A close-up photograph of a forest floor. The ground is covered in vibrant green moss and small plants. A large, light-brown mushroom with a distinct ring is in the foreground. In the background, a person wearing a blue jacket is partially visible, standing among trees. The scene is lit with natural sunlight, creating soft shadows.

«An unfortunate succession of unlikely events»

«Cas cliniques complexes»

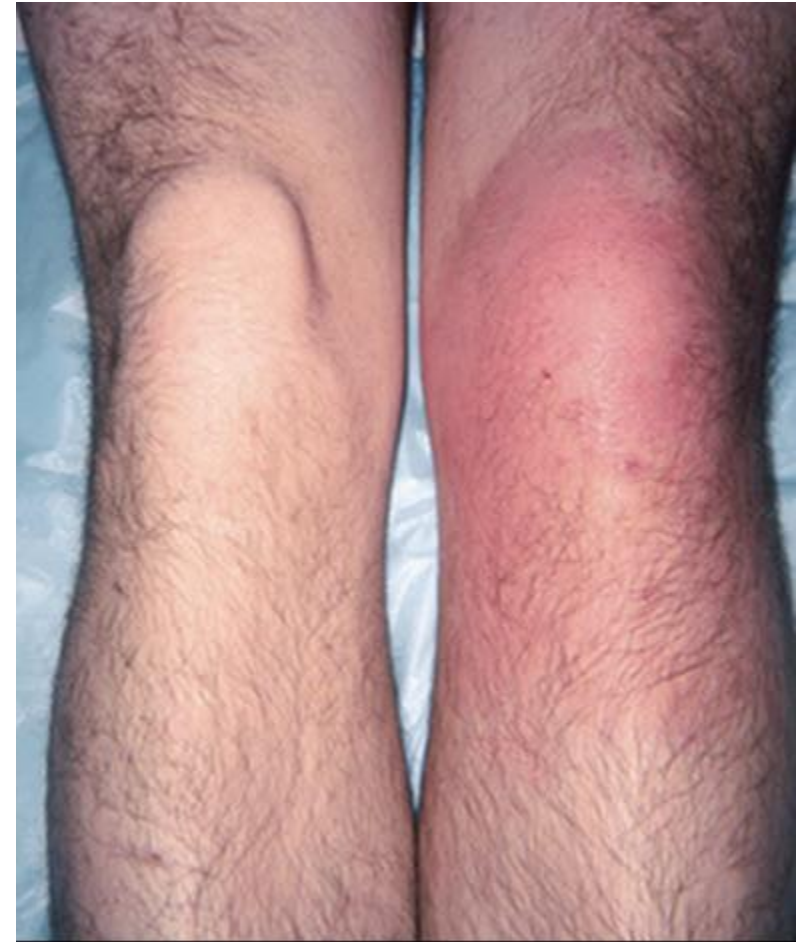
14^e Journée scientifique du CRIOGO

Dr Sébastien Vingerhoets
Service des maladies infectieuses
CHU - Poitiers

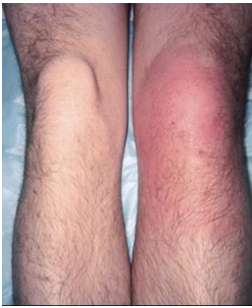
Monsieur G.C – 72a

- ATCD : Carcinome ORL traité en 2012 par radio-chimiothérapie (considéré guérit), Radionécrose mandibulaire traitée par lambeau libre en 2023, Troubles de la déglutition secondaire avec alimentation par GPE depuis 2020.
- 03/2024 : Admission en réanimation pour choc septique sur bactériémie et pneumonie communautaire à *S. pneumoniae*.
- Long séjour aux soins intensifs marqué par plusieurs complications (IRA AKIN 3 dialysée, PAVM, Candidémie sur infection de KT, Réactivation herpétique, Bactériémie à SAMS sur infection de KT de dialyse).
- Début mai 2025 alors que le patient s'améliore : Mono-arthrite du genou gauche.

- Ponction articulaire 07/05/24 :
 - Liquide : Turbide, non franchement purulent.
 - Cyto : 18'800 cell/mm³, 89% PMN
 - Examen direct négatif, pas de cristaux.
 - Cultures : Filamenteux nombreuses colonies



Question 1 :



- Face à un patient hospitalisé depuis 2 mois en réanimation médicale avec multiples complications mais sans immunodépression connue et face à une mono-arthrite dont la ponction revient moyennement inflammatoire, sans pathogène évident, sans cristaux mais avec quelques colonies de champignons filamenteux en culture vous :
- A) Considérez qu'il s'agit d'une contamination environnementale du prélèvement. Pas de traitement antifongique mais colchicine car une arthrite microcristalline reste le diagnostic le plus probable.
- B) N'introduisez pas de traitement mais attendez l'identification (quels germes traiterez vous alors?)
- C) Introduisez d'emblée un traitement probabiliste de Fluconazole
- D) Introduisez d'emblée un traitement probabiliste de Voriconazole
- E) Introduisez d'emblée un traitement probabiliste d'Amphotéricine B liposomale

En pratique

- Contamination retenue par l'équipe de réanimation médicale, pas de traitement introduit, surveillance clinique. A 7 jours, reconstitution de l'épanchement et progression de l'inflammation locale. Nouvelle ponction le 14/05/2024 : superposable à la première (Toujours champignons filamenteux).
- Identification sur premier Prélèvement : *Scedosporium boydii*. Antifongogramme en cours.

Question 2 :

- Face à une mono-arthrite septique sur genou natif gauche à *S. boydii* apparue ex-nihilo après 2 mois d'hospitalisation en réanimation sans aucune intervention au niveau du genou vous recommandez :
- A) Amphotéricine B liposomale, Hémocultures fongiques et débridement chirurgical si récurrence sous traitement
- B) Voriconazole, Hémocultures fongiques et débridement chirurgical si récurrence sous traitement
- C) Voriconazole, Hémocultures fongiques, Débridement chirurgical d'emblée
- D) Amphotéricine B liposomale, Hémocultures fongiques, Débridement chirurgical d'emblée.
- E) Voriconazole + Amphotéricine B, Hémocultures fongiques, CT TAP, IRM cérébrale et débridement chirurgical d'emblée.

Antagonistic Interactions between Azoles and Amphotericin B with Yeasts Depend on Azole Lipophilia for Special Test Conditions In Vitro

M. SCHEVEN^{1*} AND F. SCHWEGLER²

Laborpraxis Dr. Reinhöfer, D-07973 Greiz,¹ and Abteilung Medizin, Pfizer GmbH, D-76139 Karlsruhe,² Germany

Received 1 July 1994/Returned for modification 14 February 1995/Accepted 20 May 1995

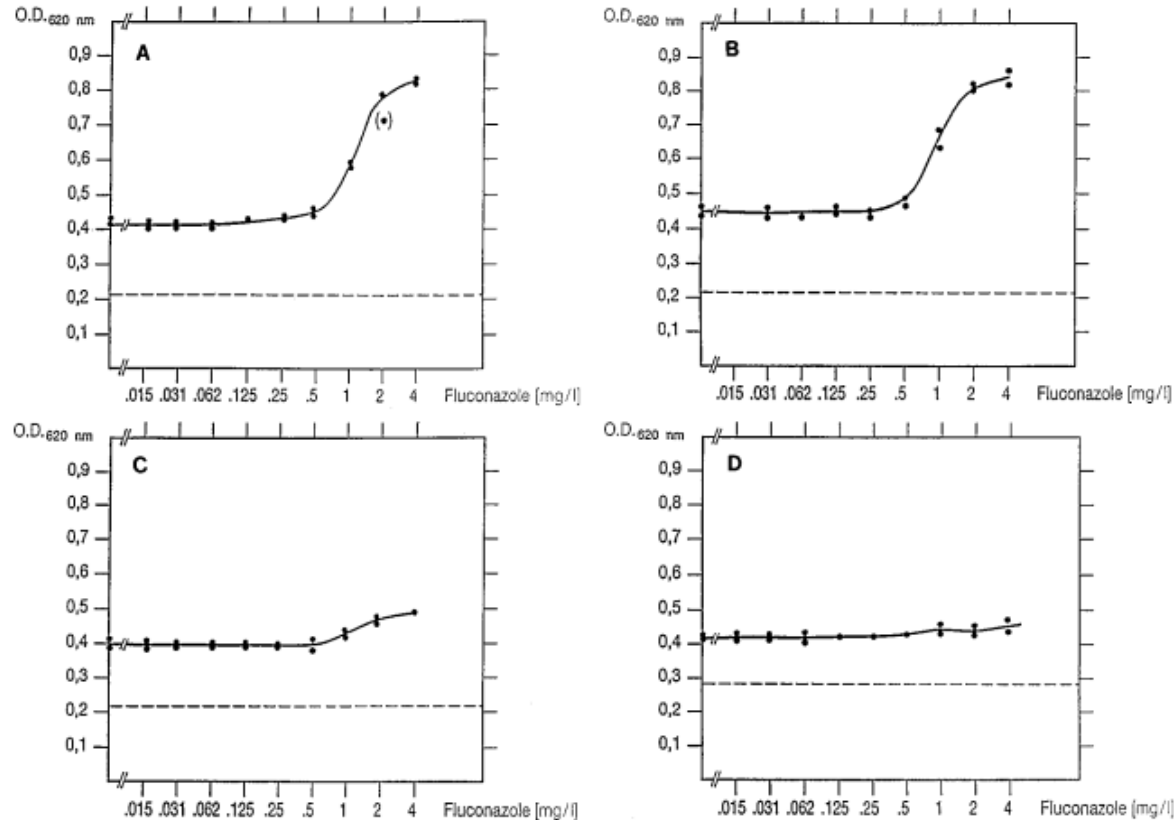


FIG. 2. Results of four main tests of FCZ-Amb coincubation (*C. albicans* Leuschke). Each test was performed with a different concentration of AMB: 42 ng/ml (A), 63 ng/ml (B), 85 ng/ml (C), and 250 ng/ml (D). With 250 ng of AMB per ml, no antagonism was seen. OD₆₂₀, optical density at 620 nm.

Reinhöfer and al. AAC, 1995

Hyalohyphomycosis : Scedosporium - Fusarium
Phaeohyphomycosis : Lomentospora - Alternaria

TABLE 7 Demographic and clinical characteristics and an anatomical distribution of cases of osteoarticular infections caused by hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis*

Parameter	Value for group		P value
	Hyalohyphomycosis (n = 80)	Phaeohyphomycosis (n = 57)	
No. of patients administered antifungal agent (%)			
Total	72	53	
Amphotericin B	29 (40.2)	19 (35.8)	0.615
Voriconazole	20 (27.7)	15 (28.3)	0.949
Other azoles	11 (15.3)	4 (7.4)	0.189
Others	12 (16.66)	15 (28.3)	0.118
Drug in association	16 (20.8)	22 (39.3)	0.020
Switch therapy	19 (26)	13 (23.6)	0.814

The most commonly used antifungal agents for the treatment of osteoarticular infections are amphotericin B (n = 19 [35.8%]) and voriconazole (n = 15 [28.3%]), alone and in combination (Table 7). Both amphotericin B and voriconazole are available in

Gamaletsou MN, Rammaert B Osteoarticular Mycoses. Clin Microbiol Rev. 2022

Associations : Pas d'impact observé sur le pronostique en pratique (ni bon ni mauvais)

Scedosporium apiospermum complex

(*S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. dehoogi*, ...)

Saprophyte du sol, présent dans l'eau (contaminée par les activités humaines)

Culture : aspect cotonneux ou laineux, colonies blanchâtres à grises devenant noires

Examen direct : filaments septés, ramifiés, hyalins +/- chlamydospores rondes

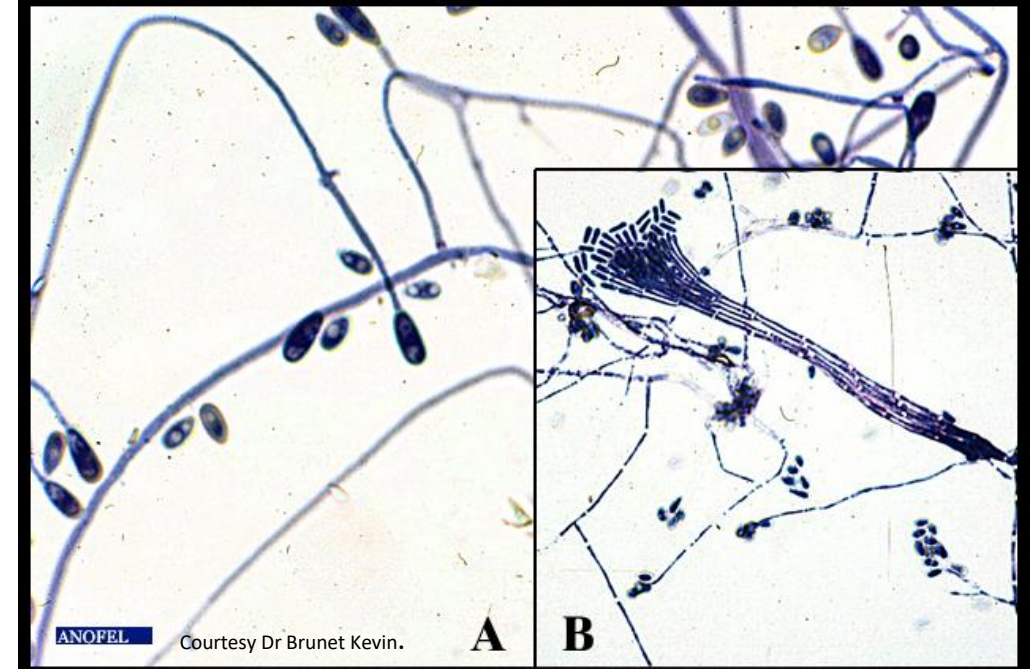


Lomentospora prolificans



ANOPEL

Courtesy Dr Brunet Kevin.

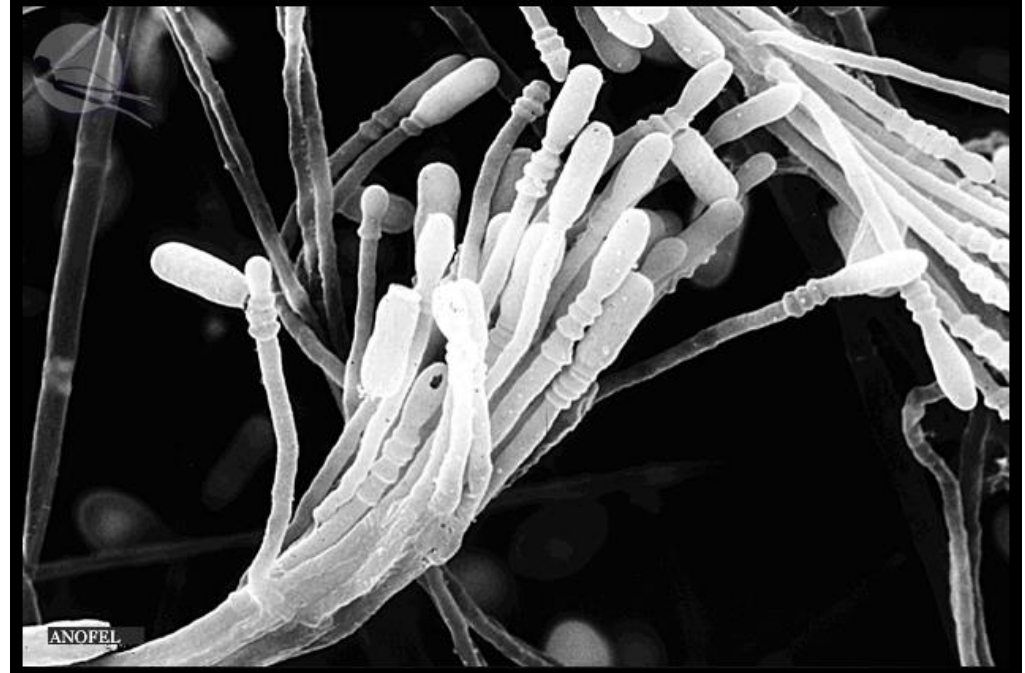
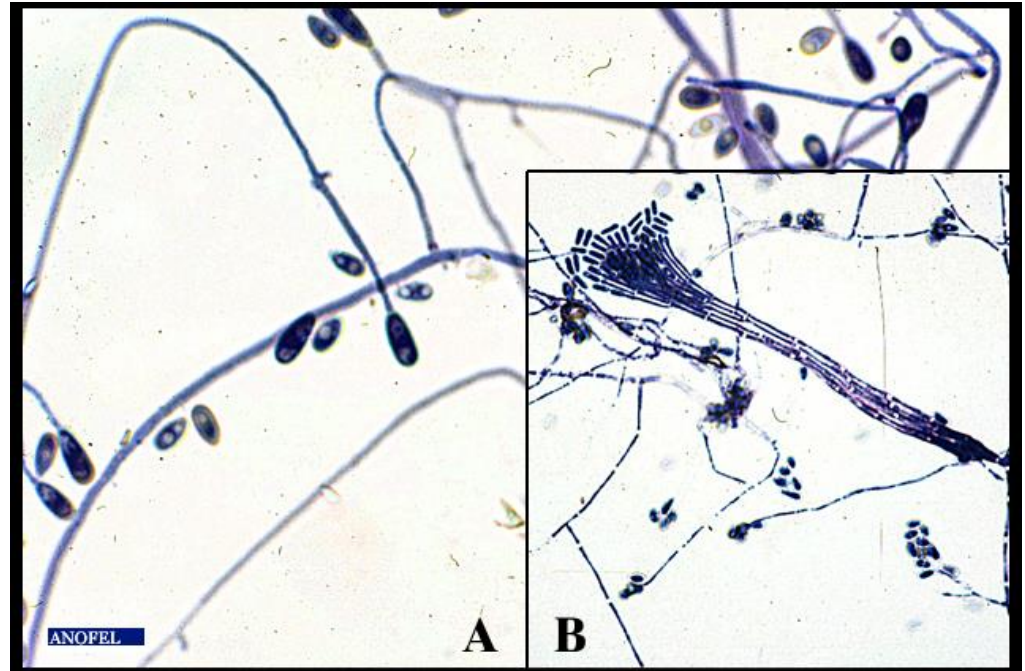
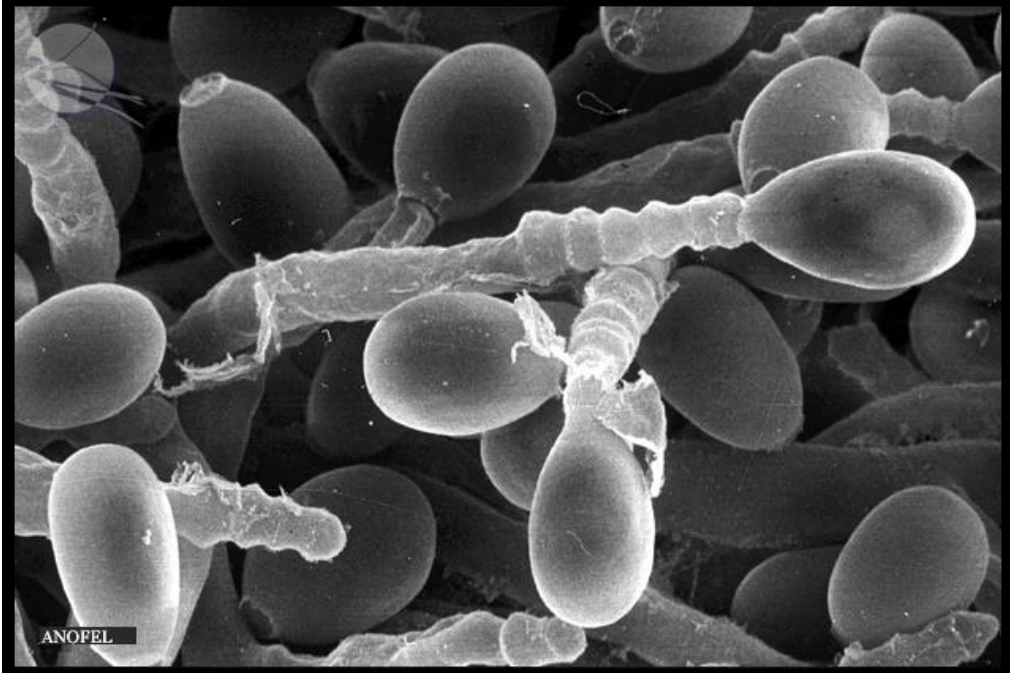


ANOPEL

Courtesy Dr Brunet Kevin.

A

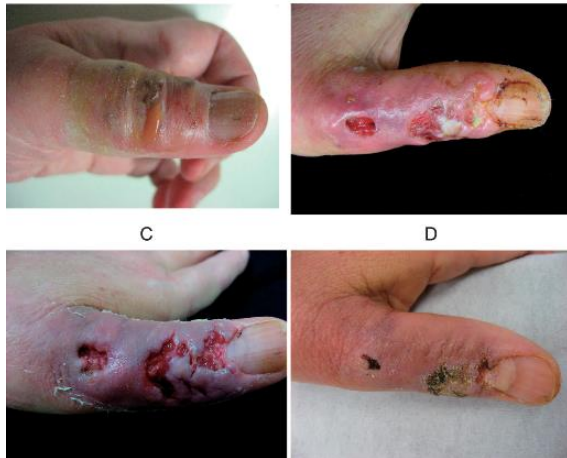
B



Scedosporium Apiospermum : 2 entités cliniques

- **Forme localisée**

- Patient immuno-compétent
- Inoculation directe trans-épithéliale / **noyades** :
 - Mycétomes
 - Kératites
 - Infections ostéo-articulaires
 - **pneumonies**
- Classiquement post-traumatique



- **Forme disséminée (2+ sites non contigus et/ou fongémie)**

- Patient immuno-compromis
- Inoculation directe / inhalation de spores :
 - Atteinte pulmonaires
 - Atteintes cérébrales
 - Fongémies / disséminées
- Fréquemment sans traumatisme

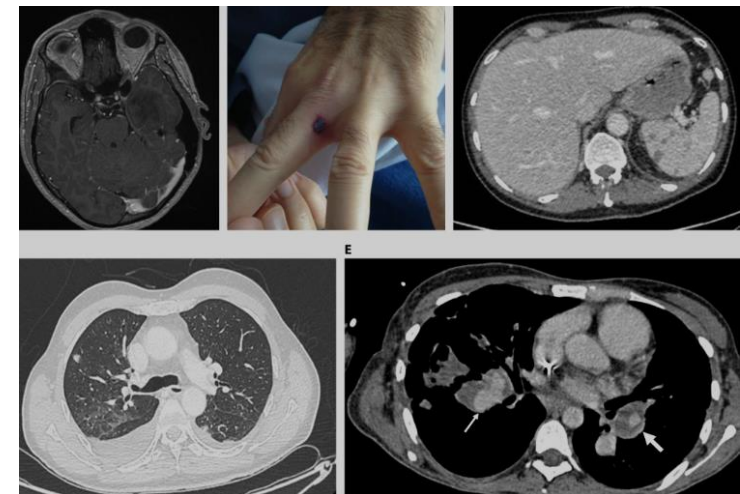


TABLE 1. Overview of possible *in vitro* antifungal susceptibility patterns for selected hyalohyphomycetes

Pathogen	AMB	Flucytosine	Echinocandins	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
<i>Fusarium solani</i>	I-R	R	R	R	R	S-I-R	S-I-R
<i>Scedosporium apiospermum</i>	I-R	R	S ?	I-R	S-R	S	S
<i>Scedosporium boydii</i>	I-R	R	S ?	I-R	S-R	S	S
<i>Scedosporium aurantiacum</i>	R	NT	R	NT	R	S	S-R
<i>Scedosporium prolificans</i>	R	R	S-I-R	R	R	R	R
<i>Paecilomyces</i> species	S	I	R	R	S	I-S	S
<i>Purpureocillium liliacinum</i>	R	R	R	R	S	S	S
<i>Acremonium</i> species	S-R	R	R	R	S-R	S-R	S-R
<i>Scopulariopsis</i> species	I-R	R	NT	R	R	R	I-R

The classifications here (S, I, R) only indicate a gross guide, deviations may occur. Susceptibility testing gives an overview of drug activity and therefore may support choice of antifungals.

Combinations of MIC data are not shown.

Data are collected from references [47–51,125,155–157,162,181–185].

AMB, amphotericin B and its lipid formulations; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; NT, not tested.

©2014 The Authors

Clinical Microbiology and Infection ©2014 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, *CMI*, 20 (Suppl. 3), 27–46

- Amphotericine B : non
- Echinocandine : En principe non, parfois en association (anecdotique, pas retrouvé dans la majeure partie des revues sur le sujet, apparemment mauvais corrélation clinique).
- Traitement de choix : voriconazole +/- terbinafine.
- Isavuconazole / Posaconazole : Parfois mais CMI plus hautes et plus d'échecs rapportés.
- Chirurgie si possible.

TABLE 8. Summary of recommendations for treatment of *Scedosporium* spp. infections

Population	Intention	SoR	QoE	Comment	References
Immunocompromised patients	First-line treatment				
	Voriconazole	A	IIr,t	Therapeutic drug monitoring required Success in 66%	[6,87,96,224–228]
	Itraconazole	D	III	Only one case, failed	[229]
	Any combination	C	III	Unclear whether combination is more effective than either drug alone	[6,196,225,230–233]
Near drowning victims	Liposomal amphotericin B	C	III	Variable activity	[96,225]
	Amphotericin B deoxycholate	D	III	<i>S. apiospermum</i> may be resistant Excessive toxicity	[225]
	Posaconazole	C	III	Only case reports	[234]
	Voriconazole	A	II	Good penetration into central nervous system	[89,235–239]
Cystic fibrosis patients	Voriconazole	B	III	Therapeutic drug monitoring	[227,240,241]
	Any combination of antifungals	C	III	Case reports	[242,243]
Lung transplantation in cystic fibrosis patients	First-line therapy				
	Voriconazole	B	III	Therapeutic drug monitoring	[100,102,227,240,244–246]
	Salvage therapy				
	Voriconazole plus caspofungin	C	III		
Cerebral abscess	Caspofungin plus terbinafine	C	III		
	Posaconazole	C	III		
	Voriconazole	A	III	Surgery if possible Good central nervous system penetration	[236–238]
Haematopoietic stem cell transplantation	Any combination	C	III	Unclear	[247–249]
	Granulocyte transfusion combined with antifungals	C	III	Independent protective factor, lack of solid data	[130,250–252]
Neutropenic patients					
	Chronic granulomatous disease				
Osteomyelitis and/or soft tissue infections	Surgical debridement plus antifungals	A	III	Case reports only	[253–257]
	Immunocompromised patients				
	Surgical debridement	A	III	Surgical drainage and debridement of necrotic tissues is essential to the success of therapy	[96,258,259]

QoE, quality of evidence; SoR, strength of recommendation.

ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others

A. M. Tortorano^{1,*†}, M. Richardson^{2,3,*†,‡}, E. Roilides^{4,*†,‡}, A. van Diepeningen^{5,*}, M. Caira^{6,*}, P. Munoz^{7,*†}, E. Johnson^{8,*†},

TABLE 10. Indications for surgical removal of tissue infected with *Fusarium* and *Scedosporium* species

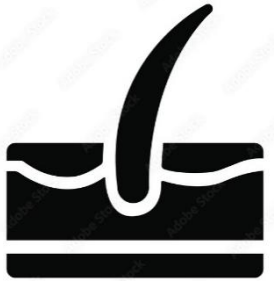
Surgical intervention	SoR	Qoe	References
Haemoptysis from a single cavitary lung lesion (always perform a computerized chest scan to search for other lesions)	A	III	[2,5,57–59]
Progressive cavitary lung lesion (always perform a computerized chest scan to search for other lesions)	A	III	[2,5,57–59]
Infiltration into the pericardium, great vessels, bone or thoracic soft tissue	A	III	[2,5,57–59]
Osteomyelitis, septic arthritis	A	IIr	[2,46,47,155–159,257,287]
Resection of infected/colonized tissue before commencing immunosuppressive agents to prevent dissemination in case of cytotoxic therapy	A	III	[2]

QoE, quality of evidence; SoR, strength of recommendation.

[96,99,100,114], see Table 8. Surgical resection remains the key to a successful outcome if the lesions are localized (All).

Scedosporium bilan d'extension

Def. mal disséminée : Atteinte de 2 sites non contigus et/ou Hémocultures +



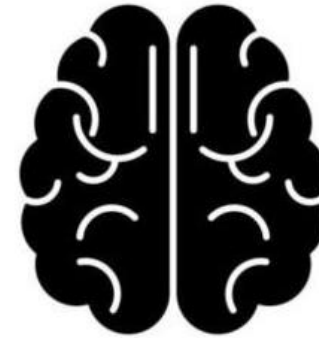
Clinique /
biopsie



CT / IRM /
Ponction



CT thoracique
/ LBA



IRM cérébrale
/ biopsie



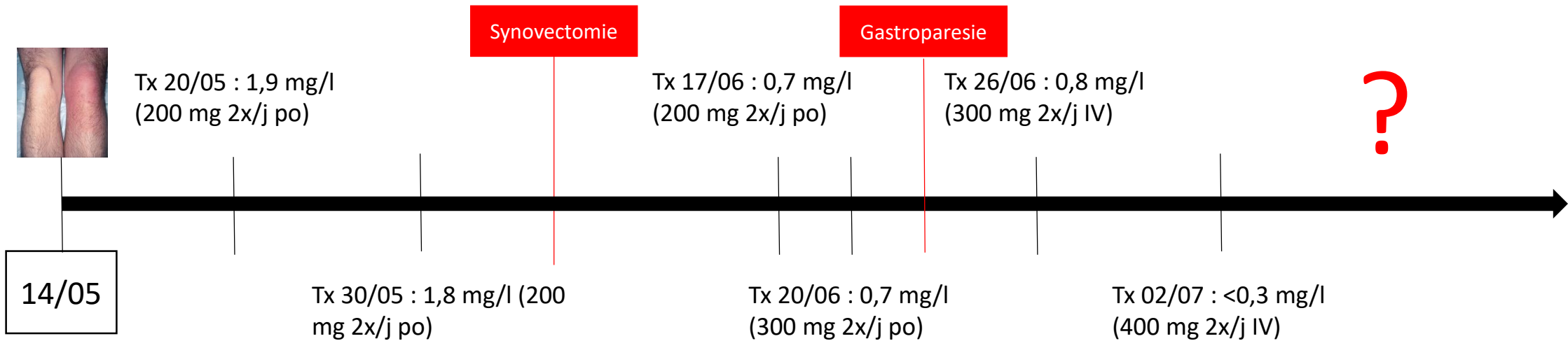
Hémocultures
, BDG (PCR?)

Probabilité de maladies disséminée

Frederic Lamoth, the 9th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-9), Performance of the beta-glucan test for the diagnosis of invasive fusariosis and scedosporiosis: a meta-analysis, *Medical Mycology*, Volume 61, Issue 7, July 2023, myad061



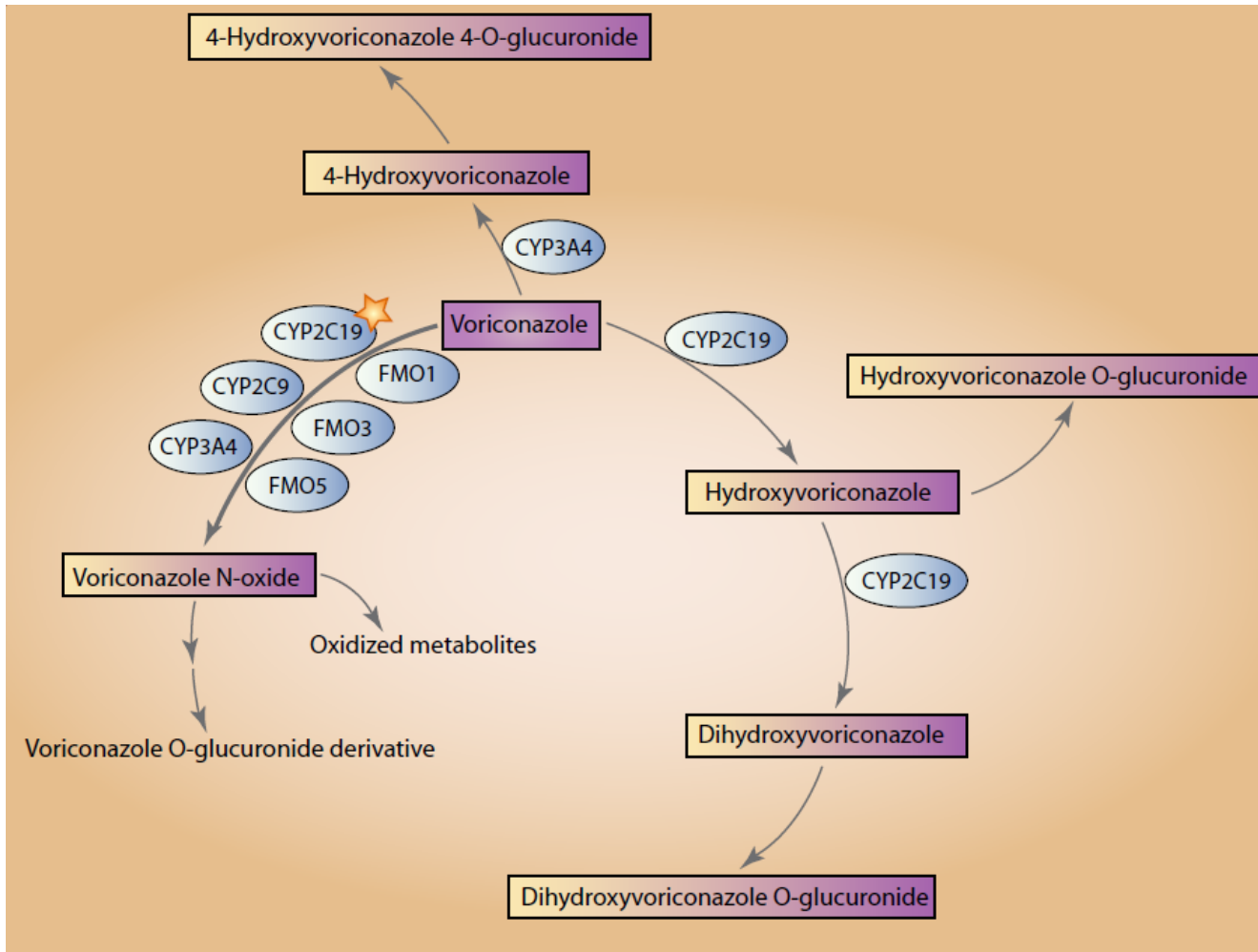
Evolution dans le temps des taux de voriconazole



Cible taux résiduel
Voriconazole : 3-5 mg/l

Que faire?

- A) Doser métabolites de dégradation du Voriconazole ?
- B) Avis pharmacologique pour révision systématique des interactions de traitement
Concentration infrathérapeutique en voriconazole en lien avec un métabolisme élevé. En effet le metabolic ratio déterminé par la mesure du métabolite principal voriconazole N-oxide, est élevé (MR= 3.75, MR médian plutôt proche de 1 habituellement). Envisager une augmentation de la posologie à 400 mg x2/j, voire 500 mg x2/j selon le contexte clinique + dosage de contrôle 48h après le changement de posologie.
- C) Demander médicamenteuse
Un génotypage des CYP 2C9 et 3A4 pourrait être réalisé, tube EDTA + consentement à transmettre.
tration des
ministration?
- D) Vérifier au laboratoire
analyse des prélèvements
ion et mise en
- E) Tout ça ouais!



Azole	Weak Inhibition	Moderate Inhibition	Strong Inhibition	Substrate
Itraconazole			CYP 3A4	CYP3A4
Fluconazole		CYP 2C9 CYP 3A4	CYP 2C19	
Voriconazole	CYP 2C9	CYP 2C19	CYP 3A4	CYP 3A4 CYP 2C19 CYP 2C9
Posaconazole			CYP 3A4	P-gp
Isavuconazole		CYP 3A4		CYP 3A4

CYP = Cytochrome P-450; P-gp = P-glycoprotein.

Koeck and al. Clinically Relevant Interactions with Anti-Infectives on Intensive Care Units. MDPI 2021

ANALYSE PHARMACOGENETIQUE

Génotypage du CYP2C19 (cytochrome P450 2C19)

Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (Décret N°2005-570)

Résultat:

 Présence hétérozygote de l'allèle CYP2C19*2 (NM_000769.4:c.681G>A,rs4244285)
 Présence hétérozygote de l'allèle CYP2C19*17 (NM_000769.4:c.-806C>T, rs12248560)

Conclusion:

 La présence combinée d'un allèle à fonction lente (*2) et d'un allèle à fonction rapide (*17) amène à un statut prédit de métaboliseur intermédiaire (activité partiellement réduite).

Table 4.

CPIC (2016). Assignment of CYP2C19 Phenotype based on Genotype.

Phenotype	Genotype	Examples of diplotypes
CYP2C19 ultrarapid metabolizer (approximately 2-5% of individuals) ^a	An individual with 2 increased function alleles	*17/*17
CYP2C19 rapid metabolizer (approximately 2-30% of individuals)	An individual with one normal function allele and one increased function allele	*1/*17
CYP2C19 normal metabolizer (approximately 35-50% of individuals)	An individual with 2 normal function alleles	*1/*1
CYP2C19 intermediate metabolizer (approximately 18-45% of individuals)	An individual with one normal function allele and one no function allele or one no function allele and one increased function allele	*1/*2 *1/*3 *2/*17 ^b
CYP2C19 poor metabolizer (approximately 2-15% of individuals)	An individual with 2 no function alleles	*2/*2 *2/*3 *3/*3

CYP2C19 Intermediate Metabolizers

Data are lacking for CYP2C19 intermediate metabolizers, therefore CPIC recommend following the standard dosing regimen, with therapeutic drug monitoring. The DPWG also recommends the standard dose with therapeutic drug monitoring (4, 5).

Dean L. Voriconazole Therapy and CYP2C19 Genotype. 2019 , Genetic medical summaries

Quelle décision thérapeutique ?

Tx Vori 02/07 : <0,3
mg/l (400 mg 2x/j IV)

Antifongogramme de Necker :
Germe sensible au
Voriconazole, Isavuconazole et
Posaconazole

Concentration infrathérapeutique en voriconazole en lien avec un métabolisme élevé. En effet le metabolic ratio déterminé par la mesure du métabolite principal voriconazole N-oxide, est élevé (MR= 3.75, MR médian plutôt proche de 1 habituellement). Envisager une augmentation de la posologie à 400 mg x2/j, voire 500 mg x2/j selon le contexte clinique + dosage de contrôle 48h après le changement de posologie. Un génotypage des CYP 2C9 et 3A4 pourrait être réalisé, tube EDTA + consentement à transmettre.

SERVICE DE PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE
Responsable : Professeur P. MARQUET Tél secrétariat : 05.55.05.61.40 @mail:laboratoirepharmacologie@chu-limoges.mssante.fr
Dr S.Couderc , Dr S.El Balkhi, Dr P. Griffeuille, Dr M. Labriffe , Dr C. Monchaud , Pr N. Picard, Pr F. Saint-Marcoux, Pr J.B. Woillard

ANALYSE PHARMACOGENETIQUE

Génotypage du CYP2C19 (cytochrome P450 2C19)

Ce résultat de génétique doit être communiqué et commenté à la personne concernée dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (Dossier N°2005-075)

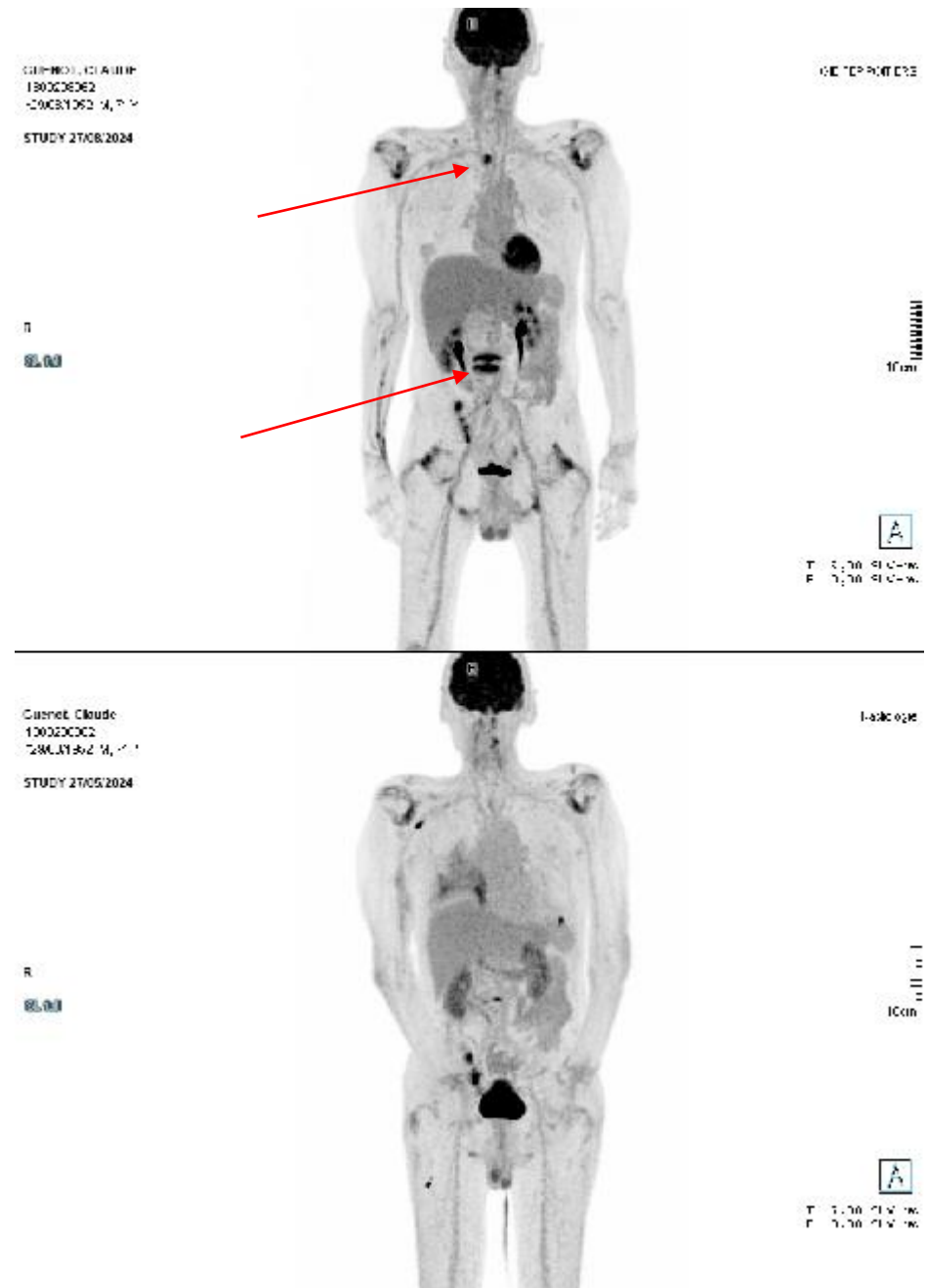
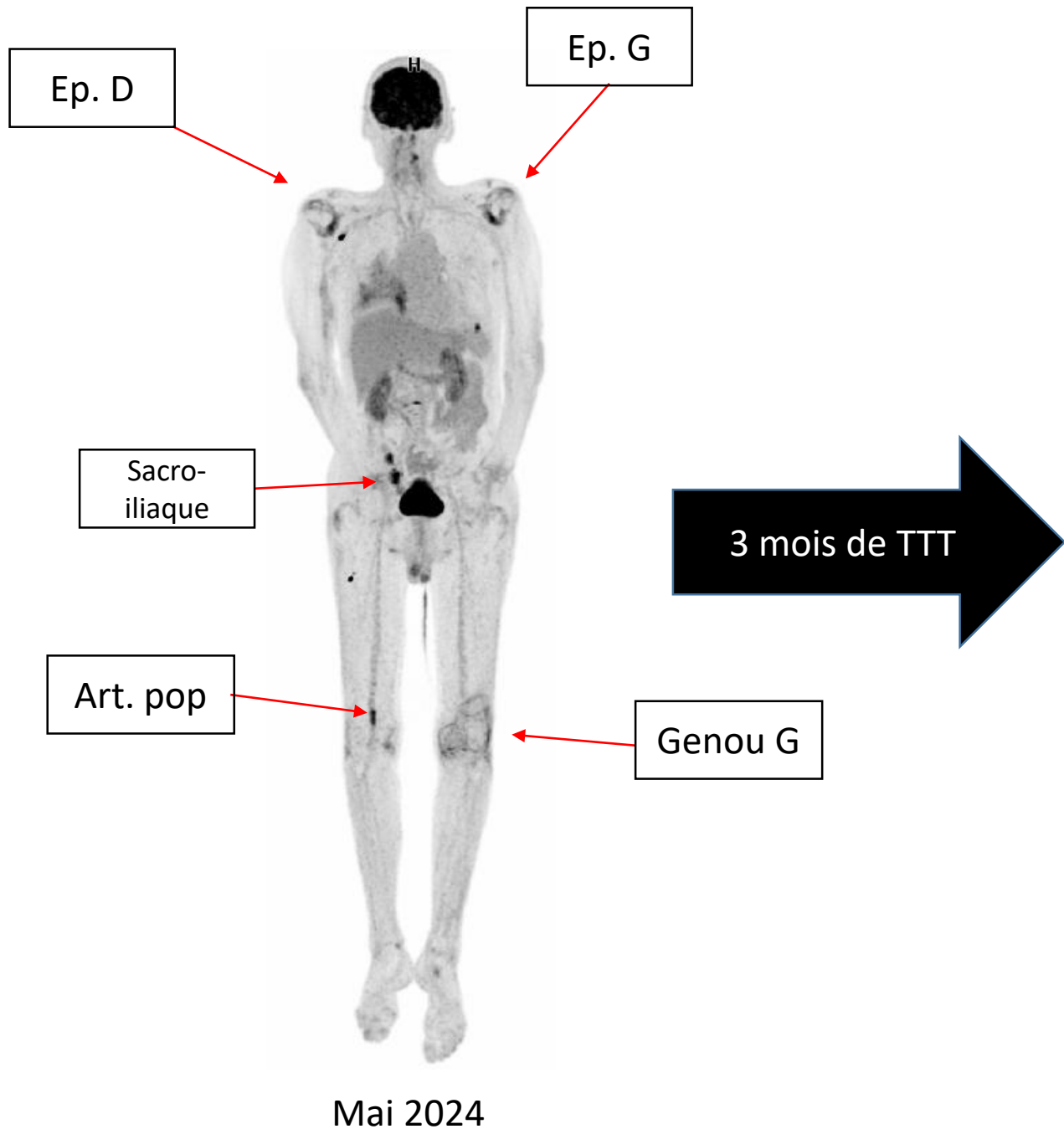
Résultat:

Présence hétérozygote de l'allèle CYP2C19*2 (NM_000769.4:c.681G>A;rs4244285)
Présence hétérozygote de l'allèle CYP2C19*17 (NM_000769.4:c.-806C>T; rs12248580)

Conclusion:

La présence combinée d'un allèle à fonction lente (*2) et d'un allèle à fonction rapide (*17) amène à un statut prédit de métaboliseur intermédiaire (activité partiellement réduite).

- A) Majoration Voriconazole jusqu'à obtenir cible thérapeutique
- ➔ • B) Switch à l'Isavuconazole ou au Posaconazole (métabolisme alternatif)
- C) Switch à l'Isavuconazole ou au Posaconazole MAIS ajout de la terbinafine pour synergie.
- D) C'est une excellente question pour Necker



08/2024



05/2024

Evolution :

- Breakthrough probable d'une infection disséminée à *S. boydii* après 3 mois de voriconazole puis d'isavuconazole.
- 06/09/2024 : Biopsie plateau L3/L4 en radiologie interventionnelle
- Résultat :

06/09/2024 16:15	2409_062065	1023 - Maladies Infectieuses H8C.	Collection fermée - Biopsie, Pot stérile sans conservateur, Suspicion spondylodiscite L3L4	X	Champignons filamenteux(transmis labo. de parasitologie) ((1 colonie en culture))
06/09/2024 16:15	2409_062061	1023 - Maladies Infectieuses H8C.	Biopsie (FIL)	X	Scedosporium sp (2 UFC) Culture :: * POSITIVE

Et maintenant ?



Face à une infection Ostéo-articulaire disséminée à *Scedosporium boydii* en échec de traitement sous isavuconazole (progression + nouvelles lésions au TEP-CT, culture positive sur biopsie), chez un patient avec hypermétabolisme clinique sur profil génétique intermédiaire (CYP2C19 hétérozygote 2*/17*) avec nouvelle lésion rapidement érosive du rachis lombaire vous proposez :

A) Voriconazole à dose majorée jusqu'à obtenir cible thérapeutique 2-5 mg/l

B) Association isavuconazole et Terbinafine.

C) Tentative avec le Posaconazole

D) Rendez-vous avec le patient, sa famille et les soins palliatifs pour discuter d'une probable impasse thérapeutique.

E) Autres idées?

On sait jamais,
sur un malentendu
ça peut marcher..

Novel anti-fungal therapy






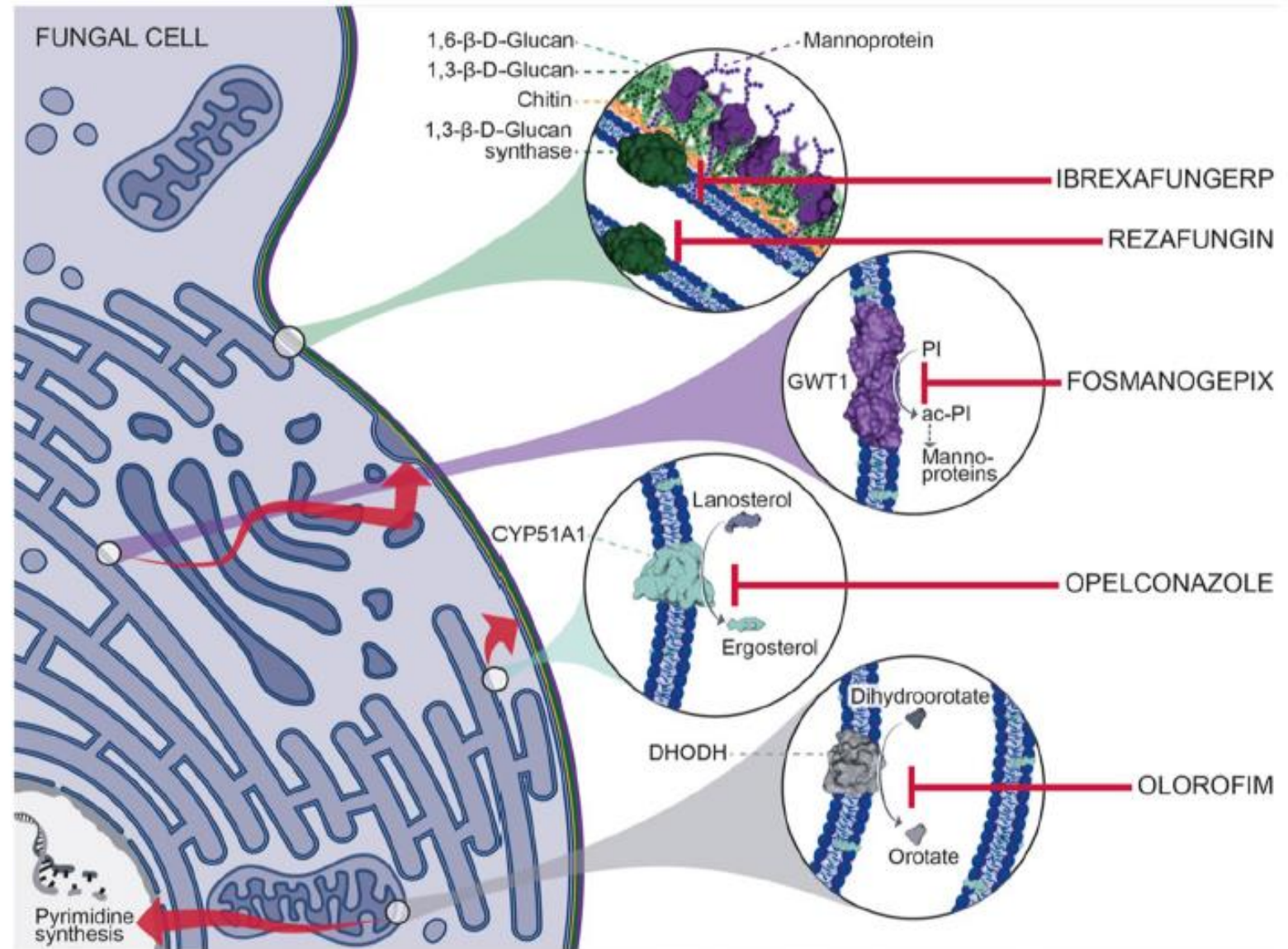
Antifungal agents	Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
Pathogens					
 <i>Aspergillus calidoustus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Azole-resistant A. fumigatus</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus flavus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus lentulus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus nidulans</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus niger</i>	Green	Green	Green	Red	Green
<i>Aspergillus terreus</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Aspergillus tubingensis</i>	Green	Green	Green	Green	Green
 <i>Cunninghamella</i>	Orange	Red	Red	Green	Green
<i>Lichtheimia</i>	Orange	Red	Red	Green	Green
<i>Mucor</i>	Orange	Red	Red	Green	Green
<i>Rhizopus</i>	Orange	Red	Red	Green	Green
 <i>Fusarium spp.</i>	Green	Red	Orange	Green	Green
 <i>Alternaria alternata</i>	Orange	Green	Red	Green	Green
<i>Cladosporium spp.</i>	Green	Green	Green	Green	Green
<i>Paecilomyces variotii</i>	Green	Orange	Green	Green	Green
<i>Purpureocillium lilacinum</i>	Green	Red	Orange	Green	Green
<i>Scopulariopsis spp.</i>	Green	Red	Green	Green	Green
<i>Rasamsonia spp.</i>	Green	Green	Green	Green	Green
 <i>Scedosporium spp.</i>	Green	Orange	Green	Green	Green
<i>Lomentospora prolificans</i>	Green	Orange	Green	Green	Green



Fig. 1 Mechanism of action of novel antifungal drugs discussed in this review. *DHODH* dihydroorotate dehydrogenase



Evolution actuelle

- TEP – CT à 3 mois d'Olorofim[®] : Aucune nouvelle lésion, régression de l'hypermétabolisme de l'ensemble des lésions connues.
- Cliniquement : N'a plus de douleurs, réadaptation à la marche en bonne voie
- Socialement : Sortie prévue de SSR janvier 2025, Déménagement à Tours (cherche un infectiologue sur place).
- Si on vous contacte pour ce patient :



Leçons apprises sur ce cas

- Infection ostéo-articulaires à *Scedosporium apiospermum* = rares infections, habituellement localisées sur inoculation traumatique chez patient immunocompétent.
- Germe naturellement résistant à la plupart des antifongiques classiques : Voriconazole = traitement de choix en première intention.
- En cas de taux infra-thérapeutique de voriconazole sans explication évidente, dosage possible du Voriconazole NO pour recherche d'hypermetabolisme. Si élevé possibilité de séquencer CYP 2C19 classiquement impliqué dans ces problématiques. Autres azolés non affecté par ces mutations.
- Si hémocultures + ou atteinte multi-site → atteinte disséminée (normalement propre des immunodéprimés)
- En cas d'atteinte disséminée : IRM CEREBRALE (tropisme ++ SNC, mortalité 75% si retard)
- En cas d'échec de traitement nouveaux antifongiques efficaces : Fosmanogepix (non disponible) et Olorofim (disponible par ATU)
- Bon pronostic si traitement efficace (mais long)

Merci pour votre attention

