TIMM
Trends in Medical Mycology

Belgrade, Serbie
6-9 Oct. 2017

# 8th TIMM
# L'essentiel des communications

E. Cateau-Perraud (Poitiers) / P. Poirier (Clermont-Ferrand)

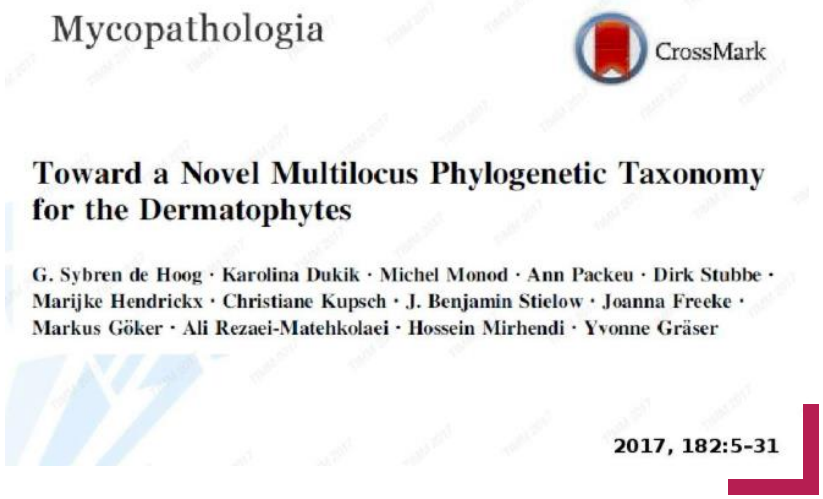
SFMM Société Française de Mycologie Médicale

*Avec le soutien institutionnel de* GILEAD

# Top 10 papers : Diagnostic mycology

Katrien Lagrou

1


Mycopathologia

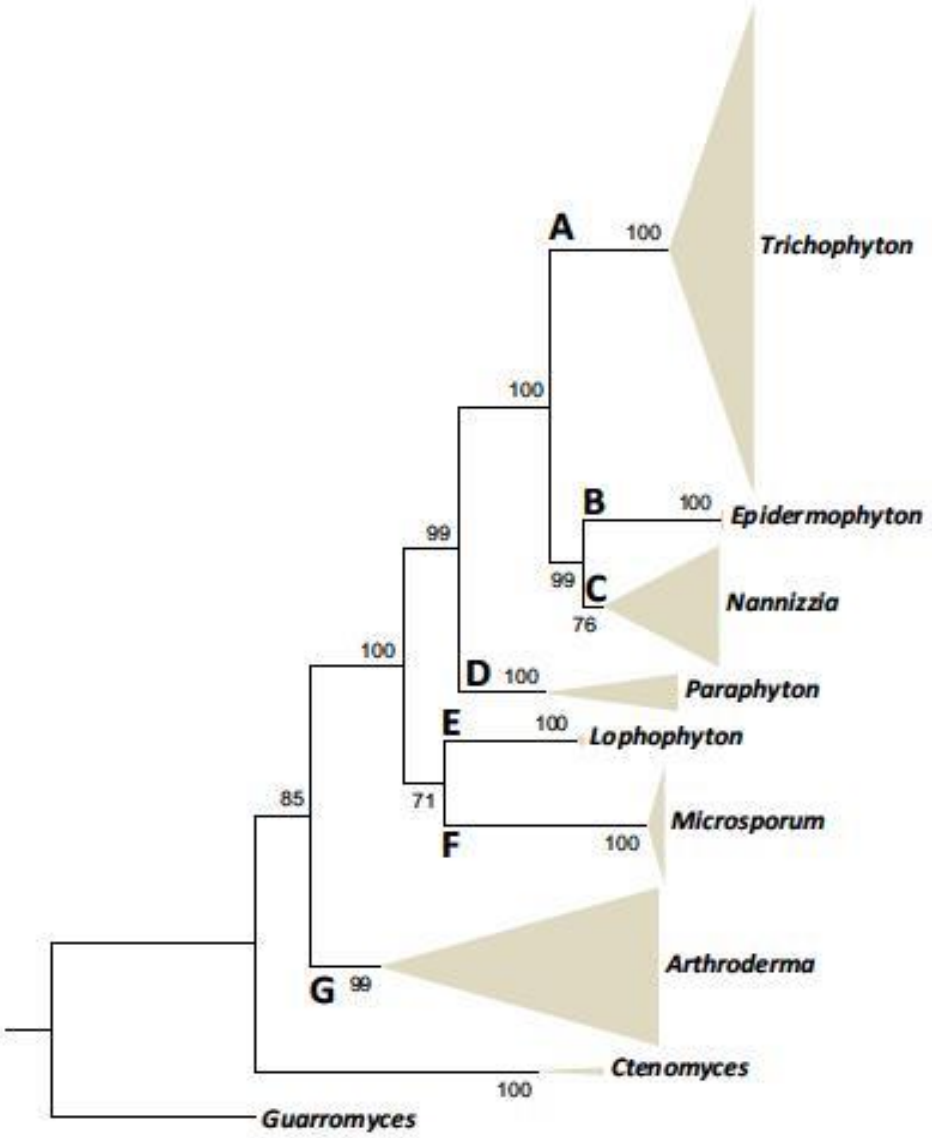
CrossMark

**Toward a Novel Multilocus Phylogenetic Taxonomy for the Dermatophytes**

G. Sybren de Hoog · Karolina Dukik · Michel Monod · Ann Packeu · Dirk Stubbe · Marijke Hendrickx · Christiane Kupsch · J. Benjamin Stielow · Joanna Freeke · Markus Göker · Ali Rezaei-Matehkolaei · Hossein Mirhendi · Yvonne Gräser

2017, 182:5-31

- Séquençage (MLST) des *Arthrodermataceae* → représentation phylogénétique des dermatophytes et pseudo-dermatophytes = **niveau acceptable de stabilité**.
- Chaque espèce a maintenant **un seul nom valide**.
- **Le nombre de genres a augmenté** mais les espèces retrouvées en diagnostic de routine appartiennent maintenant à des groupes plus petits, ce qui améliore leur identification.
- Tous les arbres phylogénétiques ont montré que ***Trichophyton* est polyphylétique**.




**Dermatophytes : diversité morphologique > diversité génétique.**

2

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

# Validation of a New Web Application for Identification of Fungi by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry

A. C. Normand,[a] P. Becker,[b] F. Gabriel,[c] C. Cassagne,[a] I. Accoceberry,[c] M. Gari-Toussaint,[d] L. Hasseine,[d] D. De Geyter,[e] D. Pierard,[e] I. Surmont,[f] F. Djenad,[a] J. L. Donnadieu,[g] M. Piarroux,[h] S. Ranque,[a] M. Hendrickx,[b] R. Piarroux[a]

**J Clin Microbiol. 2017 Sep;55(9):2661-2670**

- **MALDI-TOF** = technique fiable d'identification des champignons filamenteux

  → à condition qu'une base de données exhaustive soit disponible.

- L'équipe de R. Piarroux (Marseille) a développé un **site internet** :
  - base de données fongique de 11 851 spectres correspondant à 938 espèces et 246 genres (BCCM/IHEM).
  - Validée à l'aide de 422 souches de champignons filamenteux identifiés par séquençage pour établir les critères d'identification et déterminer le seuil (20).
  - Testée sur 501 souches cliniques issues de cinq laboratoires de CHU → ~90% des souches ont été correctement identifiées à l'espèce.

**Cette application gratuite est accessible à tous les mycologues médicaux :**

**http://biological-mass-spectrometry-identification.com/msi/**

# 3

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 1000.e1–1000.e4

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Research note

## The misleading effect of serum galactomannan testing in high-risk haematology patients receiving prophylaxis with micafungin

A. Vena [1, 2, 3, *], E. Bouza [1, 2, 3, 4], A. Álvarez-Uría [1], J. Gayoso [2, 3, 5], P. Martín-Rabadán [1, 2, 3, 4], F. Cajuste [1], J. Guinea [1], J. Gómez Castellá [1], R. Alonso [1, 2, 4], P. Munoz [1, 2, 3, 4, *]

- **Etude rétrospective** espagnole sur la performance du **dosage du galactomannane (GM) dans le sérum** pour le diagnostic des aspergilloses invasives (AI) chez les patients d'hématologie recevant une prophylaxie par micafungine.
- **n=146**, GM réalisé deux fois/semaine :
  - 4 vrais-positifs (GM+ dans un contexte d'AI) (incidence 2,7%)
  - 111 vrais-négatifs (GM-, sans AI)
  - 31 faux-positifs (GM+, sans AI)
  - Pas de faux-négatifs (GM- dans un contexte d'AI)
- Valeur Prédictive Positive = **3,2% en surveillance**, augmentée à **75% dans un contexte diagnostique**.

**Aucun intérêt à surveiller les patients asymptomatiques à l'aide du GM si prophylaxie par micafungine.**
**Par contre, le GM présente toujours un intérêt dans le diagnostic des patients suspects d'AI et sous prophylaxie.**

*[Même conclusion qu'une étude de 2014 sur la prophylaxie par le posaconazole (Duarte* et al. *CID, 2014)]*

ISHAM
INTERNATIONAL SOCIETY FOR HUMAN AND ANIMAL MYCOLOGY

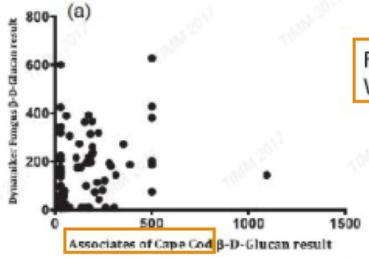
*Medical Mycology*, 2017, 0, 1–8
doi: 10.1093/mmy/myx004
Advance Access Publication Date: 0 2017
Original Article

Original Article

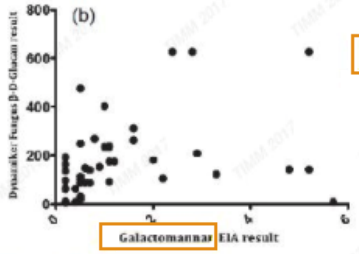
## An evaluation of the performance of the Dynamiker® Fungus (1-3)-β-D-Glucan Assay to assist in the diagnosis of invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis* pneumonia

P. Lewis White[1,*], Jessica S. Price[1], Raquel B. Posso[2] and Rosemary A. Barnes[2]

2017 Mar 3. Epub ahead of p




Fair qualitative agreement
Weak quantitative correlation




Good qualitative and quantitative correlation

Format Dynamiker® test better suited for routine use (eight well strips, four vials of main-reagent)

PL White et al. Med Mycol 2017, Epub ahead of print

**Evaluation du kit Dynamiker® β-D-Glucane** (BDG) dans le diagnostic des aspergilloses invasives (AI), des candidoses invasives (CI) et des pneumocystoses (PCP) comparativement au test BDG Fungitell® et au test galactomannane (GM) BioRad.

- **163 sérums de 121 patients** ont été testés.
- IFI prouvées ou probables → concentration moyenne du BDG Dynamiker® = **209 pg/mL**, significativement supérieure à la population contrôle (73 pg/mL).
- Ce réactif semble performant notamment dans les PCP, mais effectif réduit de patients avec PCP dans cette étude.
- Qualitatif → les deux techniques BDG sont **comparables**.
- Quantitatif → une **plus faible corrélation** quantitative avec le test Fungitell® a été mise en évidence.
- **Bonne corrélation** qualitative et quantitative avec le GM BioRad.

**Test Dynamiker®** → **conditionnement** plus adapté pour utilisation en routine dans les laboratoires ayant un **nombre faible d'échantillons** à tester (barrettes de 8 puits et 4 flacons de réactifs).

5

‡

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America | hivma hiv medicine association | OXFORD

Detection of Circulating Mucorales DNA in Critically Ill Burn Patients: Preliminary Report of a Screening Strategy for Early Diagnosis and Treatment

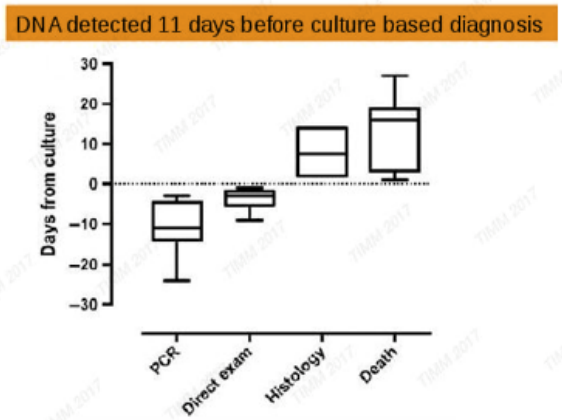
Matthieu Legrand,[1,2,3] Maud Gits-Muselli,[4] Louis Boutin,[1] Dea Garcia-Hermoso,[5,6] Véronique Maurel,[1] Sabri Soussi,[1] Mourad Benyamina,[1] Axelle Ferry,[1] Maïté Chaussard,[1] Samia Hamane,[4] Blandine Denis,[7] Sophie Touratier,[8] Nicolas Guigue,[4] Emilie Fréalle,[9] Mathieu Jeanne,[10] Jean-Vivien Shaal,[11] Charles Soler,[12] Maurice Mimoun,[2,13] Marc Chaouat,[2,13] Matthieu Lafaurie,[7] Alexandre Mebazaa,[1,2,3] Stéphane Bretagne,[2,4,5,6] and Alexandre Alanio[2,4,5,6]

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(10):1312–7

## Détection d'ADN circulant de Mucorales pour le diagnostic précoce de mucormycoses invasives chez les grands brûlés.

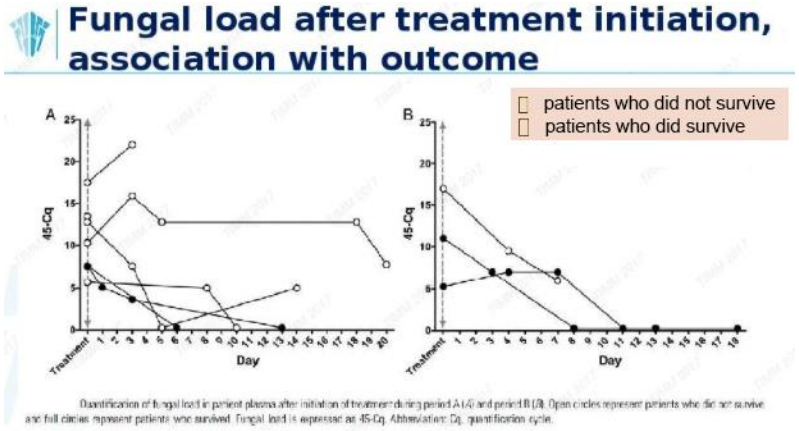
- **1ère Partie** : Etude *rétrospective* incluant tous les grands-brulés admis à l'hôpital Saint Louis (Paris) entre octobre 2013 et Janvier 2015 (**n=31**).
  - Echantillons de plasma (3,7, 14 et 28 jours) → détection par qPCR de l'ADN circulant de Mucorales.
  - 5 patients ont développé une mucormycose invasive.

- **2nde Partie** : Etude *prospective* (Fév. 2015-Fév. 2016). Les patients étaient suivis par la réalisation de cette PCR deux fois par semaine (n=44) et l'amphotéricine B liposomale‡ était débutée dès qu'une qPCR était positive.
  - **77 patients** ont été inclus (418 échantillons). Trois ont développé une mucormycose invasive.
  - ADN circulant de Mucorales → détecté en moyenne **11 jours avant** le diagnostic standard avec mise en place plus précoce du traitement et une réduction de la mortalité (33% vs 80%, P= 0.46).
  - La survie des patients semblait corrélée à l'évolution du Ct sous traitement.




Time from admission to positive plasma qPCR was 7 days and to positive culture 16 days

M. Legrand et al. CID 2016, 63: 1312-1317




Mortality due to invasive mucormycosis was 80% during the retrospective part and 33% during the prospective part (p=0.46)

‡ utilisation hors-AMM

6

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®

# Molecular Diagnosis of Invasive Aspergillosis and Detection of Azole Resistance by a Newly Commercialized PCR Kit

Eric Dannaoui,[a] Frédéric Gabriel,[b] Manuel Gaboyard,[c] Gaëlle Lagardere,[c] Lucile Audebert,[c] Gilles Quesne,[d] Sandrine Godichaud,[c] Paul E. Verweij,[e] Isabelle Accoceberry,[b] Marie-Elisabeth Bougnoux[d]

**J Clin Microbiol. 2017 Nov;55(11):3210-3218**

**Validation du kit MycoGENIE® qPCR *Aspergillus fumigatus* et évaluation de ses performances** sur des échantillons cliniques pour la détection du complexe d'espèces *Aspergillus fumigatus* (gène multicopie 28S-rRNA) et de sa résistance aux azolés (mutations TR34-L98H du gène cyp51A).

- Validation clinique → **88 échantillons respiratoires** (62 patients) et **69 échantillons de sérums** (16 patients avec une aspergillose prouvée ou probable et 13 patients avec sans aspergillose).
  - Limite de détection **< à 1 copie du gène 28S-rRNA et < à 6 copies du gène cyp51A** portant les mutations.
  - **Aucune réaction croisée** n'a été mise en évidence avec d'autres champignons et bactéries.
  - Dans les <u>échantillons respiratoires</u>, sensibilité (**Se**) était de **93%** et la spécificité (**Sp**) de **90%**.
  - Dans le <u>sérum</u> la **Se** était de **100%** et la **Sp** de **85%**.
  - Aucun échantillon n'a été retrouvé positif pour la mutation recherchée (une seule mutation recherchée).
- Limite principale de ce test → **ne détecte qu'un seul mécanisme de résistance**, dont la fréquence varie selon les régions du monde.

7

Clinical Microbiology and Infection 22 (2016) 862–868

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Original article

Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3-β-D-glucan, *Aspergillus* PCR, multifungal DNA-microarray, and *Aspergillus* azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study

T. Boch [1,*], B. Spiess [1], O.A. Cornely [2,3,4,5], J.J. Vehreschild [6], P.M. Rath [7], J. Steinmann [7], W.J. Heinz [8], J. Hahn [9], S.W. Krause [10], M.G. Kiehl [11], G. Egerer [12], T. Liebregts [13], M. Koldehoff [13], M. Klein [14], F. Nolte [1], M.C. Mueller [1], N. Merker [1], S. Will [1], M. Mossner [1], H. Popp [1], W.-K. Hofmann [1], M. Reinwald [1], D. Buchheidt [1]

**Etude prospective multicentrique** portant sur les LBA et les échantillons sanguins périphériques de 99 patients d'hématologie suspectés d'IFI.

Tests indépendants ou associés :

- du galactomannane (GM),
- du β-D-Glucane (BDG),
- PCR *Aspergillus*
- « DNA-microarray » panfongique (Chip)

- Selon les critères de l'EORTC/MSG → IFI prouvées (n=3) ou probables (n=34), possible (n=33), sans infection fongique invasive (n=29)
  - Le GM, la PCR et la Chip ont montré une **performance diagnostique supérieure dans le LBA** par rapport au sang. La spécificité du BDG dans le LBA était faible (48%).
  - **Combinaison GM (LBA) + BDG (sang)** → une sensibilité (Se), une spécificité (Sp), une valeur prédictive positive (VPP), une valeur prédictive négative (VPN) de respectivement **92%, 93%, 94%, 90%** et un *odd ratio* diagnostique (ODR)=**153**.
  - **La combinaison du GM (LBA) et de la PCR (LBA)** → une Se=85%, une Sp = 97%, une VPP=94%, une VPN=90% et un ODR=158,7.
  - L'ajout de la technique DNA-microarray a permis la détection de 2 mucormycoses.

**Cette étude fait preuve de l'intérêt de la combinaison de biomarqueurs (sang et LBA) dans le diagnostic des infections fongiques invasives et particulièrement l'aspergillose invasive.**

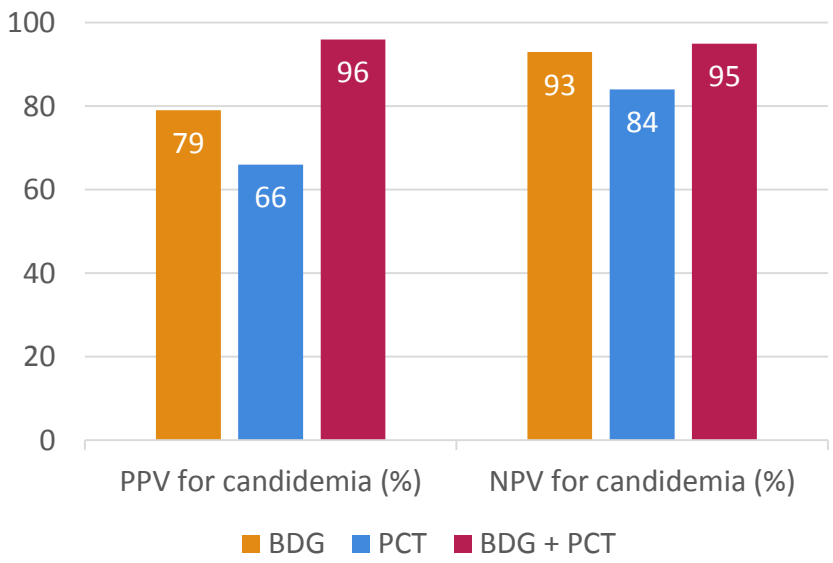
# 8

RESEARCH Open Access

## Combined use of serum (1,3)-β-D-glucan and procalcitonin for the early differential diagnosis between candidaemia and bacteraemia in intensive care units

Daniele Roberto Giacobbe[1*†], Malgorzata Mikulska[1†], Mario Tumbarello[2], Elisa Furfaro[1], Marzia Spadaro[1], Angela Raffaella Losito[2], Alessio Mesini[1], Gennaro De Pascale[3], Anna Marchese[4], Marco Bruzzone[5], Paolo Pelosi[6,7], Michele Mussap[8], Alexandre Molin[6], Massimo Antonelli[3], Brunella Posteraro[9], Maurizio Sanguinetti[10], Claudio Viscoli[1], Valerio Del Bono[1] and on behalf of ISGRI-SITA (Italian Study Group on Resistant Infections of the Società Italiana Terapia Antinfettiva)

Giacobbe *et al. Critical Care* (2017) 21:176




**Etude rétrospective** italienne (juin 2014 à Décembre 2015) incluant tous les patients admis en réanimation (2 CHU italiens, 3 unités de réanimations) présentant une candidémie ou une bactériémie prouvée par culture et un **β-D-Glucane (BDG) et une procalcitonine (PCT)** simultanément.

- **166 patients inclus** : candidémie (n=73 ; 44%) et bactériémie (n=93 ; 56%).
  - BDG ≥ 80 pg/mL et PCT < 2ng/mL → candidémie
  - BDG < 80 pg/mL et PCT ≥ 2ng/mL → bactériémie
  - Quand les deux marqueurs indiquaient une *candidémie*, la **VPP=96%** vs 79% ou 66% pour le BDG ou la PCT seul.
  - Quand les deux marqueurs indiquaient une *bactériémie*, la **VPN pour une candidémie = celle du BDG utilisé seul** (95% vs 93%).

**Conclusion : L'utilisation concomitante du BDG et de la PCT pourrait être un argument supplémentaire au diagnostic chez les patients suspects de candidémies.**

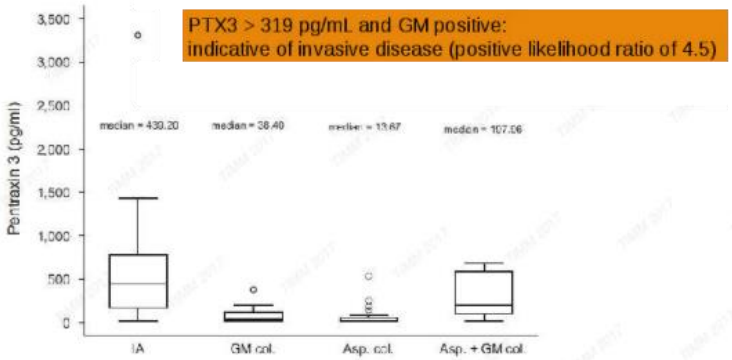
The Journal of Heart and Lung Transplantation
http://www.jhltonline.org

ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

## Pentraxin 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients with invasive aspergillosis

Dima Kabbani, MD,[a] Archana Bhaskaran, MBBS,[b] Lianne G. Singer, MD,[c] Alyajahan Bhimji, PhD,[d] Coleman Rotstein, MD,[d] Shaf Keshavjee, MD,[e] W. Conrad Liles, MD, PhD,[f] and Shahid Husain, MD, MS[d]

2017 Sep;36(9):973-979




- PTX3 is not highly specific for Aspergillus infection: BAL levels were comparable between IA and bacterial pneumonia
- PTX3 in BAL measurements may help to identify patients with Aspergillus colonization and false-positive GM in BAL samples

D. Kabbani et al., J Heart Lung Transplant. 2017, Epub ahead of print

**Dosage de la pentraxine 3 (PTX3).** Intérêt comme marqueur supplémentaire dans le diagnostic de l'aspergillose invasive (AI), mais non spécifique des AI (également augmenté lors des infections bactériennes)

- **Etude prospective** de 322 LBA chez 151 transplantés pulmonaires et 9 patients sains (contrôle).
- Taux moyen de PTX3 **significativement plus élevé** chez les patients avec AI plutôt que chez ceux colonisés à *Aspergillus* ou sains.
- Patients avec un **PTX3 (LBA)>319pg/mL + GM positif** ou avec **PTX3 (LBA)>312pg/mL + culture positive** à *Aspergillus* avaient respectivement **4,5 et 5,5 fois plus de risque** d'avoir une aspergillose pulmonaire.

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine

journal homepage: www.ebiomedicine.com

Research Paper

Diversity of *Pneumocystis jirovecii* Across Europe: A Multicentre Observational Study

Alexandre Alanio [a,b,c,*], Maud Gits-Muselli [a,b], Nicolas Guigue [a], Marie Desnos-Ollivier [c], Enrique J. Calderon [d], David Di Cave [e], Damien Dupont [f], Axel Hamprecht [g], Philippe M. Hauser [h], Jannik Helweg-Larsen [i], Marta Kicia [j], Katrien Lagrou [k], Martina Lengerova [l], Olga Matos [m,n], Willem J.G. Melchers [o], Florent Morio [p], Gilles Nevez [q], Anne Totet [r], Lewis P. White [s], Stéphane Bretagne [a,b,c]

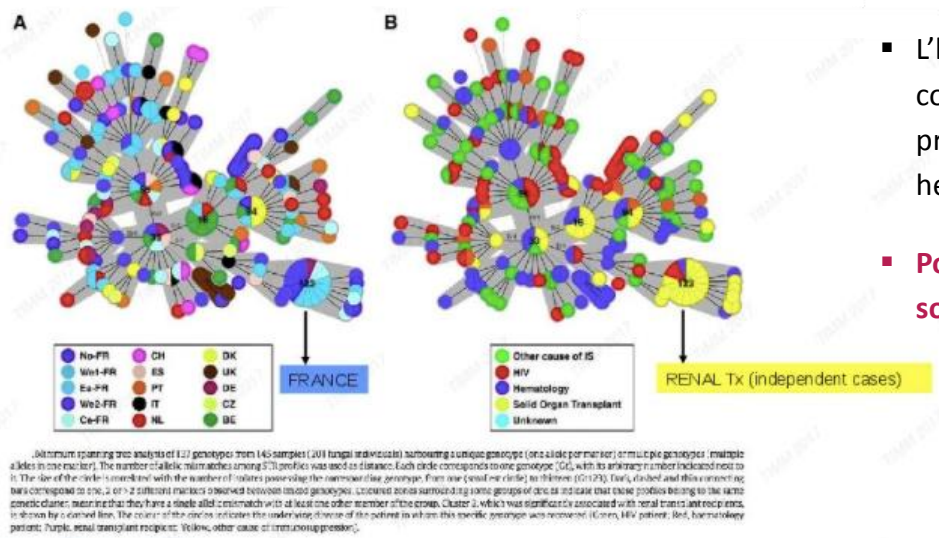
EBioMedicine 22 (2017) 155–163

## Evaluation de la diversité de *Pneumocystis jirovecii* à travers l'Europe et analyse en fonction des données cliniques des patients.

- Génotypage réalisé → 6 marqueurs connus « short tandem repeat », sur **249 échantillons** issus de patients atteints de pneumocystose de 16 centres hospitaliers européens.
- Des **mélanges de génotypes** ont été détectés dans 68% des échantillons, avec une proportion plus importante chez les patients HIV positifs (78%) que les chez les transplantés rénaux (33%).
- L'hypothèse serait l'inhalation de nombreux génotypes variés au cours de l'infection par le HIV avec une immunodépression progressive. Il existe quand même des clusters locaux de patients hébergeant un même génotype.
- **Possible association spécifique entre le génotype et la maladie sous-jacente.**

Wide population diversity across Europe: 137 genotypes (116 country specific)

A. Alanio et al. EBioMedicine 2017. 22: 155-163




- Genotype mixtures detected in 68% of the samples, increased proportion in HIV patients (78%) versus renal transplant recipients (33%). Hypothesis: inhalation of numerous and various *P. jirovecii* genotypes over the course of the HIV infection
- Data suggest an association between genotype and underlying disease.

L

# Top 10 papers : Clinical mycology

Bart-Jan Kullberg

# 1

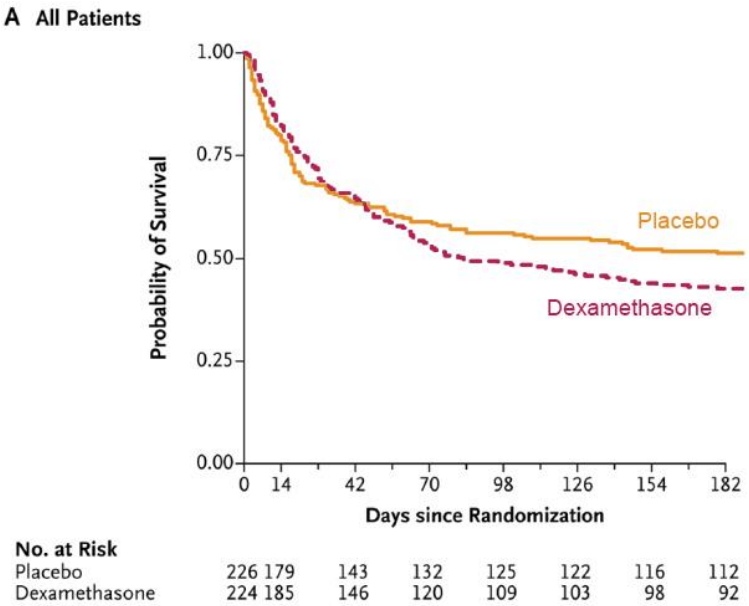
## Beardsley *et al*. Adjunctive Dexamethasone in HIV-Associated Cryptococcal Meningitis.

N Engl J Med. 2016 Feb 11;374(6):542-54

**Evaluation de l'ajout de la dexamethasone *versus* placebo** pendant les 6 premières semaines de traitement de la cryptococcose du sujet VIH.

Résultats :

- **augmentation de la mortalité** dans le groupe recevant la dexamethasone




- **plus de complications** dans le groupe recevant la dexamethasone, dont une élévation de la pression intra-cranienne

| | Event | Dexamethasone (N=224) | Placebo (N=226) | P Value |
|---|---|---|---|---|
| | | *No. of patients (%)* | | |
| Clinical adverse events | At least one event | 193 (86) | 191 (85) | 0.69 |
| | New neurologic event | 61 (27) | 59 (26) | 0.83 |
| | New AIDS-defining illness | 87 (39) | 87 (38) | 1.00 |
| | Immune reconstitution inflammatory syndrome | 7 (3) | 6 (3) | 0.79 |
| | Metabolism or nutrition disorder | 78 (35) | 85 (38) | 0.56 |
| | Blood or lymphatic system disorder | 96 (43) | 83 (37) | 0.21 |
| | Infection or infestation | 48 (21) | 25 (11) | 0.003 |
| | Gastrointestinal disorder | 29 (13) | 16 (7) | 0.04 |
| | Renal or urinary disorder | 22 (10) | 7 (3) | 0.004 |
| | Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder | 9 (4) | 14 (6) | 0.39 |
| | Hepatobiliary disorder | 10 (4) | 3 (1) | 0.05 |
| | Vascular disorder | 9 (4) | 4 (2) | 0.17 |
| | Skin or subcutaneous-tissue disorder | 6 (3) | 3 (1) | 0.34 |
| | Cardiac disorder | 8 (4) | 0 | 0.004 |
| | Endocrine disorder | 3 (1) | 3 (1) | 1.00 |
| | Psychiatric disorder | 3 (1) | 1 (<1) | 0.37 |
| | Immune system disorder | 1 (<1) | 1 (<1) | 1.00 |
| | Injury, poisoning, or procedural complication | 2 (1) | 1 (<1) | 0.62 |
| | Reproductive system or breast disorder | 1 (<1) | 0 | 0.50 |
| | Pregnancy, puerperium, or perinatal condition | 0 | 1 (<1) | 1.00 |
| | Systemic disorder | 0 | 1 (<1) | 1.00 |
| Grade 3 or 4 laboratory adverse events | Any event | 202 (90) | 192 (85) | 0.12 |
| | Anemia | 120 (54) | 112 (50) | 0.40 |
| | Leukocytopenia | 36 (16) | 41 (18) | 0.62 |
| | Neutropenia | 42 (19) | 59 (26) | 0.07 |
| | Thrombocytopenia | 33 (15) | 25 (11) | 0.26 |
| | Elevated alanine aminotransferase | 10 (4) | 3 (1) | 0.05 |
| | Elevated aspartate aminotransferase | 14 (6) | 11 (5) | 0.54 |
| | Hyperglycemia | 32 (14) | 6 (3) | <0.001 |
| | Hypoglycemia | 5 (2) | 6 (3) | 1.00 |
| | Hypercreatinemia | 79 (35) | 50 (22) | 0.002 |
| | Hyperkalemia | 52 (23) | 19 (8) | <0.001 |
| | Hypokalemia | 108 (48) | 132 (58) | 0.04 |
| | Hypernatremia | 2 (1) | 7 (3) | 0.18 |
| | Hyponatremia | 114 (51) | 75 (33) | <0.001 |

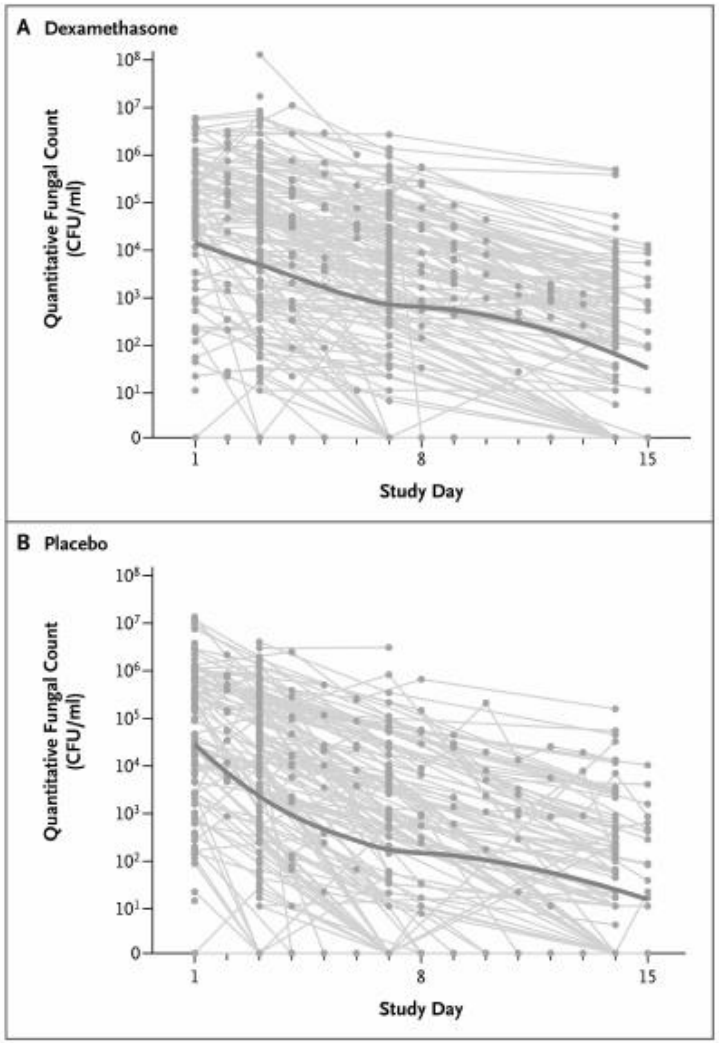



**Figure 3. Quantitative Fungal Counts in Cerebrospinal Fluid (CSF)**
Shown are the CSF quantitative fungal counts in the dexamethasone group (Panel A) and placebo group (Panel B). Study day 1 corresponds to the day of randomization. All recorded CSF quantitative counts are shown, including those in patients who subsequently died. The gray lines indicate data for individual patients, and the solid line shows scatterplot smoothing based on local regression. The decrease in CSF fungal counts, as measured in

- **ralentissement de la clairance** du cryptocoque dans le LCR dans le groupe recevant la dexamethasone

**Conclusion : ne pas adjoindre de dexamethasone au traitement de la cryptococcose**

## 2

## Spec *et al*. Impact of Infectious Diseases Consultation on Mortality of Cryptococcal infection in Patients without HIV.

Clin Infect Dis. 2017 Mar 1;64(5):558-564

**Evaluation de l'impact de la consultation d'un infectiologue sur l'évolution de patients non-VIH atteints de cryptococcose.**

Résultats :

- **diminution de la mortalité** chez les patients bénéficiant d'une consultation avec un infectiologue (27% vs 45%)
- **meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique** chez les patients bénéficiant d'une consultation avec un infectiologue

**Management of 147 Patients With Cryptococcosis by Receipt of Infectious Disease Consultation, 2002-2015**

| Treatment | ID Consult (n=100) | No ID Consult (n=47) | *P*Value | Total Cohort (N=147) |
|---|---|---|---|---|
| LP performed when indicated | 79/92 (86) | 12/37 (33) | <.001 | 91/129 (71) |
| LP performed when not indicated | 2/8 (25) | 3/10 (30) | .81 | 5/18 (27.8) |
| No. of LPs performed among those who had at least 1, median (range) | 2 (1 – 18) | 1 (1 – 3) | .048 | 2 (1 – 18) |
| Neurosurgical intervention for ICP management [a] | 8 (8) | 0 (0) | .042 | 8 (5.4) |
| AmB administered when indicated | 81/93 (87) | 11/45 (24) | <.001 | 76/138 (55) |
| Duration of AmB therapy when indicated, d, median (IQR) | 14 (16) | 11 (9) | .050 | 14 (14.5) |
| 5-FC administered when indicated | 53/93 (57) | 7/45 (16) | <.001 | 60/138 (44) |
| Duration of 5-FC therapy when indicated, d, median (IQR) | 7.5 (13) | 1 (1) | <.001 | 4 (14) |

Data are presented as No. (%) unless otherwise indicated. Among the patients without an indication for AmB and 5-FC, none received either AmB or 5-FC.
Abbreviations: 5-FC, flucytosine; AmB, amphotericin B; ICP, intracranial pressure; ID, infectious disease; IQR, interquartile range; LP, lumbar puncture.
[a] Includes ventriculoperitoneal shuts and external drains.

**Conclusion : la consultation d'un infectiologue doit être réalisée chez les patients non-VIH atteints de cryptococcose.**

# 3

‡

## Thuy *et al*. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis.

N Engl J Med. 2017 Jun 15;376(24):2329-2340

**Comparaison du traitement de la pénicilliose par amphotéricine B désoxycholate ou itraconazole pendant les 14 premiers jours chez des patients VIH.**

Résultats :

- à 2 semaines : **pas de différence de mortalité** entre les 2 groupes
- à 24 semaines : dans le groupe itraconazole, **augmentation de mortalité, diminution du nombre de guérisons** associée à une augmentation du délai de clairance, **augmentation des rechutes**

**Overview of Primary and Secondary Outcomes.***

| Outcome | Amphotericin B (N=217) | Itraconazole (N=218) | Estimate (95% CI) | P Value |
|---|---|---|---|---|
| **Primary outcome: death at 2 weeks – no./total no. (%) †** | | | **Absolute risk difference** | |
| Intention-to-treat population | 14/217 (6.5) | 16/218 (7.4) | 0.9 (-3.9 to 5.6) ‡ | 0.73 |
| Modified intention-to-treat population | 11/211 (5.2) | 16/216 (7.4) | 2.2 (-2.4 to 6.8) ‡ | 0.35 |
| Per-protocol population | 11/205 (5.4) | 15/214 (7.0) | 1.6 (-3.0 to 6.2) ‡ | 0.48 |
| **Death at 24 weeks – no./total no. (%) †** | | | **Absolute risk difference** | |
| Intention-to-treat population | 24/217 (11.3) | 45/218 (21.0) | 9.7 (2.8 to 16.6) | 0.006 § |
| Modified intention-to-treat population | 21/211 (10.0) | 45/216 (21.0) | 11.0 (4.2 to 17.8) | 0.002 |
| Per-protocol population | 21/205 (10.3) | 43/214 (20.3) | 10.0 (3.2 to 16.8) | 0.004 |
| **Time to clinical resolution ¶ ‖** | | | **Subdistribution hazard ratio** | |
| Patients who had clinical resolution – no. (%) | 199 (93.4) | 196 (90.7) | 0.83 (0.69 to 1.00) | 0.049 |
| Median time to clinical resolution (IQR) - days | 8 (6 to 11) | 9 (6 to 12) | | |
| **Relapse of talaromy cosis, development of IRIS, or death by week 24 – no. (%) ¶**** | | | **Absolute risk difference** | |
| Relapse | 3 (1.5) | 15 (7.0) | 5.4 (1.6 to 9.3) | 0.005 |
| IRIS | 0 | 14 (6.6) | 6.6 (3.2 to 9.9) | <0.001 |
| Death without previous relapse or IRIS | 24 (11.3) | 40 (18.6) | 7.3 (0.6 to 14.0) | 0.03 |

‡ utilisation hors-AMM

‡

| Outcome | Amphotericin B (N=217) | Itraconazole (N=218) | Estimate (95% CI) | P Value |
|---|---|---|---|---|
| **Death by week 24 according to cause – no. (%) ¶** | | | **Subdistribution hazard ratio** | |
| Death related to talaromycosis | 15 (7.0) | 15 (7.0) | 1.66 (0.87 to 3.14) | 0.12 |
| Death related to other causes | 7 (3.3) | 14 (6.6) | 1.97 (0.80 to 4.89) | 0.14 |
| Death with insufficient information to assess cause | 2 (0.9) | 6 (2.8) | 2.95 (0.60 to 14.63) | 0.18 |
| **Median decrease in blood fungal count during first 14 days of treatment (IQR) – $log_{10}$ CFU/ml/day ††** | | | **Mean difference in estimated change** | |
| | -0.95 (-1.29 to -0.53) | -0.36 (-0.70 to -0.19) | 0.52 (0.41 to 0.63) | <0.001 |

* IRIS denotes immune reconstitution inflammatory syndrome.

† Absolute risk differences, which are expressed in percentage points, were estimated with the use of the Kaplan-Meier method, so percentage points may not calculate mathematically.

‡ P<0.001 for noninferiority. The tests for noninferiority were one-sided tests of the null hypothesis that the absolute risk difference between the two treatment groups would be 10% or more in favor of amphotericin.

§ The prespecified analysis (Cox regression of the time to death by week 24) resulted in a hazard ratio of 1.88, with a 95% CI of 1.15 to 3.09 (P=0.01). However, a test for proportional hazards that was calculated on the basis of weighted Schoenfeld residuals provided evidence for nonproportionality (P=0.005), which complicated the interpretation of the hazard ratio. Hence, the prespecified alternative analysis of the absolute mortality risks at 24 weeks is reported in the table instead.

¶ This analysis was based on the intention-to-treat population. Absolute risks (expressed as percentage points) were estimated with the cumulative incidence function accounting for competing events (death without a previous treatment response, in the case of the time to treatment response). The comparisons of cumulative incidence functions of the time to clinical resolution and cause-specific deaths between treatment groups were calculated with the use of Fine-Gray regression models, with treatment as the only covariate, which resulted in a subdistribution hazard ratio as a measure of the effect size. Subdistribution hazard ratios of greater than I indicate a larger cumulative incidence of the event in the itraconazole group than in the amphotericin group.

‖ Clinical resolution of talaromycosis was defined as a temperature of less than 38°C (100°F) for 3 days, resolution of skin lesions, and sterile blood cultures.

** A relapse was defined as the recurrence of symptoms and a positive fungal culture from any sterile site for which reinduction therapy was administered in patients who had achieved clinical resolution. IRIS was defined as unexpected worsening of symptoms associated with inflammation in patients who started antiretroviral therapy and had increasing CD4+ cell counts.

†† This analysis was evaluated in patients who had a detectable blood fungal count at enrollment and had at least one follow-up blood fungal count (139 patients in the amphotericin group and 147 patients in the itraconazole group). The median number of flood fungal count measurements in this population was 6 (interquartile range, 5 to 7). The calculation of the mean difference in decline between the two treatment groups was based on linear regression, with treatment as the main covariate and with adjustment for the baseline $log_{10}$ blood fungal count.

**Conclusion : supériorité de l'amphotéricine B désoxycholate pour le traitement initial de la pénicilliose du patient HIV+.**

‡ utilisation hors-AMM

4

## Marty *et al*. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis.

Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-837

**Evaluation de l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement initial des mucormycoses**

**Recrutement prospectif** de patients atteints de mucormycoses et traités par isavuconazole (1ère ligne/2nde ligne/intolérance) vs groupe contrôle issu du registre FungiScope® (*ie*. patients atteints de mucormycoses et traités par différentes formulations d'amphotéricine B).

**Durée médiane traitement** : isavuconazole =102j (27-180) ; amphotéricine B =18j (13-34) / amphotéricine B et relais posaconazole 34j (14-111)

Résultats :

- **pas de différence** entre les 2 groupes

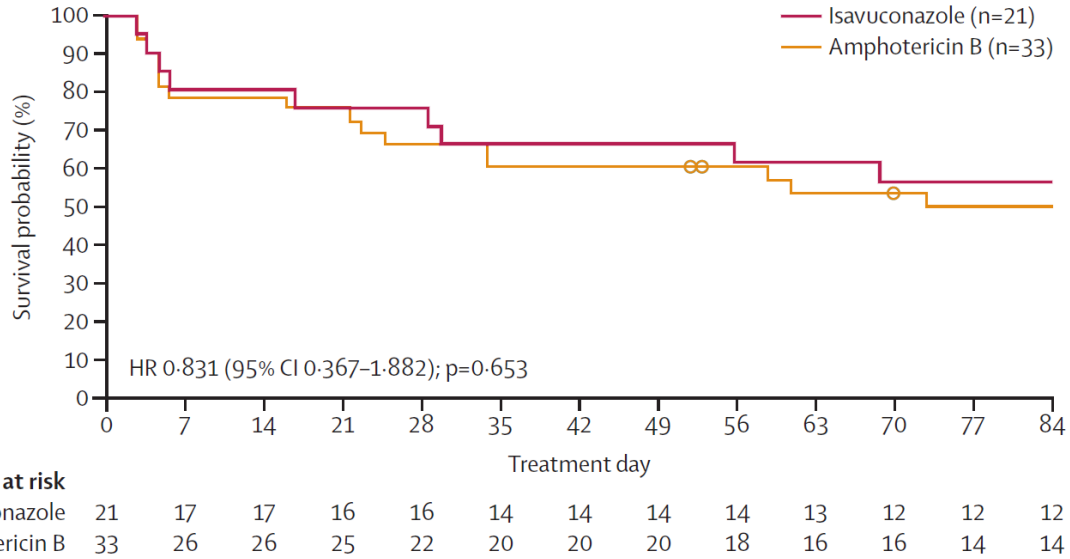



*Figure 2:* Kaplan-Meier analysis of patients who received isavuconazole as primary treatment (VITAL) compared with amphotericin B-treated matched controls (FungiScope)

**Conclusion : l'isavuconazole montre une activité équivalente à l'amphotéricine B sur les mucorales. Il peut être utilisé pour traiter les mucormycoses et présente une bonne tolérance.**

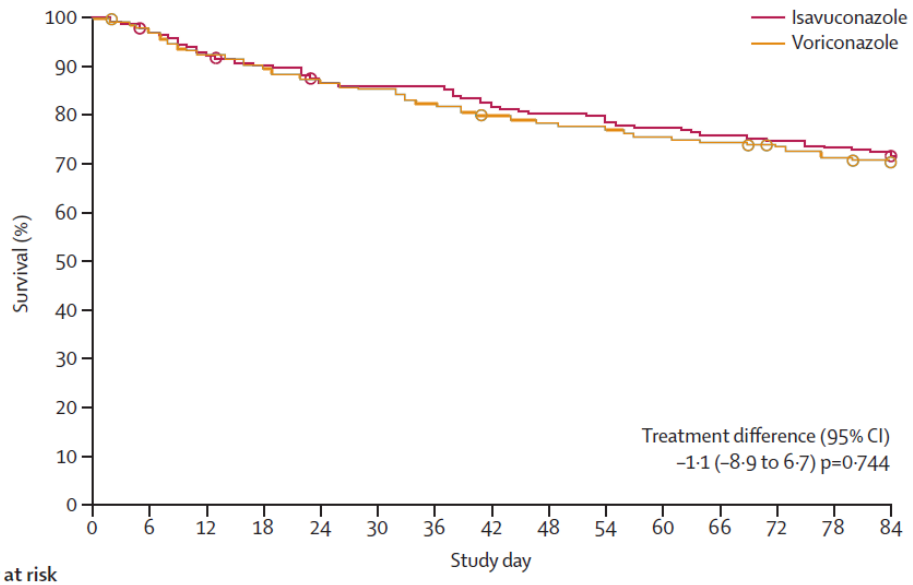
# 5

**Maertens *et al*. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.**
Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9.

**Etude de non-infériorité de l'isavuconazole 200mg/j *versus* voriconazole 4mg/kg dans le traitement des patients suspects d'infection fongique invasive impliquant une moisissure.**

Résultats :

- mortalité à 42 jours:
  **isavuconazole 19% / voriconazole 20% (ns)**




Number at risk

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Isavuconazole | 258 | 252 | 240 | 232 | 224 | 220 | 220 | 211 | 206 | 204 | 199 | 195 | 192 | 188 | 185 |
| Voriconazole | 258 | 253 | 239 | 233 | 225 | 220 | 213 | 206 | 202 | 199 | 194 | 192 | 188 | 182 | 179 |

*Figure 2:* **Survival from first dose of study drug to day 84**
Patients were censored on the day of their last known survival status, represented by the circles. Figure shows data for ITT population. ITT=intention to treat; all randomised patients who received study drug.

- **significativement moins d'EI hépato-biliaires, oculaires et cutanés** avec l'Isavuconazole.

**Treatment-emergent adverse events by system organ class**

| Treatment | Isavuconazole (n=257) | Voriconazole (n=259) | P Value |
|---|---|---|---|
| Overall | 247 (96%) | 255 (98%) | 0-122 |
| Gastrointestinal disorders | 174 (68%) | 180 (69%) | 0-705 |
| Infections and infestations | 152 (59%) | 158 (61%) | 0-719 |
| General disorders and administrative site conditions | 148 (58%) | 144 (56%) | 0-658 |
| Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders | 143 (56%) | 147 (57%) | 0-859 |
| Metabolism and nutrition disorders | 108 (42%) | 121 (47%) | 0-289 |
| Nervous system disorders | 95 (37%) | 89 (34%) | 0-582 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders * | 86 (33%) | 110 (42%) | 0-037 ¶ |
| Investigations (abnormal laboratory tests) | 85 (33%) | 96 (37%) | 0-357 |
| Blood and lymphatic system disorders | 77 (30%) | 82 (32%) | 0-703 |
| Psychiatric disorders † | 70 (27%) | 86 (33%) | 0-151 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 69 (27%) | 77 (30%) | 0-495 |
| Vascular disorders | 67 (26%) | 77 (30%) | 0-378 |
| Renal and urinary disorders | 55 (21%) | 58 (22%) | 0-832 |
| Cardiac disorders | 43 (17%) | 57 (22%) | 0-148 |
| Eye disorders ‡ | 39 (15%) | 69 (27%) | 0-002 ¶ |
| Injury, poisoning, and procedural complications | 33 (13%) | 39 (15%) | 0-526 |
| Hepatobiliary disorders § | 23 (9%) | 42 (16%) | 0-016 ¶ |
| Immune system disorders | 20 (8%) | 25 (10%) | 0-533 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified | 19 (7%) | 31 (12%) | 0-101 |
| Ear and labyrinth disorders | 14 (5%) | 13 (5%) | 0-846 |
| Reproductive system and breast disorders | 8 (3%) | 13 (5%) | 0-373 |
| Endocrine disorders | 5 (2%) | 3 (1%) | 0-503 |
| Congenital, familial, and genetic disorders | 3 (1%) | 2 (1%) | 0-685 |
| Social circumstances | 0 | 1 (<1%) | >0-999 |

Coded in MedDRA 12.1. Adverse events (preferred terms) reported in safety population (all patients who received first dose of study drug).

* Rash, 17/257 (7%) vs 28/259 (11%); erytherma, 9/257 (4%).

† Hallucinations, 6/257 (2%) vs 11/259 (4%); visual hallucinations, 3/257 (1%) vs 11/259 (4%); and agitation, 2/257 (1%) vs 7/259 (3%).

‡ Visual impairment, 4/257 (2%) vs 19/259 (7%); photophobia, 2/257 (1%) vs 6/259 (2%); reduced visual acuity, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and retinal haemorrhage 0/257 (0%) vs 5/259 (2%).

§ Hyperbilirubinaemia, 5/257 (2%) vs 10/259 (4%); abnormal hepatic function, 4/257 (2%) vs 9/259 (3%); jaundice, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%); and cholestasis, 1/257 (<1%) vs 6/259 (2%).

¶ Statistical significance at $p \leqslant 0{,}05$ (Fisher's exact test).

**Conclusion : l'isavuconazole est non inférieur au voriconazole pour cette indication. Il est en revanche mieux toléré.**

# 6

## Van de Veerdonk *et al*. Influenza-Associated Aspergillosis in Critically Ill Patients.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Apr 7.

**Etude multicentrique observationnelle en réanimation des cas d'Aspergillose Invasive (AI) associés à la grippe.**

Résultats :

- 23 AI pour 144 patients (**16%**), **mortalité 61%**
- **Mortalité corrélée au délai de mise sous traitement**
- Délais de diagnostic entre la grippe et l'aspergillose très **court** montrant une acquisition le plus souvent communautaire

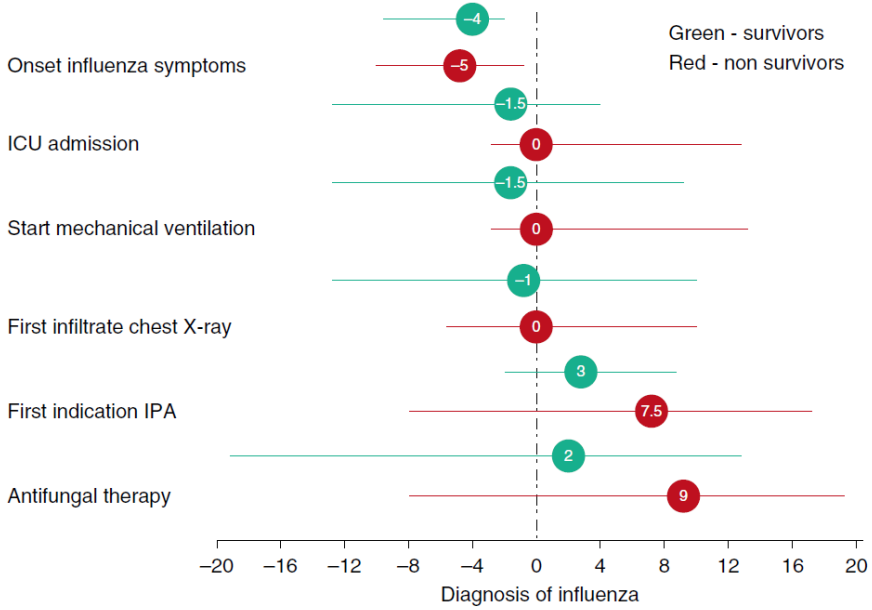



**Figure 1.** The median and range time to event from influenza diagnosis for survivors and nonsurvivors. The *x-axis* shows the number of days from diagnosis of influenza, with confirmed diagnosis at Day 0. ICU = intensive care unit; IPA = invasive pulmonary aspergillosis.

**Underlying Disease, Influenza Type, *Aspergillus* Diagnosis, Initial Antifungal Therapy, and Outcome of 23 Patients with influenza-associated Aspergillosis**

| Patient ID | Sex/ Age (*yr*) | Underlying Disease | Influenza Type | BAL GMI | Serum GMI | BAL Culture | *In Vitro* Susceptibility* | Corticosteroids | Initial Antifungal Therapy | Outcome† |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2-1 | F/34 | None | A, H1N1 | | 5.3 | | Wild-type and azole resistant | No | Voriconazole | Died (+27) |
| 3-1 | M/63 | Hypertension, arthrosis | A, NT | 1.5 | | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole + Lip-AmB | Died (+38) |
| 3-3 | M/65 | FSGS | A, NT | 6.5 | | *A. fumigatus* | Wild-type | No | Lip-AmB | Died (+21) |
| 4-2 | M/52 | None | A, H1N1 | 13.6 | | *A. fumigatus* | Azole resistant | Yes | Voriconazole | Died (+13) |
| 4-3 | M/62 | Churg-Strauss syndrome | A, NT | 4.5 | 0.2 | Negative | | Yes | Voriconazole | Died (+12) |
| 4-4 | F/61 | Kidney transplant | A, NT | 11.7 | | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole | Died (+7) |
| 5-3 | M/62 | None | A, NT | | 2.4 | | | Yes | Voriconazole | Died (+11) |
| 5-4 | F/67 | GPA | A, H1N1 | 8.3 | | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole + anidulafungin | Died (+8) |
| 5-5 | F/38 | None | A, H1N1 | 2.0 | 0.9 | *A. fumigatus* | Wild-type and azole resistant | Yes | Voriconazole | Died (+16) |
| 5-6 | M/53 | None | A, NT | 7.4 | 0.1 | Negative | | Yes | Voriconazole + caspofungin | Died (+43) |
| 7-1 | F/60 | COPD | A, NT | | 2.8 | | | Yes | Voriconazole | Died (+31) |
| 7-2 | F/67 | Nonmalignant hematological disease | A, H1N1 | 2.8 | 0.1 | Negative | | Yes | Voriconazole | Died (+25) |
| 7-3 | M/66 | GPA | A, NT | 6.2 | 0.1 | Negative | | Yes | Voriconazole | Died (+27) |
| 7-5 | F/80 | Churg-Strauss syndrome | A, H1N1 | | 1.2 | | Wild-type | Yes | Lip-AmB | Died (+17) |
| 2-2 | F/53 | Hematologic malignancy | A, H1N1 | 2.9 | 0.6 | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole | Survived |
| 2-3 | F/45 | Asthma, sinusitis | B | 8.6 | 0.6 | *A. fumigatus* | Wild-type and azole resistant | Yes | Voriconazole | Survived |
| 4-1 | M/64 | None | A, H1N1 | 10.4 | | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole | Survived |
| 5-2 | M/50 | COPD | B | | 0.6 | | Wild-type | Yes | Voriconazole | Survived |
| 1-1 | M/64 | Myelofibrosis | A, NT | 11.7 | | *A. fumigatus* | | No | Voriconazole | Survived |
| 6-1 | M/70 | Hematologic malignancy | A, H1N1 | 0.1 | 4.2 | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole | Survived |
| 6-2 | M/57 | Cystic fibrosis | A, H1N1 | 1.5 | | *A. fumigatus* | Wild-type | Yes | Voriconazole | Survived |
| 6-3 | M/55 | None | A, H1N1 | 2.8 | | *A. fumigatus* | | No | Voriconazole | Survived |
| 7-4 | M/65 | Kidney transplant | A, NT | 1.4 | 0.6 | *A. fumigatus* | | No | Voriconazole + micafungin | Survived |

*Definition of abbreviations*: *A. fumigatus* = *Aspergillus fumigatus*; BAL = bronchoalveolar lavage; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; FSGS = focal segmental glomerulosclerosis; GMI = galactomannan index; GPA = granulomatosis with polyangiitis; ID = identification number; Lip-AmB = lipid formulation of amphotericin B; NT = not typed.
*In three patients, wild-type and azole-resistant *A. fumigatus* colonies were recovered from culture.
†Parentheses show number of days from diagnosis of influenza.

**Conclusion : l'AI chez les patients admis en réanimation pour grippe est un évènement précoce et fréquent, associé à une forte mortalité.**

7

‡

**Timsit *et al*. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial.**
JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1555-1564.

## Etude de l'utilisation de la micafungine en traitement empirique des infections fongiques invasives en réanimation chez le sujet non neutropénique.

Résultats :

- **Pas d'impact sur la mortalité**
- Pas d'impact sur la survie sans infection fongique
- Pas de preuve que le *Candida* score ou le β-D-glucane puissent être utilisés pour guider le traitement empirique

**Secondary End Points**

| | Total (n=251) | Placebo (n=123) | Micafungin (n=128) | *P*Value | Absolute difference (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| Number of days without organ failure at day 28 – median (IQR) (Days) | 8 (0;23) | 6 (0;22) | 14 (0;24) | 0.42 | 8.0 (-1.5;17.5) |
| At least one day without organ failure – no. (%) | 50 (20) | 21 (17) | 29 (23) | 0.27 | 5.6% (-4.4;15.4) |
| SOFA score day 28* - median (IQR) | 4 (2-12) | 4 (2-13) | 4 (1-12) | 0.61 | 0 (-2.1;2.1) |
| Evolution of the SOFA score between 0 and day 28 – median (IQR)** | -3 (-6;3) | -2 (-6;3) | -4 (-7;1) | 0.16 | -1.5 (-335;0.3) |
| Ventilatory-acquired pneumonia – no (%) | 86 (34) | 39 (32) | 47 (37) | 0.43 | 5.0% (-6.7;16.5) |
| Day-28 survival – no (%) | 176 (70) | 86 (70) | 90 (70) | 0.95 | -0.39% (-11.6;10.8) |
| Day-90 survival – no (%) | 140 (56) | 68 (55) | 72 (56) | 0.90 | -0.97% (-13.6;11.2) |

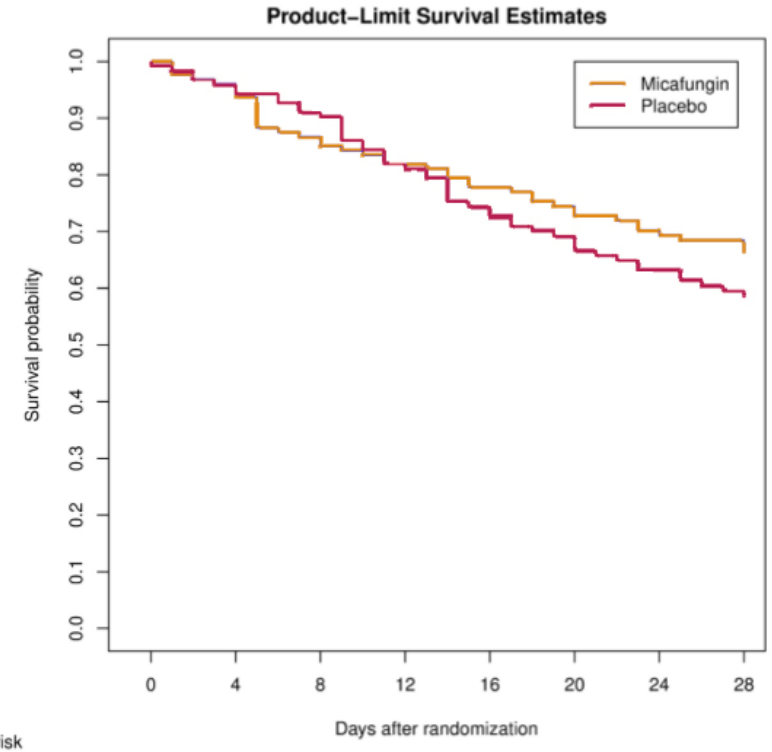
* Considered to be equal to the SOFA at ICU discharge for patients censored before Day 28 (= maximum SOFA, 24 points)

** indicate the difference between the SOFA at day 28 (or ICU discharge) and the SOFA at inclusion

‡ utilisation hors-AMM

‡

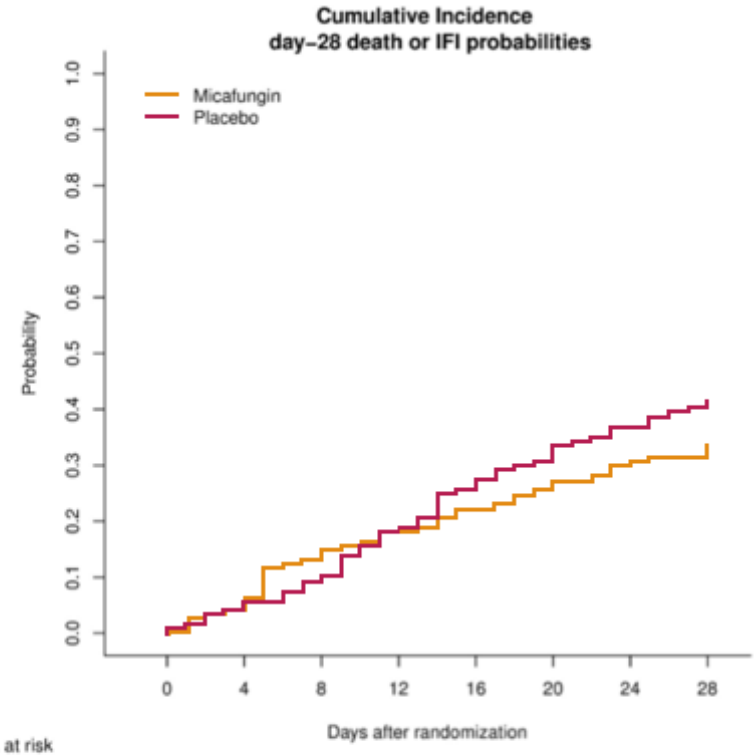
**eFigure 1. Survival Without Invasive Fungal Infections ***




| No. at risk | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Micafungin | 128 | 123 | 111 | 105 | 100 | 95 | 90 | 88 |
| Placebo | 123 | 118 | 111 | 100 | 91 | 85 | 78 | 73 |

(*) p=0.20 (Wald test stratified by centers)

**eFigure 2. Time-to-Event Curves for Day-28 Death or Invasive Fungal Infection (IFI)***




| No. at risk | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Micafungin | 128 | 123 | 111 | 105 | 100 | 95 | 90 | 88 |
| Placebo | 123 | 118 | 111 | 100 | 91 | 85 | 78 | 73 |

(*) p=0.20 (Wald test stratified by centers)

**Conclusion : pas d'indication à l'utilisation de la micafungine en traitement empirique des IFI en réanimation chez le sujet non neutropénique.**

‡ utilisation hors-AMM

# 8

‡

**Knitsch *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of preemptive antifungal therapy for the prevention of invasive candidiasis following gastrointestinal surgery for intra-abdominal infections.**

Clin Infect Dis. 2015 Dec 1;61(11):1671-8.

**Etude de l'utilisation de la micafungine en préemptif chez des patients de réanimation nécessitant une chirurgie pour la prise en charge d'une infection intra-abdominale.**

Résultats :

- **Pas d'impact de la micafungine** sur la survenue de candidoses invasives

**Incidence of Invasive Candidiasis in the Full Analysis Set and Per-Protocol Set for All Patients**

| IC Incidence | Patient Width IC/Total Patients, No. (%) | | |
|---|---|---|---|
| | Placebo | Micafungin [b] | Treatment Difference (Micafungin - Placebo), % (95% CI) |
| All patients (FAS) | | | |
| IDRN-confirmed IC | 11/124 (8.9) | 13/117 (11.1) | 2.24 (-5.52 to 10.20) |
| Investigator-confirmed IC [a] | 20/121 (16.5) | 16/116 (13.8) | -2.74 (-11.92 to 6.56) |
| Any-confirmed IC [a] | 20/120 (16.7) | 17/115 (14.8) | -1.88 (-11.24 to 7.58) |
| All patients (PPS) | | | |
| IDRN-confirmed IC | 5/88 (5.7) | 5/79 (6.3) | 0.65 (-7.17 to 8.95) |

Abbreviations; CI, confidence interval; FAS, full analysis set; IC, invasive candidiasis; IDRB, independent data review board; PPS, per-protocol set.
[a] FAS was modified according to who assessed for IC at baseline. Any-confirmed IC includes IC confirmed by IDRB and/or investigator.
[b] Micafungin 100 mg/d.

- -Le **β-D-glucane** était le seul **marqueur corrélé au diagnostic** de candidose invasive.

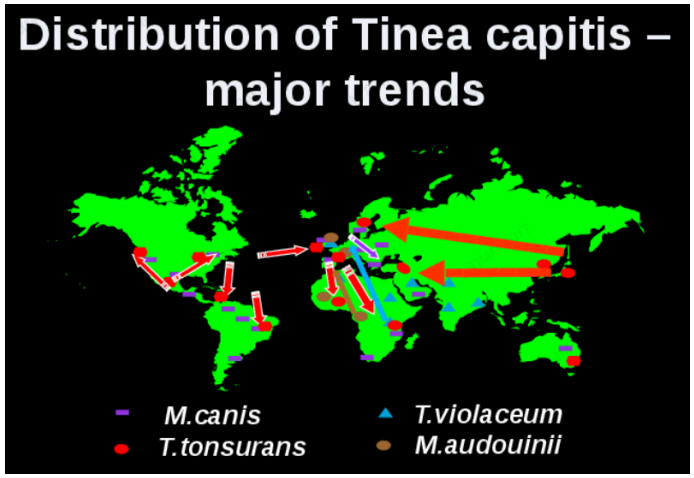
**Conclusion : cette étude n'apporte pas d'élément permettant de montrer une efficacité de l'utilisation de la micafungine en traitement préemptif des patients de réanimation subissant une chirurgie pour la prise en charge d'une infection intra-abdominale.**

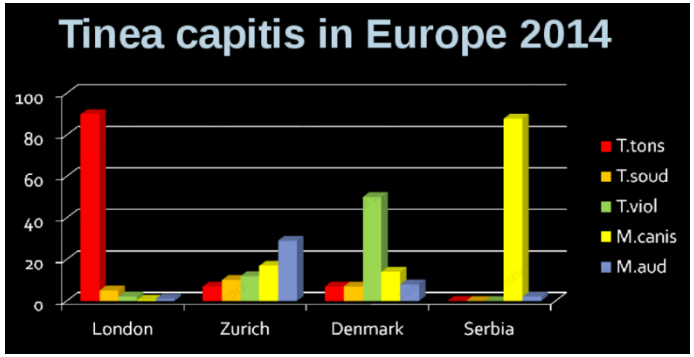
‡ utilisation hors-AMM

# Session « Dermatophytes »

Roderick Hay

- **Peu de données épidémiologiques internationales** concernant certaines pathologies fongiques superficielles telles que les teignes.
- **Mycoses superficielles → 4ème cause d'infection cutanée dans le monde.**
- **Répartition des espèces** en cause est très différente d'une région à une autre en Europe comme dans le monde → lien avec la migration des populations.
- **Principales évolutions épidémiologiques liées à al diffusion géographique de certaines espèces**= ex. propagation de *T. tonsurans* depuis les années 80 (Mexique vers les US puis l'Europe de l'ouest (Royaume-Uni, France), l'Afrique de l'ouest et le Japon). En parallèle on observe une augmentation de *M. audouinii* comme espèce dominante dans certaines régions de l'Europe.




- **Survenue de résistance au traitement** par terbinafine ou itraconazole des dermatophytoses décrite en Inde (Lakshmanan *et al*. Indian J Med Microbiol. 2015).

→ Plusieurs pistes sont envisagées :

- Résistance : peu probable
- Compliance
- Nouvelles espèces
- Stabilité et efficacité des génériques : En Inde fabrication de génériques de l'itraconazole et de la terbinafine par respectivement 25 et 73 laboratoires différents.
- Développement d'arthrospores *in vivo*
- Autres facteurs de virulence (mélanine…)
- Susceptibilité génétique

# Session « Kératites fongiques »

Matthew Burton, Cathrien Eggink

## Kératites fongiques :

- **Communes en région tropicale** (représentent plus de 50% des kératites infectieuses) / Rares dans les régions tempérées.
- **Etude rétrospective** de 2007 à 2014 sur toutes les kératites fongiques prises en charge au Moorfields Eye Hospital, London (Ong *et al.*, Am J Ophthalmol 2016).

Il en ressort que :

- **En Afrique** : les kératites sont d'origine **fongique dans environ 40% des cas** (variable en fonction des pays).
- Les deux genres qui prédominent sont des champignons filamenteux : ***Fusarium* et *Aspergillus***
  (Leck *et al*. Br J Ophthalmol. 2002)

**Table 1** Aetiology of corneal ulcers

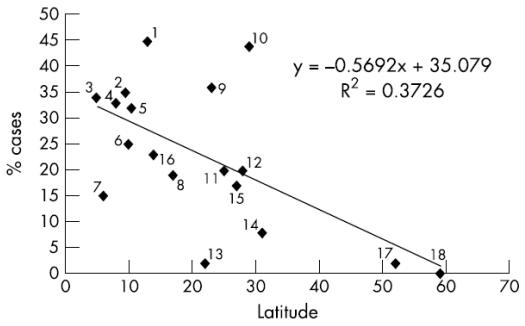
| | India | | Ghana | |
|---|---|---|---|---|
| Type of micro-organism | No | % | No | % |
| Definite bacterial | 191 | 23.9 | 36 | 12.4 |
| Definite fungal | 309 | 38.6 | 105 | 36.2 |
| Definite mixed | 44 | 5.5 | 4 | 1.4 |
| Definite *Acanthamoeba* spp | 7 | 0.9 | 1 | 0.3 |
| Unknown | 249 | 31.1 | 144 | 49.7 |
| Total | 800 | 100 | 290 | 100 |
| | India | | Ghana | |
| Microscopy and culture negative | 23 | | 87 | |
| Microscopy positive, culture negative* | 218 | | 24 | |
| Microscopy negative, culture positive | 8 | | 33 | |
| Total | 249 | | 144 | |

*Bacteria only.

**Table 3** Identification of fungi isolated from corneal tissue of patients with suppurative keratitis

| | India | | Ghana | |
|---|---|---|---|---|
| Fungi | No | % | No | % |
| *Fusarium* spp | 141 | 39.9 | 46 | 42.2 |
| *Aspergillus* spp | 76 | 21.5 | 19 | 17.4 |
| *A flavus* | 59 | (16.7) | 9 | (8.3) |
| *A fumigatus* | 15 | (4.2) | 7 | (6.4) |
| *A niger* | 1 | (0.3) | 1 | (0.9) |
| *A nidulans* | – | – | 1 | (0.9) |
| *Aspergillus* spp | 1 | (0.3) | 1 | (0.9) |
| *Cuvularia* spp | 34 | 9.6 | 1 | 0.9 |
| *Lasiodiplodia theobromae* | 1 | 0.3 | 6 | 5.5 |
| *Paecilomyces* spp | – | – | 1 | 0.9 |
| *Penicillium* spp | 2 | 0.6 | – | – |
| *Scedosporium apiospermum* | 2 | 0.6 | 2 | 1.8 |
| *Cephaliophora irregularis* | 1 | 0.3 | – | – |
| *Cladosporium cladosporoides* | – | – | 1 | 0.9 |
| *Cylindrocarpon* spp | 1 | 0.3 | – | – |
| *Exserohilum rostratum* | 1 | 0.3 | – | – |
| *Bipolaris* spp | 2 | 0.6 | – | – |
| *Candida* spp | – | – | 1 | 0.9 |
| Unidentified | 35 | 9.9 | 5 | 4.6 |
| Suspected, but culture negative | 57 | 16.1 | 27 | 24.8 |
| Totals | 353 | 100 | 109 | 100 |

- **En Europe** :
- Entre 1994 et 2006 → **kératites fongiques à levures** = 60% des cas, **à filamenteux** = 40%. (terrain avec problèmes oculaires préalables ; *Fusarium* = 19% des cas de kératites fongiques à champignon filamenteux).



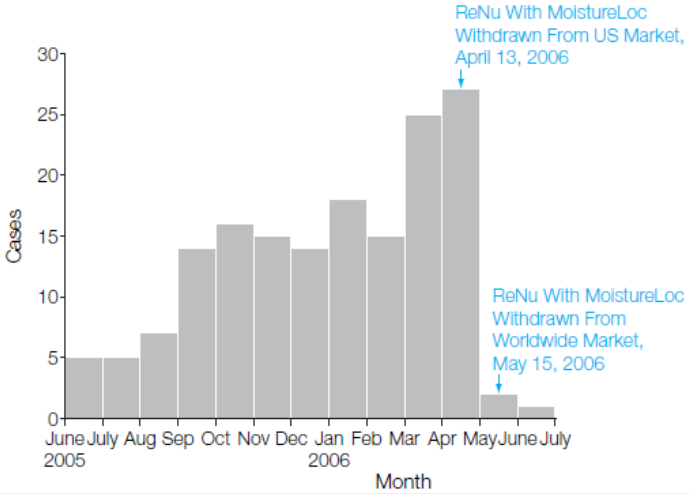

1 Madras, S India (n = 150)
2 Madurai, S India (n = 434)
3 Ghana, W Africa (n = 199)
4 Sri Lanka (n = 66)
5 Trichy, S India (n = 774)
6 Thailand (n = 145)
7 Tanzania (n = 212)
8 Hyderabad, India (n = 102)
9 Bangladesh (n = 66)
10 Dharan, Nepal (n = 86)
11 South Florida (n = 663)
12 New Delhi, India (n = 674)
13 Hong Kong (n = 223)
14 Chandigarh, N India (n = 730)
15 Kathmandu, Nepal (n = 405)
16 Karnataka, S India (n = 295)
17 London, UK (n = 72)
18 Sweden (n = 48)

**Figure 1** Suppurative keratitis due to fungi as a proportion of total number of cases, by latitude.

Figure: (Leck *et al*. Br J Ophthalmol. 2002)

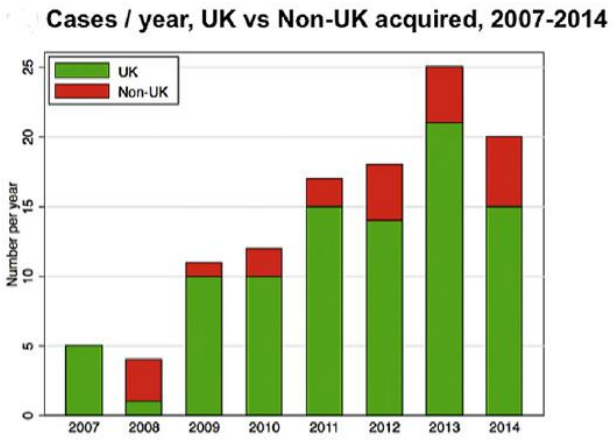
- En 2005-2006 →cas de **kératites à *Fusarium* associés à l'utilisation de produit d'entretien** pour lentilles de contact de la marque *ReNu Moisture Loc* ®
- → retrait du produit, et par conséquent : ↓ du nombre de cas (Chang *et al*. JAMA. 2006).

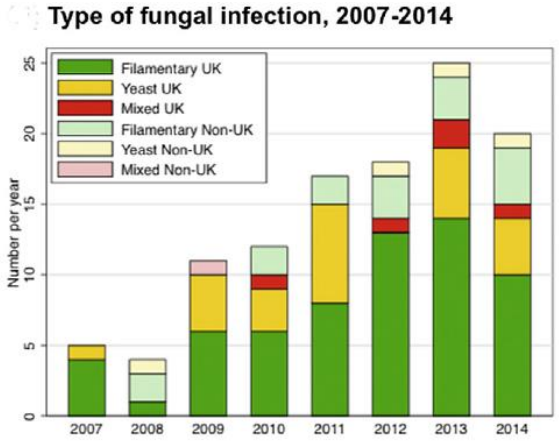
**Figure 1.** Confirmed Cases of *Fusarium* Keratitis in the United States, June 2005-July 2006




Month of illness onset of confirmed cases of *Fusarium* keratitis reported to the Centers for Disease Control and Prevention.

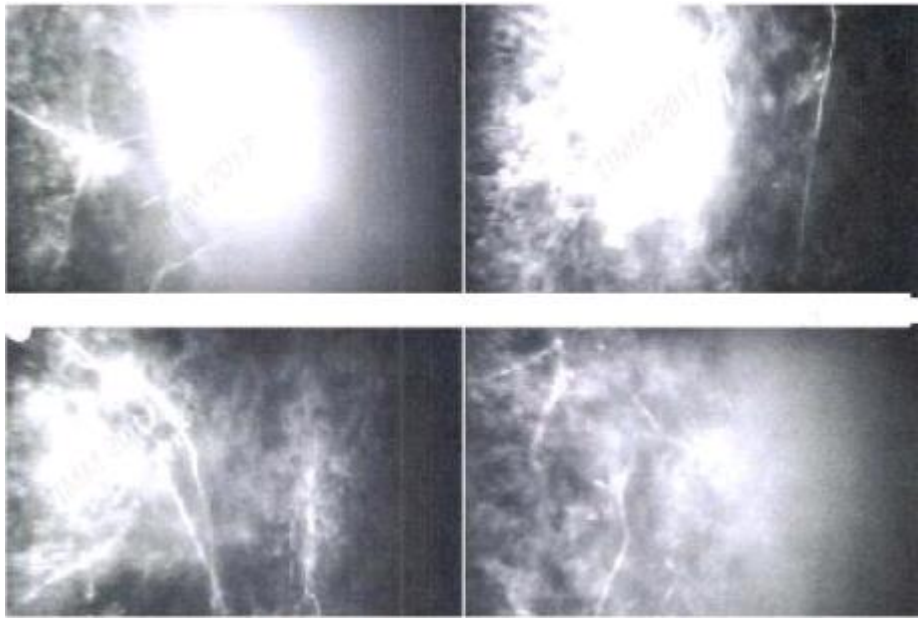
- Entre 2007 et 2014 : évolution des agents fongiques responsables,
- **↑ significative** du nombre des cas annuels de kératites fongiques dues aux champignons **filamenteux** (70% des cas). *Fusarium* =42% kératites fongiques à filamenteux (Ong *et al*., Am J Ophthalmol. 2016).
- **↓ relative** de l'implication des **levures**.




- **Au Pays-Bas** : nette augmentation des kératites à *Fusarium* depuis 2010.
- **Facteurs de risque** de kératites à champignons filamenteux = **lentilles de contact souples** +++ (87%) et les pathologies de la surface oculaire.
  - Entre 1994 et 2006, 12% des cas de kératites fongiques étaient associées aux lentilles de contact contre 57% dans l'étude menée entre 2007 et 2014 (Ong et al. Am J Ophthalmol. 2016). Facteurs de risque = port de lentilles de contact souples.
  - **→2/3 des cas de kératites à champignons filamenteux** associées au port de lentilles de contact contre ¼ seulement des kératites à levures.
  - Une transplantation de cornée était nécessaire dans environ 1/3 des cas, et 19% des patients perdaient définitivement la vision de l'œil atteint.
- **Apport majeur de la microscopie confocale** dans le diagnostic des kératites fongiques (opérateur expérimenté++).

## *In vivo* confocal microscopy



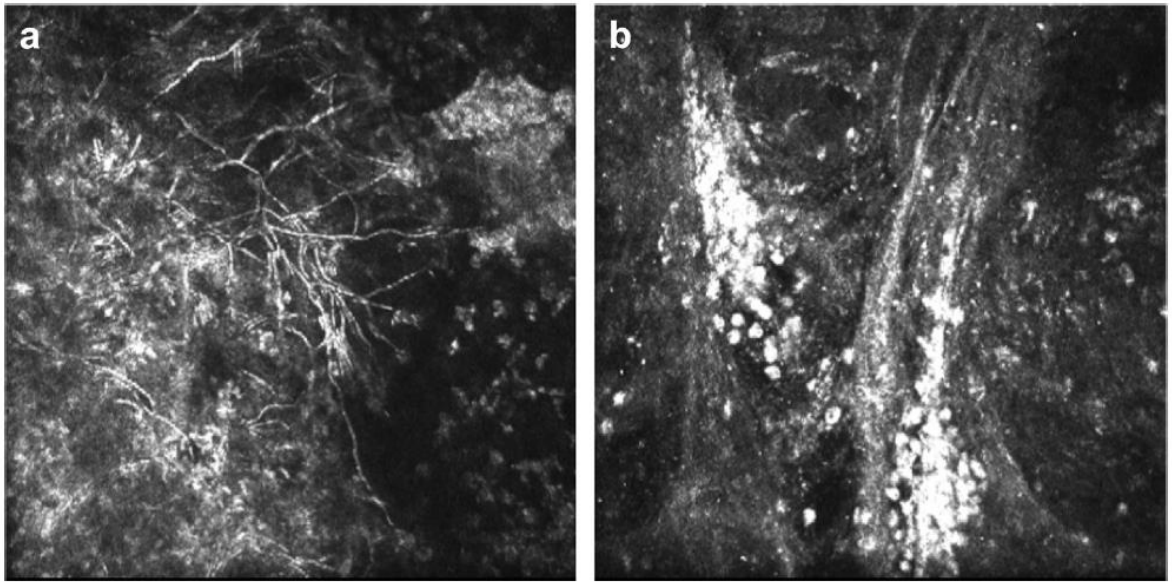


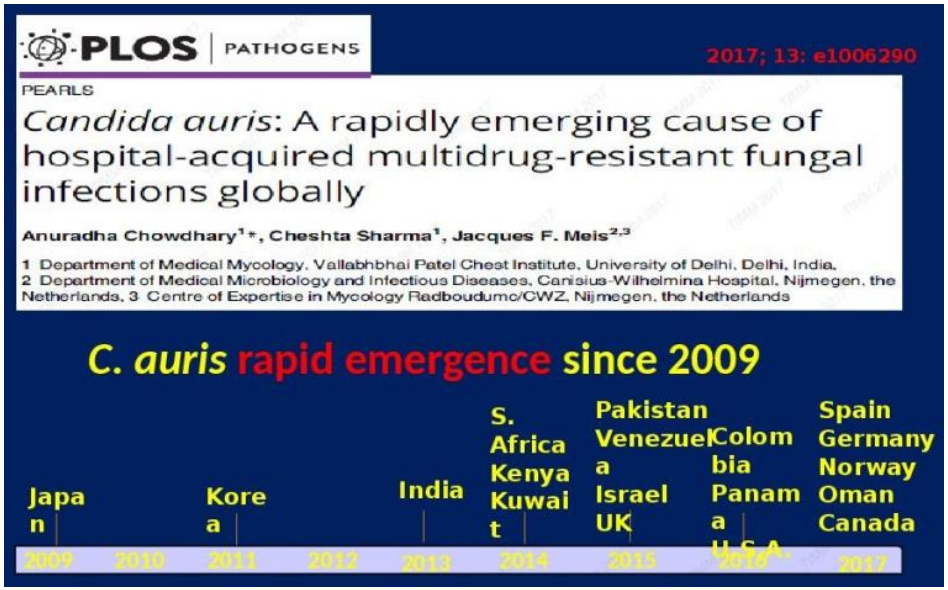

FIGURE 3. In vivo confocal microscopy images of fungal keratitis: (a) branching filamentary fungal elements, (b) multiple large round yeast bodies.

# Session « *Candida auris* : an emerging fungal pathogen »

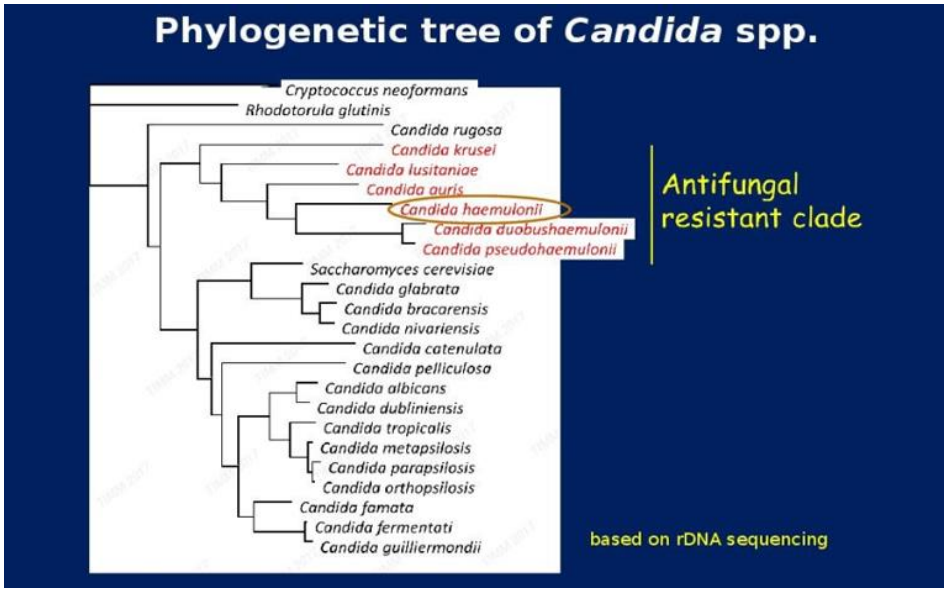
# 1

## Epidémiologie

- Isolé pour la 1ère fois en **2009 au Japon** dans un conduit auditif (Satoh *et al.*, Microbiol Immunol 2009)
- **Emergence rapide et simultanée** dans le monde, associée à des épidémies locales.

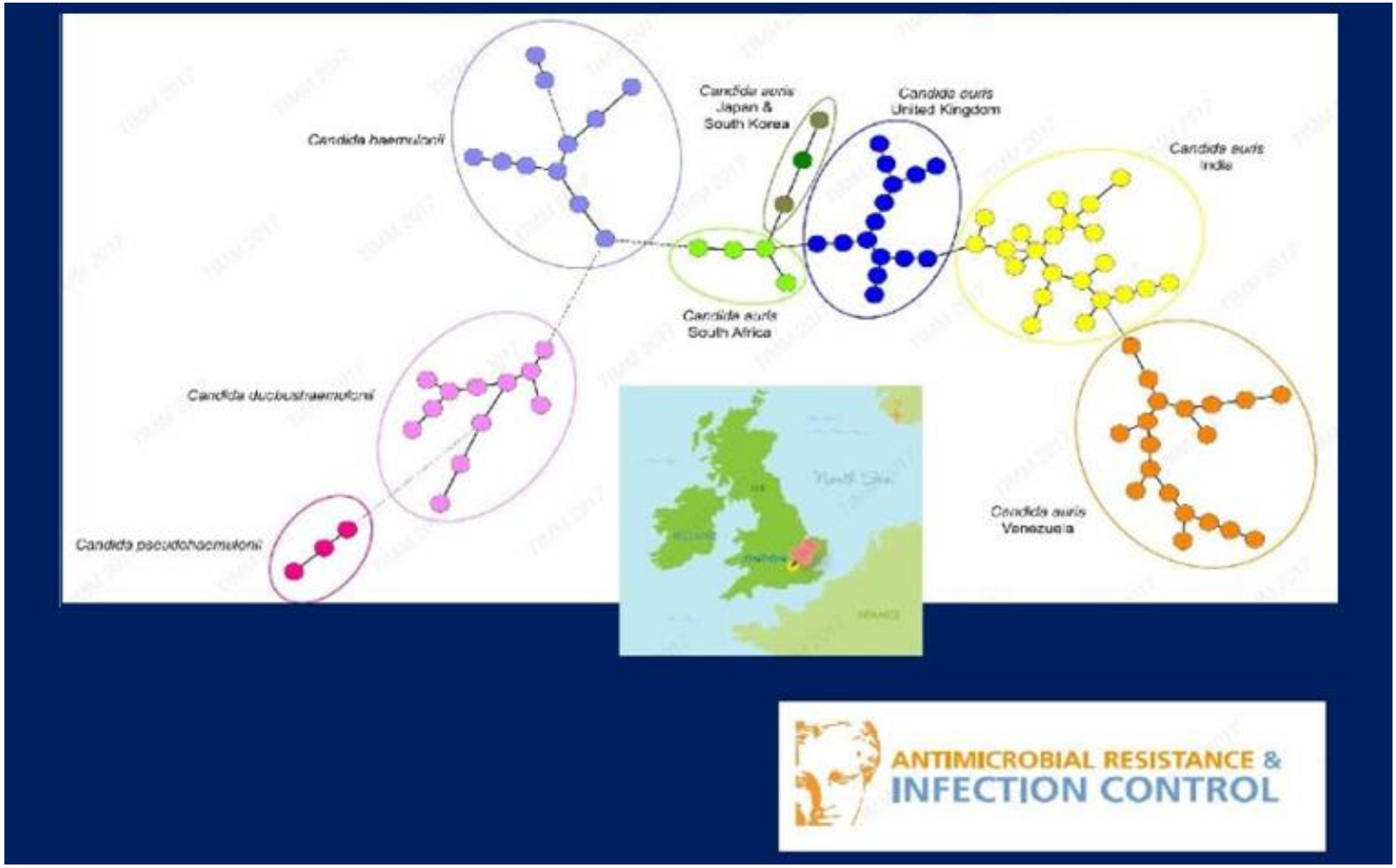



- Cette nouvelle espèce est **apparentée à *C. haemulonii***
- Les analyses phylogénétiques montrent une émergence simultanée de **clones différents** à travers le monde. Ceci est confirmé par l'analyse des génomes complets (Lockhart et al., Clin Infect Dis 2017).



- **Modèle animal** *Galleria mellonela* → *C. auris* = virulence équivalente à *C. albicans* (mais moins de biofilm) (Borman, mSphere 2016 ; Sherry *et al*., Emerg Infect Dis 2017)

- **Deux formes morphologiques** : (i) « *single cell* », la plus virulente et (ii) « *aggregate forming* », moins virulente (Sherry *et al*., Emerg Infect Dis 2017). **Caractéristiques phénotypiques conservées** lors d'infections *in vivo* chez l'animal (Borman, mSphere 2016).



# 2

## Diagnostic

- Les sites d'isolement les plus fréquents sont les **selles**, les **urines** et les **expectorations**.
- Il existe un **risque important de mauvaise identification** de *C. auris* avec les auxanogrammes.

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY | Journal of Clinical Microbiology®
February 2017 Volume 55 Issue 2

**Can Multidrug-Resistant *Candida auris* Be Reliably Identified in Clinical Microbiology Laboratories?**

Masako Mizusawa,[a] Heather Miller,[a,b] Rachel Green,[b] Richard Lee,[b] Mariann Durante,[c] Rosalie Perkins,[d] Caroline Hewitt,[d] Patricia J. Simner,[a,b] Karen C. Carroll,[a,b] Randall T. Hayden,[d] Sean X. Zhang[a,b]

| VITEK 2 Compact (bioMérieux) | API20C-AUX (bioMérieux) | MicroScan (Beckman Coulter) | AuxaColor 2 (BioRad) | BD Phoenix (BD) |
|---|---|---|---|---|
| *C. haemulonii* | *Rhodotorula glutinis* | *C. famata* | *Saccharomyces cerevisiae* | *C. haemulonii* |
| *C. famata* | *C. sake* | *C. lusitaniae* | | *C. catenulata* |
| *C. lusitaniae* | *C. famata* | *C. guilliermondii* | | |
| | | *C. parapsilosis* | | |
| | | *C. tropicalis* | | |
| | | *C. albicans* | | |

- Le Maldi Biotyper® identifie correctement *C. auris*. Pour Vitek MS® il faut utiliser la base RUO car la base IVD rend des identifications fausses (*C. haemulonii*, *C. lusitaniae*).
- **Le séquençage des ITS permet de confirmer l'identification**.

**RESULTS**

**Identification:**

- Chromagar Candida with 4 mg/L of fluconazole (48h): smooth pinkish, creamy colonies
- AuxaColor ™ 2: misidentified as ***Saccharomyces cerevisiae***
- API ID20C : misidentified as ***C. sake***
- Vitek MS® IVD: misidentified as ***C. lusitanie***, ***C. haemulonii***
- Vitek MS® RUO: ***C. auris***
- ITS molecular sequencing: ***C. auris***
- T2 Candida (RUO): ***C. auris, C. haemulonii, C. lusitanie***

Chromogenic culture medium CHROMagar Candida with fluconazole®

# 3

## Sensibilité aux antifongiques

- Plus de 90% des isolats sont résistants au fluconazole et 50% au voriconazole. Au total, **41% des isolats sont résistants à 2 classes d'antifongiques** et 4% sont résistants aux 3 classes majeures
(Lockhart *et al*., Clin Infect Dis 2017).

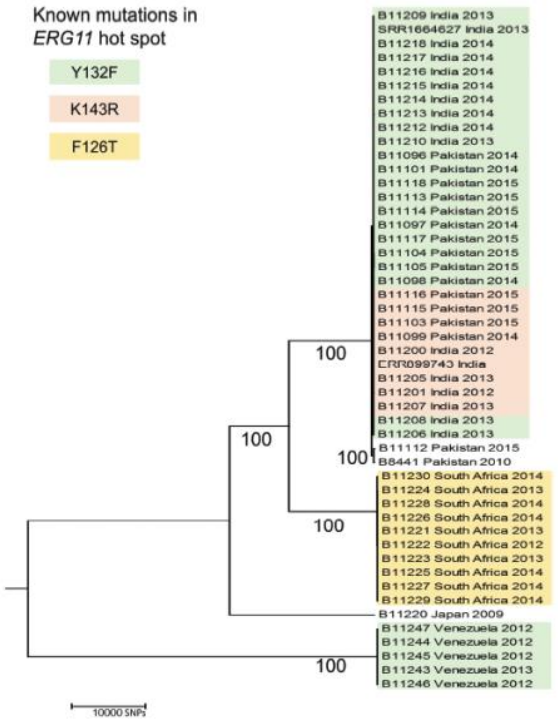



**Figure 1.** Genetic relationships among isolates inferred using the maximum parsimony method. One of the 2 most parsimonious trees obtained (length, 126 798 base pairs [bp]) is shown. The de novo PacBio assembly, which was used as a reference to identify single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in other isolates, contained 20 contigs (11 000–1.4 million bp long; mean length, 623 000 bp; N50 length, 1 million bp). The mean sequencing depth with Illumina was ×235 (range, ×50–×300), which corresponded to 96%–99% coverage of the genome. For all sites, the consistency index is 0.94; the retention index, 0.99; and the composite index, 0.93. Branch lengths were calculated using the mean pathway method and are in the units of the number of changes over the whole sequence. The final data set included a total of 119 188 positions. Numbers below branches show bootstrap values calculated using 500 reiterations. Isolates with known mutations in the hot spot of the ERG11 gene that are associated with azole resistance in Candida albicans are shaded green for Y132F, orange for K143R, and yellow for F126T substitutions. Unshaded isolates have none of these mutations.

**Antifungal Susceptibility Data for 54 *Candida auris* Isolates**

| Antifungal | MIC Range, µg/mL | $MIC_{50}$, µg/mL | $MIC_{90}$, µg/mL |
|---|---|---|---|
| Fluconazole | 4-256 | 128 | 256 |
| Voriconazole | 0.03-16 | 2 | 8 |
| Itraconazole | 0.125-2 | 0.5 | 1 |
| Posaconazole | 0.06-1 | 0.5 | 1 |
| Caspofungin | 0.03-16 | 0.25 | 1 |
| Anidulafungin | 0.125-16 | 0.5 | 1 |
| Micafungin | 0.06-4 | 0.25 | 2 |
| Flucytosine | 0.125-128 | 0.125 | 0.5 |
| Amphotericin B | 0.38-4 | 1 | 2 |

Abbreviations: MIC, minimum inhibitory concentration, $MIC_{50}$ MIC for 50% of isolates; $MIC_{90}$ MIC for 90% of isolates.

- L'étude du gène ERG11 des isolats résistants aux azolés montre que **les mutations associées à la résistance** sont différentes selon l'origine géographique des isolats → hypothèse de **l'émergence de clones différents à travers le monde**
(Lockhart *et al*., Clin Infect Dis 2017).

# L

# Session « Improvements in the molecular diagnosis of invasive aspergillosis »

# 1

## Diagnostic d'aspergillose invasive

- **Groupe EAPCRI** → propose d'ajouter la **PCR *Aspergillus* aux critères EORTC/MSG** lors de leur prochaine révision. Des essais cliniques en cours viendront apporter les données nécessaires à cela.
- Lors de l'implémentation d'une PCR *Aspergillus* → sélectionner une **méthode détectant au niveau du genre** (*Aspergillus* spp.) plutôt que spécifique d'espèce afin d'éviter le risque de faux négatifs (Morton *et al*., Med Mycol. 2017).
- **Sur LBA**, selon la PCR utilisée, la **sensibilité = ~96%**, (> β-D-glucan ou au galactomannan).
- **La détection d'ADN aspergillaire circulant est précoce** (~15j avant le diagnostic clinique),
  - **plasma** → meilleure sensibilité
  - **sang total** → meilleure spécificité (White *et al*., J Clin Microbiol 2016).

**TABLE 4** Clinical performance of *Aspergillus* PCR when testing contemporaneously drawn plasma, serum, and whole-blood pellet samples from probable IA and NEF patients

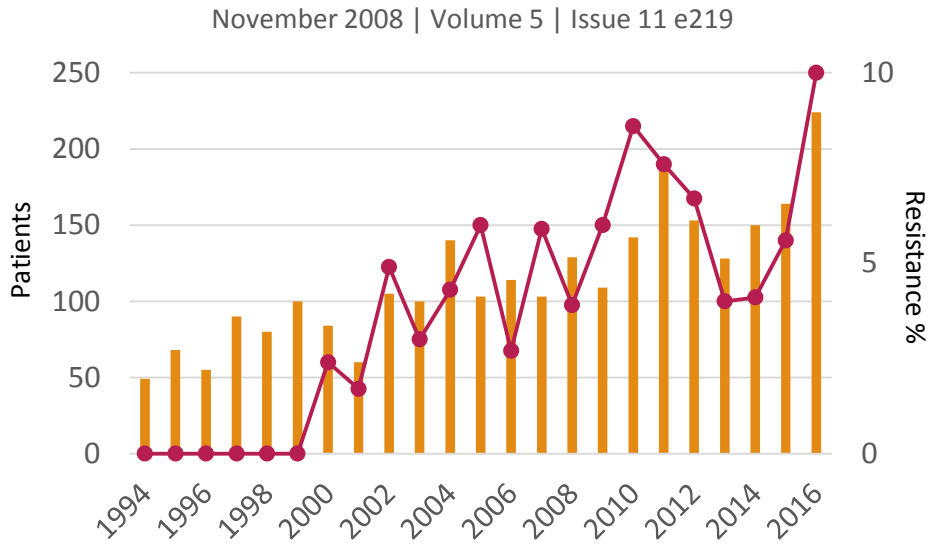
| | Value(s) [% (95% CI) or indicated ratio] for indicated sample type and positivity threshold (single or multiple positive PCRs)[b] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Serum | | Plasma | | Whole-blood pellet | |
| Parameter[a] | Single | Multiple | Single | Multiple | Single | Multiple |
| Sensitivity | 80.0 (36.9–97.5) | 50.0 (16.0–84.0) | **90.0** (45.6–99.7) | 50.0 (16.0–84.0) | 50.0 (16.0–84.0) | 20.0 (2.5–63.1) |
| Specificity | 70.8 (43.5–88.9) | 91.7 (65.3–99.0) | 58.3 (32.4–80.6) | **95.8** (70.5–99.9) | **95.8** (70.5–99.9) | **95.8** (70.5–99.9) |
| LR+ | 2.74 | 6.0 | 2.16 | **12.00** | **12.00** | 4.80 |
| LR− | 0.28 | 0.55 | **0.17** | 0.52 | 0.52 | 0.84 |
| DOR | 9.71 | 11.00 | 12.60 | **23.00** | **23.00** | 5.75 |

[a] LR+ and LR−, positive and negative likelihood ratios; DOR, diagnostic odds ratio.
[b] The multiple positivity threshold requires ≥2 positive PCRs. Patients included 10 cases of probable IA and 24 patients with no evidence of fungal disease (NEF). Values showing optimal performance are in boldface. CI, confidence interval.

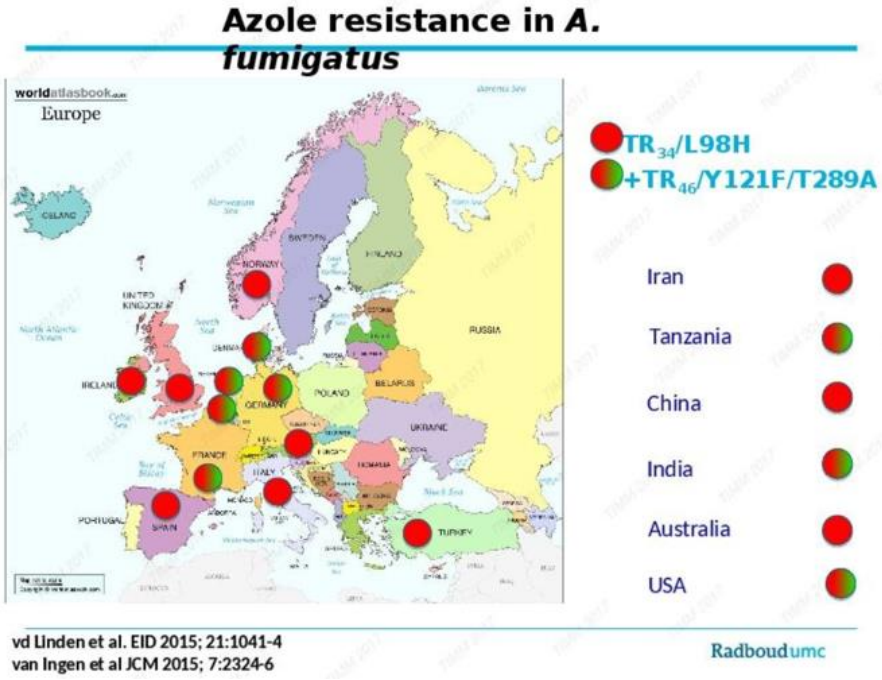
2

## Détection de souches résistants d'*Aspergillus* aux triazolés

- **Augmentation progressive** du nombre de souches d'*Aspergillus* section *fumigati* résistantes aux azolés, particulièrement aux Pays-Bas.




- Les **mécanismes moléculaires** responsables de ces résistances varient selon les pays.



- **Ces résistances sont associées à une forte mortalité.**

**Mortality in culture-positive TR azole R invasive aspergillosis**

| Country | Patient group | Resistance mechanism | Failure / mortality | Reference |
|---|---|---|---|---|
| Netherlands | Various | $TR_{34}$ | 7 of 8 (88%) | vd Linden *et al*. EID 2011;17:1846-54 |
| Netherlands | Various | $TR_{46}$ | 6 of 8 (75%) | vd Linden *et al*. CID 2013;57:513-20 |
| Netherlands | ICU | $TR_{34}$ and $TR_{46}$ | 10 of 10 (100%) | van Paassen *et al*. Euro Surveill. 2016;28;21(30) |
| Germany | HSCT | $TR_{34}$ | 7 of 8 (88%) | Steinmann *et al*. JAC 2015;70:1522-6 |

- **L'identification d'isolats résistants aux azolés peut être faite par PCR**. Différents outils existent, mais ceux-ci manquent de sensibilité lorsqu'ils sont utilisés directement sur un échantillon biologique plutôt que sur une souche. Lors de l'utilisation de ces outils sur des colonies → **tester plusieurs colonies**.

**Mortality in culture-positive TR azole R invasive aspergillosis**

| Country | Patient sample | Resistance mechanism | PCR system | Remarks | Positivity | Reference |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Netherlands | Tissue (FFPE) | $TR_{34}$ | In-house | use | 1 of 1 (case) | vd Linden *et al*. JCM 2010;48:1478-80 |
| UK | Sputum | Cyp51-SNPs | In-house | Nested-PCR with allele-specific molecular beacons | 32 Asp+ (1 ge) tested for Cyp51<br>18/32 Cyp51 R<br>Multiple SNPs | Denning *et al*. CID 2011;52:1123-9 |
| Netherlands | BAL | $TR_{34}$ / $TR_{46}$<br>TR34.L98H.T289A.Y121F | AsperGenius® | LoD species at <36 Ct | 16 Asp+ (<36 Ct):<br>14/16 Cyp51+<br>12 WT // 2 R at least 1/4 loci | Chong *et al*. JCM 2015;53;868-74 |
| UK | Serum | $TR_{34}$ / $TR_{46}$<br>TR34.L98H.T289A.Y121F | AsperGenius® | LoD of species and resistance assay was 10 and >75 genomes | 25 Asp+<br>12/25 Cyp 51+<br>5 WT / 7 R at least 1/4 loci | White *et al*. JCM 2015;53:2115-21 |
| Netherlands | BAL | $TR_{34}$ / $TR_{46}$<br>TR34.L98H.T289A.Y121F | AsperGenius® | LoD species at <38 Ct | 97 Asp+ (<38 Ct):<br>68/97 Cyp51+<br>57 WT // 11 R at least 1/4 loci | Chong *et al*. JAC 2016;71;3528-35 |
| Belgium | BAL | $TR_{34}$ / $TR_{46}$<br>TR34.L98H.T289A.Y121F | AsperGenius® | LoD species at <36 Ct | 20 Asp+ (<36 Ct: Ct 23-34)<br>20/20 Cyp51+<br>17 WT // 3 R at least 1/4 loci | Montesinos *et al*. JCM 2017;55;2356-66 |
| UK | Plasma | $TR_{34}$ / $TR_{46}$<br>TR34.L98H.T289A.Y121F | AsperGenius® | LoD of species and resistance assay was 10 and 50 genomes | 11 Asp+<br>2/11 Cyp 51+<br>2 WT | White *et al*. JCM 2017;55:2356-66 |
| France | Resp. + Serum | $TR_{34}$ / L98H | Mycogenic® | LoD of species and resistance assay was 1 and 6 genomes | Resp-55 Asp+ / serum 16 Asp+<br>0/71 Cyp51+<br>(not tested for WT Cyp51 gene – control?) | Dannaoui *et al*. JCM 2017; In press |

# Session « Nouveaux biomarqueurs »

Hubertus Haas, Prattes Juergen

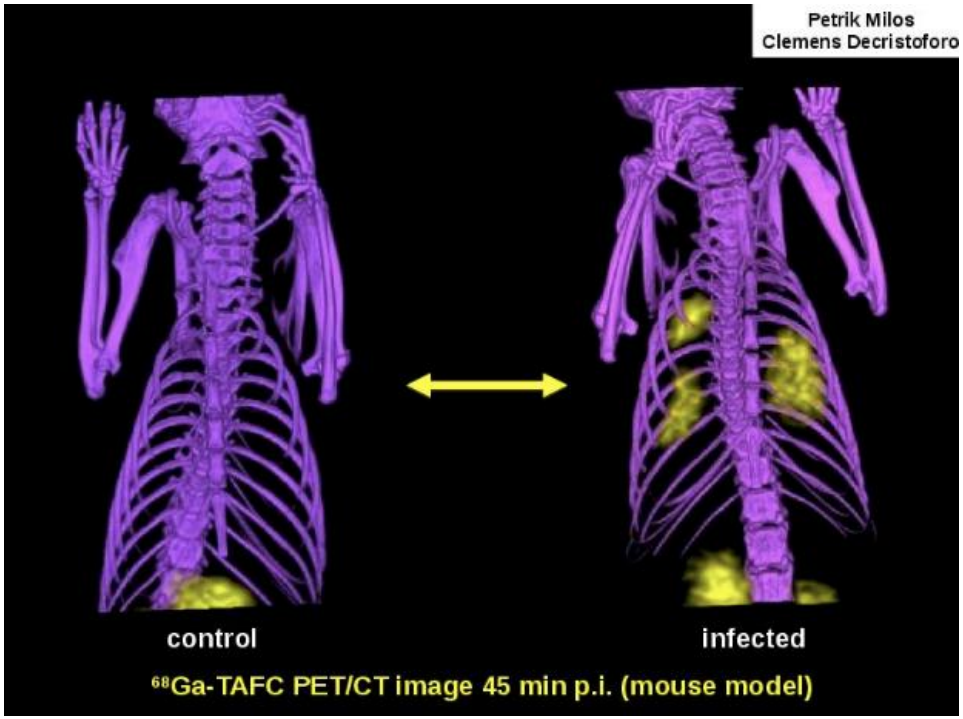
**Fer = co-facteur** essentiel à l'hôte comme au pathogène (*A. fumigatus*) mais toxique.

- Les sidérophores d'*A. fumigatus* capturent le fer ferrique avec une forte affinité depuis la transferrine de l'hôte. Le fer est ensuite absorbé *via* des transporteurs spécifiques.
- L'un des sidérophore décrits chez *A. fumigatus* est la Triacetylfusarinine C (TAFC).
- Quand une mutation existe sur le sidérophore, la virulence de la souche est diminuée (Gsaller F *et al*. Metallomics. 2012).

→ différentes voies de recherche sur la maitrise des infections fongiques ont émergé :

- Recherche d'un antifongique qui serait actif par **inhibition des sidérophores**.
- Utilisation des sidérophores pour **vectoriser les antifongiques** (sidérophores présents chez toutes les espèces fongiques mais pas chez les eucaryotes supérieurs)
- Utilisation des sidérophores pour le **diagnostic des infections fongiques**

Le **Gallium-68 ($^{68}$Ga)** est capable de se lier au TAFC à la place du fer, ce qui a permis son utilisation comme **marqueur pour PET scan dans l'exploration de l'aspergillose pulmonaire invasive** (modèle murin) par imagerie ciblée *in vivo*, de par son accumulation dans les cellules fongiques.



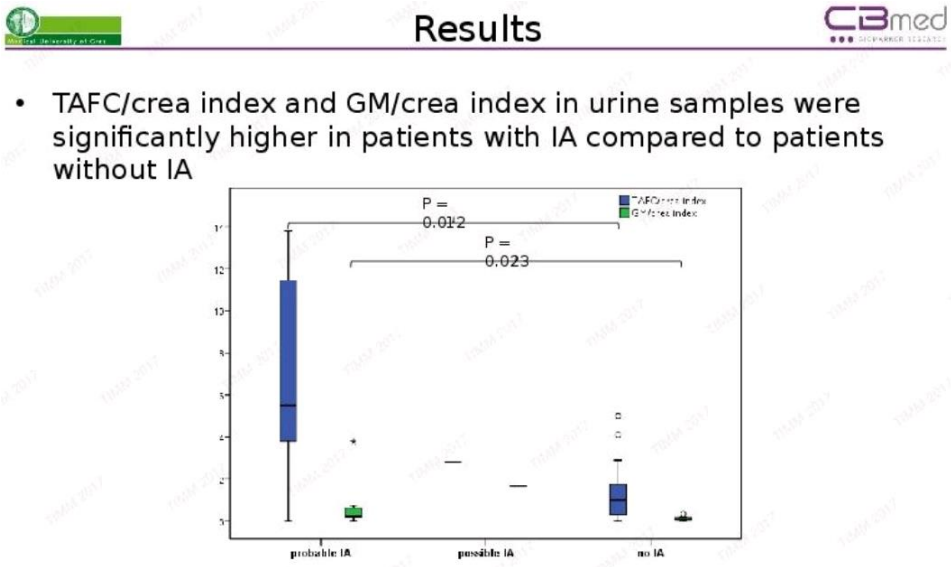
**Intérêt du TAFC (triacetylfusarinine C) comme biomarqueur d'aspergillose dans le sang** (Carroll *et al*., PLoS One 2016) **et le LBA où il serait intéressant de le coupler au dosage de GM** (Orasch *et al*., J Infect. 2017).

- TAFC → **très rapidement éliminé dans les urines** (marqueur urinaire d'aspergillose, non-invasif ?).
  - Etude prospective a comparée les résultats de cette méthode avec ceux du dosage du GM urinaire chez des patients d'hématologie présentant ou non une AI entre 2012 et 2015 deux fois par semaine → les ratios TAFC/créatinine et GM/créatinine étaient ensuite calculés et le seuil de positivité était respectivement considéré comme ≥ 3 et ≥ 0.25.
  - Parmi les 24 patients étudiés 7 avaient une AI probable, 1 une AI possible et 16 étaient indemne d'AI.
  - Les deux index étaient **significativement supérieurs chez les patients présentant une AI** comparativement aux patients sans AI.

**TAFC urinaire → bon biomarqueur de l'AI potentiel (car non-invasif)**

<u>Mais</u>

- effectif de l'étude très faible.
- définir le cut-off clinique,
- définir l'influence potentielle d'un traitement antifongique
- définir les performances de ce test chez les patients autres que ceux d'hématologie.



# Session « New antifungal drugs in the pipeline »

‡

| | Mécanisme d'action | Mode d'administration | Spectre *in vitro* |
|---|---|---|---|
| **APX001 (Amplyx)** | Inhibiteur de la Gwt1 (inhibition de la synthèse des mannoprotéines) | Per os | *Candida* spp.<br>*Aspergillus* spp.<br>*Scedosporium* spp.<br>*Fusarium* spp.<br>*Cryptococcus neoformans*<br>Mucorales |
| **CD101 (Cidara)** | Inhibiteur de glucane synthase | IV/SC (1 dose/semaine) | *Candida* spp.<br>*Aspergillus* spp.<br>*Pneumocystis jirovecii* |
| **F901318 (F2G)** | Inhibiteur de DHODH | IV<br>Per os | *Aspergillus* spp.<br>*Scedosporium*<br>Dimorphiques<br>*Fusarium* (variable) |
| **AmB Cochleate (Matinas)** | Liaison à l'ergostérol et formation de pores dans la membrane cellulaire | Per os | *Candida* sp.<br>*Aspergillus* sp.<br>*Cryptococcus neoformans* |
| **SCY-078 (Scynexis)** | Inhibiteur de glucane synthase | Per os<br>IV | *Candida* sp.<br>*Aspergillus* sp.<br>*P. Jirovecii* |
| **VT-1161 (Viamet)** | Inhibiteur de CYP51 | Per os | *Candida* sp.<br>Dimorphiques |
| **VT-1598 (Viamet)** | Inhibiteur de CYP51 | Per os | *Candida* sp.<br>*Cryptococcus neoformans*<br>*Aspergillus* sp.<br>Dimorphiques |
| **VL-2397 (Vical)** | Apparenté aux sidérophores | SC | *Candida* sp.<br>*Aspergillus* sp.<br>*Cryptococcus neoformans*<br>*Trichosporon asahii* |

# L

# Sélection de 2 communications libres

# 1

## Immune parameters of pulmonary infection with the mucormycete species *Lichtheimia corymbifera* and *Rhizopus arrhizus*

(Cornelia Speth)

**Modèle animal (souris) pour comparer la virulence de *Lichtheimia corymbifera* et *Rhizopus arrhizus*.**

Deux populations étudiées : souris immunodéprimées [traitement par cyclophosphamide ou cortisone] et souris diabétiques [→ infections réalisées par voie intra-nasale].

Résultats :

- *L. corymbifera*
  - → **plus forte mortalité** chez les souris immunodéprimées (que ce soit dans le groupe cyclophosphamide ou cortisone) que *R. arrhizus*,
  - → **vitesse de croissance** *in vitro* de *L. corymbifera* est supérieure à celle de *R. arrhizus*.

  *[Les spores de L. corymbifera étant plus petites les auteurs suggèrent que celles-ci soient capables de descendre plus bas dans l'arbre pulmonaire.]*

- *R. arrhizus*
  - → chez les souris diabétiques, seul *R. arrhizus* entraine une mortalité.

- Observation d'une **augmentation des taux plaquettaires** qui semblent jouer un rôle important dans la réponse immunitaire face à l'infection par une mucorale.

- Ces résultats démontrent que les **mécanismes physiopathologiques** associés aux mucormycoses diffèrent selon les facteurs d'hôtes.

# 2

## Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza pneumonia in the ICU: a multicentre observational case-control study

(Alexander Schauwvlieghe)

- Les cas **d'aspergilloses invasives (IA) associés à une grippe sévère** sont de plus en plus fréquemment décrits et sont associés à une **mortalité pouvant atteindre 61%** (Van De Veerdonk *et al*., Am J Respir Crit Care Med. 2017).
- Etude observationnelle multicentrique évaluant la **dépendance entre l'infection par la grippe et l'aspergillose invasive**.

**Critères d'inclusion et de diagnostic**

### A multicenter observational case-control study

Erasmus MC

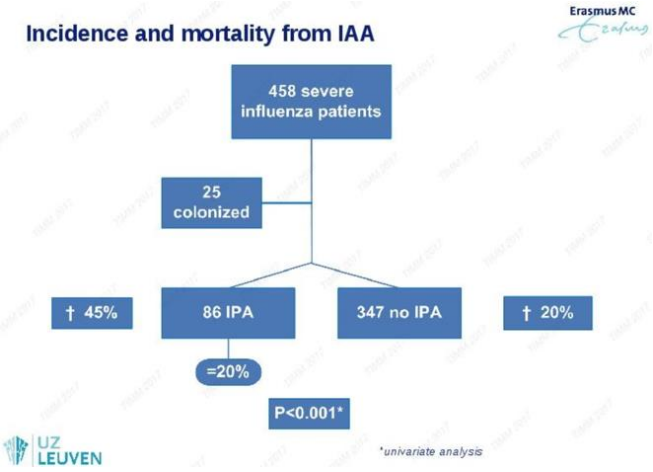
- Severe influenza patients admitted to 7 ICUs
- Seasons 2009-2016

**IPA case = Mycological evidence + clinical factor**

- Mycological evidence: *one of the following*
  - ✓Histopathology with pos culture from tissue
  - ✓BAL galactomannan OD ≥ 1
  - ✓Serum galactomannan OD ≥ 0.5
  - ✓BAL culture pos for *Aspergillus* species
- Exclusion: Isolated positive sputum culture for *Aspergillus* species

# Résultats/conclusion :

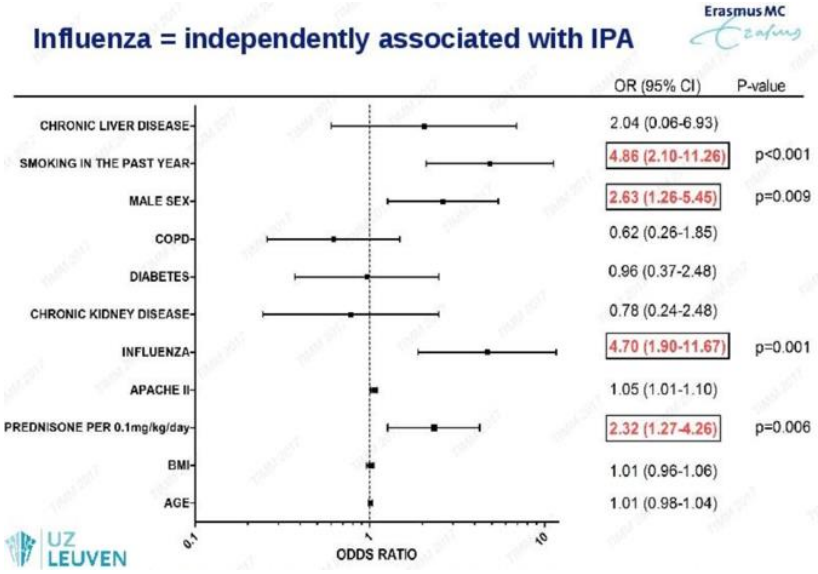
- **86 cas d'AI** parmi 458 patients présentant une grippe sévère avec une **mortalité de 45%**




- La classification de ces aspergilloses selon les critères EORTC/MSG ne semble pas adaptée

| EORTC classification of 86 IPA cases | |
|---|---|
| Proven n (%) | 16 (19) |
| Probable n (%) | 20 (24) |
| Not classifiable n (%) | 50 (58) |

- **Facteurs de risques** d'AI chez les individus de réanimation présentant une grippe sévère : tabagisme, corticoïdes, score APACHE II, facteurs d'hôte EORTC
- En réanimation, **34%** des patients remplissant les critères EORTC et présentant une grippe sévère font une AI.
- **La grippe est associée de façon indépendante à l'AI**



# MERCI POUR VOTRE ATTENTION