Avertissement: notes prises au vol… erreurs possibles… prudence!

HUG: Hôpital cantonal de Genève mardi 14 janvier 2025

Infections fongiques: les 10 fondamentaux

Dr Dionysios Neofytos, Maladies infectieuses

Pathogènes fongiques

L'OMS crée une liste de 19 champignons à garder en tête, comprenant des levures (*Candida spp, Cryptococcus, Pneumocystis jirovecii*), des filamenteux (*Aspergillus spp, Mucorales..*) et des champignons dimorphiques, qui se comportent en spores dans la nature, mais en levures dans le corps humain (*Histoplasme,…*)

Critical group	High group	Medium group
Cryptococcus neoformans	*Nakaseomyces glabrata (C. glabrata)*	*Scedosporium spp.*
Candida auris	*Histoplasma spp.*	*Lomentospora prolificans*
Aspergillus fumigatus	*Eumycetoma causative agents*	*Coccidioides spp.*
Candida albicans	*Mucorales*	*Pichia kudriavzeveii (C. krusei)*
	Fusarium spp.	*Cryptococcus gattii*
	Candida tropicalis	*Talaromyces marneffei*
	Candida parapsilosis	*Pneumocystis jirovecii*
		Paracoccidioides spp.

Antifongiques

- Echinocandines (ECH): Caspofugine, anidulafungine
  - bloque la synthèse des β-D-glucan, fongicide
  - administration IV, surtout contre *Candida*
- Polyenes: Amphotéricines-B (AMB)→ liposomale, lipid complex, désoxycholate
  - fixe l'ergostérol, provoque des trous d'où sort le cytoplasme, fongicide
- Azoles: Fluconazole (FLU), Itraconazole, Voriconazole (VOR), Isavuconazole (ISA)
  - inhibe la synthèse d'ergostérol, fongistatique

	FLU	VOR	ISA/POS	AMB	ECH
Candida	S	S	S	S	S
Aspergillus	R	S	S	S	S (in vitro)
Mucorales	R	R	S	S	R

Exceptions: *Candida longitaniae* résiste à l'AMB (résistance très rare), *Candida krusei* résiste intrinsèquement au Fluconazole, *Candida glabrata* (2ème en fréquence) ½ sensible, ½ résistance complète ou partielle au Fluconazole.

<u>Infections a Candida</u>

Candidémie - *C. albicans >> C. glabrata, C. parapsilosis, C. krusei*

Diagnostic: hémocultures (sn 50-80%), b-D-glucan (sn 70-80%)

Traitement: Échinocandines >> fluconazole, pendant 14j après la 1ère hémoculture négative relais possible au fluconazole si fongigramme et fonction hépatique le permettent

Prise en charge:

- Hémocultures tljs jusqu'à confirmation de stérilité, retirer les voies centrales si possible
- Examen ophtalmologique systématique pour exclure une endophtalmie (1-20%), dans la première semaine du diagnostic, car modifie la durée de traitement!
- Echographie pour exclure une endocardite, uniquement en cas de candidémie soutenue malgrés un traitement bien conduit ou si valves cardiaques prothétiques

Candidurie

La candidurie asymptomatique est fréquente chez les patients âgés, diabétiques, avec un dispositif urinaire permanent ou ayant reçu des antibiotiques.

Quand traiter: agranulocytose, avant procédure urologique invasive, faible poids de naissance (néonatologie), post greffe rénale pendant 4-6 semaines (matériel en place)

Comment traiter: retirer les sondes à demeure (très efficace! premier pas), fluconazole en traitement de choix, qui est 10x plus concentré dans l'urine que dans le sang.
Un *C. glabrata* sensible dose-dépendant peut donc être traité par fluconazole, alors que *C. krusei*, demande des molécules assez toxiques, comme l'AMB deoxycholate p.ex.

CAVE: aucun autre antifongique ne pénètre l'urine, mais tous peuvent pénétrer le rein.

<u>Examens complémentaires</u>

β-D-glucan

le β-D-glucan est un composant de la paroi cellulaire présent dans tous les champignons (non-spécifique), sauf Cryptococcus et Mucorales.

Très populaire aux HUG, cet examen présente des difficultés d'interprétation.
Il fait de nombreux faux positifs: IvIG, albumine, présent sur les compresses chirurgicales et les membranes de dialyse, peut être dû à une translocation gastro-intestinale (mucite, GvHD)

Pister si suspicion de candidose intra-abdominale avec hémocultures négatives ou suspicion de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PCP) si la bronchoscopie n'est pas réalisable.

PAS si: suspicion clinique faible d'invasion fongique, ø systématique SI/immunosupprimés

Galactomannan

Antigène de la paroi cellulaire fongique, présent chez la plupart des ascomycètes (*Aspergillus spp., Fusarium spp., Histoplasma capsulatum, Cryptococcus spp…)*
Il se retrouve dans le sang, le LBA, le LCR et le liquide pleural.

Testé par examen immuno-enzymatique (EIA), il est rapporté en indice de densité optique, dont le seuil de positivité est déterminé en fonction de l'échantillon utilisé et des décisions locales: >0.5/0.7/1 (aux HUG >0.5)

Faux positifs causés par: IVIG, albumine, translocation gastro-intestinale, ~~pip-tazo, amoxiclav~~

La sensibilité est variable (30-92%) et dépend de: nombre de tests, seuil, prophylaxie antifongique… elle est très bonne chez les patients hématologiques (70-85%) mais en-dessous de 50% chez les receveurs de greffes solides.

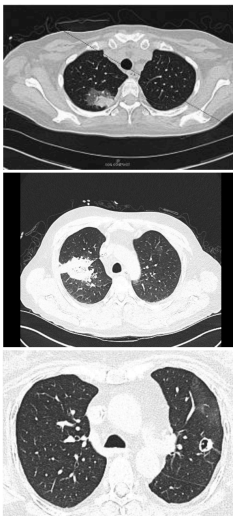
Quand?

- Dépistage de routine en hématologie (LMA, allogreffés) et si suspicion élevée d'aspergillose invasive.
- A éviter si la suspicion clinique est faible ou chez les patients non hématologiques non transplantés

Aspergillose invasive

Présentation clinique

Pathogène opportuniste des sinus et poumons.
Les symptômes sont aspécifiques (fièvre, toux, essoufflement) et varient chez le neutropénique avec des maux de tête profonds, hémoptysie, douleur pleurétique (peut être le seul signe d'infection)



Examens diagnostiques et complémentaires

Au scanner, sont visibles: lésions nodulaires (± halo, reverse halo, crescent sign), mais peut être aspécifique en absence de neutropénie: consolidations, épanchements pleuraux, opacités en verre dépoli

Les tests diagnostiques comprennent: cultures (Sn 70-80%), Galactomannan, Biopsie (gold standard, rarement fait).

Traitement

Azoles à large spectre: Voriconazole, Isavuconazole ou Posaconazole

- Voriconazole a été démontré comme supérieur au standard de soin (AMB désoxycholate) en 2016.
- Les recommandations européennes datent de 2017, ce pourquoi le posaconazole n'y apparaît pas (étude de 2021), mais les trois ont la même efficacité

ou Amphotéricine-B liposomale…Un traitement combiné peut être envisagé au cas par cas, après consultations avec le service.

Chez le patient immunosupprimé, min 12 semaines de traitement, et jusqu'à la résolution complète des signes/symptômes, et jusqu'à la baisse de l'immunosuppression.

Azolés

Tous inhibent le cytochrome p450: VOR > FLU > POS > ISA.
Voriconazole et Fluconazole agissent fortement sur le CYP 2C19 et 3A4, alors que Isavuconazole n'a qu'un effet modéré sur le CYP 3A4, limitant les effets 2^{aires}.

Biodisponibilité: ISA >95%, FLU > 90% et VOR >90% à jeun. POS >80% si comprimés

Concentration sanguine: n'est pas nécessaire sous FLU ni ISA, mais utile sous VOR et POS pour augmenter l'efficacité et diminuer les effets 2^{aires}.

Hépatotoxicité: problème important ! rapporté à 2-15 % des cas dans la littérature mais la pratique montre plutôt 30-40%. VOR > FLU/POS > ISA

Prolongation du QTc: FLU, VOR et POS, alors qu'ISA raccourcit le QT (facilite la vie, surtout si macrolides ou quinolones qui peuvent prolonger le QT.

Formulation IV + cyclodextrine: possible pour VOR et POS. cyclodextrine pourrait être néphrotoxique (chez l'animal) donc pas recommandé <50 ml/min d'eGFR. Cependant, l'orateur l'a fait de nombreuses fois sans rencontrer de problème.

Le Voriconazole reste l'azolé le plus problématique. Il n'est plus recommandé en 1ère ligne. Sa pharmacocinétique est non linéaire, rendant la prédiction des concentrations sanguines compliquées.

Ses effets 2aires peuvent être importants: hallucinations visuelles, photophobie, et sur le long terme, photosensibilité, cancer de la peau, périostite, alopécie, changement des ongles.

Prophylaxie antifongique

Pour les patient en agranulocytose (neutropénie sévère pendant 3-4 sem.): lors d'AML sous chimiothérapie intensive ou greffe hématopoïétique autologue/allogénique (HCT).
→ Fluconazole (si mucite, anti candida) ou Posaconazole (plutôt contre filamenteux, aspergillus)

N'est pas applicable aux autres hémopathies malignes (LLA, lymphome), ni en cas de neutropénie courte (HIV, greffe solide, autres).

Hors agranulocytose:

- greffe allogénique HCT et GvHD grade ≥ 2, POS ou VOR
- greffe solide pulmonaire ou hépatique

Prophylaxie PCP

Pour qui?

- Patients VIH avec CD4 < 200
- Hématologiques: receveurs de greffes allogénique HCT, ALL, lymphome, receveurs de CAR-T cell
- Immunosupprimés: alemtuzumab, fludarabin…si > 20 mg/j prednisone pdt > 4 sem
- Greffes solides: 6 mois post greffe, sauf poumons → à vie.

Nouveaux traitements antifongiques

Dans les 5-10 ans à venir, le panel s'étendra de plus de 5 classes de traitements. Malheureusement, aucune ne sont efficaces contre les Mucorales, qui restent un problème important.

Messages clefs

- Améliorations dans le diagnostic et le traitement des infections fongiques
- Biomarqueurs fongiques: à utiliser avec discernement
- Candidose et aspergillose invasive sont les plus fréquentes à l'hôpital: traitement efficace et sûr, mais demande un réglage fin.
- Azoles: pas tous les mêmes…/!\ interactions et effets 2aires
- Prophylaxie antifongique et PCP: couramment utilisé dans la population à risque. SI pas clair, contacter le service des maladies infectieuses
- Population à haut risque en augmentation → besoin croissant d'expertise!

Le test au galactomannan reste indiqué chez les patients à haut risque sous prophylaxie fongique, même si diminue la Sn, car c'est parfois la seule façon de détecter une infection.

Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch