Mycoses émergentes

Isabelle DURAND-JOLY

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier et Universitaire, Faculté de Médecine de Lille

Service d'Hygiène Hospitalière, Centre Hospitalier de Dunkerque

Mycoses

- Superficielles
  - Dermatophytoses
  - Levuroses
- Profondes
  - A Epi ou endosaprophytes
    - Levuroses (Candida) systémiques
    - Géotrichose
    - Trichosporose
  - B exosaprophytes
- A porte d'entrée cutanée
  - Sporotrichose
  - Chromomycose
  - Phaeohyphomycoses
  - Mycétome
  - Lobomycose
  - Basidiobolomycose
- A porte d'entrée respiratoire

  Cosmopolites
  - Cryptococcose
  - Aspergilloses
  - Zygomycoses

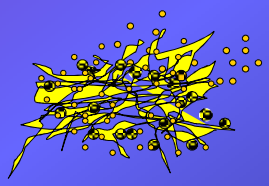
  Endémiques
  - Histoplasmoses
  - Blastomycoses
  - Paracoccidioïdomycose
  - Coccidioïdomycose
  - Penicilliose (*P. marneffei*)

  Atypiques

  - *Pneumocystis jirovecii*

Endo- / épisaprophytes

= Levures



Exo-saprophytes stricts = champignons filamenteux « moisissures »

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections fongiques à l'hôpital

- ✓ **Infections fongiques systémiques :**
  - 5 à 18 % chez les patients neutropéniques (≥ 10 jours)
- ✓ **IN fongiques graves :**
  - *Candida albicans* et autres espèces de *Candida*
  - *Pneumocystis jirovecii*
  - *Aspergillus fumigatus* et autres espèces d'*Aspergillus*
  - *Cryptococcus neoformans*
  - *Autres : Mucorales, Fusarium sp., Scedosporium sp....*

DUACAI - 2015- I JOLY

Risque fongique à l'hôpital

- ✓ Sources fongiques environnementales
  - Moisissures : les + importantes et les + fréquentes
  - Favorisation de croissance par certains désinfectants (eau++)
  - Thermorésistance, biofilms, spores de petite taille (sédimentation faible)
  - Air = risque majeur
  - Importance du traitement d'air et du taux de renouvellement
- ✓ Sources humaines
  - Levures uniquement
  - Saprophyte du tube digestif, des muqueuses ou de la peau
  - Surfaces et mains = risque majeur
  - Biofilms sur les matériels ++

DUACAI - 2015- I JOLY

Facteurs d'émergence des mycoses invasives

- ✓ Emergence due aux IS et anticancéreux
  - Nouveaux anticancéreux, anticorps monoclonaux
- ✓ Emergence due à la chimioprophylaxie/thérapeutique
  - Avant et aujourd'hui : Triflucan®
  - Aujourd'hui Vfend®/Noxafil® et Cancidas ®
- ✓ Emergence due aux améliorations diagnostiques
  - PCR panfongique et séquençage
  - Spectrophotomètre de masse (identification espèce)
- ✓ Emergence due à d'autres facteurs
  - Nutrition parentérale sur CVC, antiacides
  - Travaux, traitement des eaux (Chlore et dérivés)

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections fongiques à Levures

- ✓ **Levures :**
  - Thalle unicellulaire, reproduction par bourgeonnement
  - Identification : morphologie et caractères physiologiques
- ✓ **Habitat :**
  - Saprophytes du tube digestif, des muqueuses ou de la peau
  - + rarement eaux, aliments (produits laitiers+++)
- ✓ ***Candida* spp.: 1er rang des IN fongiques**
  - Services les plus à risque : cancérologie, réanimations, hématologie, chirurgie, transplantations d'organes solides
  - 83% des levures isolées chez l'homme

DUACAI - 2015- I JOLY

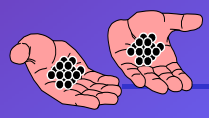
Infections à *Candida albicans* et autres sp

- ✓ **Saprophytes des muqueuses humaines**
  - *C. albicans* (TD, vagin) le plus pathogène
  - *C. glabrata* : voies génito-urinaires, 2ème en fréquence
  - *C. tropicalis* : TD et voies urinaires
- ✓ **Saprophyte de la peau**
  - *C. parapsilosis* : cathéter +++, 2ème cause de septicémie
  - *C. famata*, *C. kefyr, C guillermondii*
- ✓ **Infection invasive en 4 étapes**
  - Colonisation, invasion tissulaire (mucites++)
  - Dissémination hématogène, phase chronique

DUACAI - 2015- I JOLY

Portage cutané des *Candida* en MCO

✓ Etude chez des IDE pendant les soins



	C. albicans	Non-*C. albicans*
Début de journée	0%	11.6%
Fin de journée	10%	21.7%

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Geotrichum*

✓ « Fausse » levure : arthosporés

✓ Deux espèces en pathologie humaine

- *Geotrichum candidum* : portage digestif +/- pulmonaire
- *Geotrichum capitatum* : portage pulmonaire, digestif et cutané

✓ Réservoirs

- *G. candidum : milieu extérieur,* plantes , laitages++, fromages à pâte molle, alimentation animale
- *G. capitatum* : flores de l'homme et animaux

✓ Modes d'infection

- Porte d'entrée digestive (alimentaire) pour *G. candidum*
- Transmission interhumaine probable pour *G. capitatum*

DUACAI - 2015- I JOLY

Geotrichum capitatum

- ✓ Anc : *Trichosporon* c, Syn : *Blastoschizomyces* c ou *Dipodascus* c
- ✓ Cosmopolite et pays méditerranéens (facteur climatique) ++
- ✓ Avant 2004 : moins de 10 cas publiés
- ✓ Depuis 2005 : Nbx cas, pathogène reconnu
- ✓ Patients à risques :
  - Onco-hématologie++ (LAM++) : IFI rare mais 60% de mortalité, colonisation TD et urinaire fréquente préalable
  - Patients BPCO : colonisation pulmonaire possible puis exacerbation avec SDRA
  - Cas groupés en réa (manuportage?)

G. capitatum : diagnostic et traitement

- ✓ Hémocultures ++
- ✓ Autres : ECBC, trachéal, ECBU

⚠ Réaction croisée avec Antigène aspergillaire!

- ✓ Sensibilité aux antifongiques
  - Fluconazole : souvent R ou I, sélection possible
  - Voriconazole et ampho B liposomale : les + actifs, à associer si IFI disséminée
  - Caspofongine : controversée (*in vitro* R)
    - 1 cas de guérison en association au voriconazole
    - Plusieurs cas sélectionnés sous traitement préemptif

⚠ Faire un antifongigramme si colonisation de patient à risque

Infections à *Trichosporon*

✓ 6 espèces en pathologie humaine, 3 liées aux IFI, autres = surtout infections cutanées

- *Trichosporon asahii* : le plus fréquent (> 150 cas)
- *Trichosporon mucoïdes :* environ 50 cas publiés
- *Trichosporon inkin :* environ 30 cas publiés

✓ Réservoir

- Sol, plantes et eau
- Saprophyte de la peau, ongles, TD et pharynx

✓ Modes d'infection

- Transmission nosocomiale ++ : manuportage, environnement hospitalier (laves bassins..), soignants

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Trichosporon*

✓ Patients à risques :

- Onco-hématologie++ : mortalité 70%
- Patients VIH+ et avec cancers solides
- Dialyse péritonéale
- Patients brûlés : extension rapide
- Nourrissons et prématurés : cas groupés ++

✓ Hémocultures ++, cathéters: rarement associés

✓ Isolement pulmonaire : significatif si culture pure

⚠ Infections invasives confondues avec candidoses

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Trichosporon* et traitement

- ✓ Sensibilité aux antifongiques
  - Amphotéricine B : de sensibilité variable
  - Echinocandines : le plus souvent R, émergence sous traitement ou prophylaxie décrites
  - Fluconazole : en général S ou SDD
  - Voriconazole et triazolés récents : les + actifs
- ✓ Si IFI grave : associer AmphoB + un azolé

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Exophiala (Wangiella)*

- ✓ Champignon noir « levuriforme » filamenteux
- ✓ Principales espèces en pathologie humaine
  - *Exophiala dermatitidis* : la plus fréquente
  - *Exophiala oligosperma*
  - *Exophiala janselmei* : IFI + rare
- ✓ Réservoir
  - Hydrique +++ (réseaux d'eau hospitaliers notamment)
  - Peu connu : pas retrouvé saprophyte chez l'homme
- ✓ Modes d'infection
  - Cas nosocomiaux fréquents : solutés contaminés, Dialyse conventionnelle et péritonéale, eau pour les soins standard

DUACAI - 2015- I JOLY

Exophiala dermatitidis

- ✓ Patients à risques / clinique :
  - Onco-hématologie++ : mortalité limitée
  - Mucoviscidose : émergence depuis 10 ans
  - Patients porteurs de cathéters +++
  - Colonisations pulmonaires peu invasives
- ✓ Hémocultures pousse lente+, milieux spé
- ✓ Porte d'entrée possible : CVC et CVP ++
- ✓ 50% des cas : prélèvements pulmonaires +
- ✓ Espèce thermophile (45°C) : critère diagnostic

DUACAI - 2015- I JOLY

Exophiala spp. et traitement

- ✓ Antifongigramme difficile à réaliser :
  - Car champignon dimorphique
  - Car pousse lente
- ✓ Sensibilité aux antifongiques
  - Amphotéricine B : en général de bonne sensibilité
  - Echinocandines : le plus souvent R
  - Itraconazole : en général S mais sélection de R sous traitement au long cours dans la mucoviscidose
  - Voriconazole et posaconazole : les + actifs

DUACAI - 2015- I JOLY

Champignons filamenteux

- ✓ Exosaprophytes = milieu extérieur
  - Sol, air, végétaux en décomposition, céréales
  - Produits alimentaires lyophilisés (thé café, soupes) et épices (poivre++)
  - Lieux humides, saisonnalité
  - Spores de petite taille : dispersion, transmission aérienne
  - Surfaces, cheveux, poils, cartons, emballages, gaines…
- ✓ Diagnostic : contaminant / pathogène potentiel
  - Thermophilie ++
  - Importance de l'examen direct
  - Facteurs favorisants, infections opportunistes

Flore fongique environnementale

- ✓ Répartition globale (air)
  - 60 à 80% de moisissures noires : *Cladosporium*, *Alternaria*
  - 10% *Penicillium* spp.
  - *Aspergillus* spp. (2 à 8%), mucorales, autres filamenteux
- ✓ Pathogènes potentiels :
  - *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*
  - Mucorales : *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*
  - *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces*
  - *Acremonium, Scopulariopsis*

Modalités d'infection

- ✓ Respiratoire : la plus importante
  - Inhalation de spores en suspension dans l'air
  - Contexte de travaux de construction / rénovation
  - Saisonnier ou pluri-annuel
- ✓ Cutanée
  - Injections, matériel implantable, procédures invasives
  - Traumatique accidentelle
- ✓ Origine hydrique
  - Baignades, noyades, solutions contaminées
- ✓ Digestive : + rare

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Fusarium*

- ✓ Second en fréquence après le genre *Aspergillus*
- ✓ Pathogénicité souvent fonction du degré d'ID
- ✓ Producteur de toxines : trichothécènes
- ✓ Réservoirs
  - Saprophytes du sol et parasites de plantes : fruits, céréales, riz, coton, thé, café
  - Eau ++
- ✓ Modes d'infection
  - Porte d'entrée cutanée ++ traumatique
  - Porte d'entrée aérienne possible
  - Porte d'entrée oculaire

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Fusarium*

- ✓ Espèces les plus pathogènes
  - *F. oxysporum, F. solani, F. moniliforme (=verticilloïdes)*
- ✓ Formes cliniques disséminées
  - Localisation : peau, sang, poumon, sinus
  - Terrain : Hémopathies malignes ++, neutropénie++, aplasie, myélome, allogreffe
- ✓ Formes cliniques localisées
  - Cutanées ++ : traumatismes, grands brûlés
  - Kératites et onyxis (porteurs de lentilles, traumas)
  - Péritonites (dialyse péritonéale)

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à mucorales ou zygomycoses

- ✓ 3ème en fréquence, augmentation entre 2000 et 2010
- ✓ Zygomycètes : genres *Rhizopus, Absidia et Mucor*
- ✓ Croissance très rapide : mycélium aérien/envahissant
- ✓ Réservoirs
  - Saprophytes du sol, céréales, aliments, fruits, thé, café, épices
  - Eau ++ pour certaines espèces
- ✓ Modes d'infection
  - Porte d'entrée respiratoire ++
  - Porte d'entrée cutanée de surinfection ou traumatique
  - Ingestion de spores par voie digestive (terrain++)

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections graves à mucorales

- ✓ Forme rhino-orbito-cérébrale (30 à 50% des cas)
  - Diabète (acidocétose) et traitement par Desféral ®
  - ID++, GVH++ et corticothérapie et traumas chez l'IC
  - Inhalation de spores (nez/sinus) puis filamentation et invasion avec tropisme vasculaire : extension rétro orbitaire ethmoïde et cerveau (nécrose+++)
  - ↳VERITABLE URGENCE Diagnostique et Thérapeutique
- ✓ Forme pulmonaire primitive
  - Hémopathies malignes : LAM ++, (2ème si allogreffe)
  - Possible aussi lors du diabète et de la BPCO sous AIS
  - Signes peu spé : fièvre +++, toux sèche/productive, douleurs thoraciques, dyspnée, fatigue…
  - Evolution rapide, Mortalité forte : > 60%

DUACAI - 2015- I JOLY

Autres formes cliniques de zygomycoses

- ✓ Forme cutanée primitive : 3ème en fréquence
  - Brûlures +++ (Elastoplast®), polytraumas, plaies souillées, escarres, fractures ouvertes, IC et ID
  - Pénétration spores sur brèche cutanée (traumas++, injections, piqûres d'insectes)
- ✓ Forme gastrointestinale
  - Peu fréquente, ingestion spores (aliments)
  - Si malnutrition ou altération muqueuses digestives, prématurés, dialyse péritonéale..
  - Estomac++, côlon, nécroses et péritonite possibles
- ✓ Forme invasive : rare mais gravissime
- ✓ Autres toutes localisations possibles

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Scedosporium*

- ✓ *S. apiospermum* et *S. prolificans*
- ✓ Pathogénicité pas toujours liée à l'immunodépression
- ✓ Réservoirs
  - *S. apiospermum* : sol, eau polluée / boues (milieu rural)
  - *S. prolificans* : terre, plantes en pot ++
- ✓ Modes d'infection
  - Porte d'entrée respiratoire ++
  - Porte d'entrée cutanée traumatique (effractions cutanées et injections de drogues)
  - Inhalation d'eau (Tsumani asiatique)

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Scedosporium apiospermun*

- ✓ *S. apiospermum* = *Pseudollescheria boydii*
- ✓ Formes cliniques invasives
  - Surtout : pulmonaires et atteintes Ier ou IIère du système nerveux (abcès cérébraux et méningites)
  - Hématologie : neutropénie, atteinte précoce et rapide
  - Cancers solides, corticothérapie, diabète
- ✓ Formes cliniques localisées
  - Agent de mycétomes cutanés à grains blancs
  - Arthrites (genou, doigts, pieds) d'origine traumatique
  - Pulmonaire ++ : mucoviscidose, inhalation (noyades), allergique et mycétome (« faux aspergillome »)

DUACAI - 2015- I JOLY

Infections à *Scedosporium prolificans*

- ✓ Isolée plus rarement (1er cas humain en 1984)
- ✓ Emergent car MULTIR aux antifongiques
- ✓ Mortalité proche de 100% chez l'ID
- ✓ Clinique d'évolution rapide : poumon puis extension cerveau, cœur (prothèses)…
- ✓ Patients à risques :
  - Hématologie : LA, myélome, LMNH et aplasie, neutropénie, atteinte précoce et rapide
  - Greffes d'organes solides (mucoviscidose +)
  - VIH, hépatite C (injections de drogues++)

Infections à *Paecilomyces*

- ✓ *Paecilomyces variotti* et *P. lilacinus*
- ✓ Contexte d'immunodépression non obligatoire
- ✓ Résistance à la désinfection et à la stérilisation
- ✓ Réservoirs
  - Sol, végétaux en décomposition
  - Eau chlorée, eaux polluées +++
- ✓ Modes d'infection
  - Porte d'entrée respiratoire
  - Porte d'entrée cutanée traumatique
  - Origine hydrique/ solutés : nosocomial ++

Infections à *Paecilomyces*

- ✓ **Formes cliniques disséminées rares**
  - Affections hématologiques, transplantations, cancers, VIH
  - Localisation : peau, sang, œil, poumon, sinus
  - Fongémies (cathéters, implants, solutions contaminées)
  - Formes cutanées extensives
- ✓ **Formes cliniques localisées**
  - Cutanées : traumatismes
  - Oculaires : kératites, endophtalmies post-chirurgicales (ISO)
  - Plus rarement : sinusites, pneumopathies (mucoviscidose, diabète déséquilibré)

DUACAI - 2015- I JOLY

Thérapeutique

- ✓ **Bases thérapeutiques communes:**
  - Contrôle de la pathologie sous-jacente
  - Chirurgie et traitement antifongique précoce (<6 jours)

	AmB	Fluco	Itra	Vorico	Caspo	Posaco
Aspergillus	+	-	+	+	+	+
Mucorales	++	-	-	-	-	+
Fusarium	+/-	-	-	+	-	+/-
S. apiospermum	-	-	+/-	+	+/-	+
S. prolificans	-	-	-	?	?	?
Paecilomyces	+/-	-	+/-	++	+	+

DUACAI - 2015- I JOLY

Antifongigramme : spectre *in vitro*

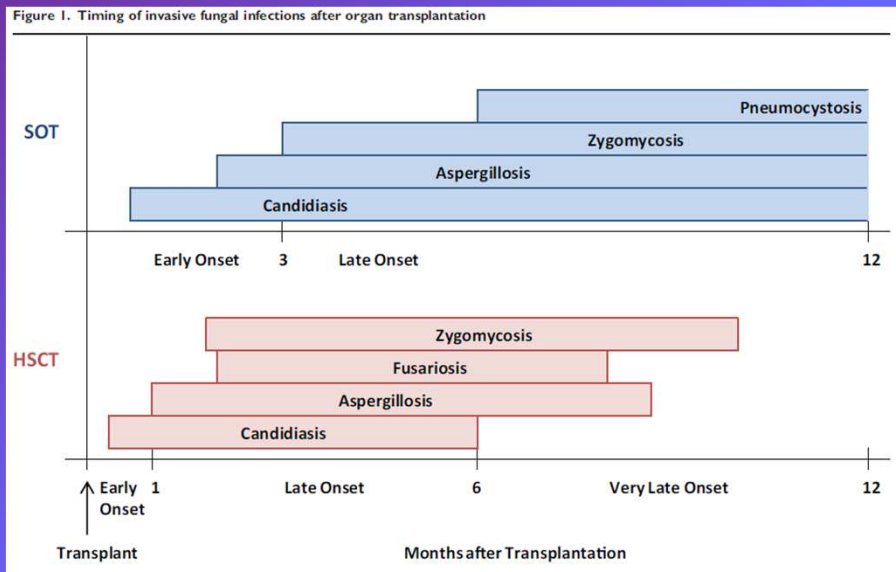
	AmB	Fluco	Itra	Vorico	Caspo	Posaco
C. albicans	+	+ (-)	+	+	+	+
C. krusei	+	-	+/-	+	+	+
C. glabrata	+	+/-	-	+	+	+
C. neoformans	+	+	+	+	-	+
Trichosporon	(-)	+/-	+/-	+	-	+/-?
Aspergillus	+	-	+	+	+	+
Mucorales	++	-	-	-	-	+/-
Fusarium	+/-	-	-	+	-	+/-
S. apiospermum	-	-	+/-	+	+/-	+/-
S. prolificans	-	-	-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

Emergence et traitement antifongique

- ✓ Utilisation du fluconazole (années 90)
  - Chimioprophylaxie des ID : émergence d'aspergillose et *Candida* SDD ou R, émergence de *C.glabrata* et relative de *C.krusei*
- ✓ Nouveaux triazolés et échinocandines
  - Sous Itraconazole (mucoviscidose) : émergence d'*Exophiala* et *Scedosporium*
  - Sous Voriconazole : émergence des zygomycoses ++
  - Sous Posacanazole : émergence de *Trichosporon* et *S. prolificans*
  - Sous Caspofongine : émergence de *G. capitatum* et *Scedosporium* et depuis 2010 : *Candida* (gène FKS)

Résistance croisée fréquente : itraconazole et posaconazole

DUACAI - 2015- I JOLY



Low and Rotstein , 2011

Diagnostic clinico-biologique différentiel

- ✓ **Formes cliniques localisées**

  - Lésions cutanées (traumatique, surinfection de plaies) peu spécifiques : *Aspergillus, Candida, Fusarium, Scedosporium*, mucorales

- ✓ **Atteinte pulmonaire et disséminée**

  - Allergie et « Mycétome » pulmonaire : *Aspergillus / Scedosporium*

  - Pneumopathie grave avec imagerie peu spécifique: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* et mucorales

  - Formes disséminées avec hémoculture + : *Fusarium / Scedosporium*

Prélèvements mycologiques : généralités

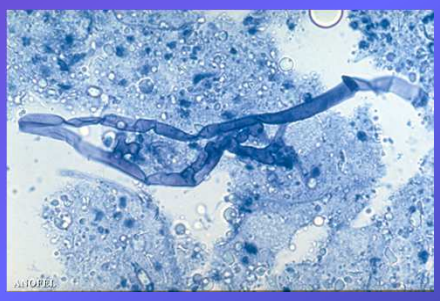
- ✓ *Diagnostic = bio + clinique + épidémiologie*
- ✓ Prélèvement mycologique :
  - Le plus stérile possible (environnement, mains..)
  - Privilégier les prélèvements profonds (biopsies, fibroscopies, LBA, ponctions, pièces opératoires, sang, LCR)
  - Bouche si lésion ulcéreuse ou végétante : biopsie
  - Anus si lésion squameuse : gratter les squames en périphérie
  - Urine: milieu de jet après désinfection,
  - Selles : pot stérile
  - Peau : écouvillon ou ponction à l'aiguille stérile ou biopsie

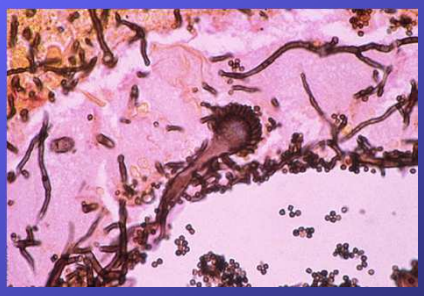
DUACAI - 2015- I JOLY

Prélèvements mycologiques : interprétation-1

- ✓ Importance de l'examen direct

  - Levures : bourgeonnantes et pseudo filaments
  - *C.albicans* : pseudo filaments signant la pathogénicité/ saprophytisme
  - Champignons filamenteux : filaments obligatoires pour différencier d'un contaminant





DUACAI - 2015- I JOLY

Prélèvements mycologiques : interprétation-2

✓ **Contaminant / pathogène potentiel**

- Thermophilie : culture à 37°C et plus
- Facteurs favorisants : antibiothérapie, diabète, corticoïdes…actes invasifs, sondages
- Infections opportunistes : notion d'ID

➢ Argument fort : examen direct positif et culture à 37°C

➢ Culture seule positive : insuffisant le plus souvent

➢ Terrain à risque compatible

➢ Mise en évidence de la forme filamenteuse dans les prélèvements (myco et/ou anapath) : diagnostic de certitude

➢ nécessité culture + clinique (ATF, traitement)

DUACAI - 2015- I JOLY

Prélèvements mycologiques : interprétation-3

✓ **Hémocultures : fongémies, IFI et endocardites**

- Positives dans 50% des CI, 1 seule + = diagnostic
- Filamenteux : rarement + sauf *Fusarium*
- *à répéter chez l'ID+++*

✓ **Aspiration trachéale/bronchique**

- Culture + à *Candida* sp. seule = reflet de la colonisation
- Présence d'*Aspergillus* sp. : intérêt en hématologie (API)

✓ **LBA**

- Culture + et ED + à *Candida* ; candidose pulmonaire possible mais rechercher une localisation primaire
- Culture + et/ou ED + d'*Aspergillus* sp. : évocateur si ID, échec ATB à 72H, associer l'antigénémie, nosocomiale si > 7à 10j

DUACAI - 2015- I JOLY

Recherche de colonisation (levures)

- ✓ Idéal : recherche systématique à l'arrivée en réanimation
- ✓ Hématologie : arrivée + hebdomadaire
- ✓ Prélever au moins 2 sites non contigus (hors sang)
  - pulmonaire, chirurgical, cutané, tube digestif haut, tube digestif bas ou urinaire
  - systématiser si intention de traiter
- ✓ Antifongigramme à demander si
  - 2 sites non contigus (or hémoculture) sont infectés par la même souche de levure et que l'on envisage de traiter (voir recommandations IDSA) ou si le traitement est déjà instauré

DUACAI - 2015- I JOLY

Conclusions - 1

- ✓ Importance d'identifier l'espèce fongique
  - ↳ Les infections fongiques documentées sont rares et souvent classées en « aspergillose ou candidose invasive »
- ✓ Depuis 1990 : émergence de nouveaux pathogènes fongiques
- ✓ Hypothèses
  - Thérapeutiques immunosuppressives et corticothérapie
  - Augmentation des procédures invasives
  - Retour à domicile précoce (exposition moisissures)
  - Espèces résistantes aux antifongiques conventionnels et en particulier à l'amphotéricine B et au fluconazole

DUACAI - 2015- I JOLY

Conclusions - 2

- ✓ Qualité des prélèvements++
- ✓ Intérêt du suivi de la colonisation (levures épi et endosaprophytes)
- ✓ Importance de documenter la sensibilité aux antifongiques
- ✓ Azolés : vérifier les concentrations sériques
- ✓ Ne pas traiter systématiquement les colonisations fongiques
- ✓ Risque de résistance croisée pour les azolés à prendre en compte (Pathologies chroniques++)

DUACAI - 2015- I JOLY