


La résistance du *Cryptococcus spp* au fluconazole

« Best of » présenté par : Dorsaf SLAMA
Résidente en Maladies Infectieuses - Sousse

2^{ème} journées franco-tunisiennes
19 octobre 2018

PROBLÉMATIQUE:

- La méningite à cryptocoques (MC) : parmi les principales causes de méningite chez les personnes vivant avec le VIH
- L'introduction du traitement antirétroviral  une réduction de l'incidence mondiale de la cryptococcose.
- Cependant, la méningite cryptococcique :
 - une incidence annuelle : 223,100 patients/an , 73% diagnostiqués dans l'Afrique Subsaharienne
 - une mortalité annuelle : 181,100 patients/an (soit 15% des étiologies de mortalité au stade de SIDA)

PROBLÉMATIQUE:

- Le schéma thérapeutique recommandé pour le traitement de la MC :

Amphotéricine B + Flucytosine (thérapie d'induction) puis relais par Fluconazole (durée min 1 an)

- En cas de non disponibilité de la flucytosine (dans les pays à ressources limitées) :

Amphotéricine B+ fluconazole ou fluconazole en monothérapie à forte dose

-Des cas de rechutes et de récives de MC ont été constaté



résistance du cryptocoque au fluconazole ??

CAS CLINIQUE :



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Medical Mycology Case Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mmcr

Emerging fluconazole resistance: Implications for the management of cryptococcal meningitis

Edward Mpoza^a, Joshua Rhein^{a,b}, Mahsa Abassi^{a,b,*}

^a *Infectious Diseases Institute, Makerere University, Kampala, Uganda*

^b *University of Minnesota, 420 Delaware Street SE, Minneapolis 55455, USA*

2018

Emerging fluconazole resistance: Implications for the management of cryptococcal meningitis

Edward Mpoza^a, Joshua Rhein^{a,b}, Mahsa Abassi^{a,b,*}

- Un homme de 50 ans , VIH (+),
- Méningite cryptococcique : Sd méningé + antigénémie cryptococcique positive
- Plusieurs rechutes sous fluconazole +/- amphotéricine B
- A la 3éme rechute : une résistance du *Cryptococcus* au fluconazole (CMI > 64 ug/ml) résistance haut niveau)

Clinical summary of events.

Days	Initial fungal burden (CFU/mL)	Doses of amphotericin	Final fungal burden (CFU/mL)	Fluconazole dose (mg/day)	Diagnosis
0	Not done	0	Not done	400 mg	Primary CM
60	80	10	Sterile	800 mg for 2 wks/400 mg for 10wks/200 mg	Untreated CM
180	93,000	14	21,000	1200 mg	CM Relapse
240	58,000	3	Not done	1200 mg	Persistent CM
330	Not done	14	110	1200 mg	Persistent CM
360	Not done	8	Sterile	1200 mg	Persistent CM
480	Sterile	0	Not done	800 mg	IRIS ^a vs. Sepsis

^a During the last hospitalization a diagnosis of either paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome vs. severe sepsis was made. CSF cultures at this time were sterile and CM relapse was ruled out.

DISCUSSION:

- Ce cas clinique a soulevé la problématique de la résistance du cryptocoque au fluconazole
- **Facteurs favorisant la survenue de résistance au fluconazole:**
 - 1/ Fluconazole en monothérapie + une dose non adaptée
 - 2/ Non observance et l'arrêt du traitement au cours des phases de consolidation et de maintenance
- **Le mécanisme de résistance :** Durant la prise du traitement anti fongique, *Cryptococcus* peut développer une mutation → sous population résistante au fluconazole

DISCUSSION:

- Le 1^{er} cas de cryptocoque résistant au fluconazole : **1993**
une femme, 30 ans, de Zambie, VIH(+),
ayant présenté une méningite à *C. gattii* dont l'évolution clinique et mycologique était minime
- A l'état actuel, Quel est l'ampleur de la résistance des cryptocoques au fluconazole ??

Article type : Review Article

A systematic review of fluconazole resistance in clinical isolates of *Cryptococcus* species

Felix Bongomin^{1, 2*}, Rita O. Oladele^{1,3}, Sara Gago^{1,4}, Caroline B. Moore^{1,2}, and Malcolm D. Richardson^{1, 2}

Objectif: déterminer la prévalence des cryptocoques résistants au fluconazole

MÉTHODOLOGIE :

- Une revue de la littérature
- 1988- Mai 2017

- 29 études
- 4995 cryptocoques isolés pour 3210 patients VIH (+)
- 248 cryptocoques isolés lors des rechutes

- Les CMI Breakpoints pour définir la résistance au fluconazole : variable selon les études

RÉSULTATS ET DISCUSSION

- Dans les différentes études, la résistance au fluconazole : **0 - 50%**
- La prévalence dépendait du pays de l'étude : **50% Afrique du sud**
0-1% USA
- Et dans un même pays, la résistance a augmenté au fil des années :

	2010	2011	2014	2017
Nbre de patients	300	487	185	38
Résistance au fluconazole (%)	0%	0,6%	11%	50%
CMI cut-off (ug/ml)	>64	>16	>16	>16

Prévalence de la résistance du cryptocoque au fluconazole au fil des années en Afrique du sud

RÉSULTATS ET DISCUSSION :

- La moyenne du taux de résistance : 12,1% (n= 4995):

lors du dg de la MC: 10,6% (n=4747)

lors des rechutes: 24,1% (n=248)

 Importance de l'étude de la sensibilité du cryptocoque au fluconazole lors des rechutes des MC

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS :

1/ La résistance du cryptocoque au fluconazole est une réalité

- ➔ déterminer des CMI breakpoints pour définir le seuil de résistance
- ➔ fournir d'autres alternatives pour les pays à ressources limitées

2/ Une rechute/ une récurrence d'une MC = une mal observance

modification du statut immunitaire du patient

RÉSISTANCE AU FLUCONAZOLE ➔ tester la sensibilité

du cryptocoque au fluconazole



MERCI POUR VOTRE ATTENTION