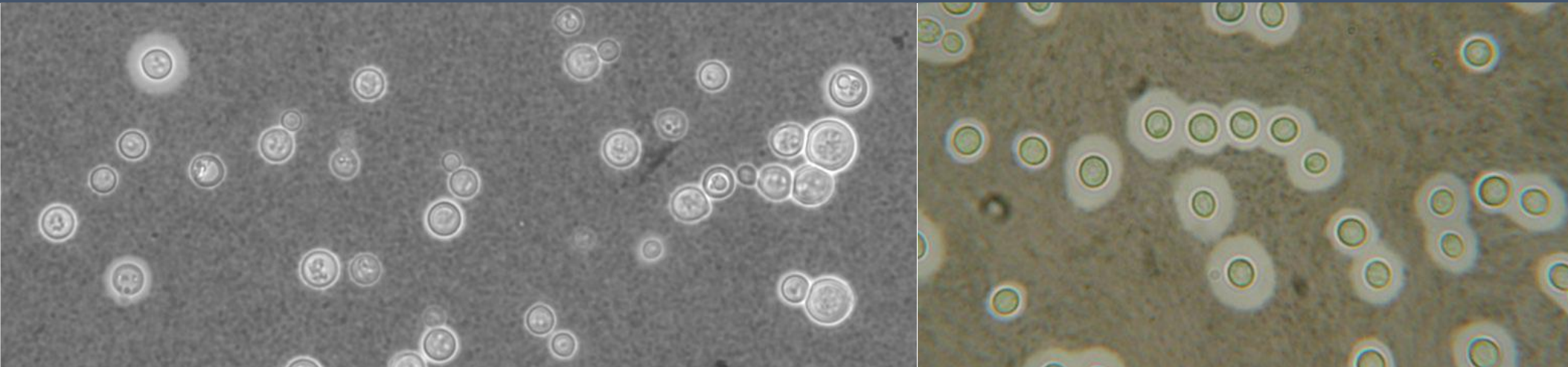


Cryptococccose



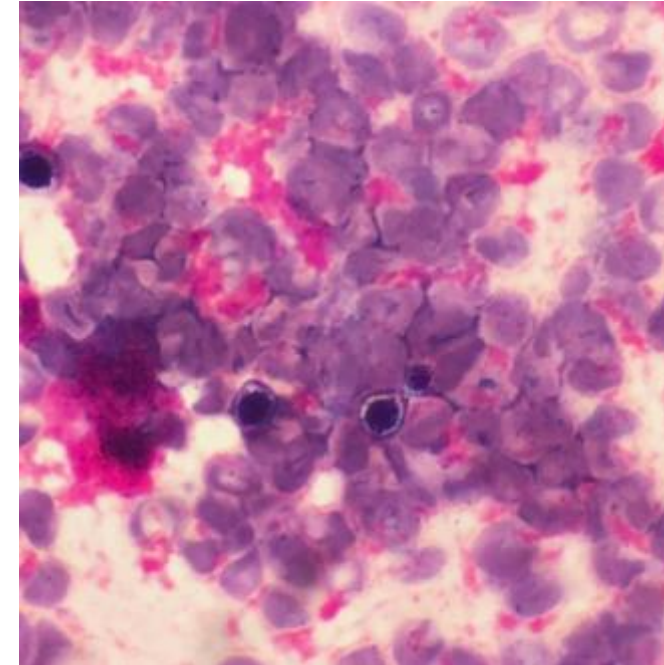
- Olivier Paccoud
- Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hopital Necker – Enfants Malades, Paris

Cas clinique n° 1

- Mr M.
- 30 ans
- VIH, diagnostiqué il y a 2 ans, en rupture de suivi. Derniers CD4 à 50/mm³.
- Hospitalisé en maladies infectieuses pour céphalées et fièvre à 38.5°C depuis 1 semaine

Q1. Quels examens réaliser pour le diagnostic de cryptococose?

- Ponction lombaire
- Hémocultures périphériques
- Antigène cryptococcique sanguin



Cryptococcus spp.

C. neoformans

A & D

***Cryptococcus neoformans*,
C. deneoformans,
hybride A/D**

Ubiquitaire

**Sol, végétation en
décomposition, guano**

Immunodéprimé



Serotype

Espèce

Géographie

Environnement

Terrain

C. gattii

B & C

***Cryptococcus gattii* = 5
espèces**

Tropical & subtropical

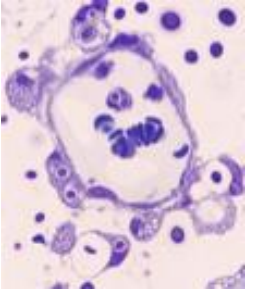
**B : *Eucalyptus*
C : Amandiers**

± Immunocompetent



Cryptococcose chez les PVVIH

- FdR = déficit immunité cellulaire ex VIH à un stade avancé (taux de CD4 <200/ μ l)
- 150.000 cas / 110.000 décès par an (2020)
- 1^{ère} cause de méningite chez les PvVIH en ASS
- ~20% des décès liés au VIH

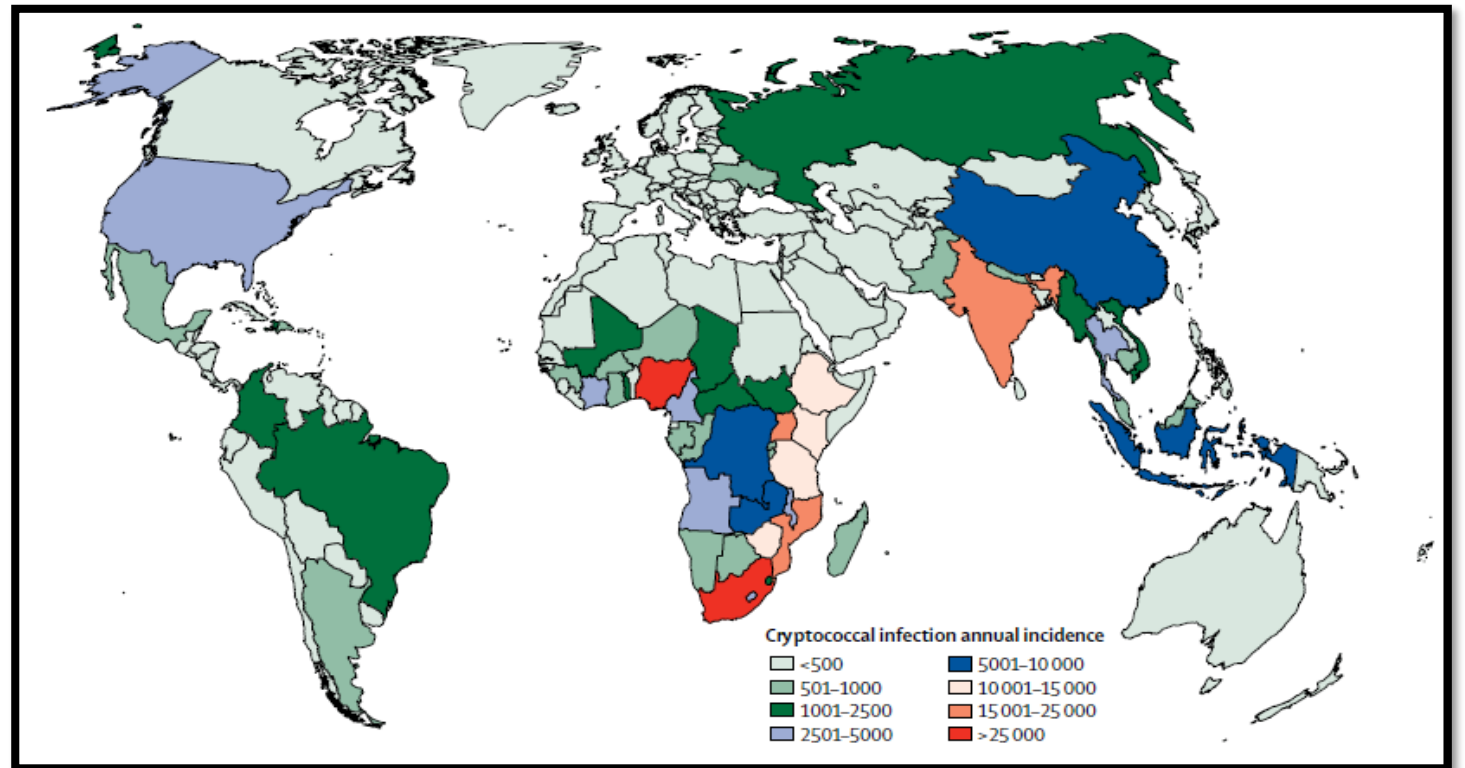


70% des cas et décès en Afrique subsaharienne

Létalité importante

-essai ACTA: 35-40% à 10sem

-essai AMBITION-cm: 25-29% à 10sem



Etude DREAMM: différences de prévalence selon les pays d'ASS

Patients âgés de >18 ans, en Tanzanie, au Malawi, et au Cameroun
VIH+, Médiane CD4 : 61 (25-137), et 85% < 200/ μ L
1^{er} épisode d'IO du SNC

	Tanzania (n=99)	Malawi (n=80)	Cameroon (n=90)	Total (n=269)
Cryptococcal meningitis	59 (60%; 49-69)	53 (66%; 55-76)	36 (40%; 30-51)	148 (55%; 49-61)
CNS tuberculosis†	29 (29%; 21-39)	7 (9%; 3-17)	11 (12%; 6-21)	47 (17%; 13-23)
Bacterial meningitis	5 (5%; 2-11)	15 (19%; 11-29)	6 (7%; 2-14)	26 (10%; 6-14)
Cerebral toxoplasmosis	0	0	39 (43%; 33-54)	39 (14%; 11-19)
CNS tuberculosis or cerebral toxoplasmosis	4 (4%; 1-10)	0	1 (1%; <1-6)	5 (2%; 1-4)
Neurosyphilis	3 (3%; 1-9)	5 (6%; 2-14)	0	8 (3%; 1-6)
Other	5 (5%; 2-11)	3 (4%; 1-11)	3 (3%; 1-9)	11 (4%; 2-7)¶

Mortalité

cryptococcose:
S2: **23%**
S10: **45%**

TB:
S2: **29%**
S10: **40%**

Toxo:
S2: **11%**
S10: **21%**

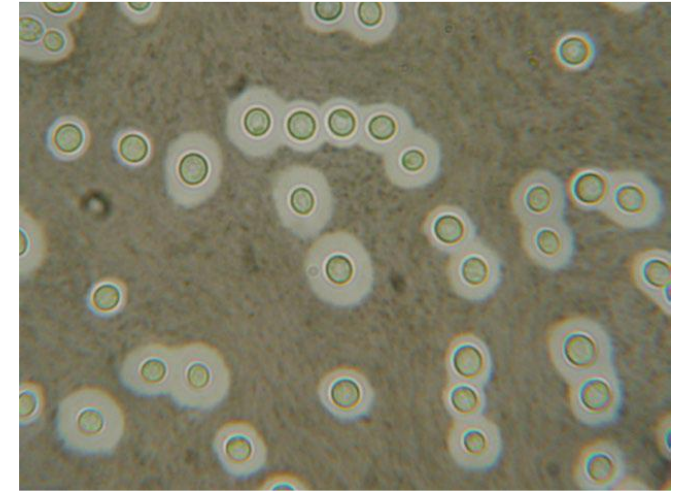
Cryptococcose : diagnostic

❑ Diagnostic direct – Examen direct

Encre de Chine ++

Levures rondes

Capsule en négatif



❑ Diagnostic direct – Culture

-Permet l'identification de l'espèce et la quantification de la charge fongique

-Pousse en 3 à 5 j. (parfois 3 semaines)

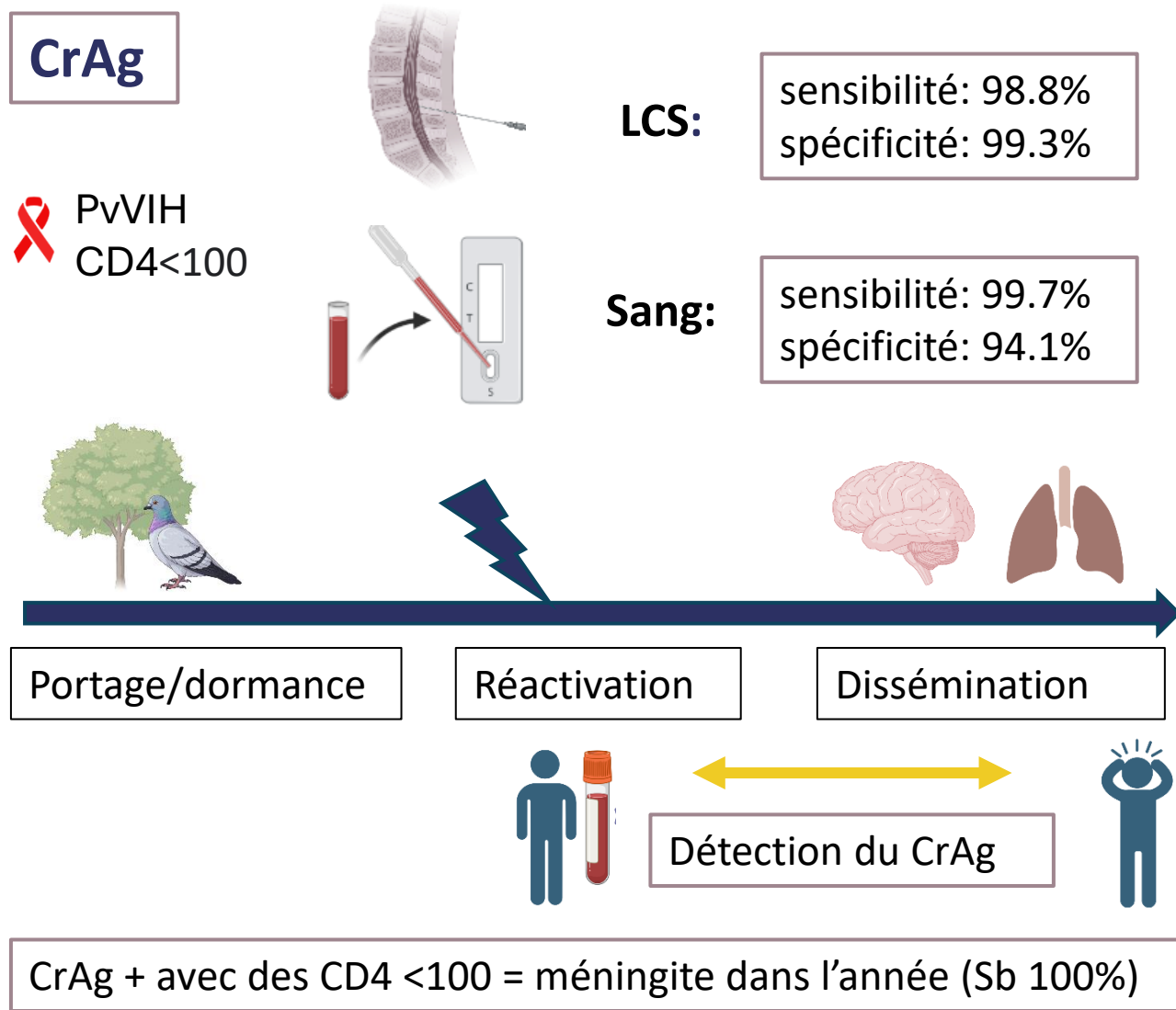
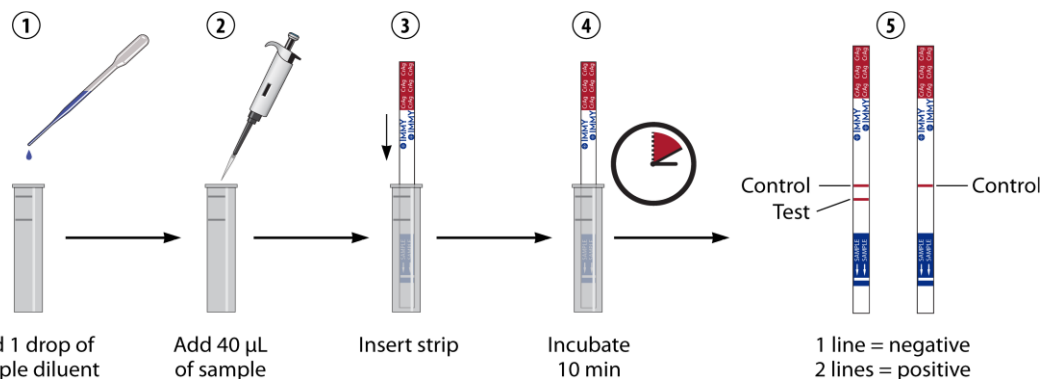
- Colonies muqueuses d'aspect coulant, de couleur beige



Cryptococcose : antigène cryptococcique sanguin (CrAg)

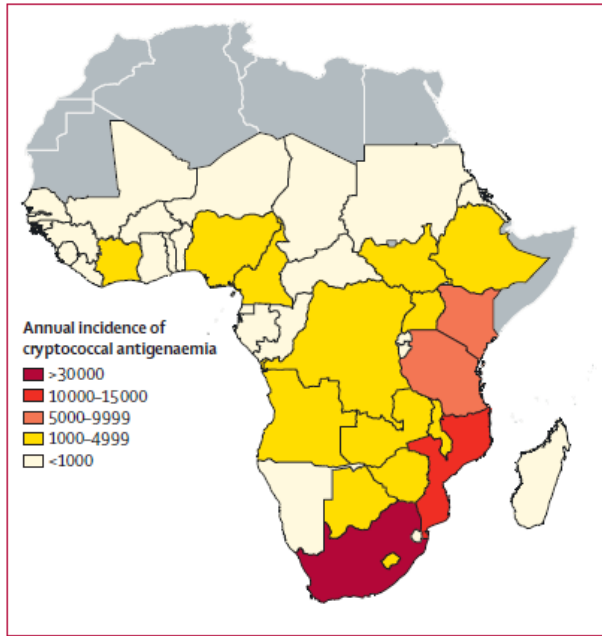
Antigène cryptococcique (CrAg)

- Détection de glucuronoxylomannane de polysaccharide de capsule
- Plusieurs tests disponibles:
 - agglutination au latex
 - test rapide (15min): Lateral Flow Assay (LFA)



Dépistage et traitement préemptif du CrAg

Prévalence CrAg+

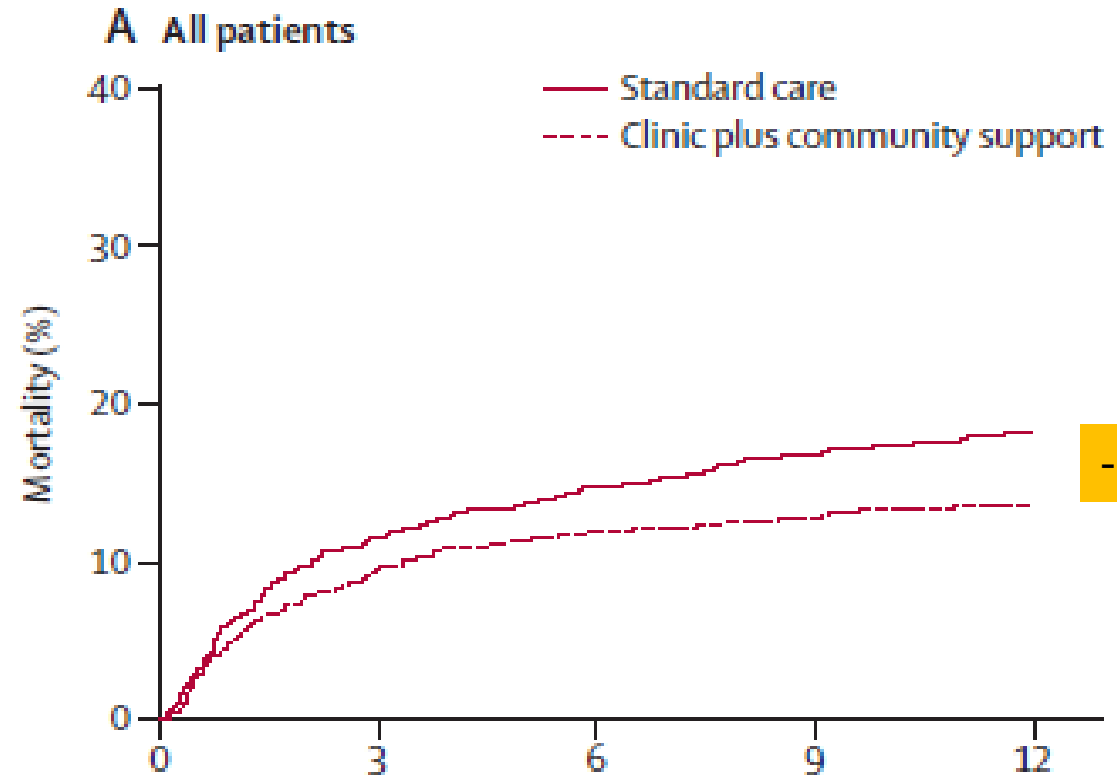


CD4 < 100: 6%
CD4 100-200: 2%

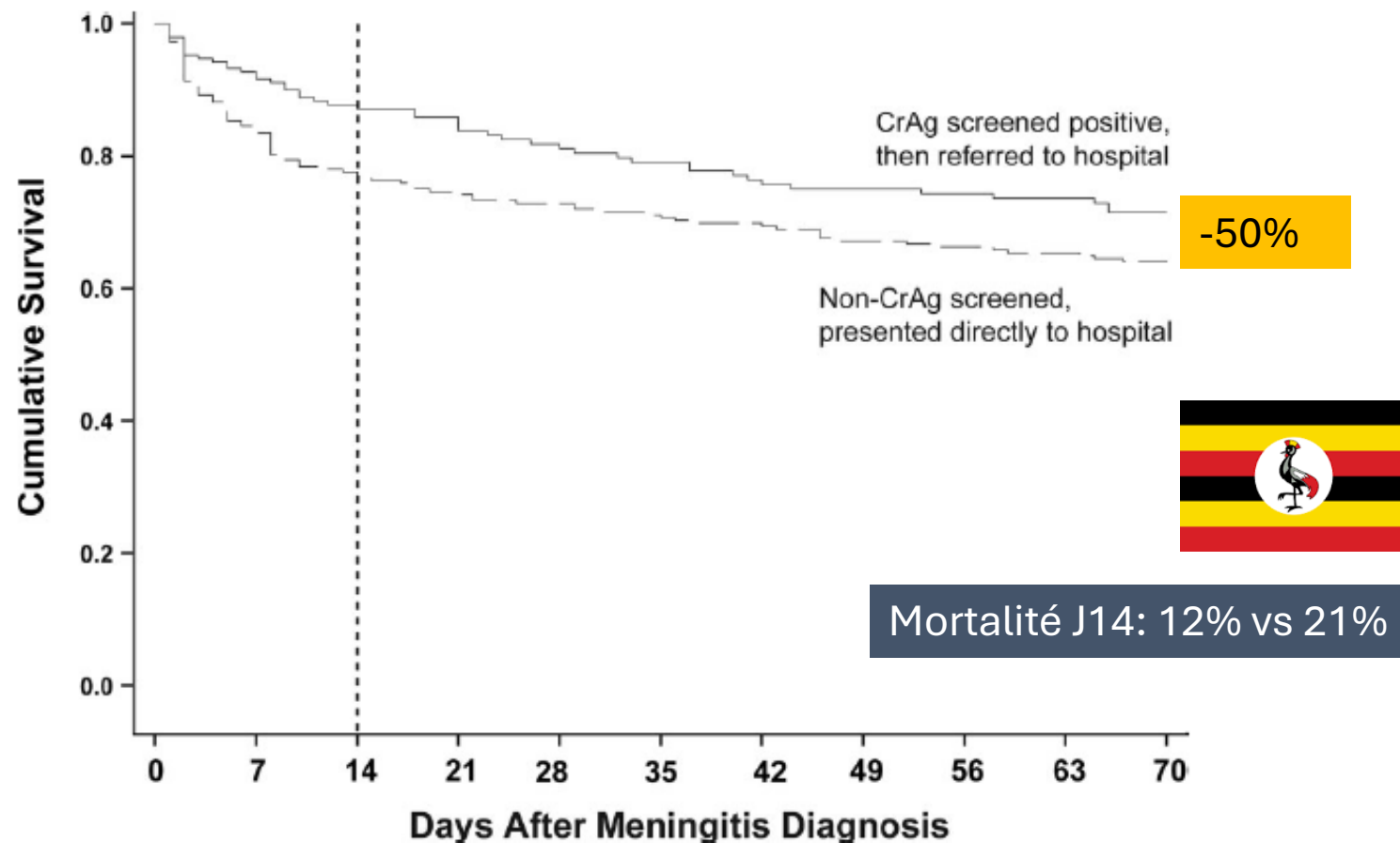
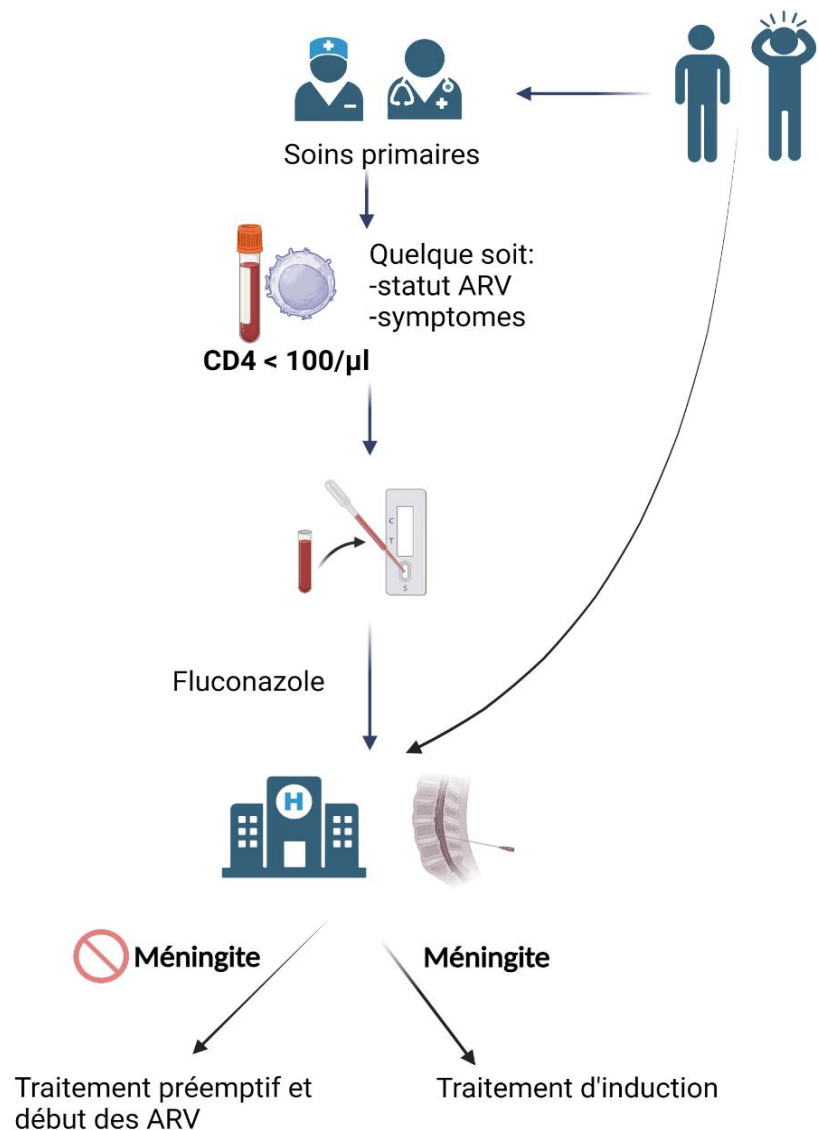
Etude REMSTART

1999 individus VIH+ avec des CD4 < 100 (Tanzanie / Zambie)

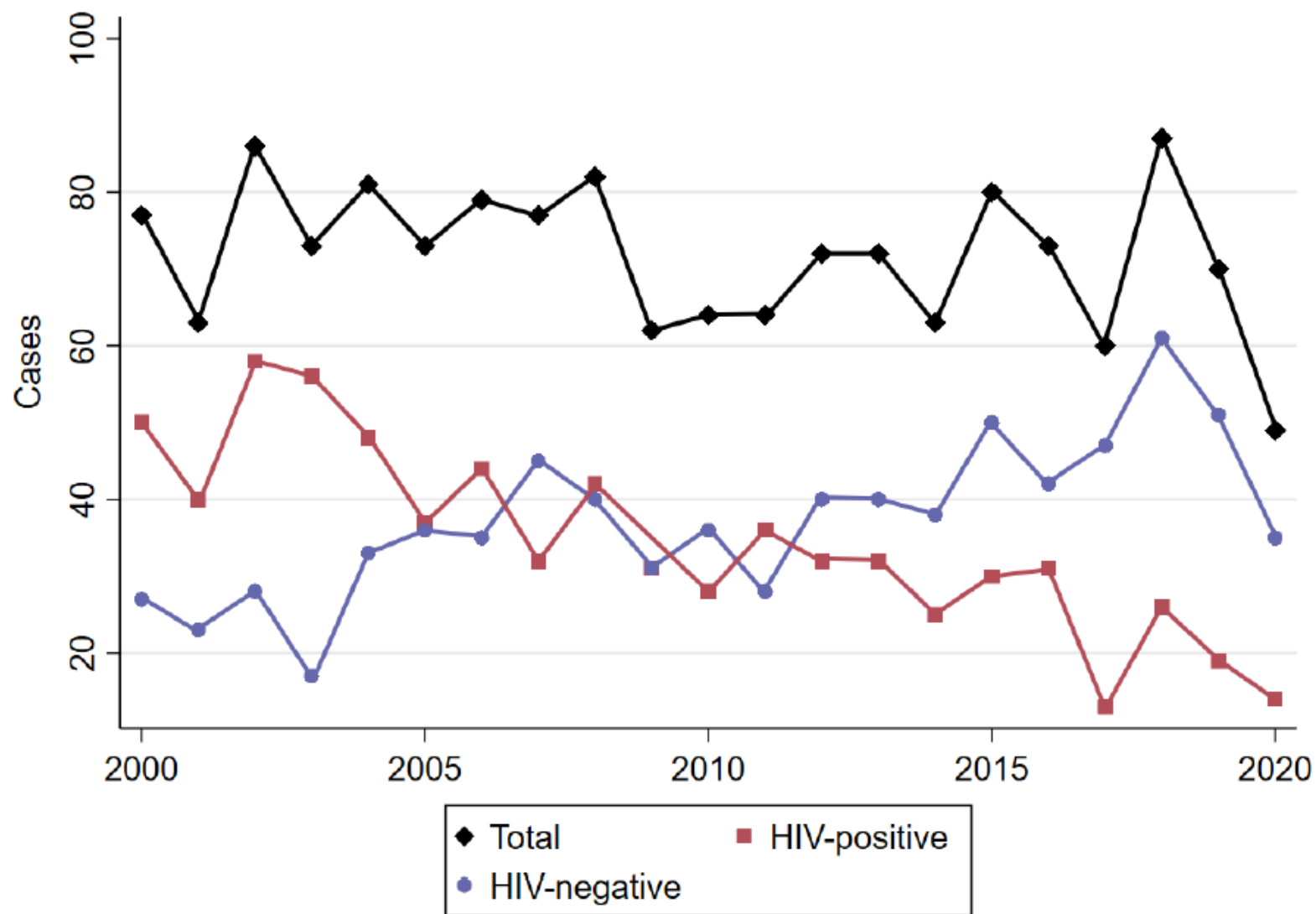
- Screening CrAg associé à un soutien communautaire
- PL si CrAg+ , +/- traitement antifongique





Dépistage précoce du CrAg et mortalité



En France (2005-2020)



 1107 incident cases of cryptococcosis
 132 hospital centers

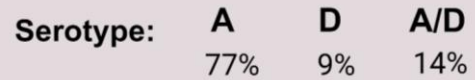
Médiane CD4 : 24 (IQR: 8-60)

HIV-seropositive

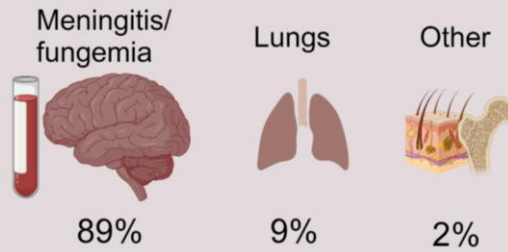
N = 469



Median age: 42 years (36-50)



Site of infection:



Serum CrAg:



Case-fatality ratio:

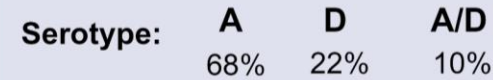


HIV-seronegative

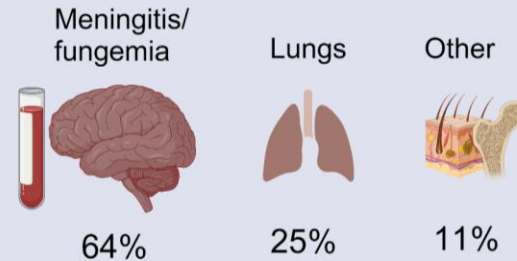
N = 638



Median age: 62 years (49-72)



Site of infection:



Serum CrAg:



Case-fatality ratio:



Statut VIH-
neg:

OR: 2.22 [1.57-3.13]

aOR: 1.60 [1.03-2.49]

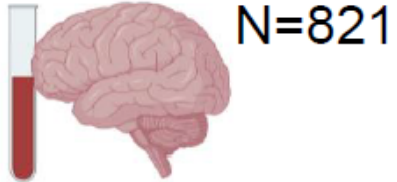
- Retard diagnostic
 - présentations moins typiques
 - diagnostic non évoqué
- Moins bon pronostic de la pathologie sous-jacente
- Irréversibilité de l'immunodépression
- Différences de traitement?

George et al CID 2016

Marr et al CID 2018

Coussement et al CID 2023

Evolution des thérapeutiques



VIH +

VIH -

	2005-2009	2010-2014	2015-2020	2005-2009	2010-2014	2015-2020
AmB + 5FC	53.6%	45.3%	15%	33.6%	23.5%	20.1%
L-AmB + 5FC	11.5%	33.6%	69.9%	16.8%	40%	55.2%
Monothérapie fluco	19.3%	4.7%	3.5%	25.2%	13.9%	4%
Mortalité 90 jours	16.8%	15.7%	10.1%	27.3%	27.9%	27.5%

VIH-négatifs : Terrains sous-jacents

Aucun facteur de risque
(n = 109)

N = 652

Greffe d'organe solide
(n = 130)

Rein: 72.8% Foie: 13.4%
Cœur : 5% Poumon : 5%

Autre facteurs de risque
(n = 204)

Cancer
n = 209

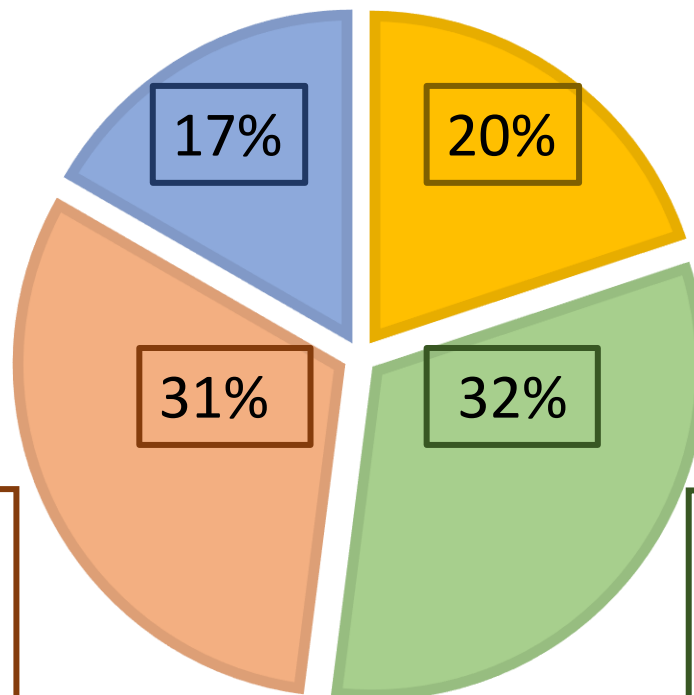
Maladie autoimmune: 34.3%

Insuffisance rénale/hépatique: 20.1%

Sarcoidose: 13.7%

Pathologies respiratoires: 11.3%

**Corticothérapie
systémique: ~50%**



Hémopathies malignes: 83.8%

-Lymphome: 39%

-Leucémie lymphoïde chronique: 30%

-Autres: 31%

Cancers solides: 16.2%

VIH-négatifs : Terrains sous-jacents

Solid-organ transplantation

N = 130

Median age: 58 years (48-66)

meningitis/
fungaemia



75%

Lungs



16%

Other



9%

CrAg



92%



58%

90-day case-fatality ratio

23.7% (16.2%-32.6%)

Malignancy

N = 209

Median age: 68 years (58-75)

meningitis/
fungaemia



68%

Lungs



26%

Other



6%

CrAg



92%



37%

90-day case-fatality ratio

37.4% (30.2%-45%)

Other risk factor

N = 204

Median age: 57 years (44-71)

meningitis/
fungaemia



62%

Lungs



29%

Other



9%

CrAg



80%



29%

90-day case-fatality ratio

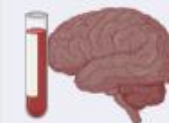
25.6% (19.2%-32.8%)

No underlying factor

N = 109

Median age: 52 years (35-70)

meningitis/
fungaemia



44%

Lungs



28%

Other



28%

CrAg



86%



32%

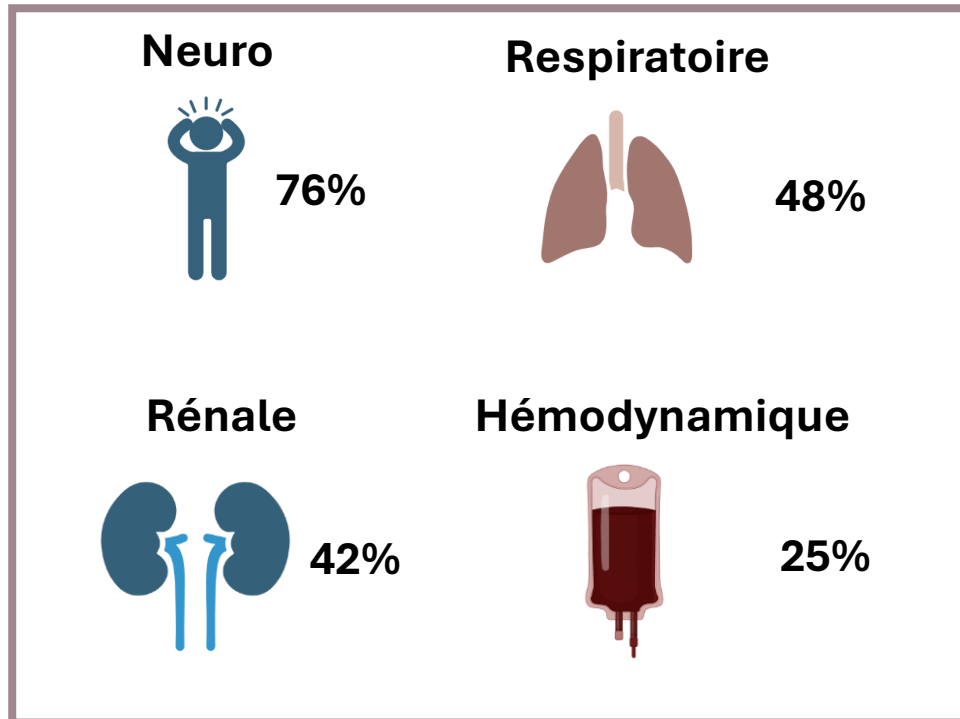
90-day case-fatality ratio

13.6% (7%-23%)


Cryptococcoses : présentations en réanimation

151 patients 2000-2022 (30 services en Fr)

Défaillances



Paramètres LCS

	 VIH +	VIH-nég
GB:	17 [6-100]	52 [11-269]
prot:	0.73 [0.5-1.4]	1.5 [1.0-1.9]
Examen direct +	82%	59%
Hyperpression LCS	81%	69%

Résultats

- PL:
 - 15 éléments, protéinorachie : 1.4g/L, glycorachie : 4 μ mol/L (rapport 0.3)
 - Gram: négatif
- CrAg sang: positif
- CrAg LCR: positif

Q2. Info(s) manquante(s)?

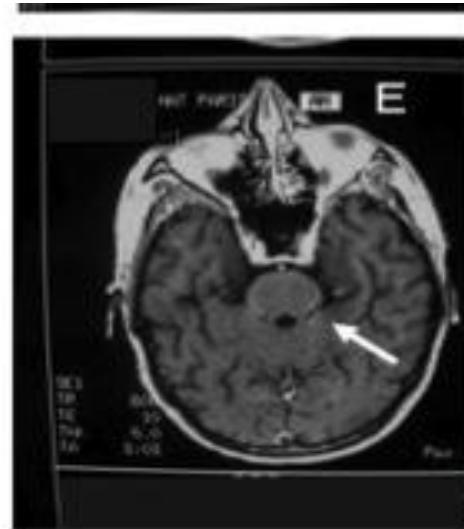
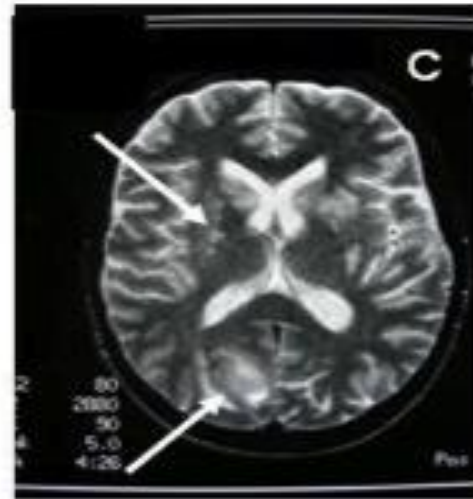
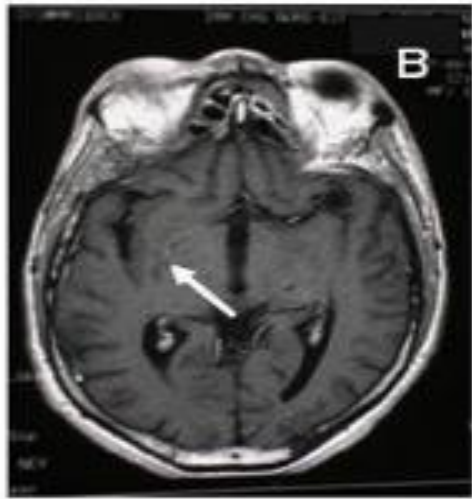
- Bilan d'extension
 - Hémocultures périphériques
 - Imagerie thoracique (TDM)
 - Imagerie cérébrale (IRM)
 - Culture urinaire (réservoir prostatique chez l'homme)

Exhaustive work-up for <i>Cryptococcus</i> spp. diagnosis
Lumbar puncture with a minimum of 3ml (50-60 drops) of CSF for India-ink testing, fungal cultures, LFA, CRAG titres
Measure of CSF opening pressure
Brain imaging (MRI or CT) (before lumbar puncture if focal signs or altered vigilance (GCS<8))
Urine sample for direct examination and cultures (at least in male patients)
Blood sample for culture
Skin biopsy of any suspect lesion
LFA and/or CRAG testing in serum
Chest imaging +/- cultures of sputum or bronchoalveolar lavage if clinic-radiological signs
Work-up for risk factors: testing for HIV, HTLV-1 status and measure of CD4 count
Identification of species complex (<i>C. gattii</i> or <i>C. neoformans</i>)
Start antifungal therapy after sampling

Cryptococcoses : présentation clinique

- **Atteinte neuro méningée :**

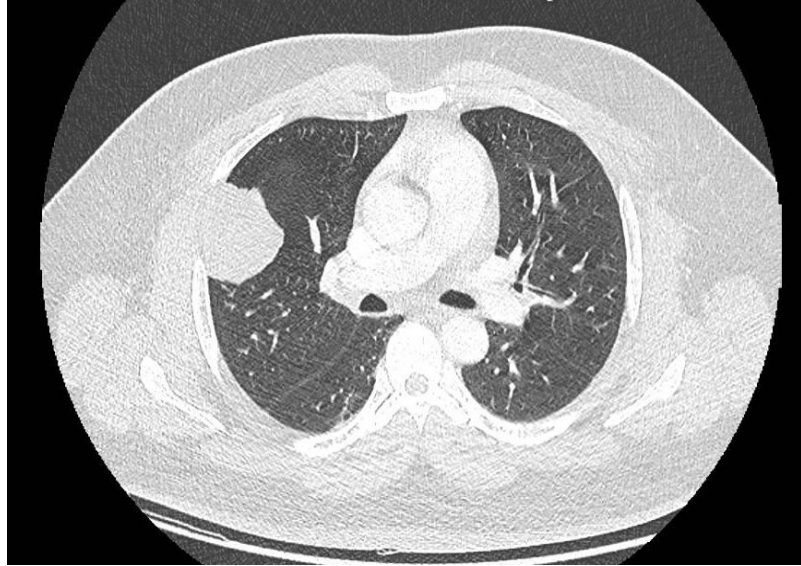
- Céphalées (99%), fièvre (57%), nausées/vomissements (54%) signes visuels (51%), convulsions (19%)
- LCR : liquide clair, <100 leucocytes/mm³, lymphocytaire ou panaché, protéinorachie $<1,5$ g/L +/- hypoglycorrachie
- IRM (plus sensible que le scanner) : syndrome de masse, dilatation des espaces périvasculaires (Virchow Robin)



Dilated Virchow Robin spaces (B, C)
Mass/nodule (C)
Meningitis (E)

Cryptococcoses : présentation clinique

- Atteinte neuro méningée
- Atteinte pulmonaire :
 - SF non spécifiques, infiltrat interstitiel, nodules



Cryptococcoses : présentation clinique

- Atteinte neuro méningée
- Atteinte pulmonaire
- Atteinte cutanée :
 - papules indolores +/- ulcérées
 - atteinte primaire ou secondaire
- Autres (os, gg, ascite)

Cutanée primaire

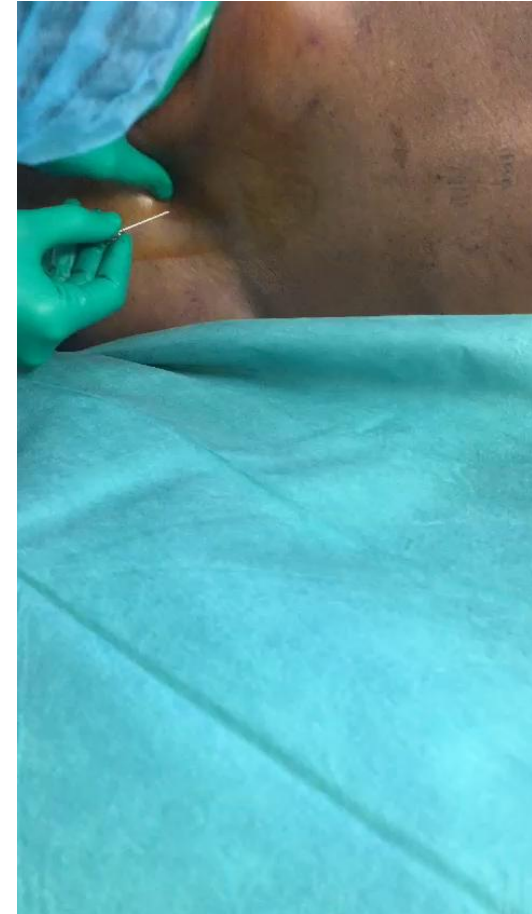


Cutanée secondaire



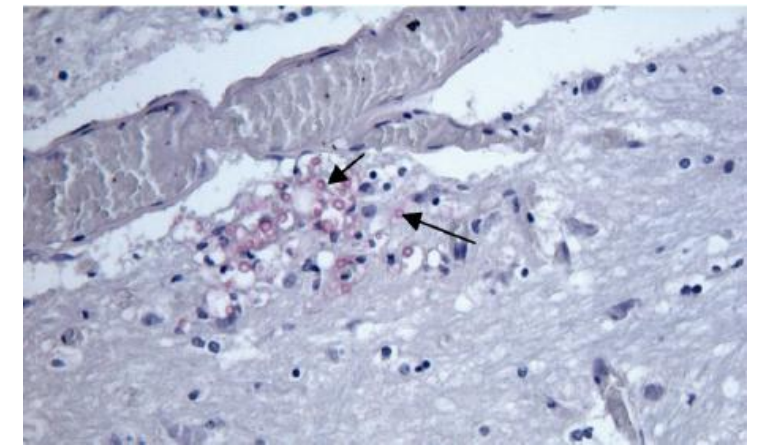
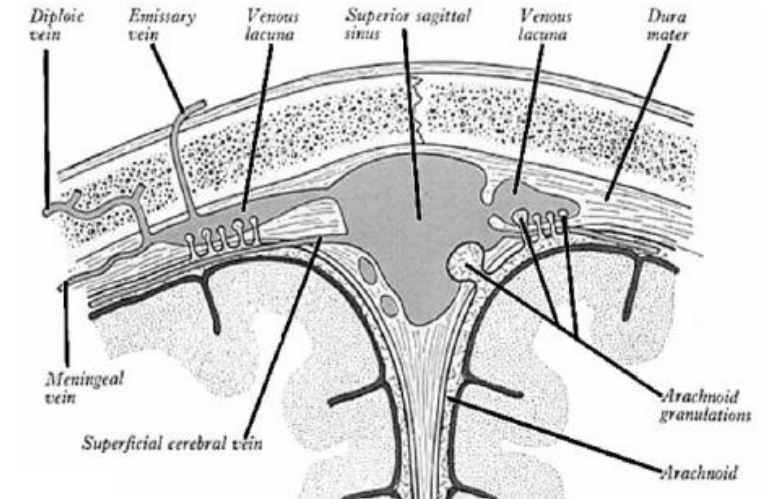
Q2. Info(s) manquante(s)?

- Bilan d'extension
- Pression d'ouverture du LCR
 - Mannometre +++
 - tubulure



Mesures associées: ponction lombaire évacuatrice

- HTIC Par blocage de la résorption du LCR au niveau des ventricules par l'antigène cryptococcique, +/- inflammation
- Si pression > 25 cm H₂O:
 - Ponctions évacuatrices itératives
 - Objectif réduire la pression du LCR < 20 cm d'eau sinon la réduire de 50% à chaque ponction
 - Toutes les 24-48h, voire pluriquotidienne
 - Discuter si échec une dérivation temporaire

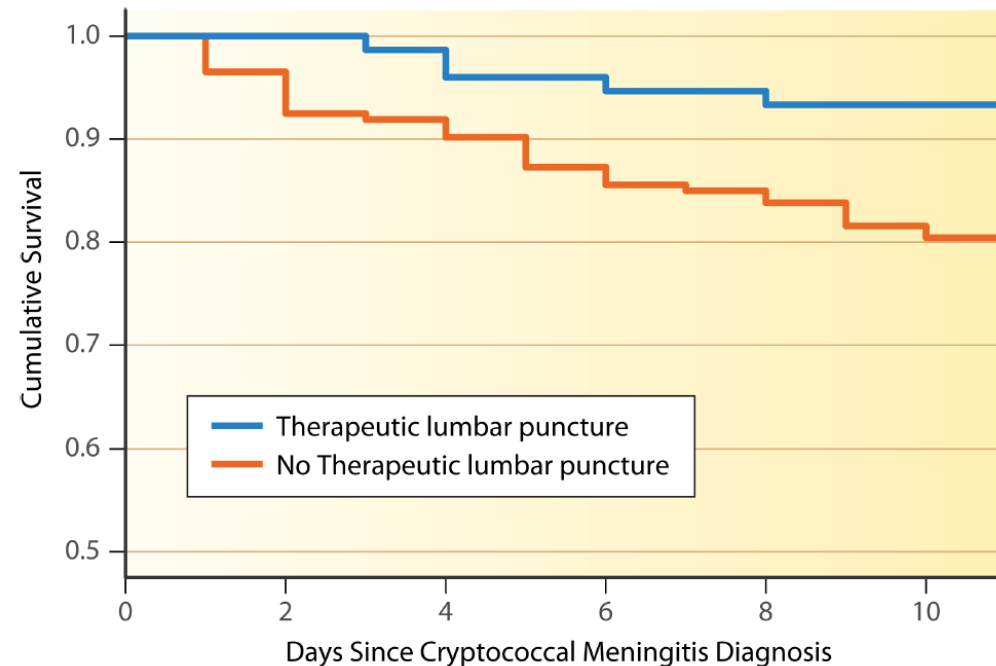


Importance de LP thérapeutique

391 patients d'un essai de phase III

- ❑ ~ 50% des patients avaient une pression d'ouverture >25cm d'H2O
- ❑ ~ ¼ avaient une pression >35cm d'H2O
- ❑ Hyperpression associée à :
 - ❑ Charge fongique plus élevée
 - ❑ Forme plus symptomatique
 - ❑ Diminution de la survie précoce

257 sujets avec méningite à cryptococque
75 (30%) : au moins une ponction lombaire évacuatrice



Réduction du risque de mortalité de 69% (95% CI, 18%–88%)
Indépendamment de la pression d'ouverture initiale

Cryptococcoses : facteurs de mauvais pronostic

VIH positifs

- Altération de la vigilance
 - Hyperpression du LCR
 - Charge fongique élevée
 - Age >50 ans
-
- FdR d'IRIS:
 - Paucicellularité : <25
 - Protéïnorrhée <0,5g/L

VIH négatifs

Japon

Coma (OR: 2.37 [1.17–4.78])
Age >65 ans (OR: 2.37 [1.17–4.78])
Hémodialyse (OR: 2.37 [1.17–4.78])
Corticothérapie en cours au diagnostic (OR: 2.37 [1.17–4.78])

France

Associated with higher mortality



Age >60 years

aOR: **2.75** [1.78-4.26]

p<0.001



Meningitis or
fungaemia

aOR: **4.79** [1.8-12.7]

p=0.002



Malignancy

aOR: **2.4** [1.14-5.07]

p=0.02

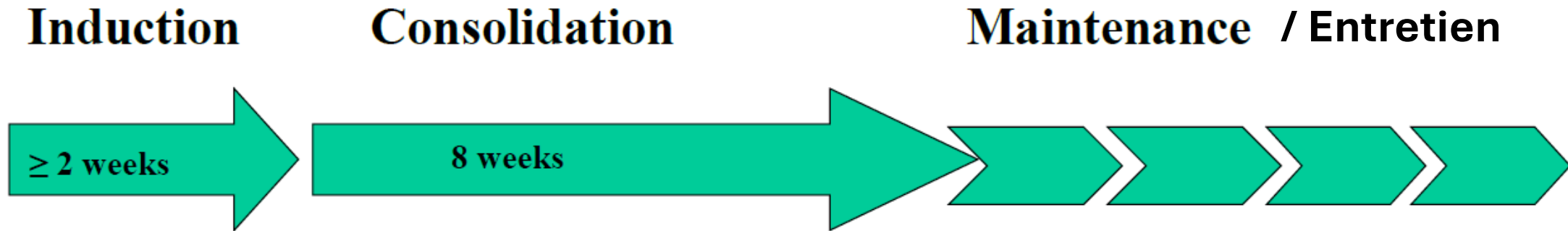
Q3. Quel traitement?

- a) Fluconazole 800mg/j
- b) Amphotericine B deoxycholate 1mg/kg + 5-FC 100mg/kg/j
- c) Amphotéricine B liposomale 3mg/kg + 5-FC 100mg/kg/j
- d) Amphotéricine B liposomale 10mg/kg puis 5-FC 100mg/kg/j + Fluconazole 1200mg/j

Q3. Quel traitement?

- a) Fluconazole 800mg/j
- b) Amphotericine B deoxycholate 1mg/kg + 5-FC 100mg/kg/j
- c) Amphotéricine B liposomale 3mg/kg + 5-FC 100mg/kg/j
Ou
- d) Amphotéricine B liposomale 10mg/kg puis 5-FC 100mg/kg/j +
Fluconazole 1200mg/j

Principes du traitement de la cryptococcose



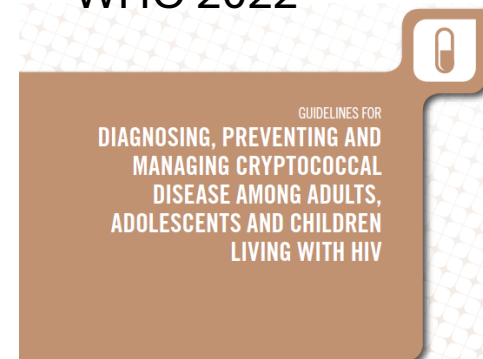
Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

John R. Perfect,¹ William E. Dismukes,² Françoise Dromer,¹¹ David L. Goldman,³ John R. Graybill,⁴ Richard J. Hamill,⁵ Thomas S. Harrison,¹⁴ Robert A. Larsen,^{6,7} Olivier Lortholary,^{11,12} Minh-Hong Nguyen,⁸ Peter G. Pappas,² William G. Powderly,¹³ Nina Singh,¹⁰ Jack D. Sobel,¹⁰ and Tania C. Sorrell¹⁵

Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM

2023

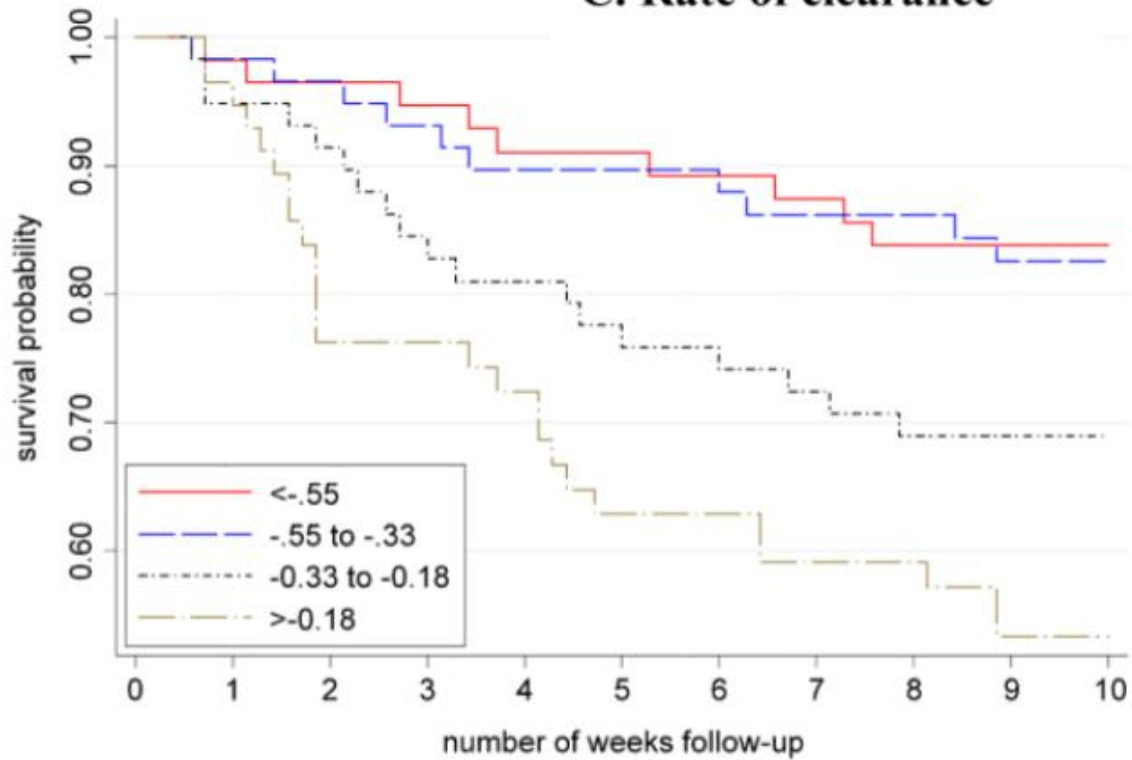
WHO 2022



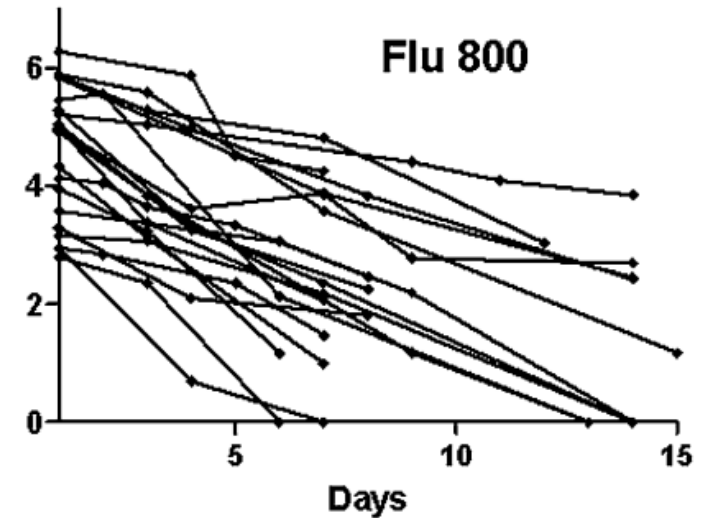
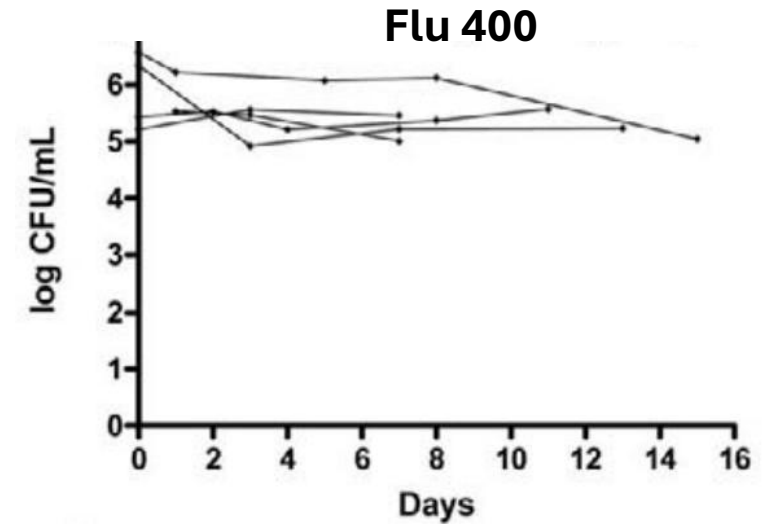
Principes du traitement de la cryptococcose

association clairance fongique et survie

C. Rate of clearance

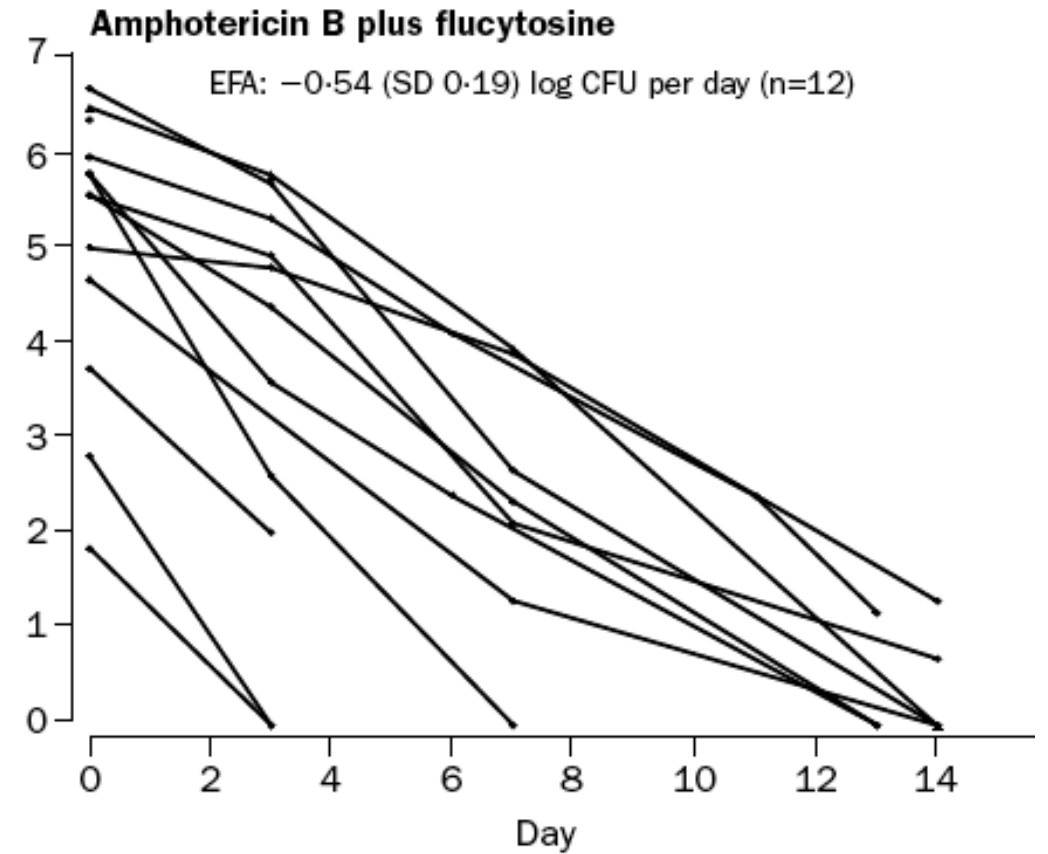
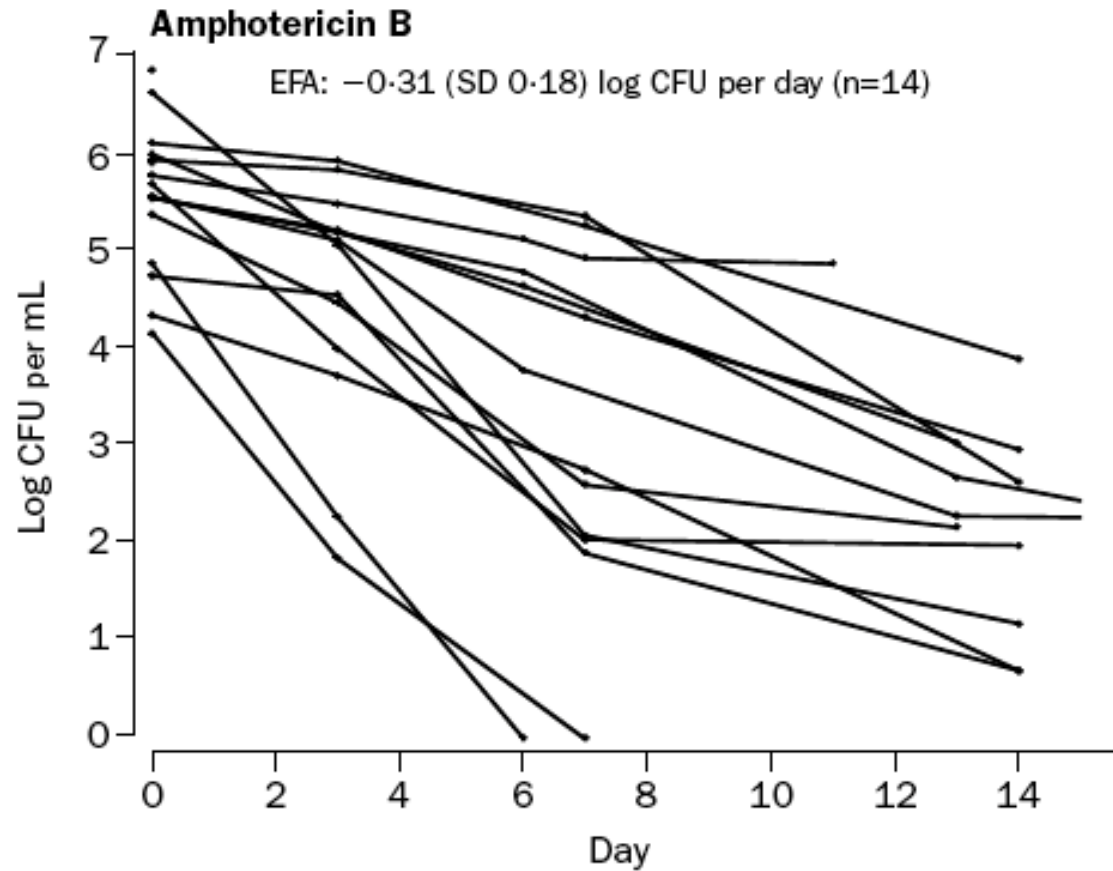


Bicanic CID 2009



Bicanic CID 2007 , Loyse CID 2011

Principes du traitement de la cryptococose



Amphotericine B liposomale vs deoxycholate

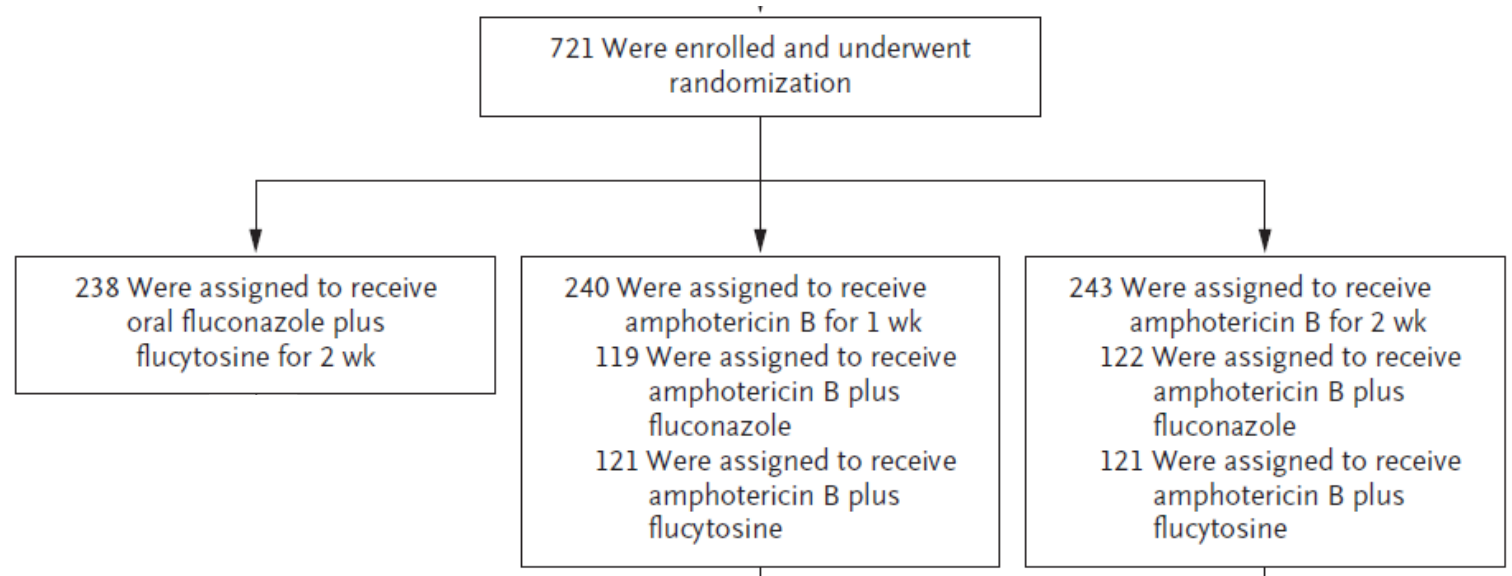
- Etude multicentrique randomisée, 267 patients HIV+
- AmB 0.7mg/kg/j vs L-AmB 3mg/kg/j vs L-AmB 6mg/kg/j

Parameter	No. (%) of patients, by regimen			Treatment difference, % (95% CI) ^a	
	L-AmB 3	L-AmB 6)	AmB	L-AmB 3 vs AmB	L-AmB 6 vs AmB
Mycological success ^b					
Week 2	35 (58.3)	36 (48)	29 (47.5)	10.8 (−6.9 to 28.5)	0.5 (−16.4 to 17.3)
Week 10	36 (60)	53 (70.7)	48 (78.7)		
Therapeutic success: ^c week 10	27 (67.5)	42 (73.7)	40 (75.5)	−8.0 (−26.5 to 10.6)	−1.8 (−18.1 to 14.5)
Clinical success					
Week 2 ^d	48 (65.8)	64 (75.3)	50 (65.8)
Week 10 ^e	31 (70.5)	43 (72.9)	44 (81.5)
Survival: ^f week 10	74 (86)	85 (90.4)	77 (88.5)

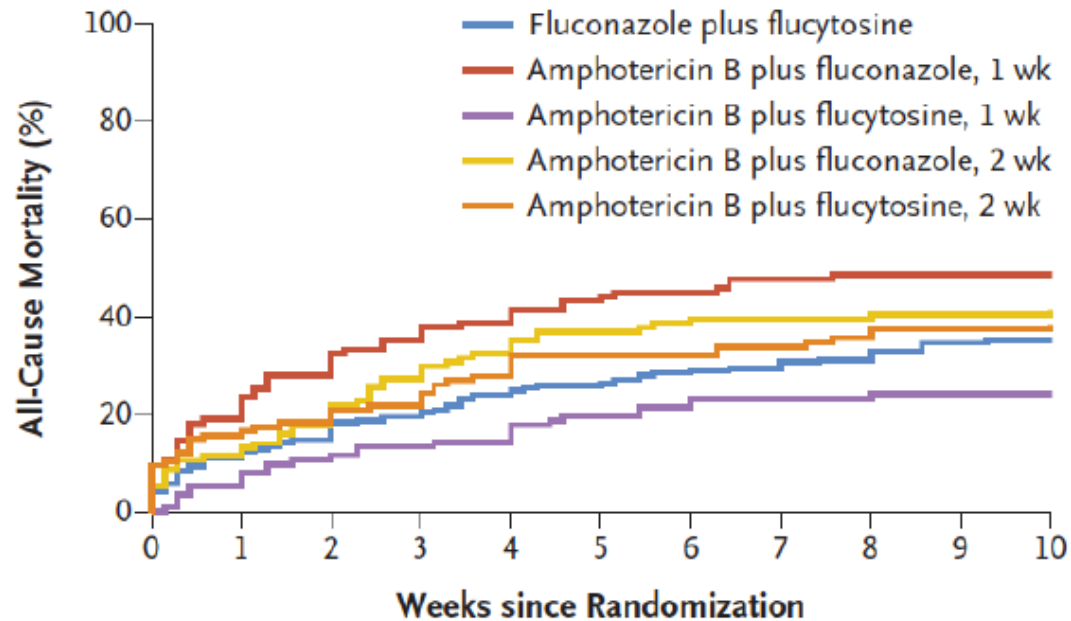
- Pas de supériorité microbiologique de L-AmB à 6 ou à 3mg/kg/j
- Meilleure tolérance de L-AmB à 3mg/kg/j

Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa

S.F. Molloy, C. Kanyama, R.S. Heyderman, A. Loyse, C. Kouanfack, D. Chanda, S. Mfinanga, E. Temfack, S. Lakhi, S. Lesikari, A.K. Chan, N. Stone, N. Kalata, N. Karunaharan, K. Gaskell, M. Peirse, J. Ellis, C. Chawinga, S. Lontsi, J.-G. Ndong, P. Bright, D. Lupiya, T. Chen, J. Bradley, J. Adams, C. van der Horst, J.J. van Oosterhout, V. Sini, Y.N. Mapoure, P. Mwaba, T. Bicanic, D.G. Lalloo, D. Wang, M.C. Hosseinipour, O. Lortholary, S. Jaffar, and T.S. Harrison, for the ACTA Trial Study Team*



Mortalité toute cause à 10 semaines



1 week AmB + 5FC vs 2 weeks AmB + 5FC	
10 week mortality Hazard ratio (95% CI)	0.56 (0.35 to 0.91)

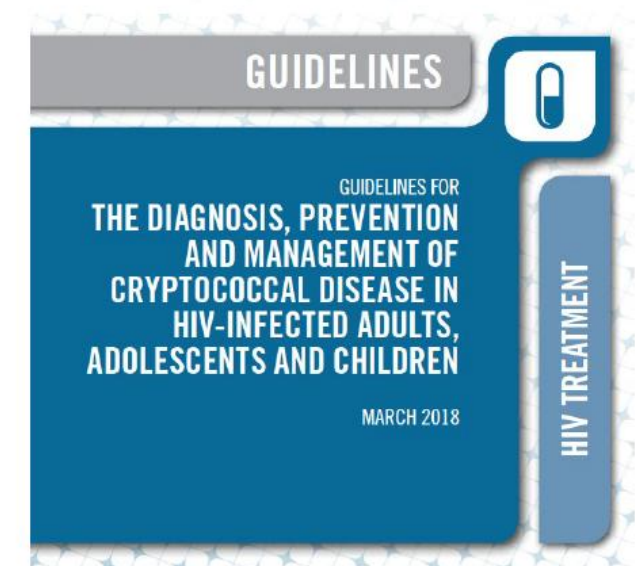
	Oral	1 week AmB + FLU	1 week AmB + 5FC	2 weeks AmB + FLU	2 weeks AmB + 5FC
Probability of death by 10 wks	35% (29 - 41)	49% (39 - 58)	24% (16 - 32)	41% (32 - 50)	38% (29 - 47)
% (95% CI)	79/225	54/111	27/113	47/114	44/115

Recommandations OMS 2018

	2-week Induction therapy		Consolidation therapy	Maintenance (or secondary prophylaxis)
	1 st week	2 nd week	Week 3-10	After Week 10
Preferred regimen	Amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + Flucytosine (100 mg/kg/day)	Fluconazole (1200 mg daily)	Fluconazole (800 mg daily)	
Alternative regimens: depending on drugs availability	Fluconazole (1200 mg daily) + Flucytosine (100 mg/kg/day)		ART initiation should be deferred by 4–6 weeks	Fluconazole (200 mg daily)
	Amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) + Fluconazole (1200 mg daily)			

Adapted from: WHO 2018

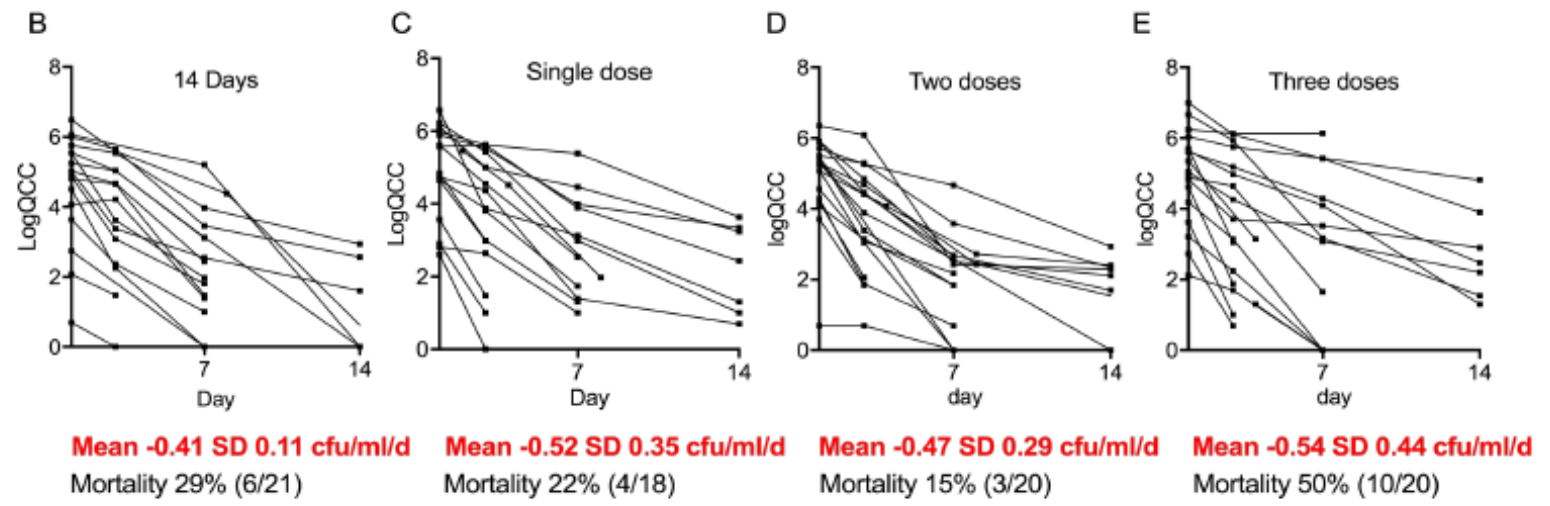
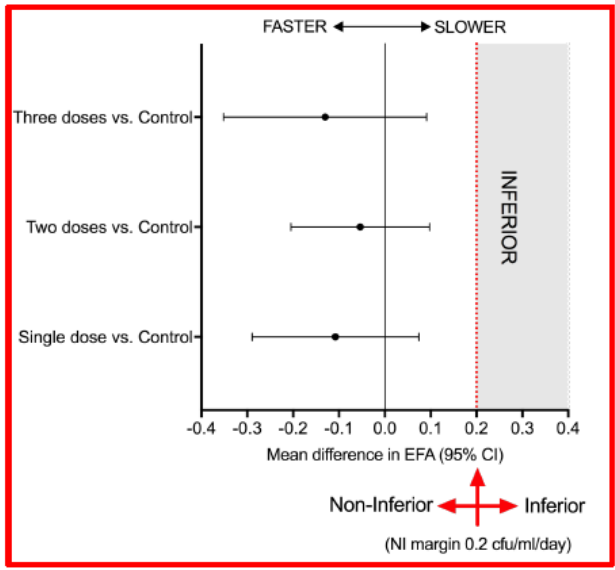
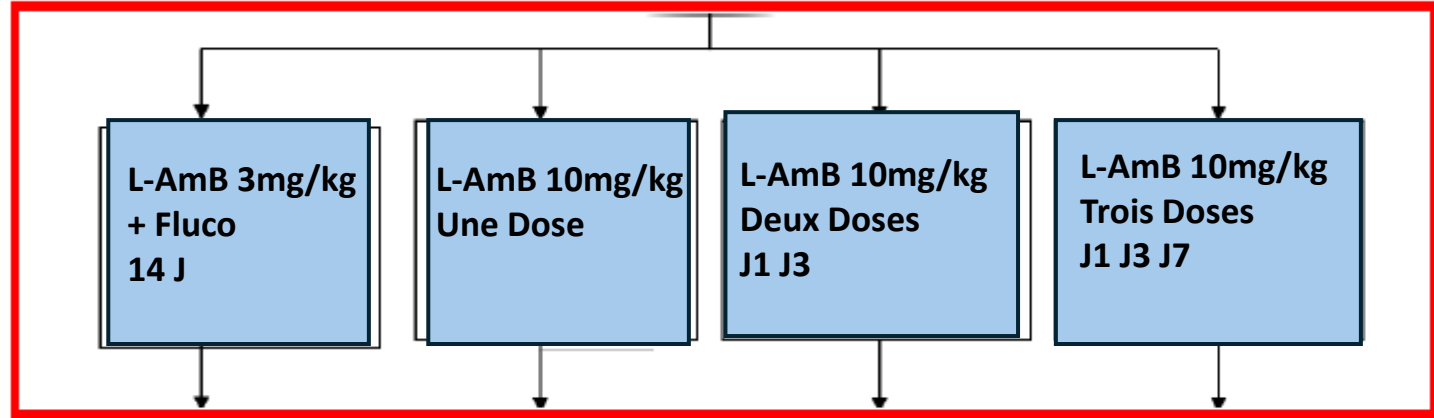
Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children.



Short-course High-dose Liposomal Amphotericin B for Human Immunodeficiency Virus-associated Cryptococcal Meningitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial

Joseph N. Jarvis,^{1,2,3,4} Tshepo B. Leeme,^{1,a} Mooketsi Molefi,^{4,a} Awilly A. Chofle,^{5,a} Gabriella Bidwell,^{5,a} Katlego Tsholo,¹ Nametso Tlhako,¹ Norah Mawoko,¹ Raju K. K. Patel,¹ Mark W. Tenforde,¹ Charles Muthoga,¹ Gregory P. Bisson,² Jeremiah Kidola,⁵ John Chungalucha,⁵ David Lawrence,³ Shabbar Jaffar,⁶ William Hope,⁷ Sile F. Molloy,⁸ and Thomas S. Harrison⁸

Primary Endpoint:
Early Fungicidal Activity

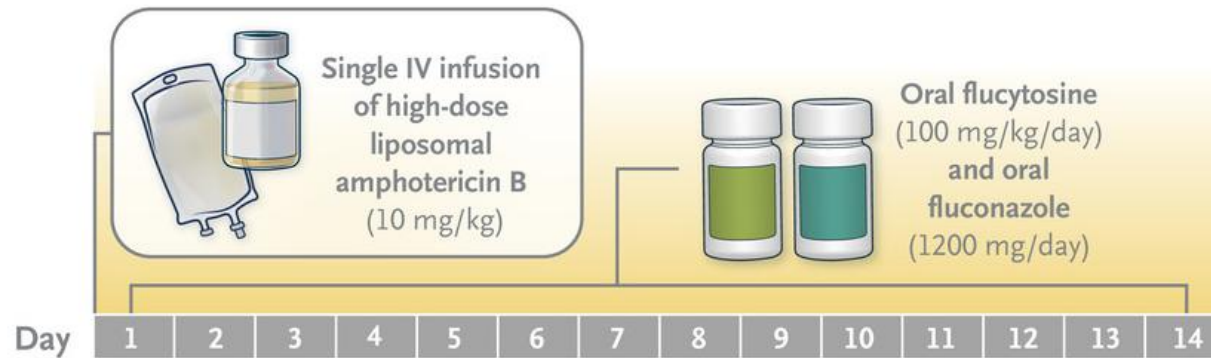


Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis

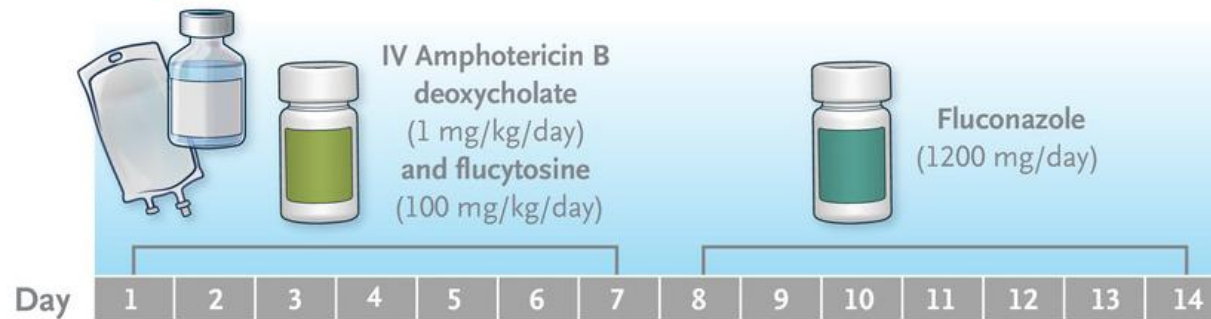
J.N. Jarvis, D.S. Lawrence, D.B. Meya, E. Kagimu, J. Kasibante, E. Mpoza, M.K. Rutakingirwa, K. Ssebambulidde, L. Tugume, J. Rhein, D.R. Boulware, H.C. Mwandumba, M. Moyo, H. Mzinganjira, C. Kanyama, M.C. Hosseinipour, C. Chawinga, G. Meintjes, C. Schutz, K. Comins, A. Singh, C. Muzooru, S. Jjunju, E. Nuwagira, M. Mosepele, T. Leeme, K. Siamisang, C.E. Ndhlovu, A. Hlupeni, C. Mutata, E. van Widenfelt, T. Chen, D. Wang, W. Hope, T. Boyer-Chammard, A. Loyse, S.F. Molloy, N. Youssef, O. Lortholary, D.G. Lalloo, S. Jaffar, and T.S. Harrison, for the Ambition Study Group*

Drug Regimens

Experimental regimen



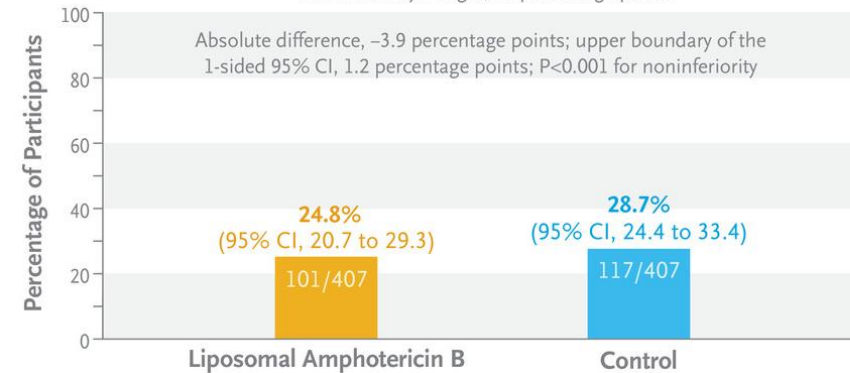
Control regimen



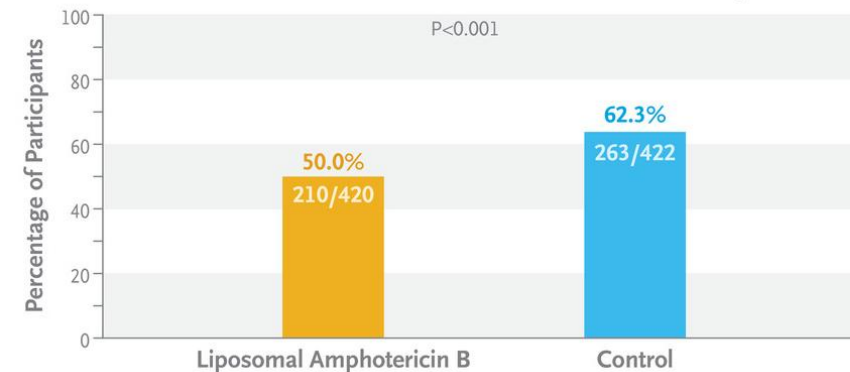
Death from Any Cause at 10 Weeks

(Intention-to-treat population)

Noninferiority margin, 10 percentage points



Grade 3 or 4 Adverse Events within the First 21 Days



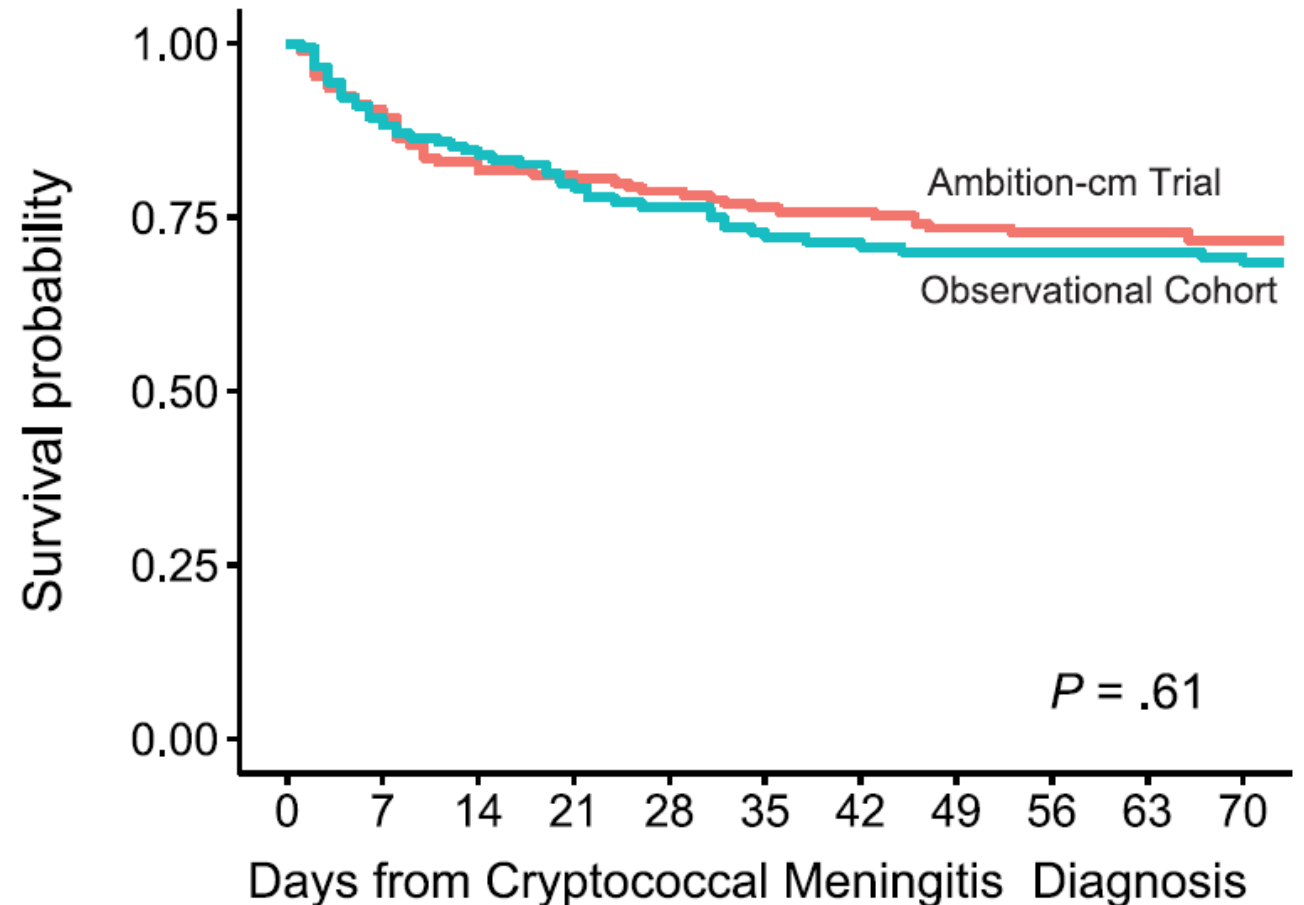
Implementation of Single High-dose Liposomal Amphotericin B Based Induction Therapy for Treatment of HIV-associated Cryptococcal Meningitis in Uganda: A Comparative Prospective Cohort Study

Jane Gakuru,^{1,6} Enoch Kagimu,^{1,6} Biyue Dai,² Samuel Okurut,¹ Laura Nsangi,¹ Nathan C. Bahr,³ Michael Okirwoth,¹ Olivia C. Namuju,¹ Joseph N. Jarvis,^{4,5} David S. Lawrence,^{4,5,6} Cynthia Ahimbisibwe,¹ Jayne Ellis,^{1,4} Kizza Kandole Tadeo,¹ David R. Boulware,^{3,6} David B. Meya,^{1,3,7,6} and Lillian Tugume¹

**Cohorte prospective de
179 PVVIH en Ouganda**

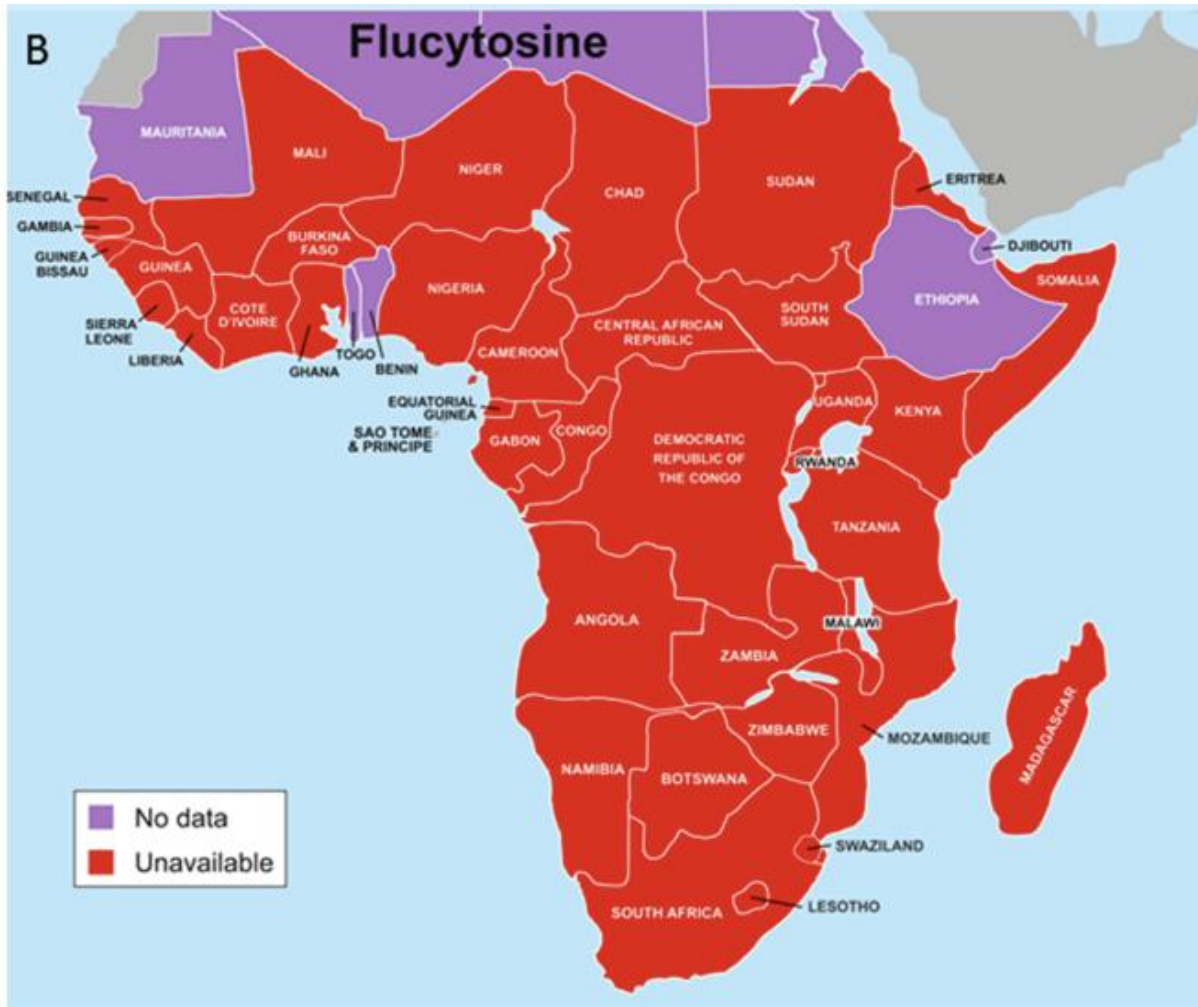
**Comparés à 171 PVVIH
de l'essai AMBITION**

Caractéristiques de base similaires dans les 2 groupes, sauf
-plus de sujets naïfs d'ARV
-médiane CD4 plus haute: 32 vs 20



Disponibilité de la flucytosine

2017



1539 patients en Afrique du Sud 2018-2020
39% traités par 5FC, 61% autre traitement

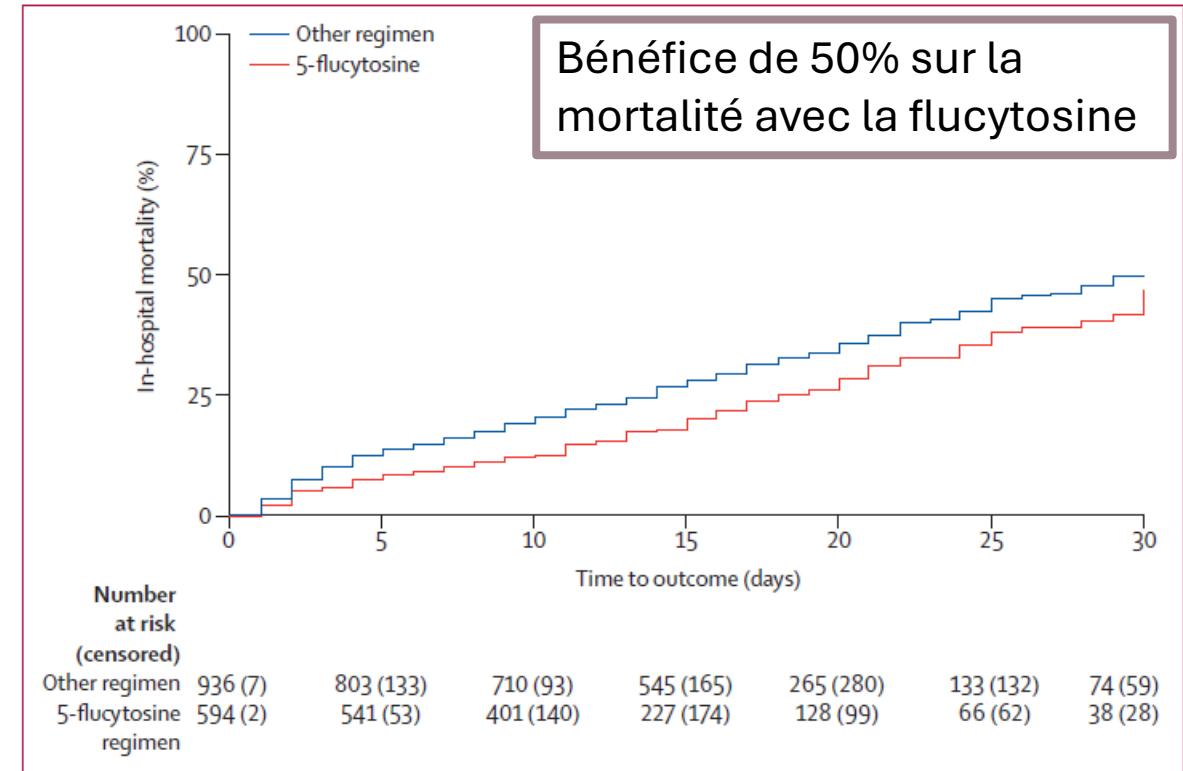



Figure 3: Mortality by regimen for 1530 patients during a 30-day period from diagnosis of culture-confirmed cryptococcal meningitis to in-hospital outcome

Recommandations ECMM 2024

Initiative «One world – One guideline »

Hierarchie des traitements en fonction des disponibilités locales

1)  5FC + L-AmB

2)  5FC + AmBd

3)  fluco + AmBd

Patient population	First-line agent	SoR QoE	Alternative agents	SoR QoE
PLHIV	<u>INDUCTION</u> (2w): *L-Amb 3-4 mg/kg daily plus 5-FC 25 mg/kg four times a day <u>OR:</u> #Single dose L-Amb 10 mg/kg and 14 days of 5-FC 25 mg/kg four times a day and Fluconazole 1200 mg daily	Allt	Where L-Amb is not available: ABLC 5mg/kg daily plus 5-FC 25 mg/kg four times a day	BIIt
			AI	Where L-Amb and ABLC are not available: Amb-D 0.7-1.0 mg/kg daily plus 5-FC 25 mg/kg four times a day; <u>OR</u> Amb-D 1 mg/kg daily and 5-flucytosine 25 mg/kg four times a day for 1 week, followed by fluconazole 1200 mg daily for 1 week.
				Where 5-FC is not available: L-Amb 3–4 mg/kg daily plus fluconazole 800–1200 mg daily

Schéma AMBITION en France?





How Applicable Is the Single-Dose AMBITION Regimen for Human Immunodeficiency Virus–Associated Cryptococcal Meningitis to High-Income Settings?

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS

Thomas S. Harrison,^{1,2,3} David S. Lawrence,^{4,5} Henry C. Mwandumba,^{6,7,8} David R. Boulware,^{9,10} Mina C. Hosseinipour,^{11,12} Olivier Lortholary,^{13,14} Graeme Meintjes,^{15,16} Mosepele Mosepele,^{5,17} and Joseph N. Jarvis^{4,5,6}

Single-dose AmBisome-based treatment for cryptococcal meningitis in high-income settings

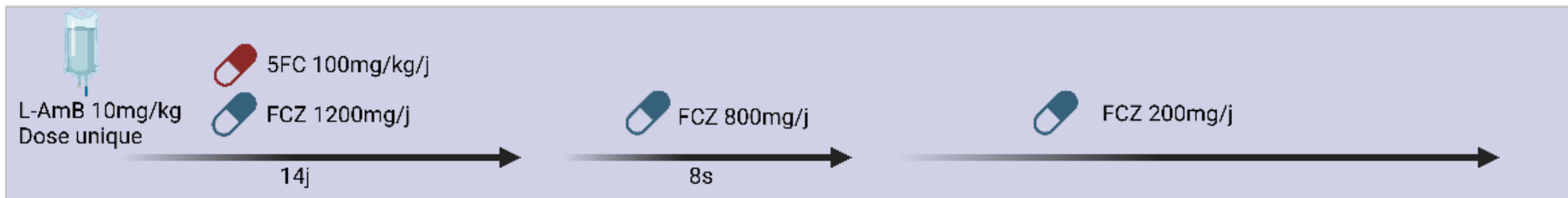
Antifungal activity	Side effects	Acceptability	Cost
<p>Single, high-dose AmBisome-based treatment is at least as fungicidal as 14 days of standard-dose AmBisome</p> <p>Antifungal activity should not differ between settings</p>	<p>The single-dose AmBisome regimen has fewer side effects than 14 days of standard dosing</p> <p>The improved toxicity profile will be beneficial in all settings</p>	<p>Patient and provider preference for the single-dose AmBisome combination regimen is likely to apply in high-income settings</p>	<p>In settings with high hospitalization and medication costs, the single, high-dose AmBisome regimen will likely be cost-saving</p>
			

Induction

Consolidation

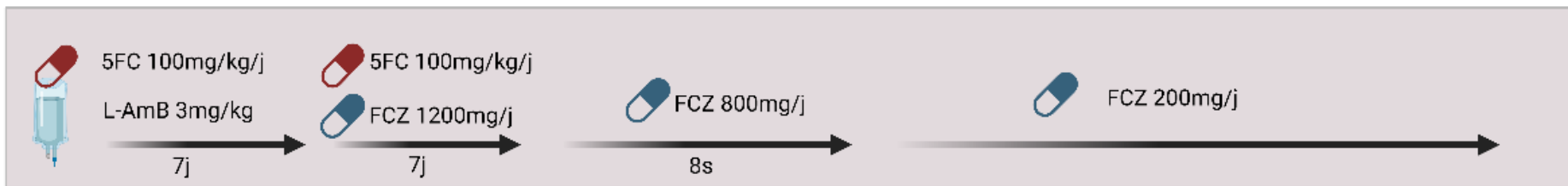
Entretien

1



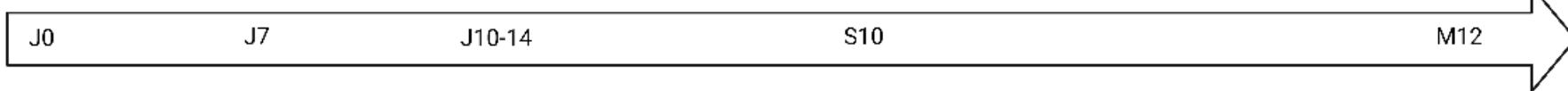
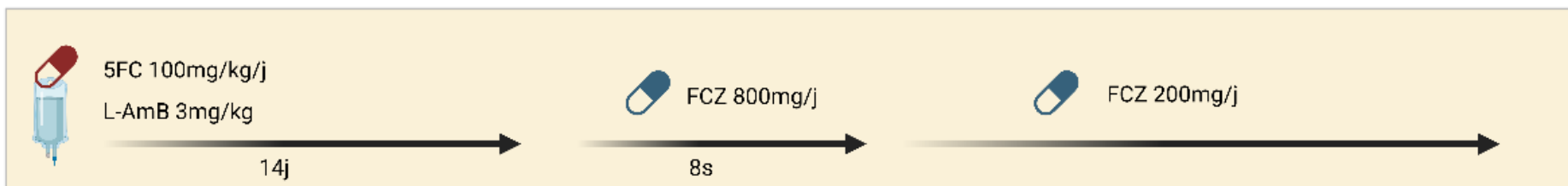
ou

2



ou

3



Arret possible après 12 mois si:
-CD4 > 100/mm³
-CV indétectable depuis 6 mois

L'infirmière vous appelle quelques heures après l'administration d'Ambisome car le patient vient de faire une syncope. Quelle complication de l'Ambisome redoutez-vous ?

- L'infirmière vous appelle quelques heures après l'administration d'Ambisome car le patient vient de faire une syncope. Quelle complication de l'Ambisome redoutez-vous ?
- **TORSADES DE POINTES**
- Donc Hydratation avec NaCL + **supplémentation en potassium et magnésium systématique**

Effets indésirables

Ampho B déoxycholate

Liés à la perfusion
(immédiats) :

- ✓ Tremblements
- ✓ Fièvre
- ✓ Céphalées
- ✓ Collapsus/bronchospasme

- ✓ Insuffisance rénale +++
- ✓ Troubles électrolytiques : ↓ K, ↓ Mg
- ✓ Anémie

Ampho B liposomale

Bonne
tolérance
immédiate

Flucytosine

✓ Hématotoxicité

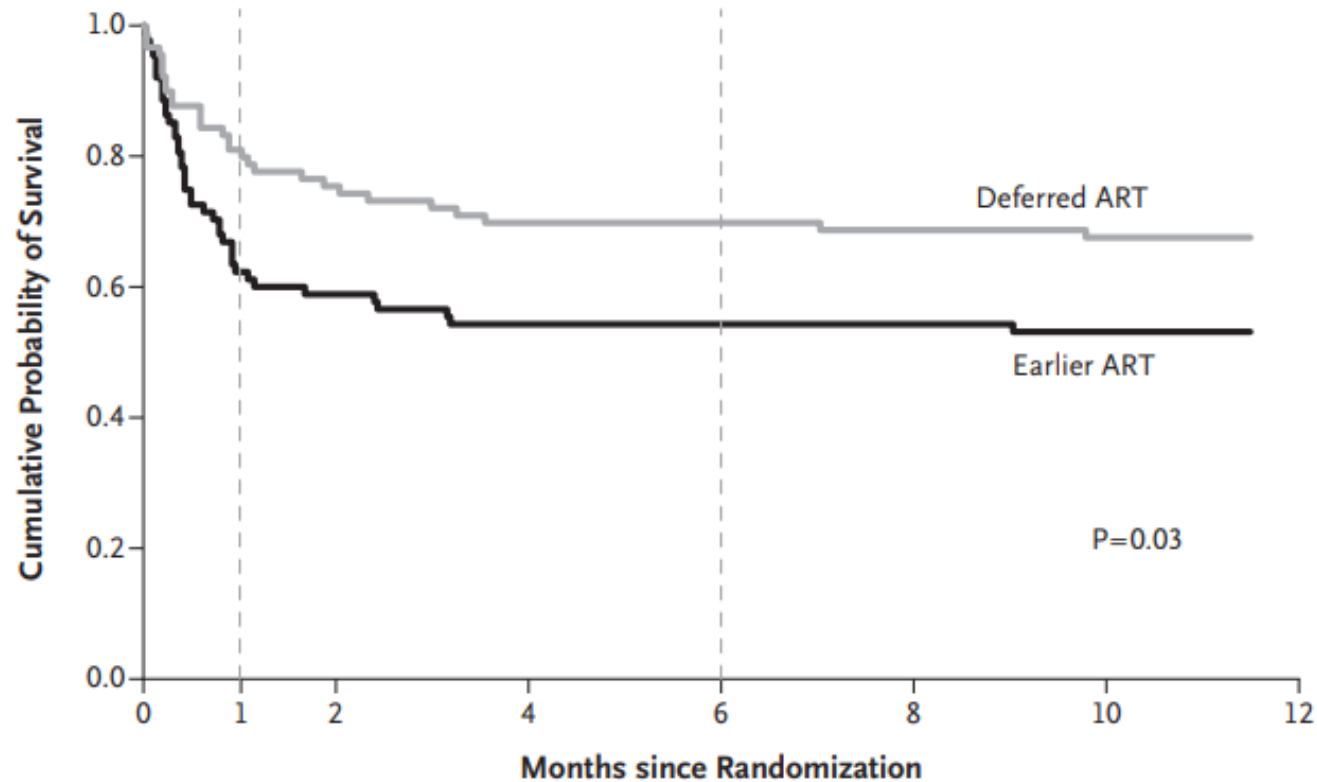
✓ Hépatotoxicité

Fluconazole

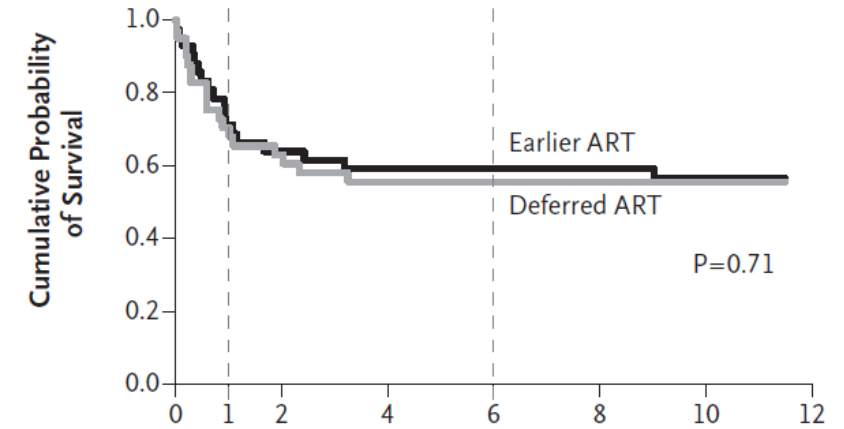
Mesures associées: quand débiter les ARV?

177 PVVIH (Ouganda/Afrique du Sud)
Naifs d'ARV
ARV précoces : <2 semaines
ARV différés : 5 semaines

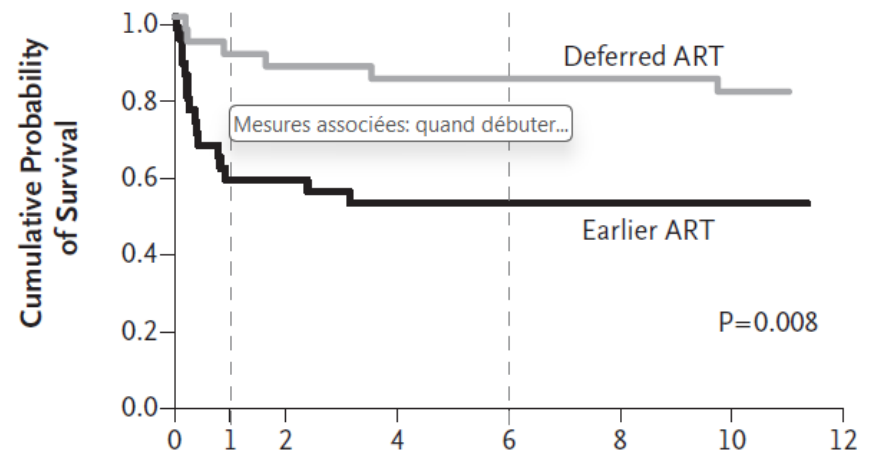
80%:
zidovudine
lamivudine
efavirenz



B Survival in Those with CSF White-Cell Count ≥ 5 Cells per mm^3 at Randomization



Survival in Those with CSF White-Cell Count < 5 Cells per mm^3 at Randomization



Traitement des autres atteintes

• Formes extra-méningées:

- Atteinte pulmonaire peu sévère : FCZ (400-800mg/j) pendant 6-12 mois
- Atteinte pulmonaire sévère : idem neuro-méningée
- Ag+ isolé : FCZ 800-1200 mg/j 14j, introduction ARV puis traitement de consolidation et entretien jusqu'à restauration

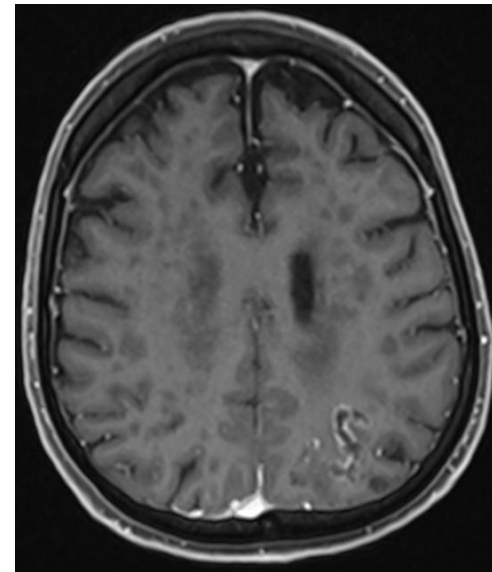
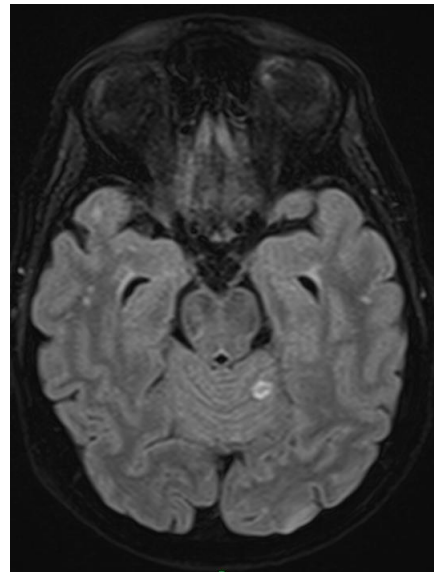
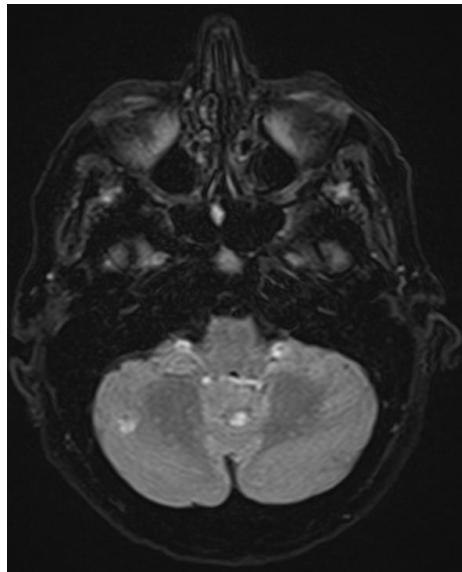
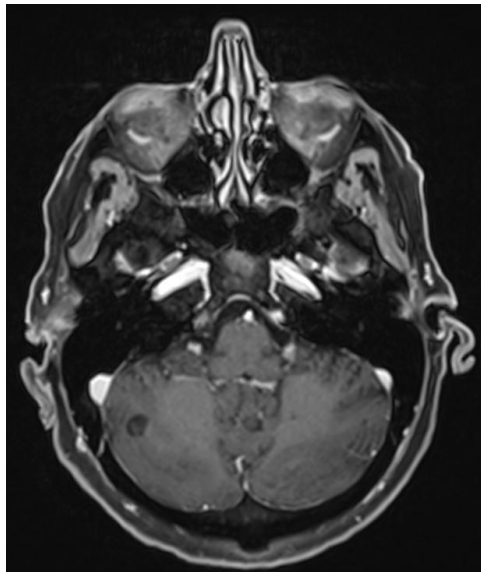
Chez le patient non VIH ?

- Transplanté d'organe
Baisse IS / CTC
Poursuite anticalcineurine
(effet antifongique propre) et
arrêt = risque IRIS
- VIH-SOT- : aucune donnée
- Ag+ isolé du non VIH: à
définir+++++

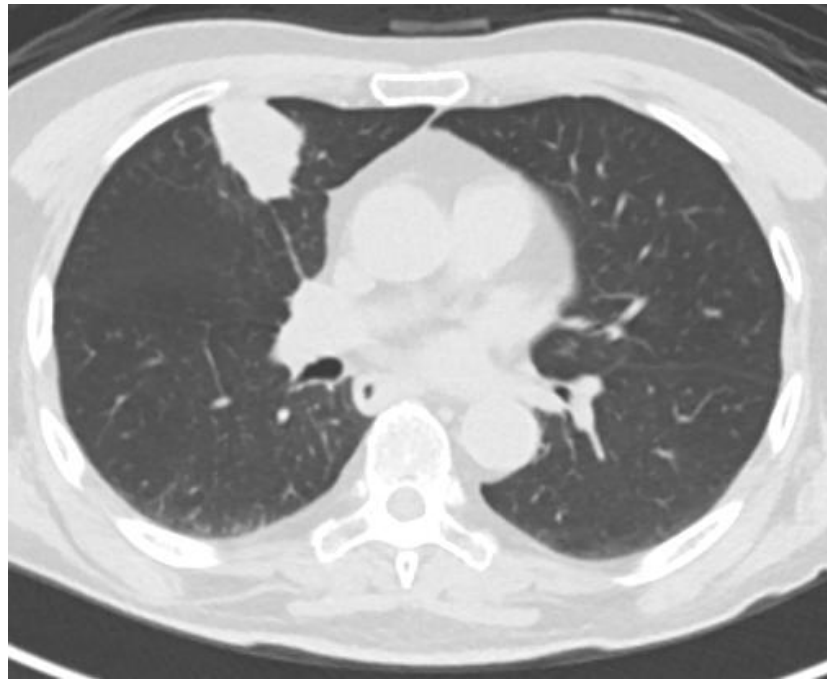
Cas clinique n° 2

- Mr P., 76 ans
- Retraité, ancien technicien automobile
- Multiples séjours en Afrique de l'ouest et centrale dans les années 80 pour rallyes. Vacances en Sardaigne tous les ans.
- Diabète type 2 et cardiopathie ischémique stentée
- ATCD infectiologique notable: infection cutanée il y a 2 ans à *Nocardia abcessus*: découverte d'auto-anticorps anti-GM-CSF

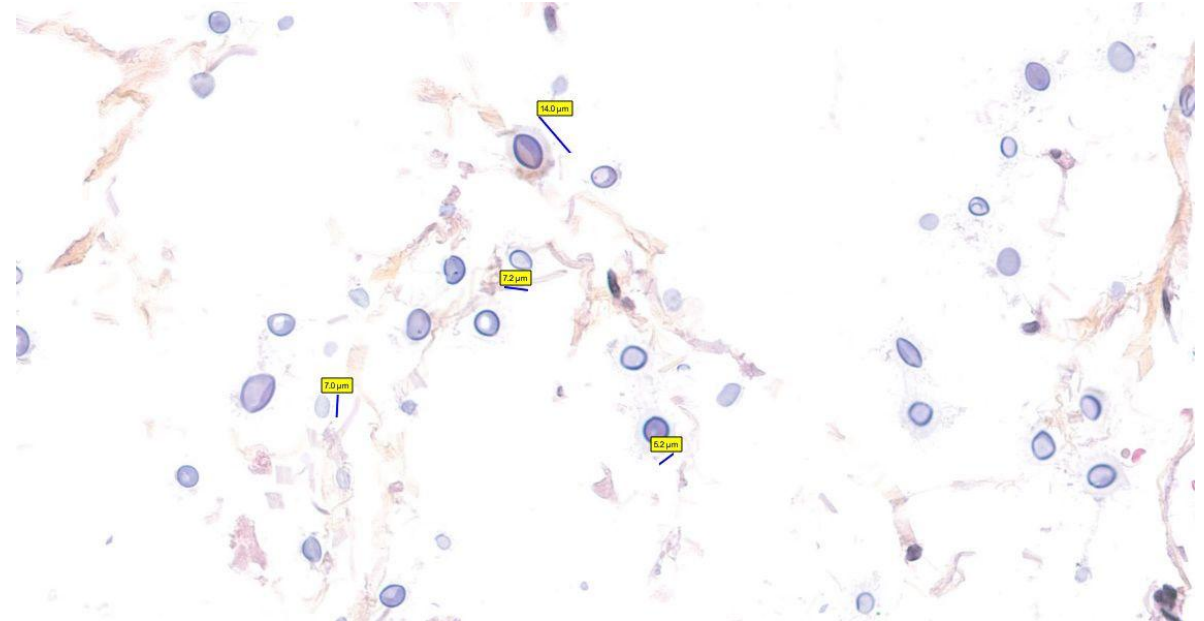
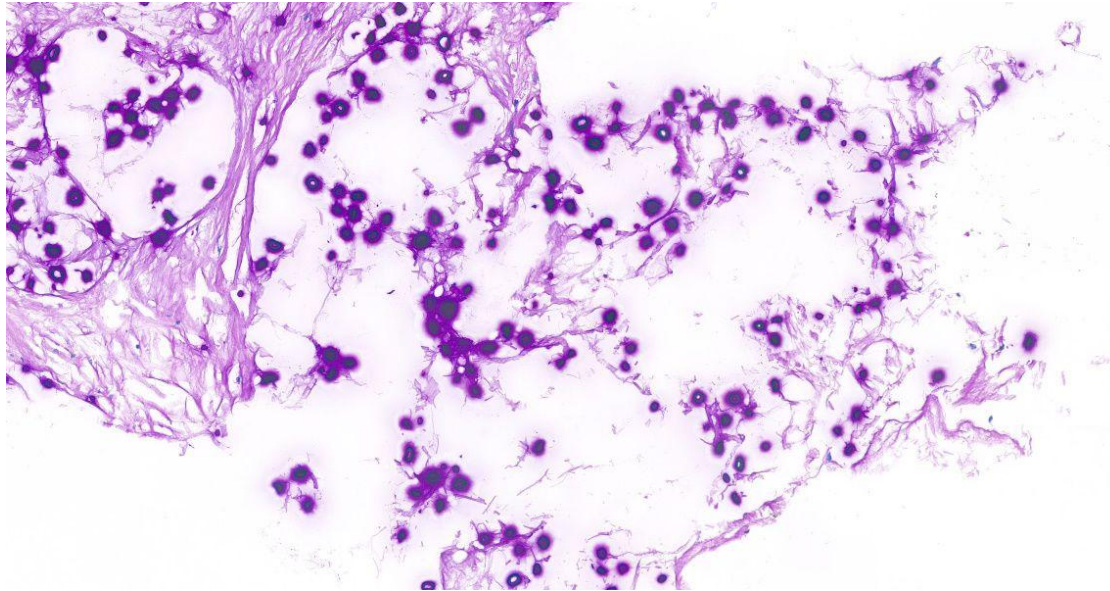
- 15/10/2024 : urgences d'Eaubonne pour **altération de l'état général depuis 1 mois avec troubles de l'équilibre et dysarthrie**. Pas de fièvre, pas de syndrome inflammatoire.
- **IRM cérébrale** : lésions nodulaires sus et sous-tentorielles hypoT1, hyperT2 prenant peu le contraste évocatrices de lésions secondaires.
 - 1 lésion pariétale postérieure prenant le contraste entourée d'œdème.



- 15/10/2024 : urgences d'Eaubonne pour **altération de l'état général depuis 1 mois avec troubles de l'équilibre et dysarthrie**. Pas de fièvre, pas de syndrome inflammatoire.
- **IRM cérébrale** : lésions nodulaires sus et sous-tentorielles hypoT1, hyperT2 prenant peu le contraste évocatrices de lésions secondaires. 1 lésion pariétale postérieure prenant le contraste entourée d'œdème.
- **TEP-scanner** : masse pulmonaire ventrale supérieure droite fortement métabolique



- Hospitalisation en pneumologie:
 - Biopsie transthoracique sous TDM : pas de cellule tumorale



- Transfert SMIT Necker:

- Apyrétique, GSC 14, confus et ralenti, céphalées 2/10, pas de franc déficit neurologique
- **Ponction lombaire** : liquide clair hyperproteïnorrhée 1.8g/L, hypoglycorrhée, 270 éléments /mm³, 80% lymphocytes, **examen direct: nombreuses levures encapsulées**, antigène crypto positif 1/2540
- Antigène crypto sang positif 1/2540
- Hémocultures et culture myco urine négatives
- Expectations myco négatif

Pression d'ouverture du LCR à 30 cm d'H₂O = HTIC
Culture du LCR positive à *Cryptococcus gattii*

Cryptococcus spp.

C. neoformans

A & D

***Cryptococcus neoformans*,
C. deneoformans,
hybride A/D**

Ubiquitaire

**Sol, végétation en
décomposition, guano**

Immunodéprimé



Serotype

Espèce

Géographie

Environnement

Terrain

C. gattii

B & C

***Cryptococcus gattii* = 5
espèces**

Tropical & subtropical

**B : *Eucalyptus*
C : Amandiers**

± Immunocompetent



- 2010: épidémie Pacifique Nord Ouest des USA, Vancouver Island
- Génotype VGII

Facteurs associés

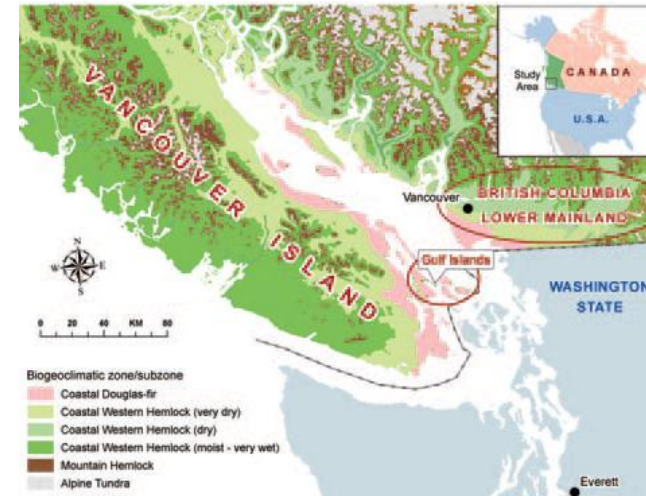


Table 2. Comparison of risk factor prevalence among *Cryptococcus gattii*-infected patients and the general population, British Columbia, Canada, 1999–2007

Risk factor	Prevalence, % (95% confidence interval)		p value
	<i>C. gattii</i> -infected case-patients	General population	
Age ≥ 50 y	72.4 (64.9–79.8)	31.3	<0.001
Male sex	55.8 (46.4–65.1)	49.6	0.198
Current smoker	41.9 (35.3–48.6)	17.8 (16.9–18.6)*	<0.001
All invasive cancers	24.7 (21.7–27.7)	3.6	<0.001
Leukemia/lymphoma only	8.4 (7.6–9.2)	0.3	<0.001
Lung only	3.9 (3.3–4.5)	0.1	<0.001
HIV infection	3.7 (2.9–4.4)	0.2	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	4.1 (–0.5 to 9.6)	8.0†	0.090
Asthma	3.4 (–1.1 to 7.9)	7.8	0.054

*From original data source.

†Estimated based on range provided.

Homme
Fumeurs
Immunocompétent
Formes pulmonaires isolées 75%

MSG07: An International Cohort Study Comparing Epidemiology and Outcomes of Patients With *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii* Infections

452 *C. neoformans*
257 *C. gattii*

John W. Baddley,^{1,⊕} Sharon C.-A. Chen,^{2,3} Carrie Huisingsh,^{4,a} Kaitlin Benedict,^{5,⊕} Emilio E. DeBess,⁶ Eleni Galanis,^{7,8} Brendan R. Jackson,⁵ Laura MacDougall,⁸ Nicola Marsden-Haug,⁹ Hanna Oltean,⁹ John R. Perfect,¹⁰ Peter Phillips,^{7,11} Tania C. Sorrell,^{2,3,12} and Peter G. Pappas⁴

C. gattii:

- plus d'immunocompétents
- parmi les immunodéprimés:
 - moins de VIH
 - plus d'insuffisants respiratoires chroniques
- plus d'anomalies à l'IRM cérébrale

Outcomes	Total (N = 709)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (n = 452)	<i>Cryptococcus gattii</i> (n = 257)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted ^a OR (95% CI)
Mortality at 3 mo	131 (18.8)	89 (19.7)	42 (17.0)	1.20 (.80–1.80)	0.95 (.53–1.70)
Mortality at 12 mo	178 (25.5)	128 (28.4)	50 (20.2)	1.56 (1.08–2.26)	1.46 (.86–2.46)
IRIS present	34 (4.8)	16 (3.6)	18 (7.1)	0.49 (.24–.97)	0.28 (.10–.82)

• Répartition ubiquitaire

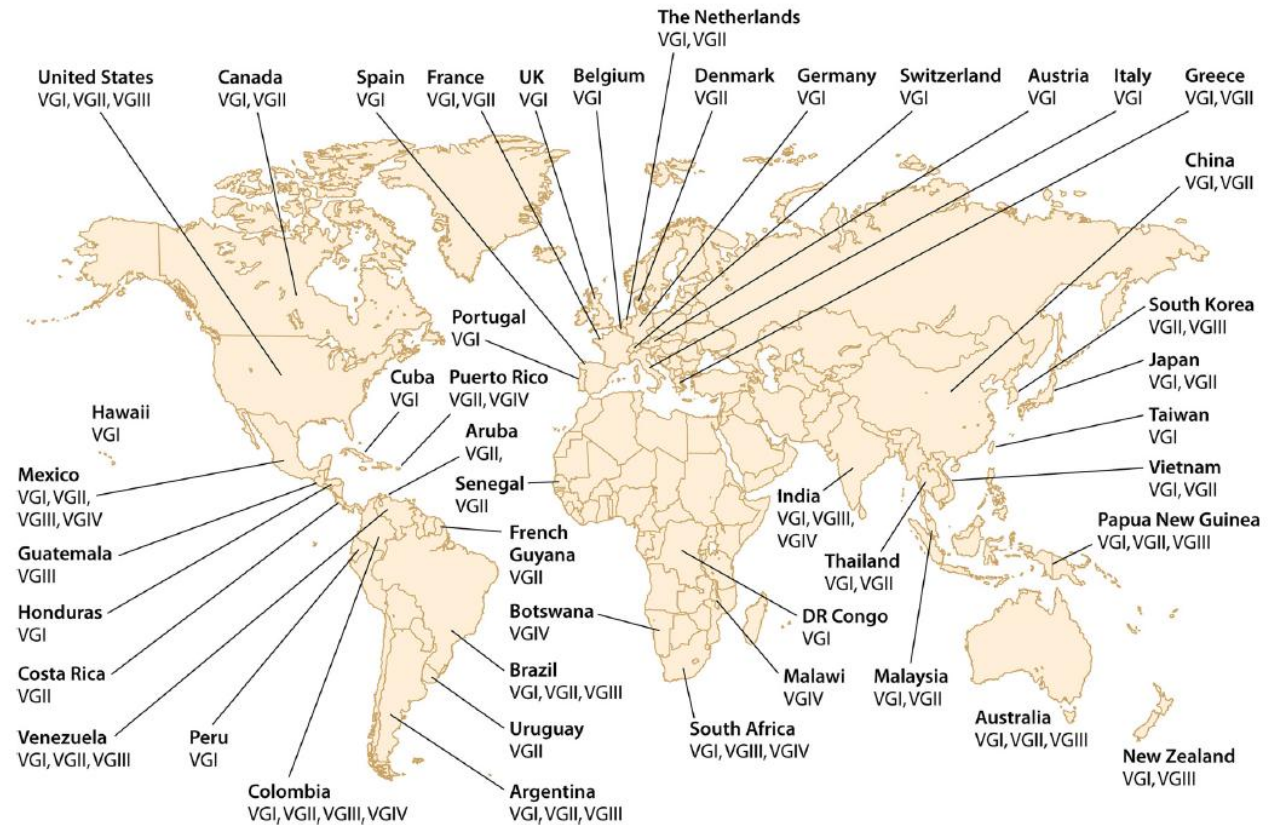
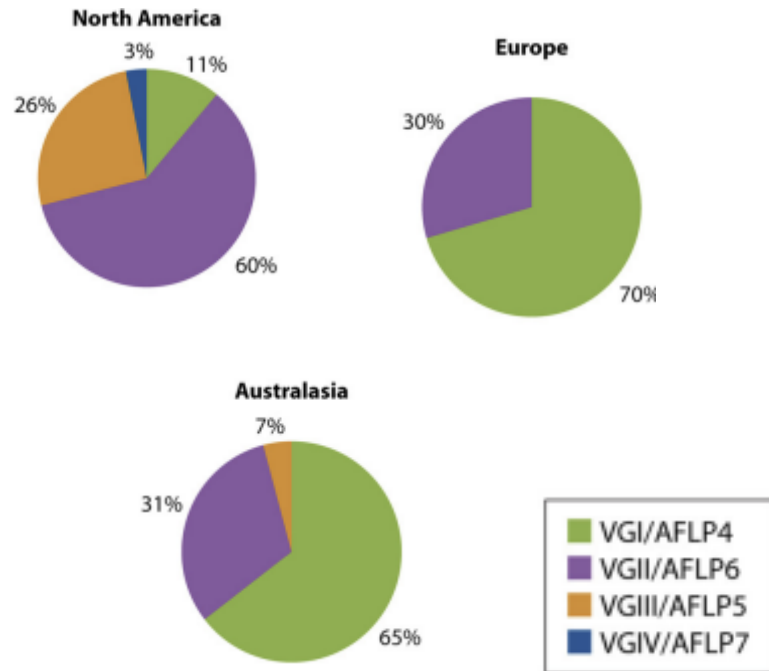
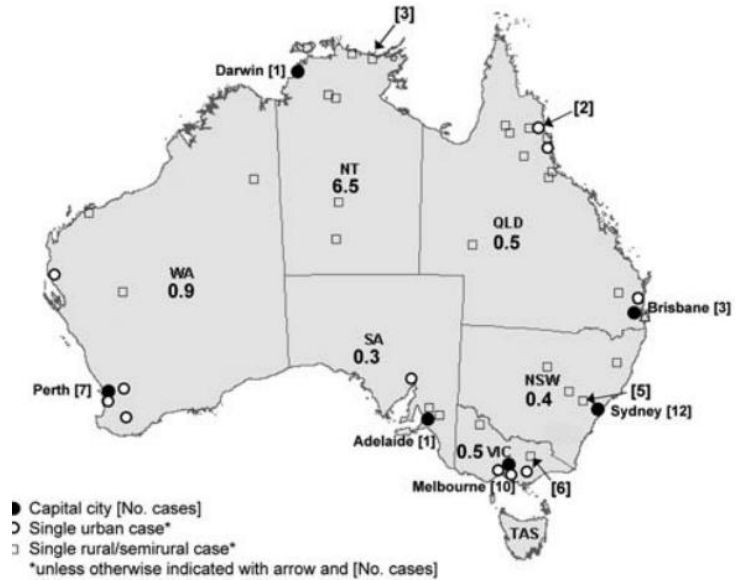


FIG 4 Global distribution of the four major molecular types of *C. gattii*, based on 980 isolates.

France: cas autochtones en Corse:
exposition aux eucalyptus

Clinical Manifestations of *Cryptococcus gattii* Infection: Determinants of Neurological Sequelae and Death

Sharon C-A. Chen,^{1,2,3} Monica A. Slavin,⁶ Christopher H. Heath,⁸ E. Geoffrey Playford,¹¹ Karen Byth,³ Deborah Marriott,⁴ Sarah E. Kidd,¹² Narin Bak,¹³ Bart Currie,¹⁴ Krispin Hajkovicz,¹⁴ Tony M. Korman,⁷ William J. H. McBride,¹⁵ Wieland Meyer,^{1,2,5} Ronan Murray,^{9,10} and Tania C. Sorrell^{1,2,3}; on behalf of the Australia and New Zealand Mycoses Interest Group (ANZMIG)-Cryptococcus Study^a



Facteur pronostic majeur:
immunodépression

Hommes

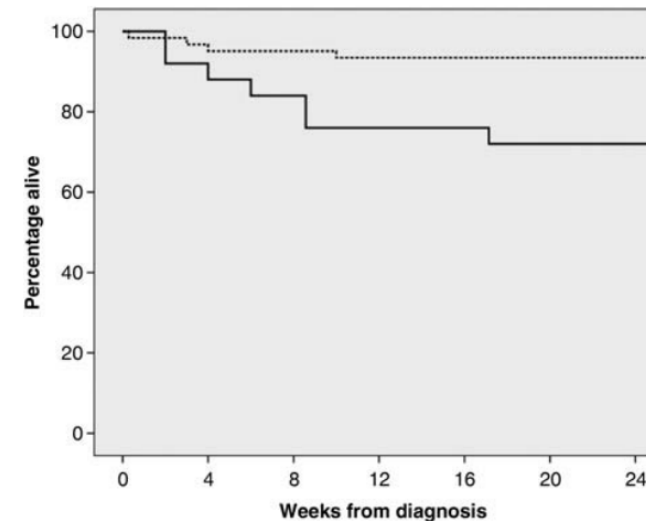
Immunocompétent: 72%

Formes neurologiques: 85%

Cryptococcomes : 30/80 cas

HTIC : 66%

Séquelles neurologiques 12 mois: 27%



Predictors of *Cryptococcus gattii* Clinical Presentation and Outcome: An International Study

Eleni Galanis,^{1,2,⊙} Laura MacDougall,² Caren Rose,^{1,2} Sharon C.-A. Chen,^{3,4} Hanna N. Oltean,⁵ Paul R. Cieslak,^{6,⊙} Emilio DeBess,⁶ Mei Chong,² Tania C. Sorrell,⁴ John W. Baddley,^{7,⊙} Linda M. N. Hoang,^{1,2} Shawn R. Lockhart,⁸ Peter G. Pappas,^{9,⊙} and Peter Phillips^{1,10,⊙}

258 cas de gattii entre 1999 et 2011
USA, Canada, Australie

Différences de localisation selon la zone géographique

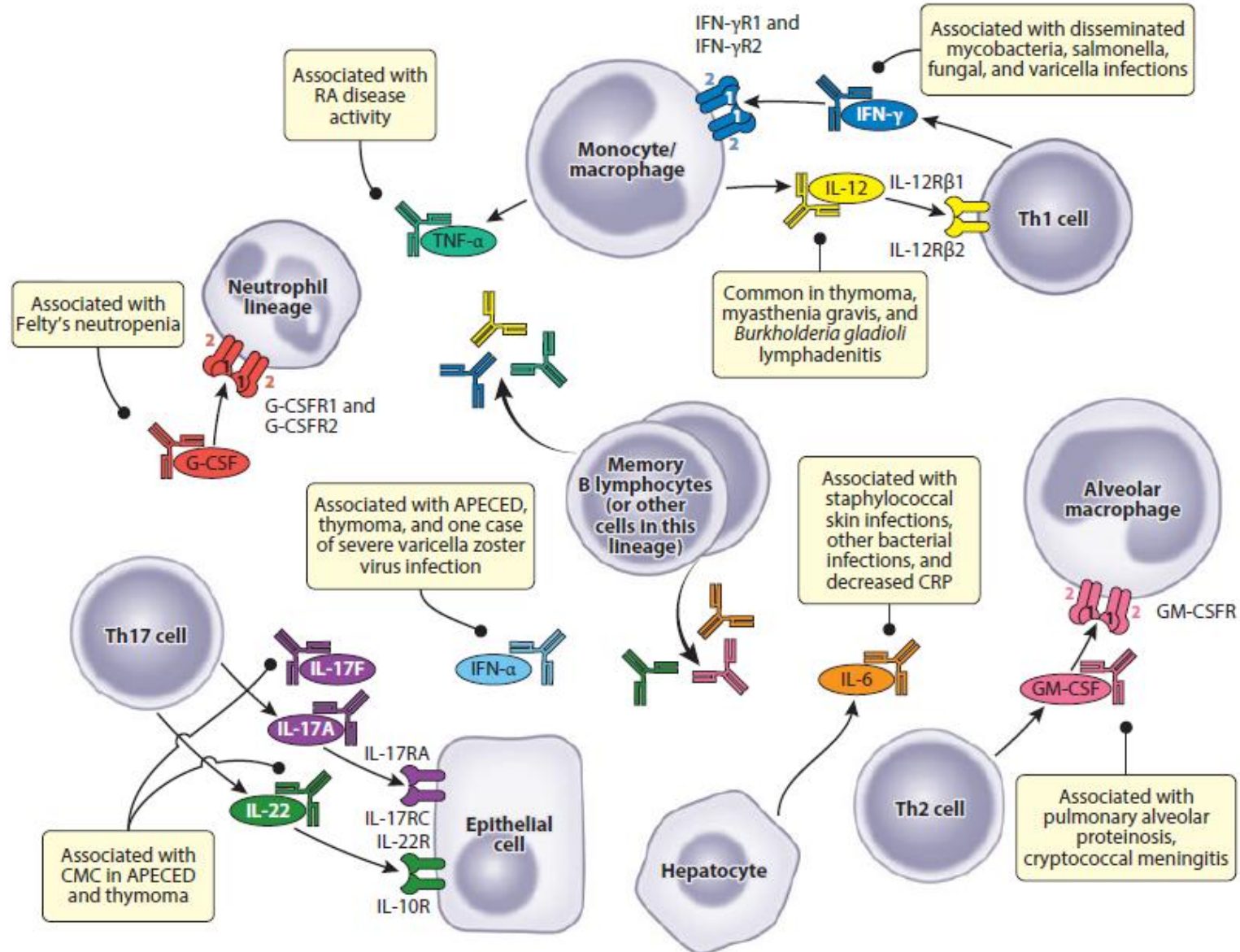
Site of infection	USA	Australie
Extrapulmonary		
CNS (± pulmonary)	31 (40.8%)	61 (89.7%)
Other non-CNS sites ^b	7 (9.2%)	2 (2.9%)
Pulmonary only	38 (50.0%)	5 (7.4%)

Localisation neurologique associée au genotype VGI

Table 4. Multivariable Logistic Regression of Factors Associated With CNS and Other Extrapulmonary Disease Among Hospitalized *C. gattii* Cases (N = 218)

Factors	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Age, y		
0–49 (N = 102)	Ref	Ref
50–69 (N = 78)	0.55 (.29, 1.04)	0.89 (.42, 1.89)
≥70 (N = 38)	0.29 (.13, .64)	0.57 (.22, 1.46)
Sex		
Female (N = 100)	Ref	
Male (N = 118)	1.52 (.86, 2.66)	1.48 (.76, 2.89)
Lineage		
VGIIa (N = 106)	Ref	Ref
VGI (N = 77)	13.87 (5.19, 37.06)	9.21 (3.28, 25.89)
Others (N = 35)	0.53 (.17, 1.7)	0.99 (.43, 2.27)
Comorbidities		
No chronic lung disease (N = 175)	Ref	Ref
Chronic lung disease (N = 43)	0.17 (.08, .34)	0.25 (.11, .56)
No immunocompromised status (N = 146)	Ref	Ref
Immunocompromised status (N = 72)	0.39 (.21, .70)	0.45 (.23, .91)

C. gattii et auto-anticorps



Anticorps anti IFN-g



- Infections mycobactériennes
- Salmonelloses

Anticorps GM-CSF

- Cryptococcose du sujet «immunocompétent»: *C. gattii*
- Nocardiose

Q1 Quel traitement?

- **AMBISOME 3mg/kg/j + 5-FC 100mg/kg/j**
- Nombreuses PL déplétives
 - Chaque jour puis toutes les 48h
 - Tant que >25 cmH2O ou si nouvelle symptomatologie

B SOT recipients and people without HIV or SOT

First-line therapies

Induction (minimum 2 weeks)

(Allt) Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg daily plus flucytosine 25 mg/kg four times a day



Consolidation (8 weeks)

(Allt) Fluconazole 400–800 mg daily



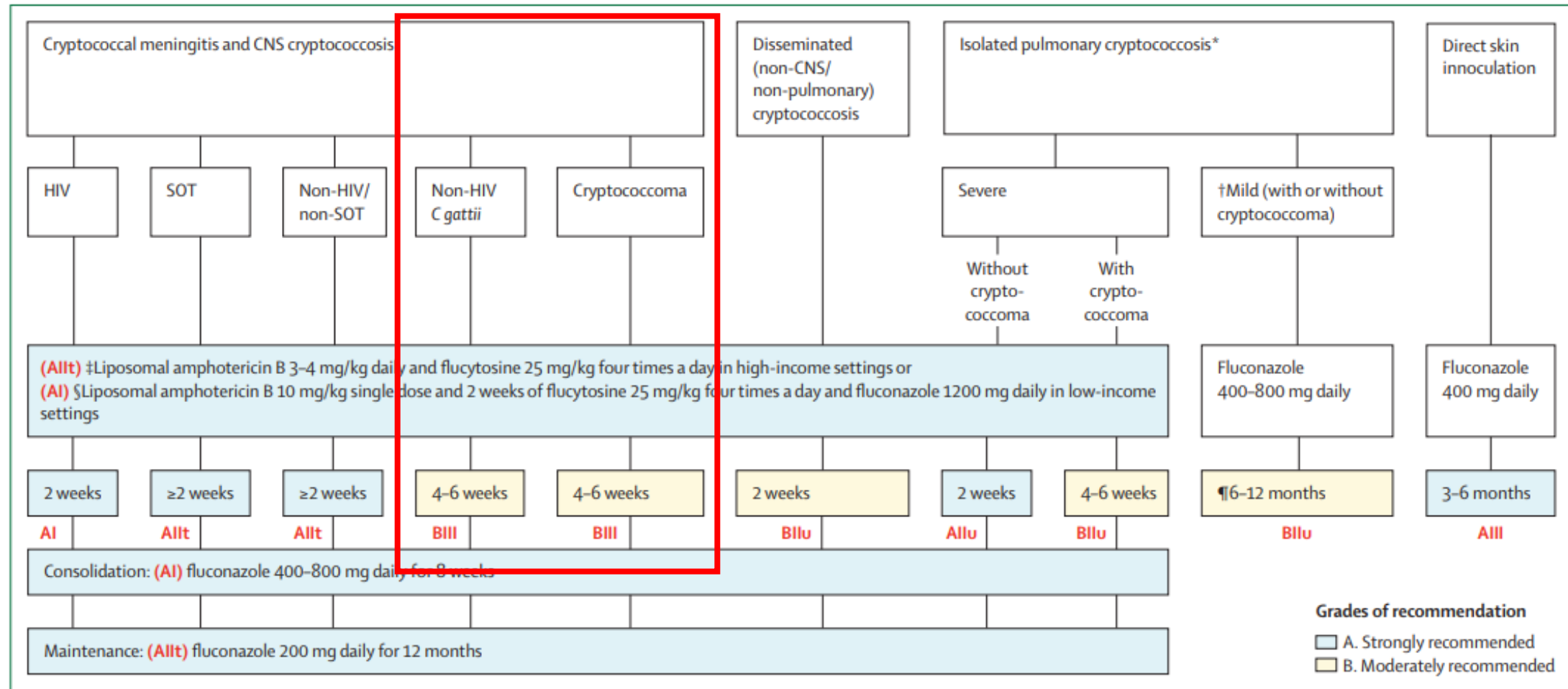
Maintenance (12 months)

(Allt) Fluconazole 200 mg daily

- Evolution clinique initialement favorable avec amélioration de l'état neurologique
- Négativation de la culture du LCR à J15
- Tubulopathie à l'AMBISOME avec hypokaliémie profonde, protéïnurie tubulaire, acidose métabolique puis secondairement dégradation de la fonction rénale

Q2. Quelle durée de traitement d'induction?

Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM



- A S4 :
 - Culture LCR négative
 - relai Fluconazole 1200mg/j + poursuite 5-FC
- A S6 : relai Fluconazole 800mg/j pour la phase de consolidation

- A M3 de traitement : à 200mg/j de fluconazole

- Aggravation neurologique secondaire avec récurrence de la confusion, du ralentissement psychomoteur puis apparition d'hallucinations visuelles

Q3. Quel examen?

Ponction lombaire :

pression d'ouverture 18cm d'H₂O

cellularité à 200 /mm³ dont 80% de lymphocytes

protéinorachie à 2.49 g/L

Hypoglycorachie

examen à l'encre de chine retrouvant d'assez nombreuses levures

antigène cryptocoque positif

IRM cérébrale : majoration de la prise de contraste nodulaire de la lésion cortico-sous-corticale pariéto-occipitale gauche, apparition de multiples prise de contraste intraaxiale punctiformes sus et sous-tentorial

Q4. Quel conduite à tenir?

- Poursuite du traitement antifongique actuel? (fluco 200mg/j)
- Reprise d'un traitement antifongique d'induction?
- Début d'un traitement antiinflammatoire (ex corticothérapie)?

Q4. Quel conduite à tenir?

Management, outcomes and predictors of mortality of *Cryptococcus* infection in patients without HIV: A multicentre study from Australia and New Zealand

Coussement et al, 2024 | *Clinical Infectious Diseases*



426 patients without HIV diagnosed with cryptococcosis between 2015 and 2019 in Australia and New Zealand



426 patients VIH négatifs

32 (7.5%) patients avec dégradation neurologique
sous traitement

Délai : 7-217 jours

- 19 : suspicion de rechute → reprise d'un traitement d'induction
- 16 : suspicion d'IRIS → début d'un traitement antiinflammatoire



No microbiological relapses:

- None of 19 patients who had re-induction with amphotericin-based therapy for suspected relapse had confirmed microbiological relapse (i.e. positive culture)
- Central nervous system immune reconstitution inflammatory response seen in 16/426 patients (4%)

Panel 12: Recommendations for C-IRIS

- (Allt) For patients with suspected paradoxical C-IRIS, carefully exclude recurrent cryptococcal disease or new infective or non-infective conditions before attributing symptoms and signs to C-IRIS; perform a brain MRI and lumbar puncture to measure opening pressure and get CSF for microbiological and biochemical analyses
- (Allu) Treatment of C-IRIS should include therapeutic lumbar puncture and symptomatic therapy, such as analgesia, antiemetics, and antiepileptics, if appropriate
- (Alll) Continue antifungal therapy
- (Blll) High-dose prednisolone or prednisone (usually 0.5–1.0 mg/kg daily) or dexamethasone (usually 0.2–0.3 mg/kg daily), weaned over 4–6 weeks, can be considered in those with persistent symptoms who are unresponsive to therapeutic lumbar punctures; rarely a second steroid course with taper is needed
- (DIII) Do not stop ART
- (BIII) Cases of steroid-refractory or recurrent C-IRIS should be discussed with experts in the field
- (Bllu) Steroids could be considered for PIIRS

Q3. Prise en charge de l'IRIS/PIIRS

TABLE 2 Criteria of PIIRS (75).

Main criteria

1. Unchanged or declining mental status/cognition
2. Visual deficits not refractive in nature
3. Hearing changes

In a previously healthy patient with CSF fungal culture conversion to negative after initial amphotericin-based treatment regimens

Supportive criteria

1. Elevated CSF WBC and protein, and reduced CSF glucose
2. Increased CSF inflammatory markers i.e., IL-6 and soluble CD25 levels
3. Elevation in CSF activated immune cells (HLADR⁺ CD4⁺ T cells, HLADR⁺ CD8⁺ T cells, NK cells, monocytes)
4. Abnormal brain and spinal cord MRI findings on post-contrast FLAIR showing but not limited to leptomeningeal enhancement, choroid plexitis, ependymitis, parenchymal lesions, hydrocephalus, arachnoiditis)

CSF, cerebrospinal fluid; WBC, white blood cell count; IL-6, interleukin 6; CD25, cluster of differentiation 25; MRI, magnetic resonance imaging; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery.

TABLE 4 Treatment summary.

Cryptococcal meningitis treatment as per current IDSA guidelines

Liposomal Amphotericin B 3–4 mg/kg/day plus flucytosine 100 mg/kg/day, for 2 weeks
Followed by fluconazole (400–800 mg/day) for 8 weeks
Followed by fluconazole 400 mg/day for 6–12 months
Maintenance of intracranial pressures <25 cm H₂O by use of serial lumbar punctures or ventricular drainage/shunting

PIIRS treatment

Methylprednisolone 1g/day for 1 week (Pulse)
Prednisolone 1 mg/kg/day (Taper monthly over 12 months)
Prophylactic valacyclovir and trimethoprim/sulfamethoxazole 3 times weekly



- Initiation le 04/01 d'une corticothérapie 1mg/kg/j
- Mauvaise tolérance de la corticothérapie avec majoration de la confusion, agitation, opposition aux soins
- Arrêt corticothérapie le 09/01 et introduction anti-TNF alpha (Adalimumab 40mg/14 jours)
- Poursuite de la dégradation neurologique avec réapparition d'une HTIC à 26mm d'H2O, IRM cérébrale stable

- Evolution défavorable

Questions?



MYCOSES INVASIVES ET ANTIFONGIQUES

Avis fongiques
cnrma@pasteur.fr
01 71 39 69 93

olivier.paccoud@aphp.fr

