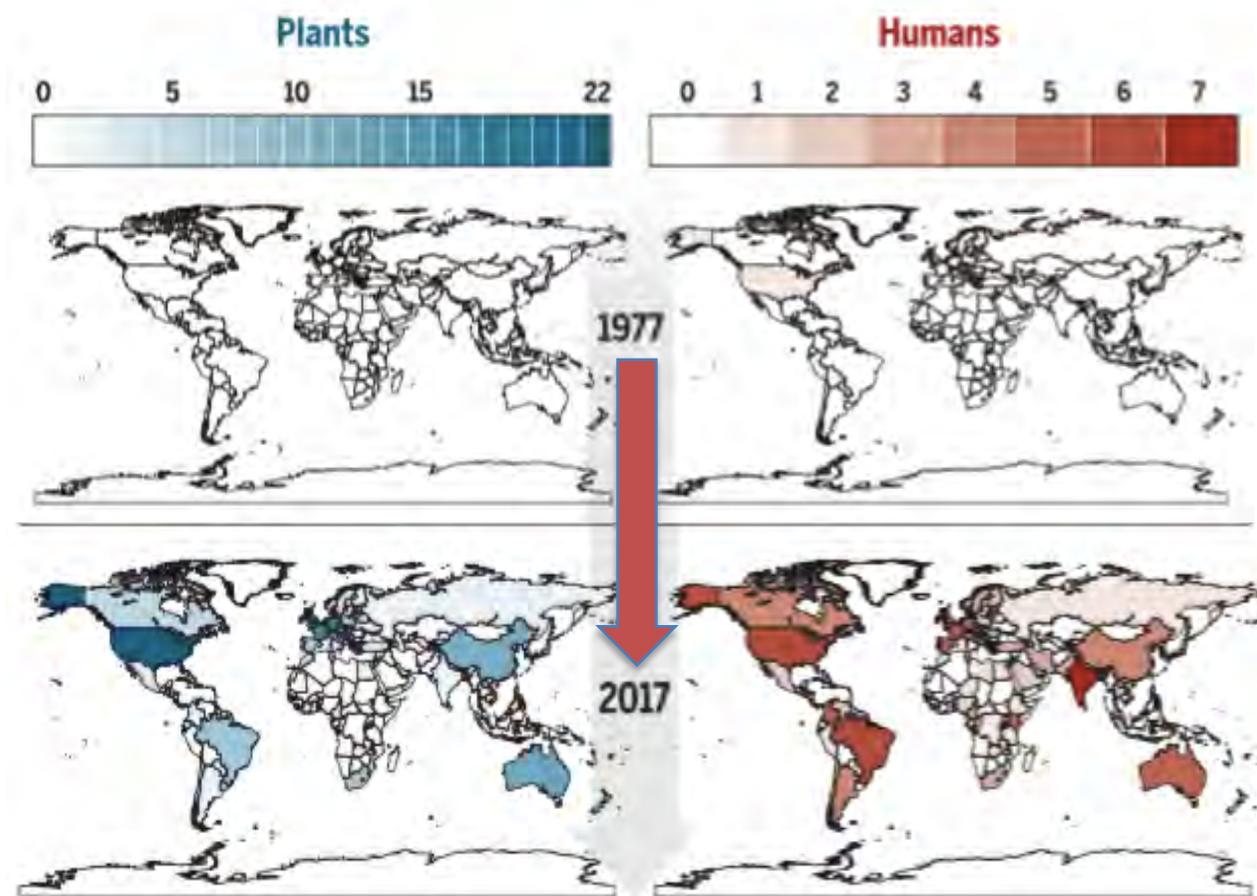
1- Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. Science. 2018 May 18;360(6390):739-742.

# Emergences des résistances aux azolés

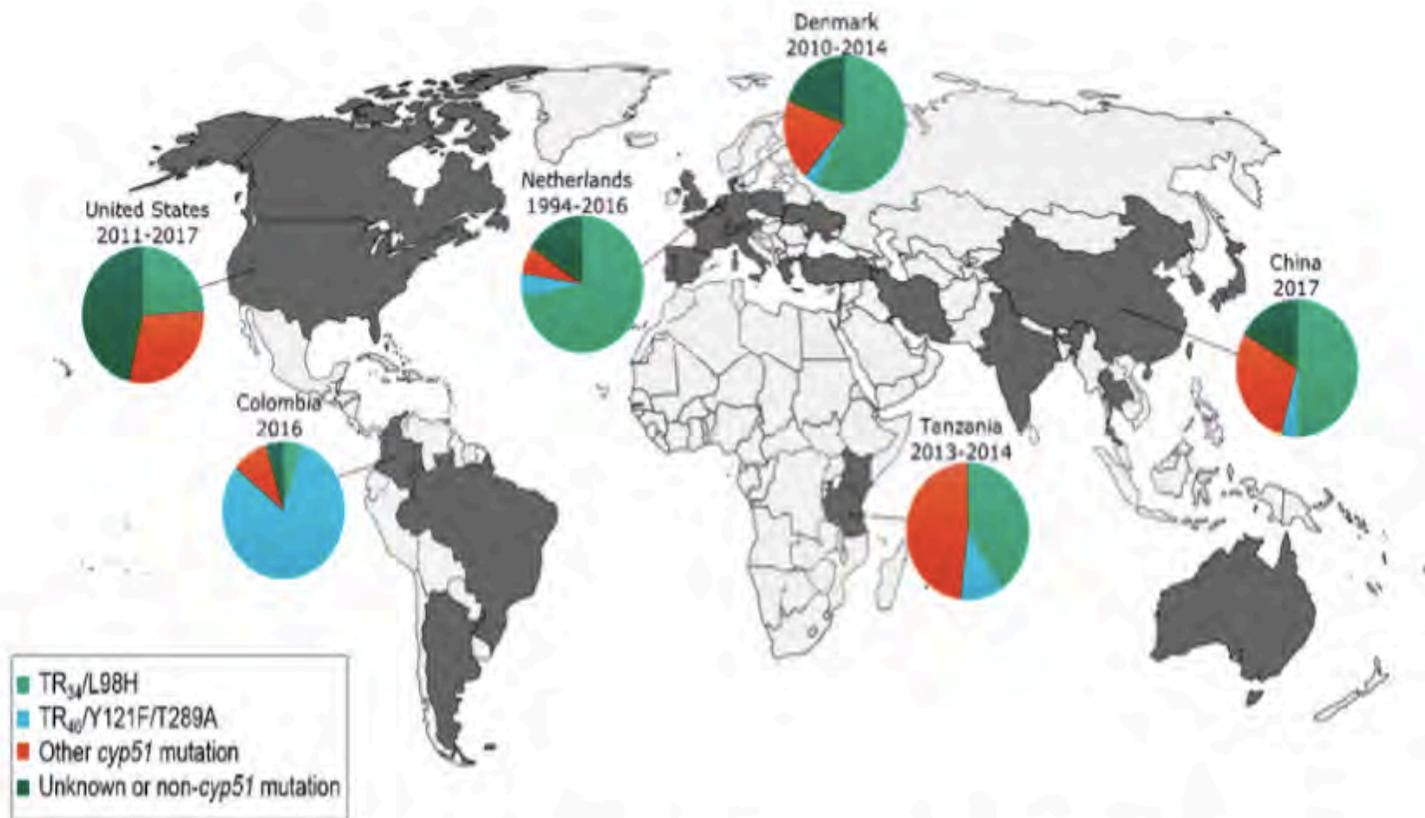
## Espèces fongiques présentant une résistance antifongique aux azolés par pays

La résistance des agents pathogènes des **cultures** aux azolés (échelle bleue).

La résistance **humaine** des pathogènes *A. fumigatus*, *C. albicans*, *C. auris*, *C. glabrata*, *Cryptococcus gattii*, et *Cryptococcus neoformans* aux azolés (échelle rouge).



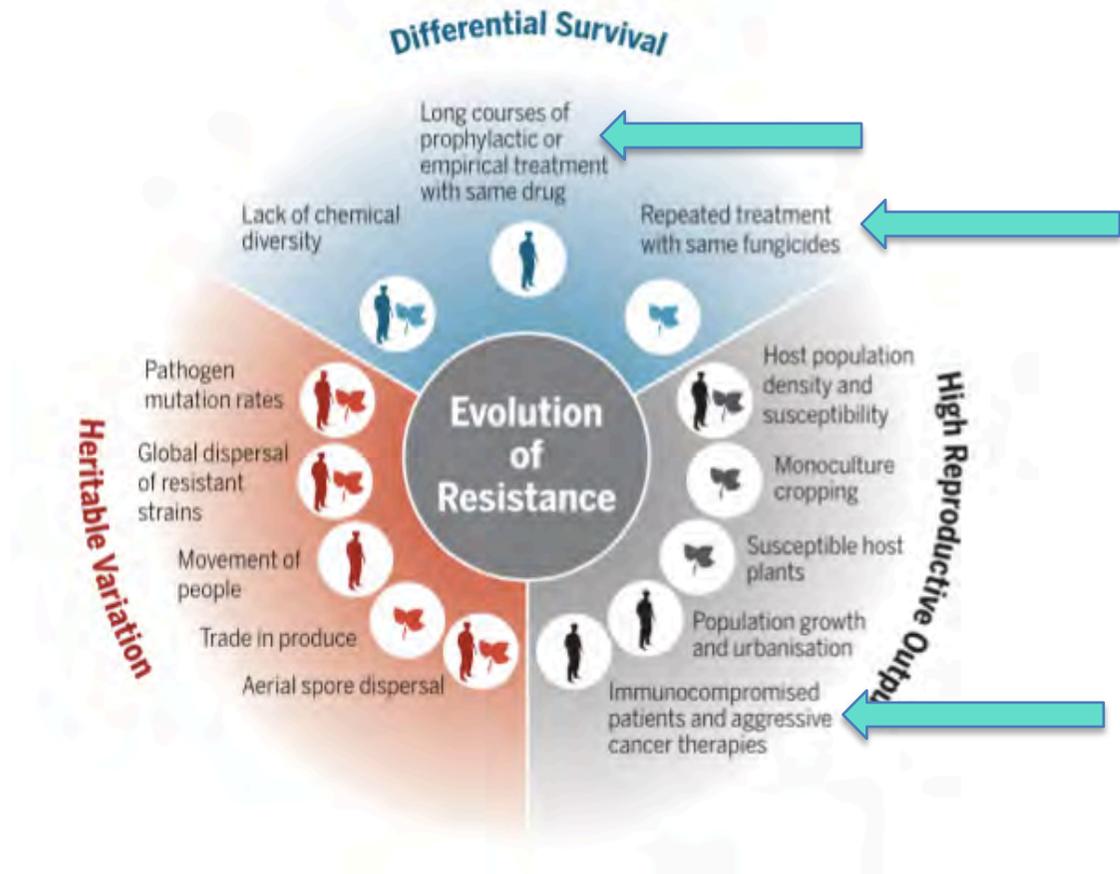
# Aspergillus fumigatus



**Figure 2.** Countries reporting the presence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* and mechanisms of resistance in surveyed isolates [47–49,52,55–97].

# Emergences des résistances aux antifongiques

## Facteurs favorisant la résistance aux antifongiques



1- Fisher MC, Hawkins NJ, Sanglard D, Gurr SJ. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. *Science*. 2018 May 18;360(6390):739-742.

Antifongiques et champignons émergents en pathologie pulmonaire :

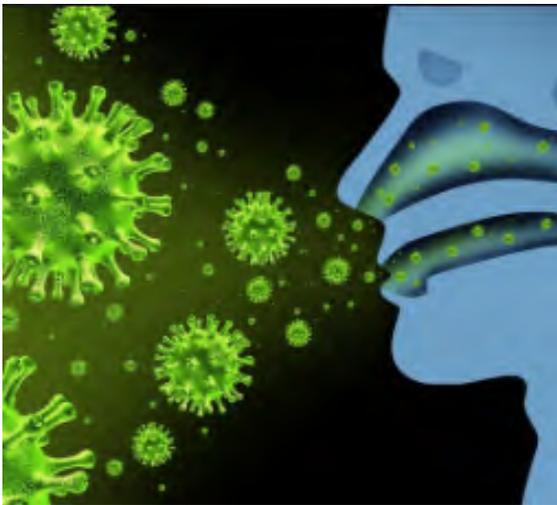
**NOUVEAUX PATIENTS, NOUVEAUX TABLEAUX  
CLINIQUES ET NOUVEAUX PATHOGÈNES**

## Quiz



L'aspergillose pulmonaire invasive a été décrite lors des gripes A H1N1 chez quelle(s) catégorie(s) de patient(s) ?

- 1- Immunodépression systémique
- 2- Immunodépression locale (BK ...)
- 3- Immunocompétents traités par corticoïdes
- 4- Immunocompétents sans FDR



## Quiz



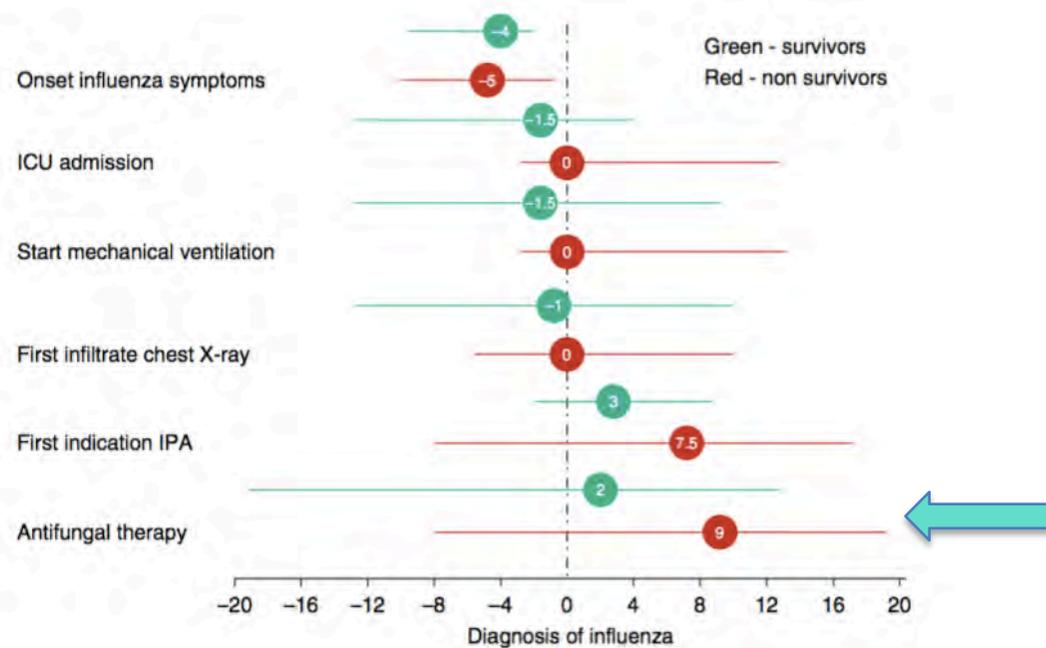
L'aspergillose pulmonaire invasive a été décrite lors des gripes A H1N1 chez quelle(s) catégorie(s) de patient(s) ?



- 1- Immunodépression systémique
- 2- Immunodépression locale (BK ...)
- 3- Immunocompétents traités par corticoïdes
- 4- Immunocompétents sans FDR

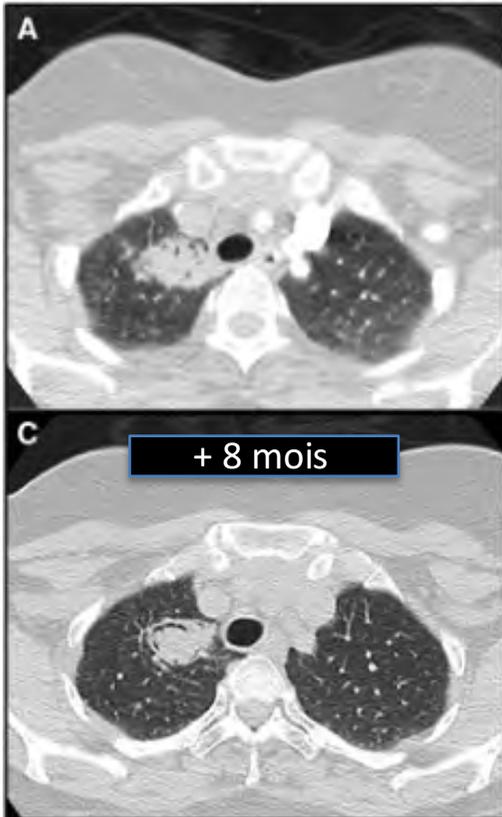
# Tableau d'aspergillose invasive + H1N1

- Plusieurs séries de cas décrits d'Aspergilloses invasives au cours d'une grippe A y compris chez les immuno-compétents



Van de Veerdonk, Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, 196, 524–527.

## Quiz

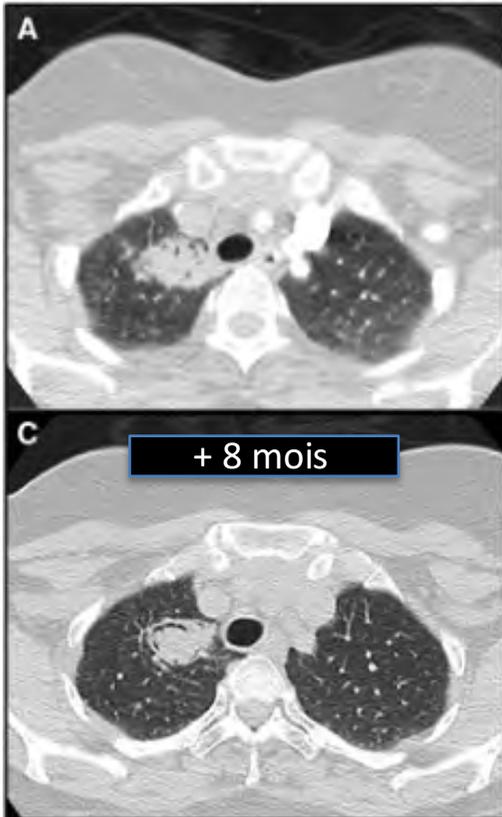


Femme de 51 ans, sans pathologie pulmonaire connue, fumeuse de narguilé + tabac roulé avec cannabis.

L'évolution de la lésion lobaire supérieure droite vous évoque ?

- 1- Un aspergillome
- 2- Une pneumonie organisée cryptogénique
- 3- Un mycétome
- 4- Une malformation adénomatoïde kystique
- 5- Une lésion tumorale maligne

## Quiz

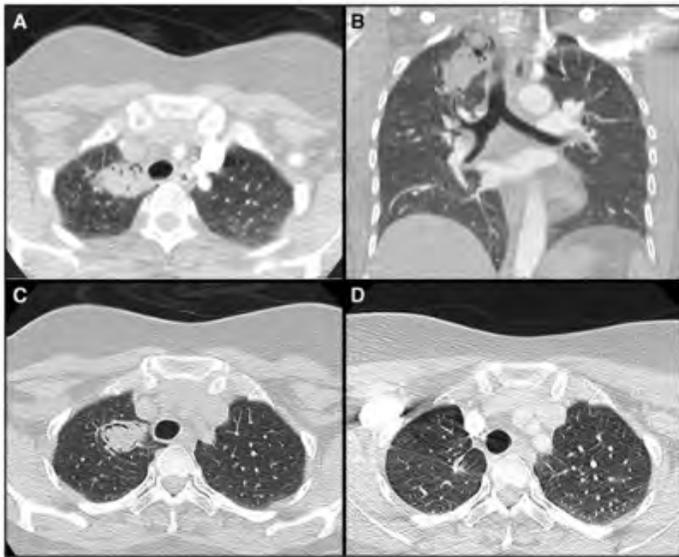


Femme de 51 ans, sans pathologie pulmonaire connue, fumeuse de narguilé + tabac roulé avec cannabis.

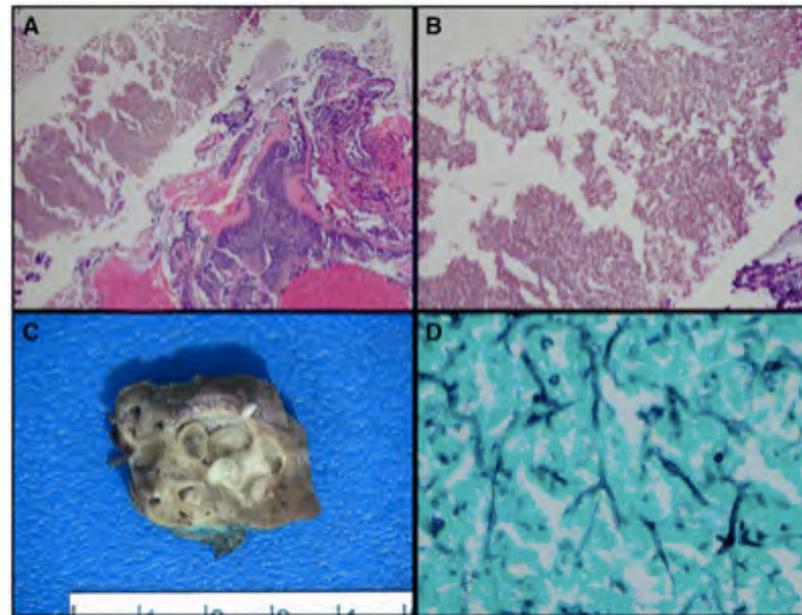
L'évolution de la lésion lobaire supérieure droite vous évoque ?

- 1- Un aspergillome
- 2- Une pneumonie organisée cryptogénique
- 3- Un mycétome
- 4- Une malformation adénomatoïde kystique
- 5- Une lésion tumorale maligne

# Mycétome à *Scedosporium apiospermum*



Traitement par VCZ ...



## Quiz



Quels tableaux respiratoires sont imputables à *Scedosporium apiospermum* ?

- 1- Un mycétome
- 3- Une mycose bronchopulmonaire allergique
- 4- Une colonisation chronique asymptomatique
- 5- Une pneumonie nécrosante invasive
- 6- Une pneumonie avec embols septiques après tsunami
- 7- Aucune de ces propositions chez un immunocompétent

## Quiz



Quels tableaux respiratoires sont imputables à *Scedosporium apiospermum* ?

- 1- Un mycétome
- 3- Une mycose bronchopulmonaire allergique
- 4- Une colonisation chronique asymptomatique
- 5- Une pneumonie nécrosante invasive
- 6- Une pneumonie avec embols septiques après tsunami
- 7- Aucune de ces propositions chez un immunocompétent

Antifongiques et champignons émergents en pathologie pulmonaire :

**NOUVEAUX PATIENTS, NOUVEAUX TABLEAUX  
CLINIQUES ET NOUVEAUX PATHOGÈNES**

## Quiz



Quels sont les champignons émergents pathogènes en mucoviscidose ?

- 1- *Scedosporium apiospermum*
- 2- *Aspergillus lentulus*
- 3- *Exophiala dermatitidis*
- 4- *Rasamsonia argillacea*
- 5- *Lomentospora prolificans*

## Quiz



Quels sont les champignons émergents pathogènes en mucoviscidose ?

- 1- **Scedosporium apiospermum**
- 2- **Aspergillus lentulus**
- 3- **Exophiala dermatitidis**
- 4- **Rasamsonia argillacea**
- 5- **Lomentospora prolificans**

# Mycobiome et CF Diversité !



*A. fumigatus*

Chronicité



*A. flavus* *A. nidulans* *A. niger*  
*P. jirovecii*  
*A. fusispora*

*E. phaeomuriformis* *A. lentulus*  
*A. strictum* *F. culmorum*  
*Fomitopsis* spp. *Cladosporium* spp.

Pathogénicité encore indéterminée

*S. apiospermum* species complex  
 (*S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. aurantiacum*, *S. minutisporum*)  
*E. dermatitidis* *L. prolificans*  
*A. terreus*  
*R. argillacea*, *R. aegroticola*, *R. piperina*  
*N. pseudofischeri*

*M. cirrosus* *F. solani* Mucorales

Pathogénicité établie

Fréquence

## Quiz



Pour quelles colonisations fongiques faut-il discuter les antifongiques avant transplantation pulmonaire ?

- 1- **Aspergillus fumigatus**
- 2- **Scedosporium apiospermum**
- 3- **Exophiala dermatitidis**
- 4- **Rasamsonia argillacea**
- 5- **Lomentospora prolificans**
- 6- **Cladosporium**
- 7- **Aspergillus flavus**

## Quiz



Pour quelles colonisations fongiques faut-il discuter les antifongiques avant transplantation pulmonaire ?

- 1- **Aspergillus fumigatus ???**
- 2- **Scedosporium apiospermum**
- 3- **Exophiala dermatitidis**
- 4- **Rasamsonia argillacea**
- 5- **Lomentospora prolificans**
- 6- **Cladosporium**
- 7- **Aspergillus flavus**

# Faut-il traiter les colonisations fongiques avant Transplantation pulmonaire ?

## Avant d'envisager une transplantation pulmonaire :

- **Aspergillus fumigatus : NON**  
car recolonisation possible  
car émergence de résistances aux antifongiques *Koo et al., 2012*
- **Autres champignons : « OUI », mais niveau de preuve faible**  
car risque d'infection mortelle  
car possible augmentation de la virulence et baisse de la sensibilité avec l'ancienneté de la colonisation

## Si la transplantation pulmonaire est planifiée

- **Aspergillus sp : OUI peut-être ?**  
Recommandations ASTIDCP : AmB inhalé ou azolé per os (itra, vori) si colonisation pré-TP ou dans les 12 mois post-TP *Singh et al., 2013*  
Utilisation en pratique du VRZ ( $\pm$  AmB), indépendamment de la colonisation *Lynch et al., 2015*  
OU stratégie d'une thérapie « ciblée » et réservée aux patients les plus à risque
- **Autres champignons : OUI (pré- ou post-TP)**

# Les mycoses émergentes à tropisme respiratoire

- **Cosmopolites :**
  - Cryptococcoses
  - Aspergilloses
  - Zygomycoses (mucormycoses)
- **Endémiques :**
  - Histoplasmoses
  - Blastomycoses
  - Paracoccidioïdomycoses
  - Coccidioïomycoses
  - Penicillioses (P marneffeï)

| Champignon   | Réservoir  | Pathogénicité                | Formes cliniques pulmonaires                                  | Patients à risques   | Evolution   |
|--|--|------------------------------|---|--|---|
| <b><i>S. apiospermum</i></b>   | Eaux polluées, boue, sol   | OUI                          | Allergie<br>Mycétome<br>Pneumonie nécrosante<br>Colonisations | ID (neutropénie, cancer solide, CT)<br>Mucoviscidose         |   |
| <b><i>S. prolificans</i></b>   | Terre, plantes en pot  | OUI                          | Pneumonie nécrosantes   | ID (Hémato, Greffes d'organes solides (CF), VIH, VHC+toxico) | Mortalité 100% si ID<br>Multi R aux AF  |
| <b><i>Exophiala dermatitidis</i> ++, <i>oligosperma</i>, <i>janseimeii</i></b> | Eau (hopital)<br>Non saprophyte de l'homme<br>Solutés contaminés | OUI                          | Colonisation chroniques<br>Pneumonie nécrosantes              | Oncohémato ++<br>Mucoviscidose<br>KT centraux                | Sensible à Ampho B et Azolés (PZC, VRZ)   |
| <b><i>Geotrichum candidum</i></b>  | Portage digestif et pulmonaire, Plantes, laitages, aliments anx  | OUI avec PE digestive        | Colonisation chronique puis exacerbation des BPCO             | Oncohémato (LAM)<br>BPCO                                     | Voriconazole et ampho B liposomale : les plus actifs (à associer si IFI disséminée) |
| <b><i>Geotrichum capitatum</i></b>   | Portage pulmonaire, digestif, cutané homme et anx                | OUI oui avec PE interhumaine | Colonisation chronique puis exacerbation des BPCO             | Oncohémato (LAM)<br>BPCO                                     | idem  |

# Traitement des scedosporioses

| Ligne de traitement  | Traitement  | Commentaire  |
|--|---|--|
| 1 <sup>ère</sup> ligne   | <p><b>Voriconazole</b></p> <p>Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j</p> <p>Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas</p> <p>Enfant : entre 2 et 14 ans et &lt; 50 kg :</p> <p>IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j</p> <p>Relais PO : 9 mg/kg x 2/j</p> | <p>Dosage du résiduel entre J2 J5 et S1 et après relais par voie orale`</p> <p>Dosage : objectifs résiduels 3-5 mg/L</p> |
|  | <b>Association d'antifongiques</b>  | Pas de bénéfice démontré par rapport au voriconazole en monothérapie   |
| En cas de <i>Lomentospora (Scedosporium) prolificans</i>                   | <p><b>Association Voriconazole</b></p> <p>+</p> <p><b>Terbinafine</b></p>   | Option thérapeutique   |
| Atteinte ostéoarticulaires, système nerveux central et/ou immunodépression | <b>Débridement chirurgical en association aux antifongiques</b>   |  |

# Mucormycoses ou Zygomycoses

- Zygomycètes : Rhizopus, Absidia, Mucor
- Croissance très rapide
- L'atteinte pulmonaire est la 2<sup>ème</sup> forme clinique par inhalation
- Réservoirs :
  - Saphrophytes du sol, céréales, aliments, fruits, thé, café, épices
  - Eau pour certaines espèces
  - Mode d'infection :
    - Porte d'entrée respiratoire +++
    - Cutanée en surinfection d'un trauma
    - Ingestion de spores par voie digestive

# Infections à mucorales graves

- **Forme pulmonaires primitives**
  - Hémopathies malignes : LAM
  - BPCO sous IS ou Diabète
  - Fièvre élevée, toux, douleurs TX, dyspnée, fatigue
  - Evolution rapide : mortalité > 60%
- **Traitements :**
  - Combinaison antifongiques et chirurgie :
    - **Amphotericin B liposomale + posaconazole ou isavuconazole ou caspofungine**

# Champignons émergents : traitements

|                       | AmB | Fluco | Itra | Vorico | Caspo | Posaco |
|-----------------------|-----|-------|------|--------|-------|--------|
| <i>C. albicans</i>    | +   | + (-) | +    | +      | +     | +      |
| <i>C. krusei</i>      | +   | -     | +/-  | +      | +     | +      |
| <i>C. glabrata</i>    | +   | +/-   | -    | +      | +     | +      |
| <i>C. neoformans</i>  | +   | +     | +    | +      | -     | +      |
| <i>Trichosporon</i>   | (-) | +/-   | +/-  | +      | -     | +/-?   |
| <i>Aspergillus</i>    | +   | -     | +    | +      | +     | +      |
| Mucorales             | ++  | -     | -    | -      | -     | +/-    |
| <i>Fusarium</i>       | +/- | -     | -    | +      | -     | +/-    |
| <i>S. apiospermum</i> | -   | -     | +/-  | +      | +/-   | +/-    |
| <i>S. prolificans</i> | -   | -     | -    | +/-?   | -     | +/-?   |
| <i>Paecilomyces</i>   | +/- | -     | +/-  | ++     | +     | +/-    |

# Les perspectives chez l'Homme

- L'utilisation de certaines **biothérapies limitant le recours aux corticoïdes** (Asthme sévère)
- Les **thérapies correctrices pour la mucoviscidose** qui permettent la clairance des pathogènes respiratoire
- L'ingénierie tissulaire pour la **transplantation sans rejet**
- L'utilisation en essai de cellules T bio-ingénierie pour **augmenter l'immunité de l'hôte ou d'ICP (2)**
- L'identification de **biomarqueurs génétiques humains** associés à la susceptibilité aux maladies fongiques :
  - la déficience du PTX3 (3) affecte la capacité de phagocytose des neutrophiles et peut contribuer au risque d'aspergillose invasive chez les patients traités par transplantation de cellules souches.

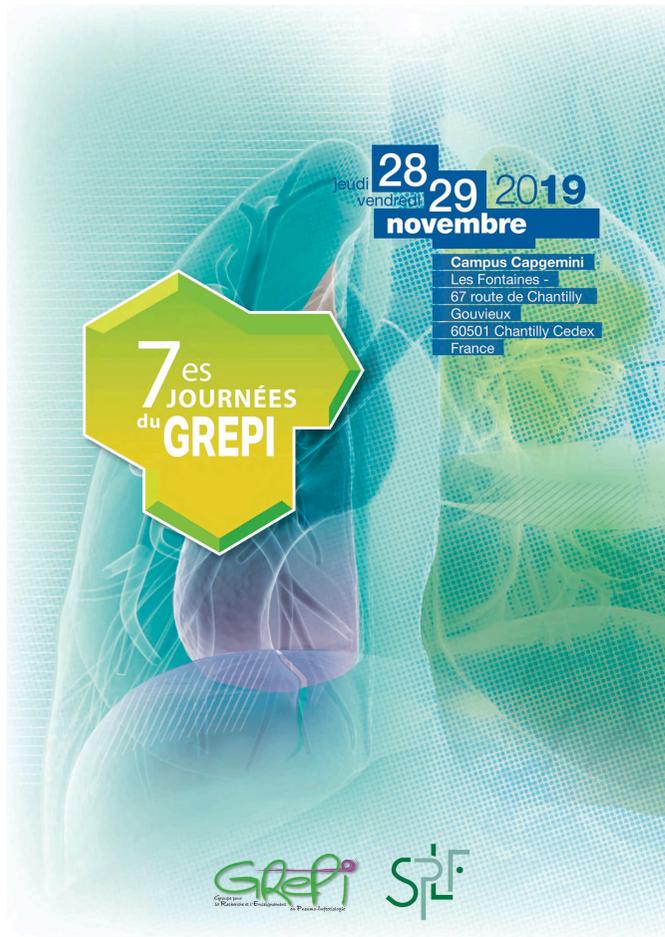
1. J. E. Edwards Jr., *J. Med. Microbiol.* 61, 895–903 (2012).

2. P. R. Kumaresan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 10660–10665 (2014).

3. C. Cunha et al., *N. Engl. J. Med.* 370, 421–432 (2014).

# Synthèse

- Intérêt du **SUIVI DES COLONISATIONS** pour identifier l'émergence de certaines champignons dans les maladies respiratoires chroniques ou les terrains à risque
- **NE PAS TRAITER systématiquement** les colonisations chroniques
- **DEVELOPPER** les méthodes diagnostiques
- **DOCUMENTER** la sensibilité aux antifongiques
- **SURVEILLER** les concentrations sériques si Azolés



Organisation Margaux Orange – Tél. 01 42 21 15 25 – email : JourneesGREPI@margauxorange.com

# Antifongiques et champignons émergents

A porte d'entrée respiratoire

Dr Sylvie LEROY – CHU de NICE



UNIVERSITÉ  
CÔTE D'AZUR

