

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

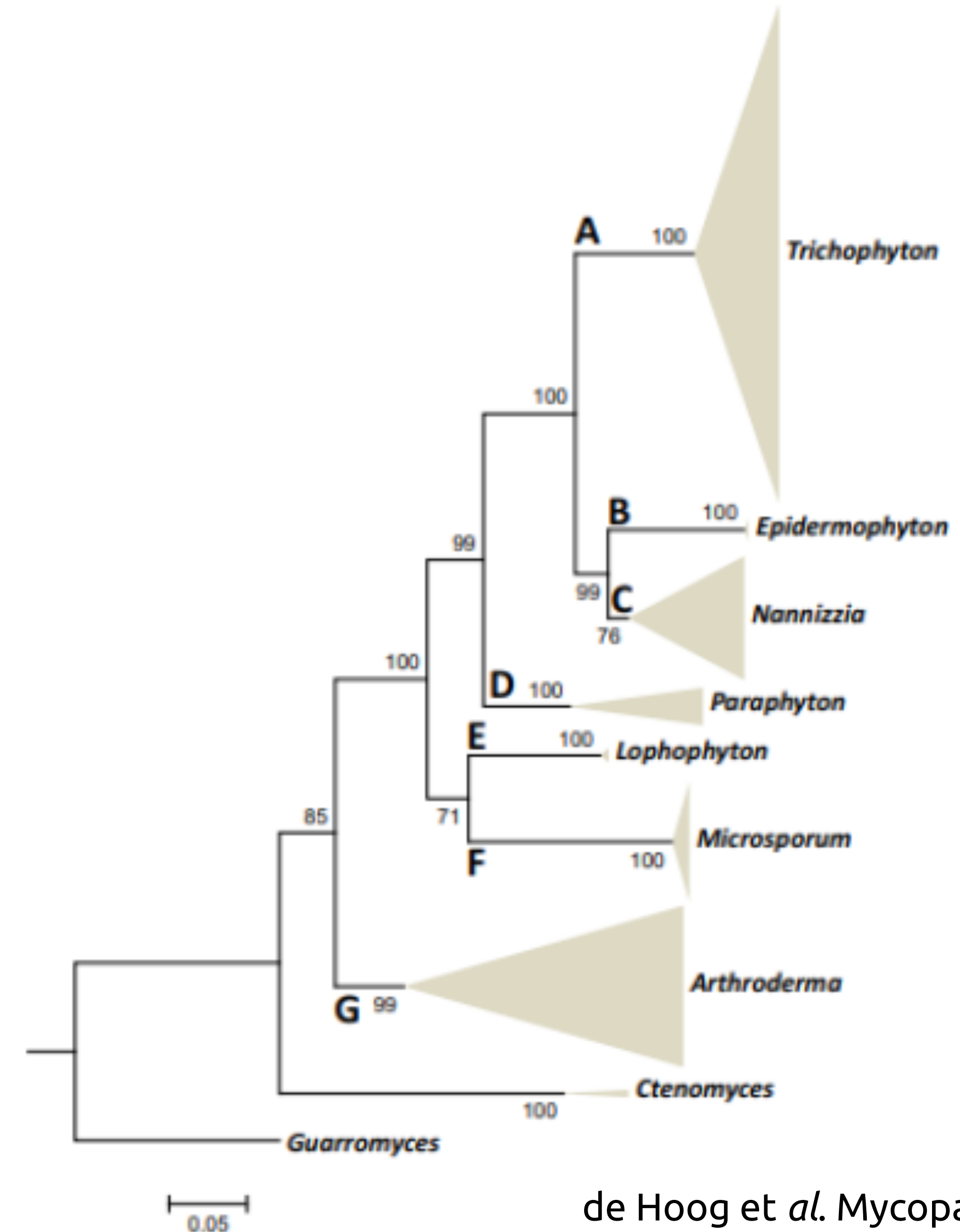
JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Dermatophytes émergents

Dr Arnaud JABET
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
Hôpital de La Pitié-Salpêtrière
arnaud.jabet@aphp.fr

Dermatophytes : *Arthrodermataceae*

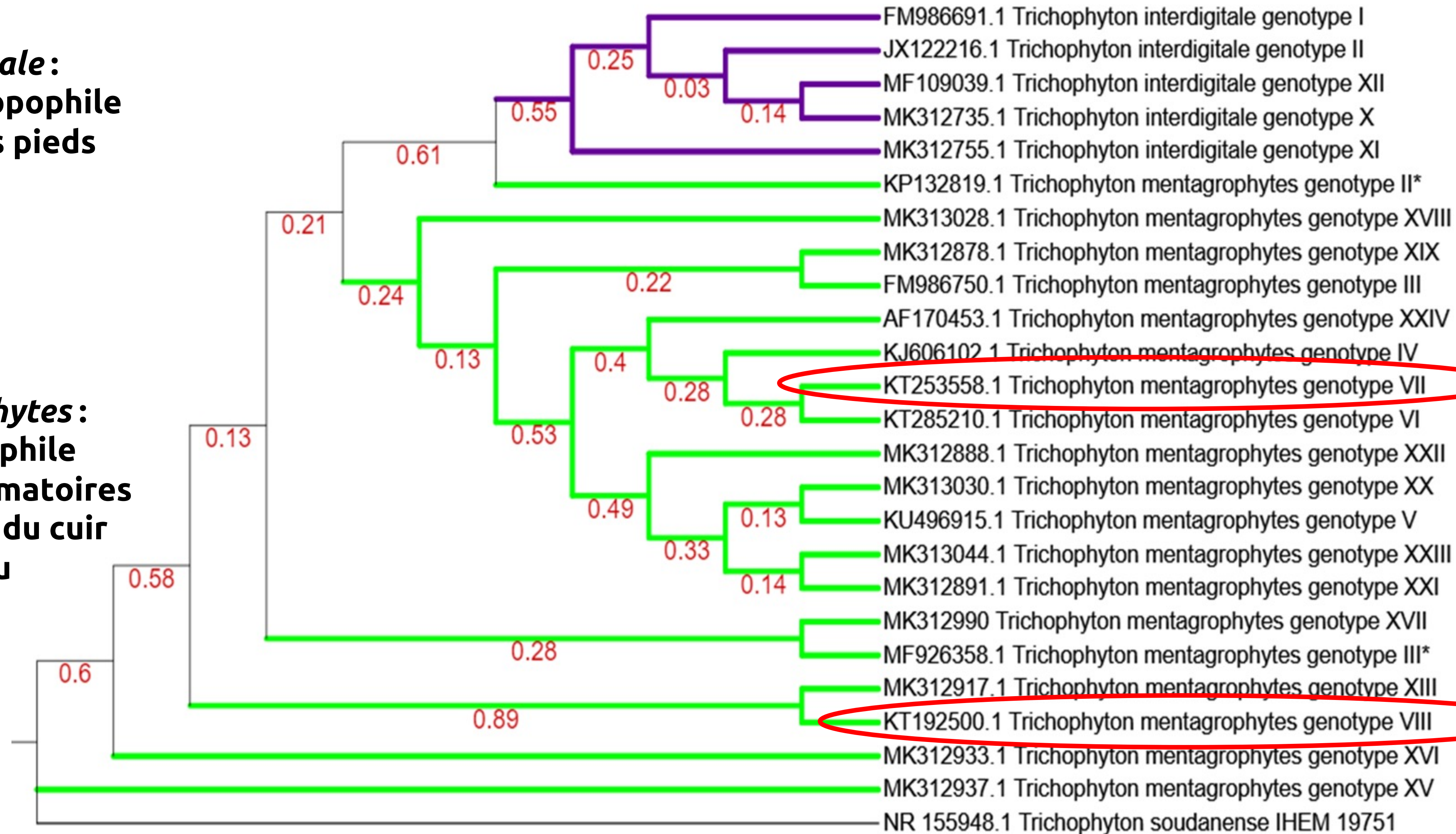
- Phylum des Ascomycètes
- Pathogènes vrais ($\neq$ opportunistes)
- Kératinophiles
- Différentes sources de kératine :
 - Espèces telluriques
 - Espèces zoophiles
 - Espèces anthropophiles
- Différents tropismes cliniques :
 - Pieds (espaces inter-orteils, plantes, ongles)
 - Cheveux
 - Peau glabre
- Diagnostic de certitude :
 - Prélèvement mycologique (examen direct et culture)
- Traitement :
 - Local +/- systémique
 - Molécules clés : terbinafine et itraconazole



Complexe *T. mentagrophytes*

- T. interdigitale*:**
- Espèce anthropophile
 - Mycoses des pieds

- T. mentagrophytes*:**
- Espèce zoophile
 - Lésions inflammatoires de la peau et du cuir chevelu



Région
ITS

Naissance de *T. indotineae*

The menace of chronic and recurrent dermatophytosis in India: Is the problem deeper than we perceive?

Dogra et Uprety, 2016

ORIGINAL ARTICLE

WILEY  mycoses
Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases

High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene

Singh et al. Mycoses, 2018

ORIGINAL ARTICLE

WILEY  mycoses
Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases

The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study

Nenoff et al. Mycoses, 2018

Trichophyton indotineae sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species

Kano et al. Mycopathologia , 2020

Taxonomy

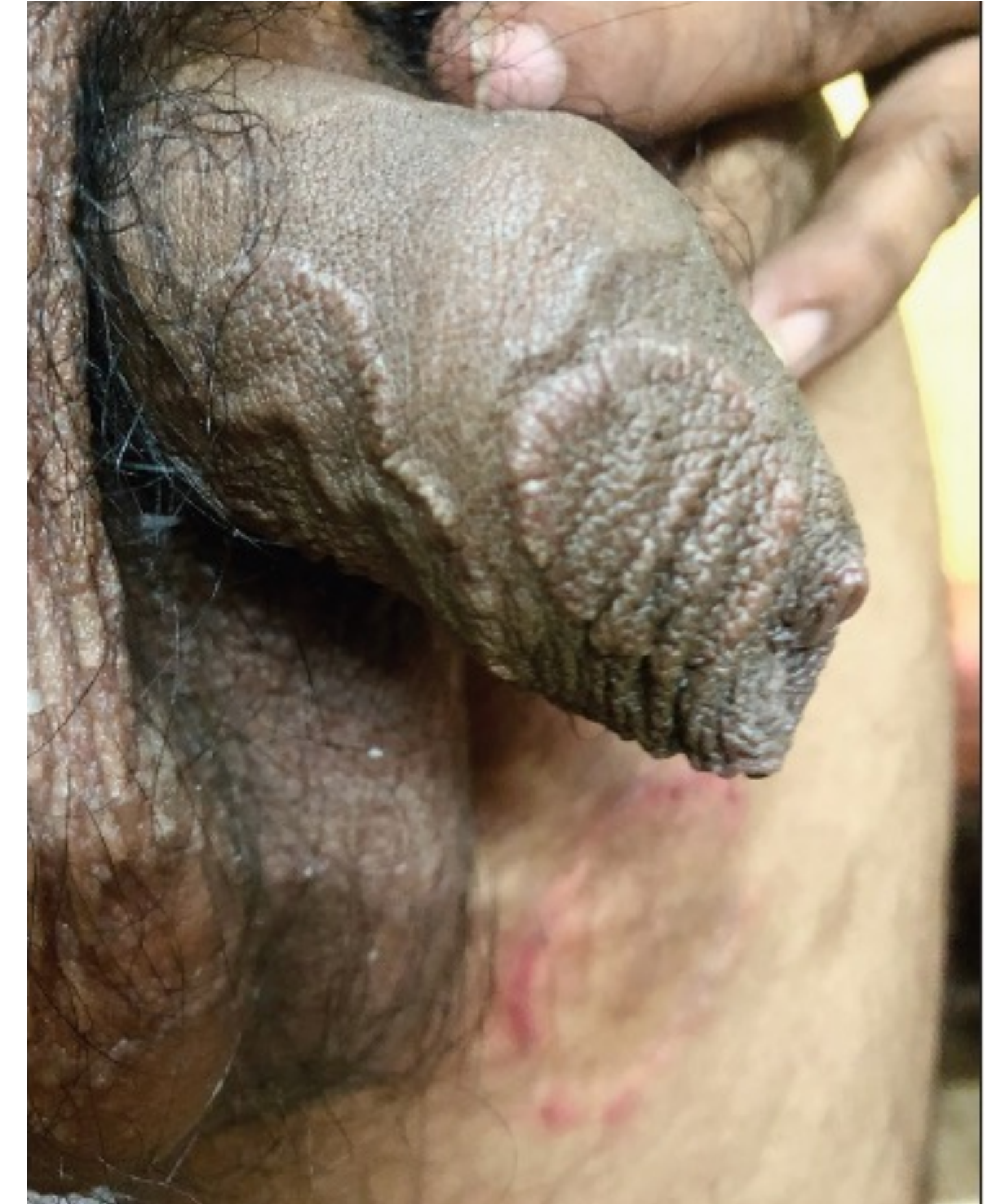
Trichophyton mentagrophytes var. *indotineae* (R. Kano et al.) Švarcová, M. Kolařík and Hubka, stat. nov. The MycoBank deposit number is MB847789.

Basionym: *Trichophyton indotineae* R. Kano et al., Mycopathologia 185: 957. 2020. MycoBank MB833488.

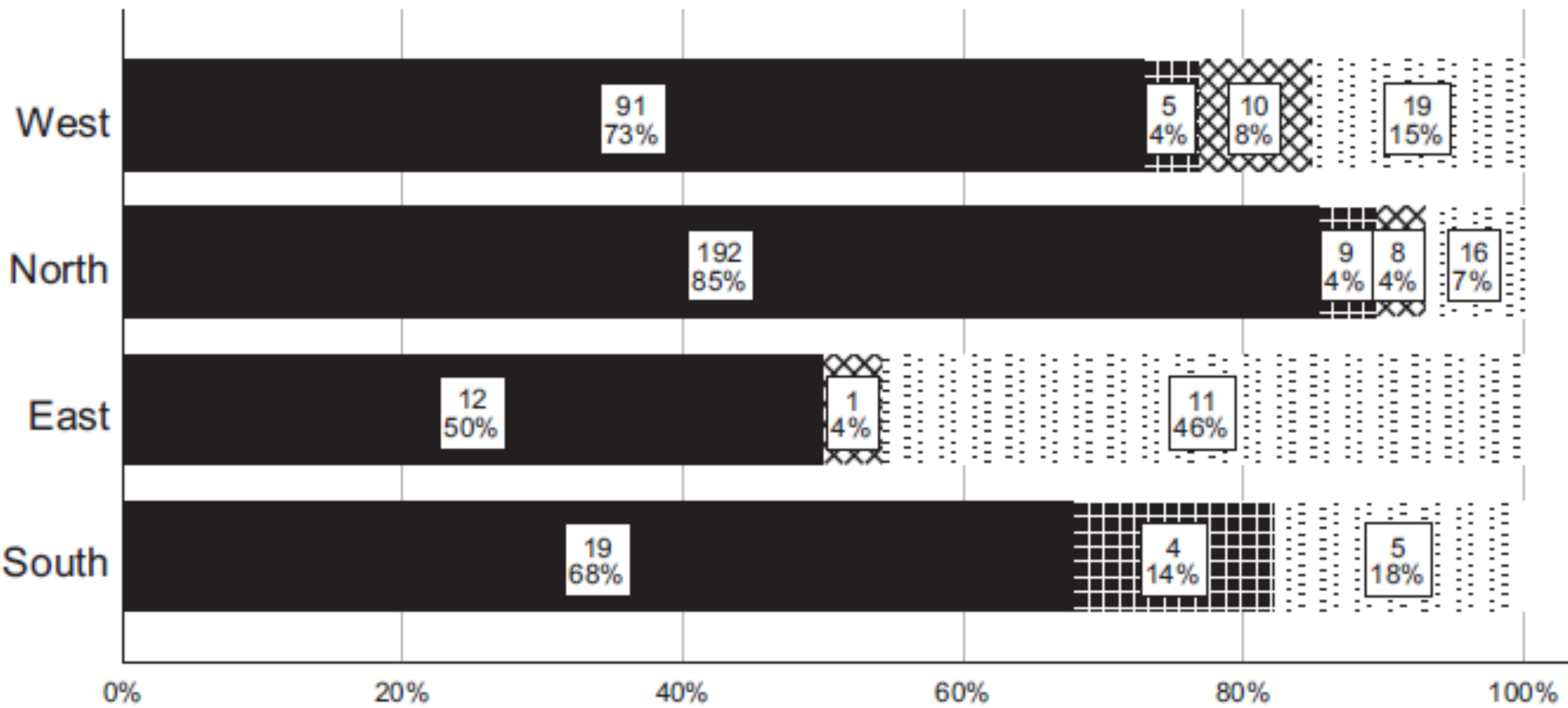
For species description, see Kano et al.¹⁸ The holotype specimen of *Trichophyton indotineae* is preserved in the herbarium of the Medical Mycology Research Center (MMRC), Chiba University, Japan (IFM 66168). Ex-type strain: NUBS 19006 = CBS 146623 = NCCPF IL4163 = CCF 6597.

Svarcova et al. Medical Mycology , 2023

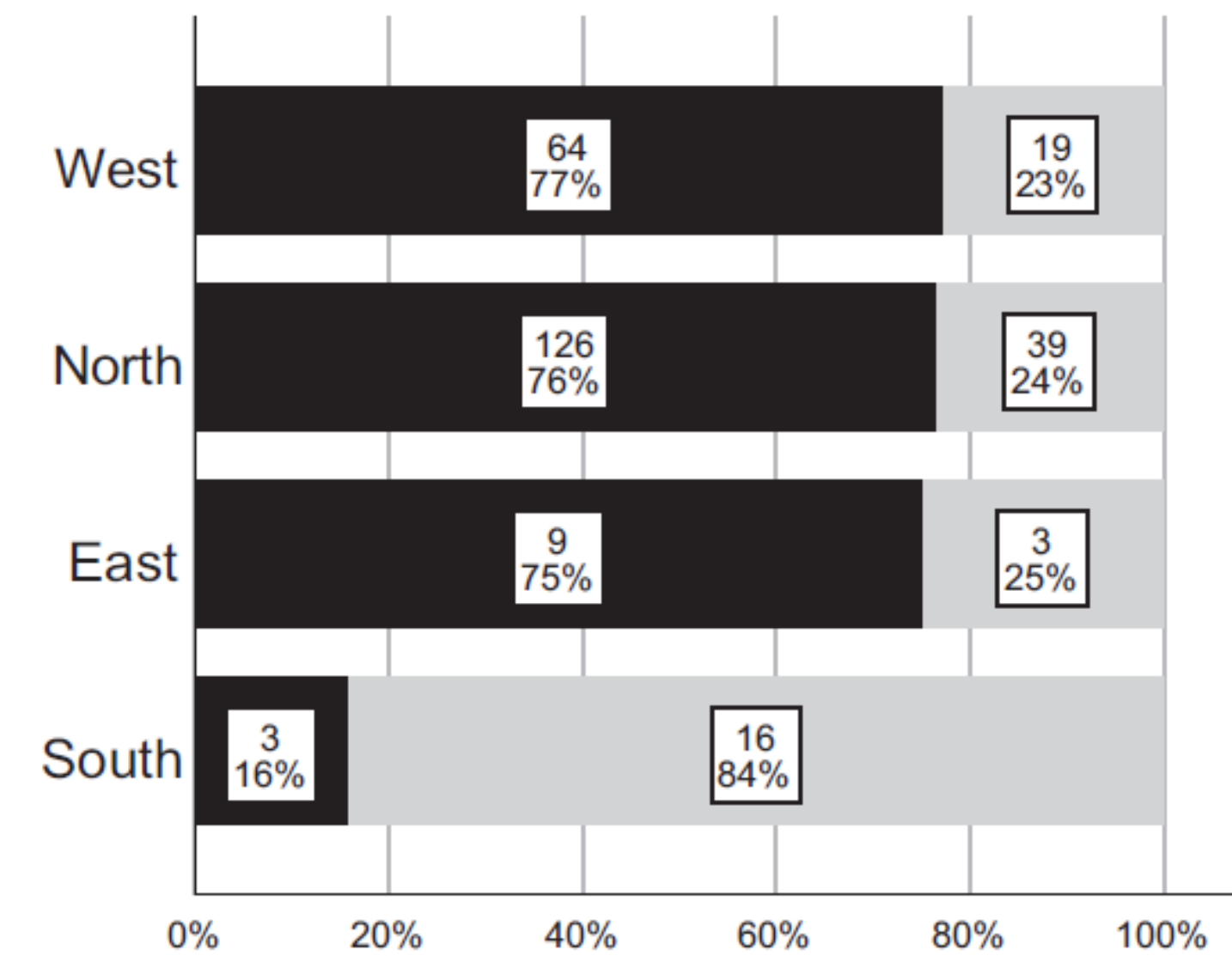
T. indotineae : manifestations cliniques



T. indotineae en Inde



None
 Trichophyton rubrum
 Trichophyton mentagrophytes/interdigitale
 Trichophyton mentagrophytes ITS Type VIII



In vitro
resistance to
terbinafine

Sensitive
 Resistant

***Vs. T. rubrum* :
44%**

T. indotineae en Inde



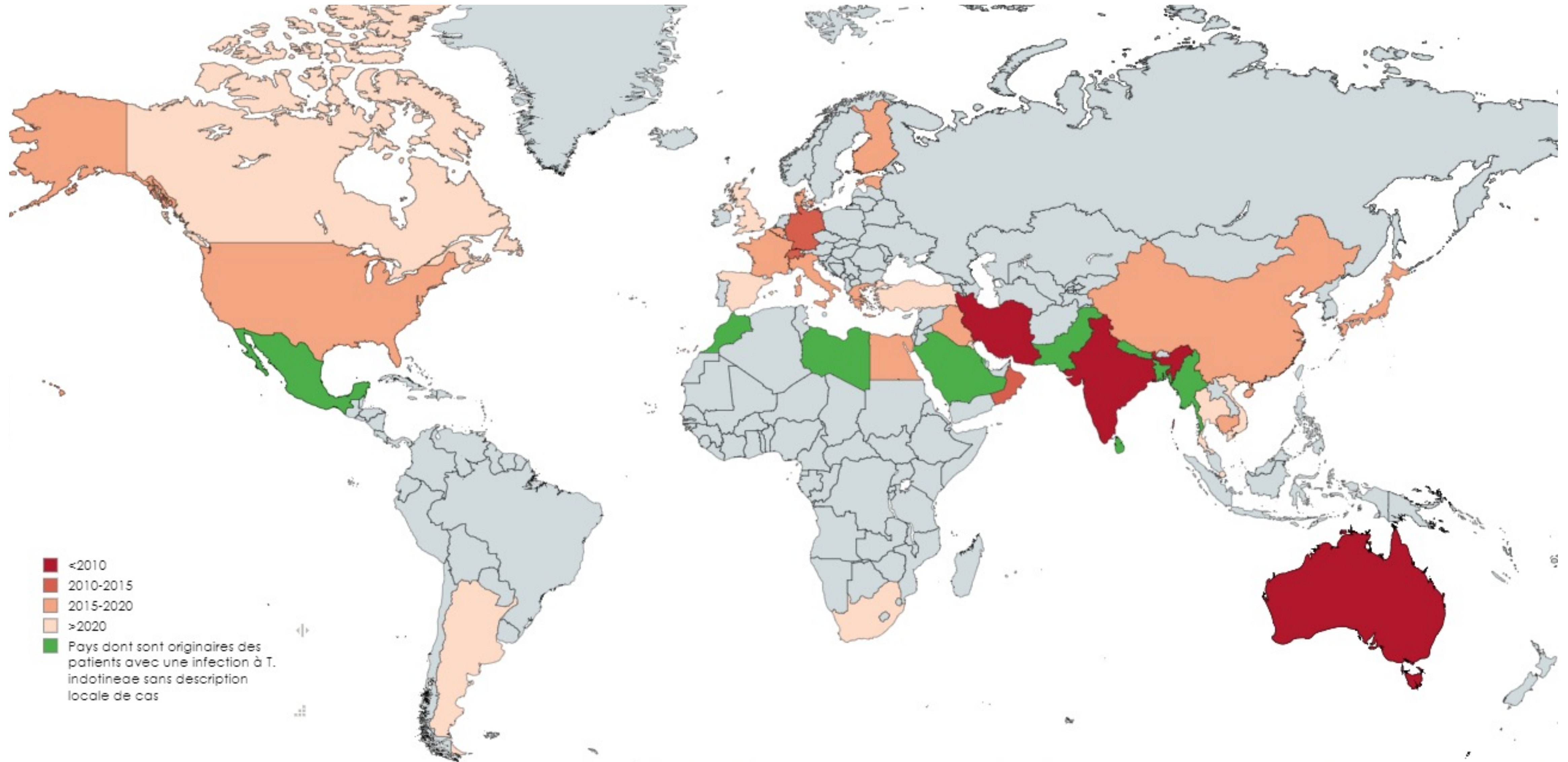
Terbinaforce + : terbinafine, ofloxacine, ornidazole, clobetasol propionate (groupe IV)

Verma et *al.* Mycoses, 2016 ; Verma et *al.* IJDVL, 2021

T. indotineae : généralités

- Inde
 - Environ 25% des isolats avec des CMI élevées à l'ITR (CMI > 0,25 mg/L) et au VRZ (CMI > 0,125 mg/L)
 - Transmission intra-familiale (dans environ 1 cas sur 2, cas familial associé)
 - Récidive après traitement (environ 50% des cas après traitement par itraconazole)
- Isolement de *T. indotineae* chez des animaux (chiens, bétail)
- Résistance à la terbinafine : mutations ponctuelles de *SQLE*
 - Substitutions : Phe397Leu+++, Leu393Phe, Leu393Ser, ...
- Mécanisme de résistance à l'itraconazole : Amplification du nombre de copies de *TinCYP51B*

T. indotineae dans le monde



T. indotineae en France

- 2018 : Premiers cas documentés
- 22 cas prouvés publiés en France
- 21/22 en Ile-de-France
- Patients originaires ou ayant voyagé dans le sous-continent Indien (Bangladesh +++, Inde, Sri Lanka, Myanmar)
- Dans trois cas, la survenue de la contamination en France ne pouvait pas être exclue
- Un cas pédiatrique a été rapporté chez une enfant de neuf ans ayant voyagé au Bangladesh
- 11/22 isolats résistance à la terbinafine
- Suivi :
 - 6/15 guérison
 - 5/15 récurrence de l'infection après guérison apparente,
 - 4/15 perdus de vue

Jabet et *al.* EID, 2022 ; Moreno-Sabater et *al.* JoF. 2022 ; Dellièvre et *al.* EID, 2022 ;
Gueneau et *al.* Int J Antimicrob Agents, 2022 ; Karaa et *al.* Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2022

T. indotineae dans le monde

❖ 2022-2023, Nanjing (Nankin), Chine

- 13 cas
- 13/13 résistance à la terbinafine
- Pas de séjour hors de Chine
 - Transmission autochtone

❖ Buenos Aires, Argentine

- 1^{er} cas en Amérique du Sud
- Femme, 21 ans
- Séjour au Mexique
 - Circulation en Amérique latine ?



T. indotineae : diagnostic d'espèce

- Suspicion clinique (lésions étendues, contexte épidémiologique)
- Caractéristiques morphologiques communes à *T. mentagrophytes* et *T. interdigitale*
- Diagnostic de certitude : Identification moléculaire par séquençage de la région ITS
- Alternatives :
 - PCR spécifiques (notamment sur prélèvement primaire)
 - Spectrométrie de masse (MSI2)

T. indotineae : diagnostic d'espèce

Peak (Da)	Species	J3%	J5%	J7%	J10%	J12%	J14%
6834	<i>T. indotineae</i>	7	5	0	0	0	0
	others	98	100	100	100	100	99
6845	<i>T. indotineae</i>	97	92	100	99	88	82
	others	65	5	18	10	33	31
10,634	<i>T. indotineae</i>	5	8	11	11	3	9
	others	19	68	81	89	94	90
10,680	<i>T. indotineae</i>	19	63	92	91	93	97
	others	3	2	0	2	2	9
6834 and 10,634	<i>T. indotineae</i>	0	1	0	0	0	0
	others	19	68	81	89	94	89
6845 and 10,680	<i>T. indotineae</i>	19	55	92	91	82	79
	others	0	0	0	0	0	3

MSI-2 (msi.happy-dev.fr)

- Application gratuite d'identification online de spectres acquis par spectrométrie de masse MALDI-TOF
- Copropriété AP-HP, Sorbonne Université et BCCM
- Bases de référence pour l'identification des levures, des moisissures et des dermatophytes
- CNR-laboratoire associé INuSuAle (Identification **N**umérique, **S**urveillance, **A**lerte)

T. indotineae : évaluation de la sensibilité aux antifongiques

- Détection de la résistance à la terbinafine :
 - Phénotypique :
 - Microdilution en plaque (EUCAST, CLSI)
 - Screening sur milieu solide :
 - 0,125 mg/L pour la terbinafine
 - 1 mg/L pour l'itraconazole
 - Moléculaire :
 - Séquençage du gène *SQL*E
 - PCR (DermaGenius® Resistance real-time PCR assay)
 - Détection de Phe397Leu et Leu393Phe (et Phe397Ile et Phe397Val)

Yamada et *al.* AAC, 2017 ; Singh et *al.* Mycoses, 2021 ; Arendrup et *al.* CMI, 2021 ; Jabet et *al.* EID, 2022 ;
Moreno et *al.* Medical Mycology, 2023 ; Siopi et *al.* JCM, 2024

T. indotineae : thérapeutique

- Absence de consensus
- Isolât sensible à la terbinafine => Terbinafine per os
- Isolât résistant à la terbinafine => Itraconazole (dose ? Entre 100mg et 400mg/j)
- Association à un traitement local
- Durée de traitement à adapter à la réponse clinique et mycologique
- Intérêt de réaliser des prélèvements de contrôle (lésions squameuses résiduelles)

Résistance à la terbinafine

- 2013-2016, CHU Lausanne :
 - 0,97 % (16/1644) *T. rubrum*
 - 0,24 % (1/412) *T. interdigitale*
- 2020, Japon (7 centres) :
 - 3,9 % (5/128) pour *T. rubrum*
 - 0 % (0/82) pour *T. interdigitale*
- 2022, Japon (4 centres) :
 - 1,57 % (3/191) pour *T. rubrum*
 - 1,03 % (1/97) pour *T. interdigitale*
- 2022, Etats-Unis, multicentrique :
 - 4,3 % (26/607) pour *T. interdigitale*
 - 3,6 % (173/4796) pour *T. rubrum*
- 2021, Paris, France (7 centres) :
 - 0,23% (1/436) *T. rubrum*
 - 0,74% (1/136) *T. interdigitale*

Yamada et al. AAC, 2017 ; Hiruma et al. J dermatol ; 2021, Hiruma et al. J dermatol, 2023 ;
Gupta et al. Journal of Investigative Dermatology. 2023 ; Moreno et al. JoF, 2022

Sexually Transmitted *Trichophyton mentagrophytes* Genotype VII Infection among Men Who Have Sex with Men

Arnaud Jabet, Sarah Dellièvre, Sophie Seang, Aziza Chermak, Luminita Schneider, Thibault Chiarabini, Alexandre Teboul, Geoffroy Hickman, Alizée Bozonnat, Cécile Brin, Marion Favier, Yanis Tamzali, François Chasset, Stéphane Barete, Samia Hamane, Mazzouz Benderdouche, Alicia Moreno-Sabater, Eric Dannaoui, Christophe Hennequin, Arnaud Fekkar, Renaud Piarroux, Anne-Cécile Normand, Gentiane Monsel

Table 1. Main epidemiologic and clinical features of 13 cases of *Trichophyton mentagrophytes* genotype VII infections diagnosed in Paris, France, 2021–2022*

Pt no.	Age, y	HIV+	PrEP	STI history	Travel	Tinea genitalis	Tinea glutealis	Tinea corporis	Tinea faciei/barbae	Prior treatment	<i>T. mentagrophytes</i> treatment
1†	45	No	Yes	Ng, Ct, Mg	No	No	Yes	Yes	Yes	No	TRB 1 mo
2	34	No	Yes	Ng	EE	No	Yes	Yes	Yes	ECZ, TS	TRB 5 d, then ITR 200 mg 1 mo, then ITR 100 mg 1 mo
3	28	No	No	ND	ND	Yes	No	Yes	No	No	TRB 4 mo + BFZ 1 mo
4	59	Yes	NA	Ng, Ct, Mg, Tp, HCV	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	TRB 2 mo + ECZ
5‡	39	Yes	NA	Tp	ND	Yes	Yes	Yes	Yes	No	TRB + CPX 3 wk
6‡	41	Yes	NA	Tp	ND	No	Yes	Yes	Yes	No	TRB + CPX 3 wk
7	40	No	Yes	Ng, Ct, Tp	No	No	No	No	Yes	PRI + MPC	TRB 6 wk
8	48	Yes	NA	Ng, Ct, Tp, Ss	No	No	No	Yes	No	No	CPX 4 wk
9‡	26	Yes	NA	Ng, Ct, Tp	ND	Yes	Yes	Yes	No	No	ECZ 6 wk
10‡§	35	No	Yes	Tp	ND	No	No	Yes	No	No	ECZ 6 wk
11§	22	No	Yes	Ng, Ct, Tp	DE	No	Yes	Yes	Yes	AMX then FLC	TRB 4 wk
12	35	Yes	NA	Ng, Tp	IN	No	No	Yes	No	TS then CPX	BFZ 4 wk
13	46	Yes	NA	Ng, Ct, Tp, Ss	ES	No	No	No	Yes	FCD + TS then FCD alone then PRI then AMX/CLAV	ITR 100 mg 2 d, then IV VRC 10 d, then TRB

39

7/13

5/13

*AMX, amoxicillin; BFZ, bifonazole; CLAV, clavulanic acid; CPX, ciclopirox olamine; Ct, *Chlamydia trachomatis*; DE, Germany; ECZ, econazole; EE, Estonia; ES, Spain; FCD, fucidin; FLC, fluconazole; HCV, hepatitis C virus; IN, India; ITR, itraconazole; Mg, *Mycoplasma genitalium*; MPC, mupirocin; NA, not applicable; ND, no data; Ng, *Neisseria gonorrhoeae*; PrEP, pre-exposure prophylaxis; PRI, pristinamycin; Ss, *Syphilis*; Tp, *Treponema pallidum*; TRB, oral terbinafine (250 mg 1×/d); TS, topical steroids; VRC, voriconazole.

†Patient 1 strain was included in a previous survey (11).

‡Patients 5 and 6 and patients 9 and 10 were partners.

§Patients 10 and 11 were co-infected with monkeypox virus.

Durée médiane
avant
prélèvement :
28 jours

T. mentagrophytes génotype ITS VII



Dermatophyties sexuellement transmises ?

- Arguments pour une transmission au cours de relations sexuelles :
- Cas au sein d'une « communauté sexuelle »
- Facteurs de risque d'IST (partenaires sexuels multiples, antécédents d'IST)
- Localisation des lésions (région génitale, fesses, visage)
- Lésions présentes chez les deux partenaires sexuels
- Co-infections avec le virus monkeypox (n=2)
- Transmission zoonotique peu probable
- *T. mentagrophytes* génotype ITS VII (Allemagne, Suisse)
- Hypothèse formulée dès 2001 à partir de cas de *tinea cruris* diagnostiqués chez des femmes travailleuses du sexe

T. mentagrophytes génotype ITS VII

- Cas rapportés en Europe depuis 2014 (hommes comme femmes)
- 53 cas prouvés identifiés en France depuis mars 2021 (hommes exclusivement)
- Cas similaires identifiés à Lyon, Strasbourg et Menton
- 01/23-05/23, Berlin :
 - 6 cas d'infections à *T. mentagrophytes* génotype ITS VII
 - Au moins 5 patients HSH utilisateurs de la PrEP ou vivant avec le VIH
 - Lésions en particulier en région génitale, sur les fesses et le visage

Luchsinger et *al.* Sex Transm Infect, 2015 ; Nenoff et *al.* Akt Dermatol, 2017 ; Wendrock-Shiga et *al.* Hautarzt, 2017 ; Kupsch et *al.* JDDG, 2019 ; Klinger et *al.* JEADV, 2021 ; Siopi et *al.* JoF, 2021 ; Werner et *al.*, Abstract EADV, 2023

Dermatophyties sexuellement transmises

Sexually Transmitted Dermatophytes
Can Cause Severe Infection Among
Men who Have Sex With Men as Tinea
Genitalis

- Etude rétrospective monocentrique
- Centre de santé sexuelle, CHU de Vienne, Autriche
- Janvier 2014-Mars 2022
- Cas de « tinea genitalis » $\Leftrightarrow$ dermatophytie associée à un rapport sexuel
 - Rapport sexuel ≤ 12 semaines avant l'apparition des lésions
 - Rapport sexuel impliquant la région avec des lésions
 - Absence de cause alternative à la dermatophytie

Dermatophyties sexuellement transmises

Epidemiologic Characteristics					Infection-Specific Characteristics							
Case	Age	HIV	PrEP	Year	Location	Pathogen	Symptoms	Clinical Presentation	Topical Treatment	Systemic Treatment	Hospitalized	Concomitant Infections
1	38	Yes, on ART	No	2014	Penis	<i>T. rubrum</i>	Pain and pruritus	Papules and pustules	Isoconazole	-	-	Syphilis
2	48	Yes, on ART	No	2015	Gluteal	<i>M. canis</i>	Pruritus	Papules and pustules	Isoconazole	-	-	...
3	57	Yes, on ART	No	2017	Inguinal	<i>T. species</i> ^a	Pain	Papules	Isoconazole	-	-	-
4	59	Yes, on ART	No	2017	Perianal	<i>T. species</i> ^a	None	Papules	Isoconazole	-	-	Syphilis
5	28	No	Yes	2017	Penis	<i>T. species</i> ^a	None	Papules and pustules	Ketoconazole	-	-	Gonorrhea
6	39	Yes, on ART	No	2019	Perianal	<i>T. species</i> ^a	None	Papules	Clotrimazole	-	-	-
7	41	Yes, on ART	No	2020	Penis	<i>T. mentagrophytes</i>	Pain	Papules	Isoconazole	-	-	Gonorrhea
8	39	Yes, on ART	No	2020	Pubic	<i>T. mentagrophytes</i>	Pruritus	Papules	Isoconazole	Fluconazole	-	Syphilis
9	41	Yes, on ART	No	2020	Pubic	<i>T. species</i> ^a	Pain and pruritus	Papules, pustules, and abscesses	Terbinafine	Terbinafine	7 d	-
10	28	No	Yes	2020	Scrotum	<i>T. rubrum</i>	Pain and pruritus	Papules and pustules	Isoconazole	Fluconazole	-	-
11	32	Yes, on ART	No	2021	Gluteal	<i>T. mentagrophytes</i>	Pain and pruritus	Papules	Isoconazole	-	-	Gonorrhea and chlamydia
12	40	No	Yes	2021	Perioral and cheek	<i>T. mentagrophytes</i>	None	Papules and pustules	Terbinafine	-	-	Chlamydia
13	33	No	Yes	2021	Pubic	<i>T. mentagrophytes</i>	Pruritus	Papules	Terbinafine	-	-	-
14	32	No	Yes	2021	Gluteal	<i>T. species</i> ^a	Pain	Papules and pustules	Terbinafine	Fluconazole	-	-
15	31	No	Yes	2021	Perianal and gluteal	<i>T. rubrum</i>	None	Papules	Terbinafine	Terbinafine	-	-
16	33	Yes, on ART	No	2021	Perioral and lips	<i>T. rubrum</i>	Pain	Papules and pustules	Terbinafine	Fluconazole	-	-
17	33	Yes, on ART	No	2022	Inguinal	<i>T. mentagrophytes</i>	Pain	Papules, pustules, and abscesses	Isoconazole	-	-	-

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; MSM, men who have sex with men; PrEP, pre-exposure prophylaxis for HIV.

^a Limited number of cases; no analysis for *Trichophyton* was not performed; thus, details were unavailable.

38

11/17

6/17

Conclusion

- Deux problématiques émergentes de santé publique
- *T. indotineae* :
 - Expansion mondiale, risque de diffusion en population générale
 - Résistance à la terbinafine +++
 - Difficultés de traitement
- *T. mentagrophytes* génotype ITS VII :
 - Problématique de santé sexuelle probablement sous-estimée
 - Difficultés de prise en charge
- Rôle du laboratoire renouvelé :
 - Conseil +++
 - Enjeu du diagnostic d'espèce
 - Evaluation de la sensibilité aux antifongiques
 - Suivi de la réponse thérapeutique

Merci pour votre attention !

