



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



INFECTIONS FONGIQUES

Résistance aux azolés chez *Aspergillus*



Azole resistance in Aspergillus fungi

H. Guegan ^{a,*}, J.-P. Gangneux ^{a,b}

^a Laboratoire de parasitologie-mycologie, centre hospitalier universitaire de Rennes, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35043 Rennes cedex, France

^b Inserm U1085-IRSET, université Rennes 1, 35000 Rennes, France

MOTS CLÉS

Aspergillus fumigatus ;
Aspergillose invasive ;
Antifongiques ;
Résistance aux triazolés ;
Gène *cyp51A*

KEYWORDS

Aspergillus fumigatus;
Invasive aspergillosis;
Antifungals;
Triazole resistance;
cyp51A gene

Résumé Au sein du genre *Aspergillus*, l'espèce *Aspergillus fumigatus* est responsable d'un large spectre de pathologies pulmonaires, allant de formes chroniques et/ou immuno-allergiques chez le patient immunocompétent, à des tableaux invasifs sévères chez le patient immunodéprimé (aspergillose invasive [AI]). Les antifongiques triazolés sont utilisés à la fois en première ligne de traitement de l'AI (voriconazole), ou en prophylaxie. Cependant, depuis le début des années 2000, l'émergence d'isolats cliniques et environnementaux d'*A. fumigatus* résistants aux azolés est décrite en Europe, remettant en cause la place centrale des azolés dans la prise en charge thérapeutique des aspergilloses. Le principal mécanisme de résistance implique des mutations dans le gène *cyp51A*, codant l'enzyme cible des azolés (lanostérol 14 α -déméthylase). La résistance aux azolés a 2 origines possibles : thérapeutique liée à l'utilisation de triazolés au long cours et environnementale associée à l'usage intensif de fongicides azolés en agriculture. Ce phénomène émergent donne toute son importance à la surveillance et la détection rigoureuses des isolats résistants au laboratoire, afin d'améliorer la prise en charge clinique des patients atteints d'AI à souche résistante, particulièrement exposés au risque d'échec thérapeutique. Les aspects épidémiologiques et mécanistiques de la résistance d'*Aspergillus* aux azolés ainsi que sa prise en charge en pratique seront successivement abordés au cours de cette synthèse.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Among *Aspergillus* species, *Aspergillus fumigatus* is responsible for various pulmonary diseases ranging from chronic and/or immuno-allergic forms in immunocompetent host, to severe invasive aspergillosis (IA) in immunocompromised patient. Triazole antifungals are the mainstay of therapy for aspergillosis, as first-line treatment for IA (voriconazole), or for prophylaxis. Over the past decade, the emergence of clinical and environmental azole-resistant *A. fumigatus* isolates has been reported in Europe, threatening the azole effectiveness for treatment of aspergillosis. The main mechanism of resistance is the occurrence of mutations in *cyp51A* gene, encoding the azole target enzyme (14 α -demethylase). Two hypothesis for azole

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : helene.guegan@chu-rennes.fr (H. Guegan).

resistance emergence are debated: azole resistance following long periods of azole treatment in the clinical setting, and an environmental origin related to the extended use of azole fungicides in agriculture. Thus, a reliable screening of resistant isolates is required in laboratories to improve the clinical management of IA patients with resistant strain, at high risk of treatment failure. Here, we successively review the current epidemiology, molecular mechanisms and clinical implication of *Aspergillus* azole resistance.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les champignons filamenteux du genre *Aspergillus* sont responsables d'un large spectre d'entités cliniques, essentiellement bronchopulmonaires, dont la gravité dépend du statut immunitaire de l'hôte. Chez l'individu immunocompétent, l'infection se limite généralement à des formes cavitaires, d'évolution chronique (comme l'aspergillome), voire fibrosantes chroniques, ou immuno-allergiques (aspergillose bronchopulmonaire allergique [ABPA], asthme sévère avec sensibilisation à *Aspergillus*). Chez les patients profondément immunodéprimés, le tableau clinique évolue rapidement vers une forme aiguë angio-invasive ou aspergillose invasive (AI), de pronostic très péjoratif. Ces infections fongiques graves font l'objet d'une surveillance active en France, qui rapportées à une évaluation populationnelle signifierait des taux d'incidence de 5,24/100 000 et 1,8/100 000, respectivement pour les formes pulmonaires chroniques et invasives [1].

Le diagnostic et l'instauration précoce d'un traitement antifongique efficace sont essentiels afin de limiter la morbidité et la mortalité élevée associée aux formes disséminées. L'utilisation des antifongiques triazolés depuis la fin des années 1990 a permis d'améliorer considérablement le pronostic des patients atteints d'aspergillose. Cette classe d'antifongiques occupe aujourd'hui une place importante dans la prise en charge thérapeutique préventive et curative des aspergilloses chroniques (itraconazole) ou invasives (voriconazole, isavuconazole, posaconazole). Le voriconazole constitue actuellement le traitement de première ligne de l'AI [2]. Cependant, le bénéfice apporté par l'utilisation des triazolés peut aujourd'hui être limité par l'incidence grandissante de souches d'*A. fumigatus* résistantes aux antifongiques azolés en Europe, y compris en France. L'épidémiologie, les caractéristiques moléculaires et l'impact clinique de ce phénomène émergent seront successivement abordés au cours de cette synthèse bibliographique.

Résistance naturelle d'*Aspergillus* sp. aux azolés

Résistance naturelle d'*A. fumigatus*

Aspergillus fumigatus stricto sensu est intrinsèquement résistant au kétoconazole et au fluconazole mais naturellement sensible aux autres azolés : itraconazole (ITC), voriconazole (VRC), posaconazole (POS) et isavuconazole (ISA). Le mécanisme à l'origine de la résistance au fluconazole n'est pas totalement élucidé. Il est désormais avancé que cette sensibilité diminuée implique un polymorphisme

naturel dans le gène codant la cible des azolés chez *A. fumigatus* (*cyp51A*), par comparaison au gène homologue de *Candida albicans* (*erg11*) [3].

Emergence d'espèces cryptiques de sensibilité diminuée aux azolés

Le développement d'outils de typage moléculaire a modifié la taxonomie des *Aspergillus*, révélant l'existence d'espèces cryptiques ou apparentées, difficilement distinguables d'*A. fumigatus sensu stricto* par microscopie. À noter que le séquençage du gène de la bêta-tubuline doit être privilégié par rapport aux régions *internal transcribed spacer* (ITS) de l'ADN ribosomal, du fait d'un pouvoir discriminant supérieur au sein du genre *Aspergillus* [4]. Près de 40 % de ces espèces sont caractérisées par un profil de sensibilité diminuée vis-à-vis des azolés et d'autres antifongiques [5], à l'image des espèces de la section Fumigati comme *A. lentulus*, *N. pseudofischeri* ou *A. felis/viridinutans* présentées dans le Tableau 1. La prévalence actuelle de ces espèces de la section Fumigati autres qu'*A. fumigatus* dans les cas d'AI serait comprise entre 3 et 6 %, mais reste probablement sous-estimée du fait d'un diagnostic non systématique [6].

L'existence de ces espèces « apparentées » démontre la pertinence clinique d'une caractérisation moléculaire de ces espèces en routine et peut être évoquée en cas d'aspergillose réfractaire au traitement azolé.

Tableau 1 Profil de sensibilité d'espèces cryptiques d'*Aspergillus* sp. de la section Fumigati.

Espèces	Profil de sensibilité aux antifongiques ^a		
	AmB	Triazolés	Echinocandines
<i>A. fumigatus</i>	++	++	++
<i>A. lentulus</i>	±	± ^b	± ^c
<i>A. udagawe</i>	+	+ ^b	+ ^c
<i>A. felis/viridinutans</i>	+/++	± ^b	+ ^c
<i>A. fischeri/thermolutatus</i>	++	± ^b	+ ^c

Adapté de Lamoth [6].

AmB : amphotéricine B.

^a Sensibilité évaluée par détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les composés fongicides (AmB, triazolés) et des concentrations minimales efficaces (CME) pour les composés fongistatiques (échinocandines). ++ : CMI ≤ 1 µg/mL ou CME ≤ 0,25 µg/mL ; + : CMI 1–4 µg/mL ou CME 0,25–2 µg/mL ; – : CMI > 4 µg/mL ou CME > 2 µg/mL.

^b Meilleure activité in vitro du posaconazole comparé au voriconazole et à l'itraconazole.

^c Meilleure activité in vitro de la micafungine et de l'anidulafungine comparée à la caspofungine.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8746034>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8746034>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)