



**HAL**  
open science

## “S.O.S.”: the Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017)

Didier Bronnimann

► **To cite this version:**

Didier Bronnimann. “S.O.S.”: the Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017). Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01615918

**HAL Id: dumas-01615918**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615918>**

Submitted on 12 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITE DE BORDEAUX

## U.F.R. DE MEDECINE

ANNÉE 2017

N°3130

### DOCTORAT D'ETUDES SPECIALISEES DE MEDECINE INTERNE

Présenté et soutenu publiquement par

**Didier BRÖNNIMANN**

Née le 07 juillet 1987, à Leidschendam (Pays-Bas)

Le 05 octobre 2017 à Bordeaux

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de  
**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN  
MEDECINE**

**“S.O.S.”:  
The Nationwide French  
Scedosporiosis Observational Study (2005-2017)**

Sous la direction de Madame le Docteur Fanny LANTERNIER

RAPPORTEUR : Mr le Professeur Charles CAZANAVE

#### JURY

Mr. le Professeur Didier NEAU ..... Président  
Mr le Professeur Noel MILPIED ..... Juge  
Mme le Professeur Laurence DELHAES ..... Juge  
Mr le Professeur Fabrice BONNET ..... Juge  
Mme le Docteur Fanny LANTERNIER ..... Directrice  
Mme le Dr Elodie BLANCHARD ..... Juge

## **Remerciements**

### **A Mr le Professeur Didier NEAU**

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse. Merci pour vos conseils et votre soutien tout au long de mon cursus, ainsi que pour votre probité et votre bienveillance dans un contexte qui n'y est pas toujours favorable.

### **A Mr le Professeur Noël MILPIED**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre compétence dans ce domaine et votre esprit critique m'importent grandement.

### **A Mme le Professeur Laurence DELHAES**

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci également pour ton aide dans l'identification de patients non répertoriés au CNR, et pour m'avoir ouvert la porte du laboratoire de mycologie afin d'améliorer mes connaissances.

### **A Mr le Professeur Fabrice BONNET**

Pour m'accepter au sein de votre équipe en me connaissant peu préalablement. Je m'efforcerai de ne pas décevoir vos attentes lors de ces prochaines années. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

### **A Mme le Dr Elodie BLANCHARD**

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci par avance pour les critiques que tu y apporteras, dans le cadre notamment de ta compétence en pneumologie qui me fait cruellement défaut.

### **A Mme le Docteur Fanny LANTERNIER**

Merci infiniment à toi Fanny, pour m'avoir soutenu et poussé en avant tout au long de la réalisation de ce travail, et pour y avoir participé de manière plus qu'active. Ton investissement, ta disponibilité et ta réactivité ces trois dernières années ont permis l'avancée de ce projet. Je te souhaite tout le bonheur possible avec ta famille actuelle et à venir.

**A Mme le Docteur Dea GARCIA-HERMOSO et Mme Cécile GAUTIER**

Pour avoir réalisé le travail sur les souches fongiques analysées dans le cadre de ce projet, ce qui lui confère sa plus-value par rapport aux données de la littérature. Merci également Dea pour tes conseils et pour m'avoir éclairci le monde obscur et filamenteux des *Scedosporium* lors de nos discussions.

**A Mme le Professeur Françoise DROMER**

Pour avoir soutenu ce projet et m'y avoir accepté sans réserve. Merci pour votre investissement et pour avoir magiquement transformé une base de données capricieuse en une source d'analyses claires et organisées.

**A Mme Karine BOUKRIS-SITBON**

Pour ce travail de l'ombre organisationnel au sein du CNRMA qui nous a fourni les informations nécessaires pour retrouver les correspondants pour chaque patient.

**A Mr le Professeur Olivier LORTHOLARY**

Pour m'avoir accueilli l'espace de quelques mois dans votre univers champignonsesque. Merci pour votre bienveillance et votre engagement dans la formation de vos internes. Merci également pour vos conseils dans la réalisation de ce travail.

**A Mr le Professeur Stéphane BRETAGNE et Mr le Docteur Alexandre ALANIO**

Pour vos avis toujours pertinents dans l'avancée de ce projet.

**Aux correspondants mycologues et cliniciens** de chaque centre participant à ce projet, Professeurs, Docteurs, internes, attachés de recherche clinique et secrétaires, dont l'aide m'a été indispensable pour recueillir les informations concernant chaque patient. Merci ainsi aux Dr L. ESCAUT, Pr J.F. PAPON et Dr A. ANGOULVANT (Kremlin-Bicêtre), Pr D. BOUTOILLE, Mr O. JEREMIE Dr D. HOREAU-LANGLARD et Dr F. MORIO (Nantes), Dr G. LECLERC, Dr L. HUSTACHE MATHIEU, Dr F. LAROSA et Pr F. GRENOUILLET (Besançon), Dr T. PERPOINT, Dr M. BALSAT et Dr F. PERSAT (Lyon), Dr D. BOUVRY, Dr F. MECHAI et Dr S. BRUN (Avicenne, Bobigny), Dr M. PAUL (Cochin, Paris), Dr P. FRANGE, Pr S. BLANCHE, Dr R. GUERY, Pr O. LORTHOLARY et Dr M.E. BOUGNOUX (Necker, Paris), Dr C. BRIERE-BELLIER (Saint Lô), Dr F. BISSUEL (hopitaux du Léman, Thonon les Bains), Pr C. CORDONNIER, Dr N. LIMAL et Pr F.

CHARTIER-BOTTEREL (Henri Mondor, Créteil), Pr P. TURLURE, Dr T. DAIX, Pr B. MELLONI et Dr B. BOUTEILLE (Limoges), Dr P. LUTZ, Mme F. UETTWILLER, Pr R. HERBRECHT et Dr V. LETSCHER-BRU (Strasbourg), Dr E. CATHERINOT, Pr L.J. COUDERC, Dr E. RIVAUD et Dr P. CAHEN (Foch, Suresnes), Dr R. BRAULT, Dr B. RAMMAERT et Dr C. KAUFFMANN-LACROIX (Poitiers), Dr F. SICRE DE FONTBRUNE, Pr P. HERMAN Dr A. ALANIO et Pr S. BRETAGNE (Saint-Louis, Paris), Dr I. DEGASNE et Dr N. TRAVERSIER (Saint-Denis de la Réunion), Dr V. QUEYRELMORANNE, Dr L. MANNONE, Pr P.M. ROGER et Dr M. GARI-TOUSSAINT (Nice), Dr G. INGENUO (Saint-Dominique, Nice), Dr N. ARAKELYAN et Dr D. POISSON (Orléans), Dr O. MOQUET (Nevers), Dr M. ALVAREZ, Dr G. MARTIN-BLONDEL, Mme M. MOURGUET, Dr E. MOUCHON, Dr A. HUYNH, Mme N. GADAUD, Dr J. GUITARD, Dr X. IRIART et Dr S. CASSAING (Toulouse), Dr K. LARIBI et Dr P. PENN (Le Mans), Dr C. JOUBERT et Dr F. JANVIER (Saint-Anne, Toulon), Dr A. BERRIC (Toulon), Dr C. MOLUCON-CHABROT, Pr J.O. BAY, Dr C. NOURRISSON et Dr P. POIRIER (Clermont-Ferrand), Dr F. VILLEGA, Dr H. DUTRONC, Pr J.F. VELLY et Pr L. DELHAES (Bordeaux), Dr N. PALEIRON et Dr L. DI COSTANZO POUUNET (Clermont Tonnerre, Brest), Dr A. DE-TINTENIAC, Dr L. QUAESAET, Dr L. CARAUSU, Dr D. GUILLERM, Mme L. LE CLECH et Pr G. NEVEZ (Brest), Dr M. REVEST et Dr S. BELAZ (Rennes), Dr A. PRESEDO et Dr P. MARIANI (Robert Debré, Paris), Dr B. ROZE et Dr N. DESBOIS (Fort de France), Dr C. DIEVAL (Rochefort), Dr J.M. FOREL, Pr V. MOAL et Dr S. RANQUE (Marseille), Dr C. AUDOLY et Dr D. LANCEMENT (Saint-Joseph, Marseille) Dr B. GRUSON, Dr Y. EL SAMAD et Dr T. CHOUAKI (Amiens), Dr P. ZANN et Dr I. GUILLARD (Equeurdreville), Pr T. SIMILOWSKI, Pr E. CAUMES et Dr A. FEKKAR (La Pitié Salpêtrière, Paris), Dr L. MAULIN, Dr Y. LEPRINCE et Dr N. BRIEU (Aix en Provence), Pr A. DELMER, Dr V. NOEL et Dr D. TOUBAS (Reims), Dr N. DURRLEMAN (Nimes), Dr S. BAYLE et Dr C. JENSEN (Avignon), Dr J. GRILL, Dr F. PASQUIER, Dr S. DE-BOTTON et Dr E. CHACHATY (Gustave Roussy, Villejuif), Dr R. GUILLEMAIN, Mr Y. PREVOT et Dr E. DANNAOUI (HEGP, Paris), Dr V. ZELLER et Dr B. HEYM (La Croix Saint Simon, Paris), Dr N. ENGRAND (fondation Rotschild, Paris), Pr A. LEFORT (Clichy), Dr J. BONHOMME (Caen), Dr C. FRITZ, Dr J. DORIN et Dr M. MACHOUART (Nancy)

### **A Mr le Professeur Charles CAZANAVE**

Pour avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Merci pour les précieux conseils que tu m'as donnés à cette occasion. Merci également pour ton implication dans ma formation, et pour ton engouement au quotidien.

**A Mr le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN** dont l'implication et la pédagogie ont participé à mon choix de spécialité. Merci pour votre soutien.

**Aux docteurs et professeurs** m'ayant accompagné tout au long de mon cursus et ayant participé à ma formation. Je n'établis pas ici la longue liste car je ne peux pas écrire les surnoms que vos internes vous ont trouvés, d'autant plus que j'en suis déjà à la 4<sup>ème</sup> page de remerciements, ils vont finir par être plus longs que le manuscrit ! Au terme de mon internat, je pense cependant avec gratitude à chacun d'entre vous.

### **A mes co-internes et co-masterien**

Pour m'avoir supporté toutes ces années malgré mes accès cyclothymiques, et avoir égayé ces longues journées et soirées passées à l'hôpital et au laboratoire. Une pensée pour Aurélie et ses fleurs, Cyril et son accélérateur défaillant, Aslan, Fanny-plus-grande-et-plus-grosse-que-toi, Stéphane le sénateur, Florent-le-gardien-des-moules-des-externes, Pauline le potioc, Emma, Pablo et son chien allergique, Mathilde Purge (je t'épargne tes autres surnoms ici), Urkostéryl (celle-là n'est pas de moi), Morgane MycMyc, Claire, Mr Petit, Axel le footballeur, Alexia la communiste, Christelle, Juliette, Caroline l'endocrino-infectio-gériointerniste, Dolly la brebis, Isma la terreur, Romain et son cheptel, Pierre-André, Caroline Calot au nom prédestiné, Elodie petit p, Cyrielle (à vos ordres mon Général), Marion, Cécile-le-lutin-maléfique, Diana-Nadia, Tounya la girafe, Solweig et sa barbe, Chloé (t'es fatiguée ?), Emilie et sa voiture, Mathilde la rageuse, Cécile la princesse, Pierre Elian Chirachi, Dr Benjamin, Fleur. Félicitations pour avoir supporté ma morosité pré-thèse à mes co-internes actuels: Raphaëlle, Séverine, Carl-dans-la-lune et Mathilde dite « Miam-Miam » (pardon, ça m'a finalement échappé).

**A mes amis** médecins et moldus, qui m'ont soutenu durant mes études

Régis, qui me supporte depuis les bacs à sables (remplis de champignons, on a frôlé le pire !).

Benoît, l'homme le plus classe du monde, métalleux hipster et chasseur de yétis.

François, psychiatre qui m'a sûrement diagnostiqué plusieurs troubles sans me le dire pour ne pas me blesser ☺. Alice son amie, qui aimerait nous faire croire que le fouet qu'ils ont chez eux a pour but de dresser son poney.

Bilade, Hervé, Roxane, Audrey, Gauthier, mes points d'ancrage lors de mes errances parisiennes.

David et Pierre alias Broca et Wernicke, mes compères des sous colles qui nous ont tant appris (notamment les règles de plusieurs jeux et les meilleures façons de cuisiner une pizza).

Romain, mon ancien colocataire qui a tenu plus d'un an malgré mes mauvaises habitudes (rassure toi, je ne parlerai pas des tiennes ici ☺).

Julie la Torche et Paul le chasseur de gallinette cendrée. Longue vie à vous !

Lauranne, Laurie, Cyrielle, Joffrey, Thomas, Romain. Merci pour tous ces bons moments passés.

A mes amis de lycée et de faculté, perdus de vue pour trop d'entre eux.

**Au Manger**, pour exister, tout simplement.

**A Margot, Simone et Pascal BONNET**

Pour m'avoir soutenu ces années de travail et intégré pleinement au sein de votre famille. J'ai été et reste très touché par votre accueil.

**A Lionel**

Mon frère, dont je suis si fier. Je te souhaite beaucoup de joie dans la voie que tu choisis.

**A mes parents**

Pour qui je pourrais écrire tant de remerciements que ma timidité restreint, mais qui en ont j'espère conscience. Avant toutes valeurs que mon métier m'a inculquées, ce sont les vôtres que j'essaie d'appliquer chaque jour.

**A Charlotte**

Mon âme sœur, mon goût de vivre. Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, sans me reprocher (ou si peu, pour la forme, j'ai bien senti que le cœur n'y était pas ☺ !) de faire de cette thèse chronophage ma maitresse. Merci de partager et d'illuminer chaque jour de ma vie.

# Table des matières

Remerciements .....	2
Table des matières .....	7
Liste des abréviations .....	11
Présentation du travail de thèse .....	12
Revue de la littérature .....	12
I Données mycologiques .....	12
1 Généralités.....	12
2 Facteurs de virulence et interactions avec l'hôte.....	12
2.1 <i>In vitro</i> .....	12
2.2 <i>In vivo</i> .....	13
3 Répartition géographique .....	13
4 Classification actuelle .....	14
II Epidémiologie .....	15
1 Incidence des scédosporioses .....	15
2 Fréquence au sein des infections fongiques invasives .....	16
3 Différences de répartition d'espèces selon le pays étudié.....	18
III Facteurs de risque de scédosporiose.....	18
1 Immunodépression .....	18
1.1 Pathologie tumorale, hémopathies malignes .....	18
1.2 Transplantation d'organe solide .....	19
1.3 Pathologie inflammatoire systémique .....	19
1.4 Infection par le VIH .....	20
1.5 Déficit immunitaire primitif .....	20
1.6 Autres déficits immunitaires .....	21
2 Traumatisme ou inoculation.....	21
2.1 Généralités.....	21
2.2 Noyade .....	21
2.3 Infections transmises par un greffon .....	22
3 Pathologie respiratoire chronique.....	22
3.1 Mucoviscidose.....	23
3.2 Autres pathologies respiratoires .....	25

IV	Présentations cliniques .....	25
1	Infections pulmonaires .....	25
1.1	Scédosporiose pulmonaire invasive aiguë.....	25
1.2	Scédosporiose pulmonaire subaiguë .....	26
1.3	Scédosporiose pulmonaire chronique.....	27
1.4	Scédosporiose bronchopulmonaire allergique.....	29
2	Infections sinusiennes .....	29
2.1	Fréquence de la localisation et terrain.....	29
2.2	Présentation clinique .....	29
3	Infections cérébrales.....	31
3.1	Fréquence de la localisation et terrain.....	31
3.2	Présentation clinique .....	32
4	Infections ostéoarticulaires.....	33
4.1	Fréquence de la localisation et terrain.....	33
4.2	Présentation clinico-radiologique.....	34
5	Infections cutanées .....	35
5.1	Fréquence de la localisation et terrain.....	35
5.2	Présentation clinique .....	36
6	Infections cardiovasculaires .....	37
6.1	Fréquence de la localisation .....	37
6.2	Endocardites .....	37
6.3	Infections vasculaires .....	38
7	Infections disséminées.....	39
7.1	Fréquence de la localisation et terrain sous-jacent.....	39
7.2	Présentations cliniques .....	40
8	Autres localisations .....	40
V	Aspects diagnostiques .....	41
1	Diagnostic direct .....	41
1.1	Examen direct.....	41
1.2	Culture.....	41
1.3	Anatomopathologie .....	45
2	Outils diagnostiques indirects .....	45
2.1	Sérologie.....	45
2.2	Antigènes galactomannane et $\beta$ -D-glucane.....	46

VI	Aspects thérapeutiques .....	46
1	Efficacité des antifongiques .....	47
1.1	<i>In vitro</i> .....	47
1.2	Données cliniques .....	48
2	Gestion de l'immunodépression.....	50
2.1	En hématologie.....	50
2.2	Chez les patients greffés d'organe solide.....	51
2.3	Chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire (CGD).....	51
3	Prise en charge chirurgicale .....	51
VII	Pronostic.....	51
VIII	Limites des données de la littérature .....	53
	“S.O.S.”: The Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017) .....	55
I	Abstract .....	56
II	Introduction .....	58
III	Materials and Methods .....	59
1	Type of study and sources of data.....	59
2	Database management and cases validation.....	59
3	Definitions.....	60
4	Mycological Identification .....	60
5	Antifungal Susceptibility Determination .....	60
6	Statistical analysis .....	61
7	Ethical issues .....	61
IV	Results .....	62
1	Collection of data .....	62
2	Patient characteristics .....	63
3	IS localization.....	66
3.1	IS localization according to underlying risk factors.....	66
3.2	Pleuropulmonary infections .....	68
3.3	CNS infections .....	71
3.4	Osteoarticular infection .....	74
3.5	Cutaneous infections .....	76
3.6	Cardiovascular infections.....	79
3.7	Invasive rhinosinusitis and otitis .....	80
4	Influence of causative species .....	82

4.1	Analysis of <i>L. prolificans</i> infections .....	83
4.2	Analysis of <i>S. apiospermum</i> vs <i>S. boydii</i> infection .....	85
4.3	Description of cases associated with other <i>Scedosporium</i> spp. ....	86
5	Breakthrough infections .....	88
6	Invasive scedosporiosis in children .....	88
7	Treatment .....	88
8	Outcome .....	88
V	Discussion .....	90
1	State of current litterature.....	90
2	Influence of underlying risk factors .....	90
3	Clinical description .....	91
4	Causative fungal species repartition.....	93
5	Influence of causative fungal species .....	94
6	Treatment and outcome .....	95
7	Limitations .....	96
VI	Conclusion.....	96
VII	References .....	98
	Conclusion du travail de thèse.....	103
	Bibliographie .....	105
	Serment d’Hippocrate .....	125

## Liste des abbreviations

ALL : acute lymphoblastic leukaemia

AML : acute myeloid leukaemia

CNRMA : centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques

CNS: central nervous system

HM: haematological malignancy

HSCT: haematopoietic stem cell transplantation

IFN: interferon

IO: invasive otitis

IS: invasive scedosporiosis

NRCMA: national reference center for mycoses and antifungals

PET: positron emission tomography

RNS: rhinosinusitis

*S. apiospermum*: *Scedosporium apiospermum*

*S. aurantiacum*: *Scedosporium aurantiacum*

*S. boydii*: *Scedosporium boydii*

*S. dehoogii*: *Scedosporium dehoogii*

*S. minutisporum*: *Scedosporium minutisporum*

*L. prolificans*: *Lomentospora prolificans*

*P. angusta*: *Pseudallescheria angusta*

*P. ellipsoidea*: *Pseudallescheria ellipsoidea*

SID: systemic inflammatory disease

SOT: solid organ transplantation

Spp: species

TEP: tomographie par émission de positron

# Présentation du travail de thèse

Les scédosporioses invasives, causées par *Scedosporium* spp. et *Lomentospora prolificans*, sont des infections rares mais sévères, mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital des patients atteints.

Ce travail de thèse d'exercice consiste premièrement en une revue de la littérature concernant principalement les différentes présentations cliniques de ces infections.

Surtout, seront présentés le projet S.O.S. (Scedosporiosis Observational Study) et ses premiers résultats. Cette étude consiste, en une description clinique des scédosporioses invasives survenues en France entre janvier 2005 et mars 2017 en prenant en compte les données taxonomiques les plus récentes.

## Revue de la littérature

### I Données mycologiques

#### 1 Généralités

Les scédosporioses invasives sont des infections causées principalement par les espèces fongiques du complexe *S. apiospermum* et *L. prolificans* (anciennement *S. prolificans*) membres de l'ordre *Microascales* des *Ascomycètes*, de la famille des *Microascaceae*, du genre *Scedosporium* pour le premier et *Lomentospora* pour le deuxième (1).

#### 2 Facteurs de virulence et interactions avec l'hôte

##### 2.1 *In vitro*

Concernant *S. apiospermum*, plusieurs facteurs de virulence et d'interactions avec l'hôte ont été identifiés afin d'expliquer son potentiel invasif (1–3). Tout d'abord, des facteurs d'adhérence aux cellules épithéliales comme le peptidorhamnomannane. Puis des facteurs d'engagement des Toll-like receptor (TLR) comme les  $\alpha$ -glucanes, impliqués dans l'interaction avec le système immunitaire. Ensuite des protéases (sérines protéases, métallo protéases...) capables de dégrader la matrice extracellulaire, potentiellement impliquées dans

l'induction d'une inflammation bronchopulmonaire chronique et dans le mécanisme d'invasion. Enfin des mécanismes de protection vis-à-vis du stress oxydatif avec des chélateurs du fer et la production de superoxyde dismutase ou de catalase. Par ailleurs, *L. prolificans* produit des pigments de mélanine (1), impliqués dans la résistance au stress oxydatif et l'échappement au système immunitaire.

## 2.2 *In vivo*

Ces facteurs de virulence sont actuellement imparfaitement connus et pourraient varier d'une souche à l'autre au sein d'une même espèce, expliquant la différence de virulence décrite sur des modèles murins, concernant des souches responsables d'infections invasives vis-à-vis d'autres souches de la même espèce (4–6).

Les souches de différentes espèces au sein de *Scedosporium* spp. semblent par ailleurs avoir une virulence différente sur des modèles murins, *S. aurantiacum* et *S. dehoogii* seraient plus virulents que les autres (7). Enfin, si *L. prolificans* aurait sur ces modèles une virulence supérieure à *S. boydii* (6), une autre étude suggère une virulence similaire entre *S. aurantiacum* et *L. prolificans* (4).

## 3 Répartition géographique

Si la présence de *Scedosporium* spp. est cosmopolite (1,8–12), celle de *L. prolificans* est le plus fréquemment décrite au Nord de la péninsule ibérique, en Australie, Californie et au sud des Etats Unis (1), mais également rapportée en France et en Allemagne (13,14).

Les différentes espèces de *Scedosporium* sont de répartition inégale dans l'environnement selon l'espèce considérée. Une étude réalisée en France en 2013 retrouvait ainsi une prédominance dans l'environnement de *S. dehoogii* (39%) par rapport à *S. aurantiacum* (22%), *S. boydii* (20%), *S. apiospermum* (19%) ou *S. minutisporum* (<1%), et une présence de *L. prolificans* extrêmement faible (<1%) (15). Cette répartition est cependant extrêmement variable selon l'origine du prélèvement environnemental analysé (eaux usées, terrain agricole, terrain industriel...).

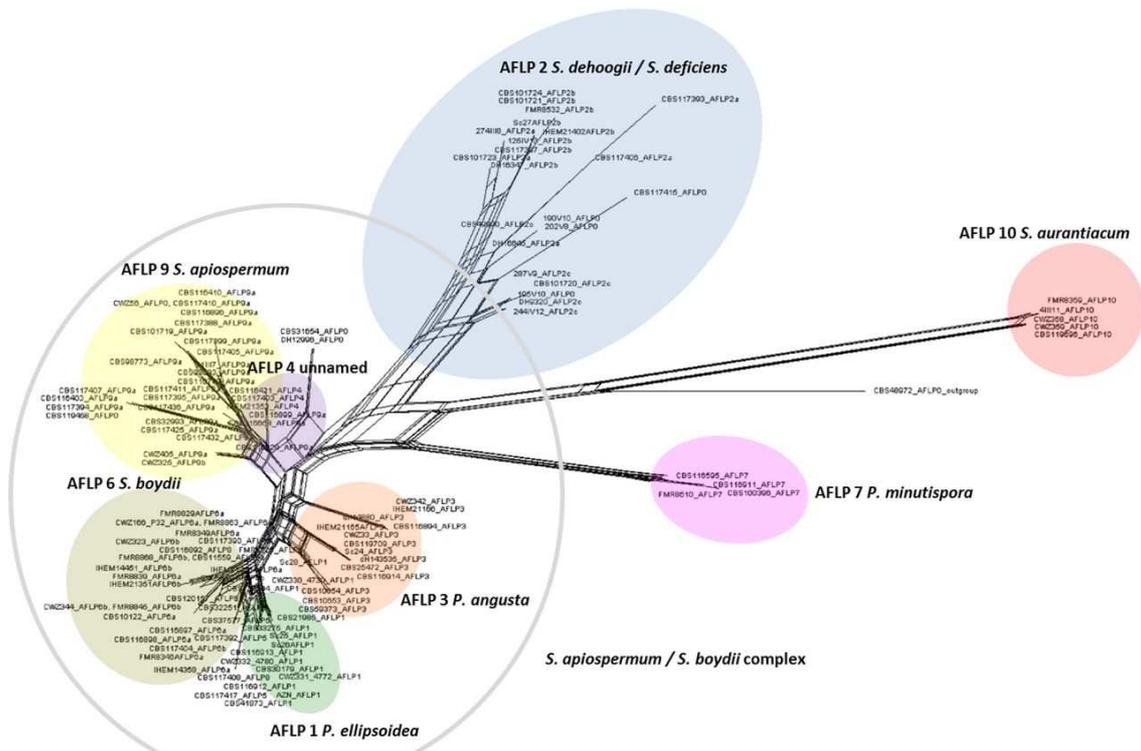
Les données de répartition dans l'environnement diffèrent selon le pays considéré. Ainsi, en Australie, une étude similaire retrouvait une prédominance dans l'environnement de *S. aurantiacum* (55%) suivi de *L. prolificans* (43%, non recherché dans l'étude française), *S. boydii* (2%) et *S. dehoogii* (<1%) (16).

## 4 Classification actuelle

Du fait de l'évolution des connaissances en particulier en biologie moléculaire, la taxonomie des différentes espèces de cette famille s'est vue modifiée plusieurs fois depuis la découverte du premier isolat en 1910. Jusqu'à récemment, *Pseudallescheria boydii* (actuellement renommé *S. boydii*) était considéré comme la forme téléomorphe (sexuée) de *S. boydii*, mais les données de biologie moléculaire actuellement permettent d'identifier ces champignons comme étant deux espèces différentes (17,18). La nomenclature la plus récente fait suite notamment aux travaux de Lackner et al. (17,18), plusieurs espèces d'intérêt clinique sont actuellement déterminées (Figure 1) :

Tout d'abord, le complexe d'espèces *S. apiospermum* (17–19), composé de souches génétiquement très proches, non différenciables phénotypiquement. Ce complexe comprend *S. apiospermum sensu stricto*, *S. boydii* et *Pseudallescheria angusta*, ainsi que *Pseudallescheria ellipsoidea* (actuellement considéré comme synonyme de *S. boydii* de même que *Pseudallescheria fusioidea*). *S. aurantiacum*, *S. dehoogii* et *S. minutisporum* sont selon la nomenclature actuelle considérés séparément, étant génétiquement plus éloignées des précédentes (17,19).

Enfin, *L. prolificans* (anciennement *Scedosporium prolificans* ou *S. inflatum*) est une espèce génétiquement éloignée des deux précédentes, faisant partie d'un autre genre (17,18,20).



**Figure 1:** Selon Lackner et al. (17) « Neighbour network » de *Scedosporium* spp. obtenu par séquençage de la  $\beta$ -tubuline comparée à une technique d'Amplified Fragment Length Polymorphism.

## II Épidémiologie

### 1 Incidence des scédosporioses

Il existe peu d'études épidémiologiques réalisées à l'échelle nationale permettant d'estimer l'incidence du nombre d'infections à *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* dans le monde et encore moins en Europe. Malheureusement, aucune de ces études ne consiste en un recueil exhaustif des cas sur un territoire permettant d'estimer précisément l'incidence des scédosporioses, du fait de l'absence de déclaration de l'ensemble des cas probables ou prouvés à l'échelle nationale, et du fait de l'absence de documentation d'un certain nombre de scédosporioses.

## 2 Fréquence au sein des infections fongiques invasives

Quatre études permettent d'estimer la fréquence des scédosporioses au sein des infections fongiques invasives (IFI) (Tableau 1).

Sur une population non sélectionnée tout d'abord, deux études sont disponibles.

Premièrement une étude multicentrique avait été réalisée en Australie et Nouvelle Zélande entre 2004 et 2012. Cinquante quatre patients (dont 36 ayant un cancer solide ou une hémopathie maligne et 12 transplantés d'organe solide) étaient atteints d'IFI à *S. apiospermum* complex (25 patients) ou *L. prolificans* (29 patients), correspondant à 33,3% des infections à champignons filamenteux non aspergillaires recueillies sur la même période (21).

Deuxièmement, une étude multicentrique (réseau PATH alliance en Amérique du Nord) recensait 21 cas d'infection à *S. apiospermum* et sept cas d'infections à *L. prolificans* parmi 7526 infections fongiques invasives, correspondant à 13,4% des infections à champignons filamenteux non aspergillaires (22).

Troisièmement, une étude de prévalence réalisée en Espagne en 2011 faisait état d'isolement de cinq infections à *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* (sans préciser les identifications d'espèces parmi les infections invasives) sur deux mois, correspondant à 3,7% des infections à champignons filamenteux sur la même période (23).

Pour finir, en France, le RESeau de Surveillance des Infections Fongiques invasives (RESSIF), pour son année d'activité 2013, enregistrait 2258 dossiers de patients atteints d'infections fongiques invasives prouvées ou probables, dont 1% liées à *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* (pas de donnée quant à la répartition des différentes espèces).

Cependant, il est licite de supposer que l'incidence des scédosporioses invasives varie selon la population étudiée. S'il n'existe pas d'étude comparative entre différents facteurs de risque, des études parmi des populations spécifiques permettent d'illustrer cette probable différence.

Ainsi, concernant les patients allogreffés de moelle ou transplantés d'organe solide, aux USA, l'étude TRANSNET entre 2001 et 2006 retrouvait 27 cas de scédosporiose (correspondant à 4,7% des IFI à champignons filamenteux dans cette population), dont 70% liées à *S. apiospermum* et 30% à *L. prolificans* (24).

Cette étude peut être comparée à une étude italienne multicentrique réalisée sur la période 1988-2003, concernant une population de patients atteints de leucémie aiguë non

greffés où 0,9% des IFI à champignons filamenteux étaient dues à une scédosporiose (cinq cas), uniquement chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde neutropéniques. Une espèce du complexe *S. apiospermum* était responsable de l'infection dans tous les cas (25).

**Tableau 1:** récapitulatif des principales séries de cas de scédosporiose invasive dans la littérature

Nom du 1 <sup>er</sup> auteur	Facteurs de risque	Provenance des patients	Nombre de patients analysés	Période d'analyse	Fréquence relative de <i>L. prolificans</i>
Troke (26)	Tout facteurs de risque	Australie (41%), Europe (36%), Amériques (22%)	107	Non précisée (patients traités par voriconazole)	33%
Heath (27)	Tous facteurs de risque	Australie	62	2003-2005	53%
Slavin (28)	Tous facteurs de risque	Australie et Nouvelle Zélande	54	2004-2012	54%
Lamaris (29)	Hémopathies malignes	USA (Texas)	25	1989-2006	16%
Park (24)	Transplantés d'organe solide et de cellules souches hématopoïétiques	USA	27	2001-2006	30%
Husain (30)	Transplantés d'organe solide	USA et Espagne	13	1999-2004	46%
Johnson (31)	Transplantés d'organe solide	USA	11	2000-2010	45
Cooley (32)	Tous facteurs de risque	Australie	12	1997-2003	83%
Berenguer (33)	Tous facteurs de risque	Espagne	16	1989-1994	100%
Idigoras (11)	Tous facteurs de risque	Espagne	18	1990-1999	100%
Tintelnot (14)	Tous facteurs de risque	Allemagne	13	1993-1997	100%
Wood (9)	Tous facteurs de risque	Australie	9	1986-1991	100%

### **3 Différences de répartition d'espèces selon le pays étudié**

L'épidémiologie des infections en Australie et Nouvelle Zélande semble particulière, avec une nette sur représentation d'infections à *L. prolificans* (53-83% des cas) (27,28,34). Pour illustrer cette différence, une étude espagnole (29) trouvait 16% de scédosporioses liées à *L. prolificans* et aucune des cinq scédosporioses rapportées lors d'une étude italienne n'était liée à cette espèce (25).

Par ailleurs, les études australiennes ont également pour particularité de rapporter l'identification fréquente de *S. aurantiacum* parmi les espèces responsables d'infections (10% des scédosporioses invasives dans une étude et 20% des espèces de *Scedosporium* dans une autre) (27,28). Une identification d'espèce au sein de *Scedosporium spp.* n'étant pas réalisée dans les autres études, cette représentation des infections à *S. aurantiacum* ne peut cependant être comparée à d'autres territoires.

En dehors de *S. aurantiacum*, il n'existe aucune série dans la littérature ayant évalué la répartition des espèces de *Scedosporium spp.* dans les scédosporioses invasives. Les seules informations disponibles concernent les colonisations respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose en France. Par comparaison aux données environnementales sur le même territoire exposées précédemment, la répartition des espèces en cause dans ce contexte est totalement différente (*S. boydii* 62%, *S. apiospermum* 24%, *S. aurantiacum* 10%, *S. minutisporum* 4%, *S. dehoogii* non isolé) (35).

## **III Facteurs de risque de scédosporiose**

### **1 Immunodépression**

Un facteur d'immunodépression est décrit dans 68-94% des cas d'infections invasives à *Scedosporium spp.* ou *L. prolificans* (9,11,12,21,24,26,29–31,34,36,37).

#### **1.1 Pathologie tumorale, hémopathies malignes**

Il peut s'agir tout d'abord de l'existence d'une pathologie néoplasique, généralement une hémopathie maligne (30% dans une série sur *Scedosporium spp.* et *L. prolificans* (26),

généralement plus de 80% des cas pour les séries de faible effectif portant sur *L. prolificans* uniquement (11,33)). Dans le cas des hémopathies malignes, il s'agit le plus souvent d'une leucémie aiguë (56-85% des hémopathies sous jacentes en cas d'infection à *L. prolificans* (11,14,33)) de type myéloblastique (38–42,9,43) ou lymphoblastique (25,37,44), plus rarement d'un lymphome non Hodgkinien (9) ou Hodgkinien (13) ou encore d'une autre hémopathie maligne (13).

Cette hémopathie maligne peut être compliquée de neutropénie (dans une série chez des patients atteints d'hémopathie maligne : neutropénie présente dans 9/21 infections à *S. apiospermum* et 4/4 infections à *L. prolificans* (29)).

Une autogreffe (45) ou plus souvent une allogreffe de moelle osseuse (40) parfois compliquée de réaction du greffon contre l'hôte (46) peut être associée (13-48% d'allogreffe de moelle selon les séries pour les patients atteints d'hémopathies malignes (26,37,47)).

Beaucoup plus rarement, une néoplasie d'organe solide (48) peut être le facteur de risque *sous-jacent*, jusqu'à 7% des cas (49).

## **1.2 Transplantation d'organe solide**

Dans les séries consacrées aux scédosporioses, un contexte de transplantation d'organe est décrit dans 0 à 22% des cas, cette variation pouvant être expliquée notamment par le recrutement des différentes études (recrutement monocentrique avec potentiellement peu de patients transplantés suivis ou étude multicentrique) (11,14,27,49).

Si dans certaines publications (14,31,50–58) ces patients sont principalement des patients ayant eu une greffe pulmonaire, une série (30) ne trouve aucun patient transplanté pulmonaire, probablement du fait d'un recrutement différent selon les centres.

Les scédosporioses chez les patients transplantés d'organe solide peuvent être dues à *L. prolificans* ou *S. apiospermum*, avec une dissémination dans 18-38% des cas (30,31).

## **1.3 Pathologie inflammatoire systémique**

Dans les rares études rapportant l'existence d'une pathologie inflammatoire systémique sous jacente, ce facteur de risque est présent dans 2-11% des cas (11,49). Dans ces séries ainsi que dans les cas cliniques décrits dans la littérature (59), il s'agit généralement de vascularites sous corticothérapie prolongée et immunosuppresseurs. Les infections décrites dans ce contexte sont pulmonaires ou cutanées.

#### **1.4 Infection par le VIH**

Les scédosporioses ne sont pas des infections fréquemment décrites chez le patient infecté par le VIH, même au stade de SIDA. L'infection par le VIH apparaît cependant dans la littérature comme un facteur de risque de telles infections (60–66).

Ainsi, une revue de la littérature de 2009, concernant 162 cas d'infections à *L. prolificans*, rapportait une infection par le VIH dans 4,9% des cas comme facteur de risque sous-jacent à l'infection (36). Plusieurs cas d'infections à *S. apiospermum/boydii* ont également été publiés.

Les atteintes cliniques dans ce contexte sont diverses. Sont décrits par exemple des cas d'infection pulmonaire chronique avec des lésions cavitaires et une atteinte du parenchyme pulmonaire adjacent (60,61,66), parfois chez des patients sans antécédent de tuberculose. Sont également décrits des infections ORL (mastoiidites aiguës (62,67), infection sino-orbitaire (68), sphénoïdites invasives (65,69), otite moyenne chronique (64)) d'évolution parfois dramatique malgré une prise en charge médicochirurgicale. A noter par ailleurs des cas d'abcès cérébraux mimant une toxoplasmose cérébrale, d'évolution fatale (70,71), ou encore des cas d'infections disséminées (atteinte multi-organes) avec hémocultures positives chez un usager de drogue intraveineuse (11) ou avec hémocultures négatives chez un patient atteint d'un lymphome de Burkitt en cours de chimiothérapie (72).

Ces infections témoignent à chaque fois d'une immunodépression profonde, avec un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> généralement inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>.

#### **1.5 Déficit immunitaire primitif**

Les rares descriptions de scédosporioses dans ce contexte sont le plus souvent dans le cadre de l'évolution d'une granulomatose chronique septique (73,74), déficit immunitaire lié à un défaut de l'explosion oxydative des phagocytes du fait d'une mutation sur la voie de la NADPH oxydase. Les scédosporioses (à *L. prolificans* ou *S. apiospermum*) sur ce terrain, de prise en charge complexe, miment généralement une aspergillose invasive, avec une infection pulmonaire pouvant se compliquer d'envahissement osseux de contiguïté. Des abcès des tissus mous extensifs sont également décrits (73,74), ainsi que des abcès cérébraux à *L. prolificans* (75).

Très occasionnellement, des scédosporioses invasives sont décrites dans le cadre d'autres déficits immunitaires primitifs comme dans le cadre des syndromes Hyper IgE (76).

### **1.6 Autres déficits immunitaires**

D'autres facteurs d'immunodépression, comme une corticothérapie itérative, un diabète ou une insuffisance rénale chronique, ont également été rapportés dans la littérature comme comorbidité des patients atteints de scédosporiose, sans que leur rôle soit mis en avant particulièrement (26).

## **2 Traumatisme ou inoculation**

### **2.1 Généralités**

Un contexte de traumatisme ou inoculation est trouvé dans 17% des cas de scédosporiose invasive dans une série de 107 patients (26). Il n'existe pas de données pour évaluer précisément le type d'atteintes préférentiellement associées à un traumatisme, cependant les revues de littérature sur les infections ostéoarticulaires fongiques et intracrâniennes à *S. apiospermum* retrouvent un facteur traumatique préalable respectivement dans 54% et 34% des cas (77,78). Des données plus précises sont disponibles chez les infections liées à une noyade et inoculées à l'occasion d'une transplantation d'organe contaminé, détaillées ci-dessous.

### **2.2 Noyade**

Ce contexte d'inhalation d'eau souillée, connue pour être un réservoir de *Scedosporium* spp., est fréquemment décrit dans la littérature comme associée à une scédosporiose invasive.

L'hospitalisation initiale est généralement marquée par une défaillance respiratoire avec une condensation alvéolaire (d'interprétation difficile dans un contexte de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe du fait de la noyade elle-même) (79) ou des lésions nodulaires multiples évoluant vers la cavitation (80,81). Les prélèvements respiratoires peuvent être

polymicrobiens dans ce contexte d'inhalation (79,82), et peuvent n'isoler l'agent fongique que dans un second temps (83).

L'atteinte pulmonaire peut être isolée (81) ou plus souvent associée à des abcès cérébraux (84–95). L'évolution de ces abcès cérébraux, quant elle est favorable, est souvent lente et peut nécessiter un traitement antifongique au long cours. Des récives cérébrales sont publiées lors de l'arrêt des antifongiques, même plusieurs années après leur introduction (84). Une méningite est parfois associée (96,97). Etrangement, l'atteinte cérébrale peut survenir plusieurs semaines ou mois après la noyade (94). L'évolution est souvent péjorative malgré une prise en charge médicochirurgicale (77,98).

D'autres tableaux cliniques peuvent également être observés dans ce contexte : anévrysmes mycotiques intracrâniens (99,100) ou aortique et intracrâniens (82), spondylodiscite (101,102) ou encore infection disséminée avec atteinte multiorganes (80,83).

A noter que les descriptions retrouvées dans la littérature sont toujours en lien avec une infection à *Scedosporium* spp. et non à *L. prolificans*.

### **2.3 Infections transmises par un greffon**

Plusieurs cas d'infection à *Scedosporium* chez des receveurs de greffons provenant de donneurs décédés après noyade ont été rapportés, avec des tableaux cliniques dépendant principalement de l'organe transplanté.

A noter ainsi par exemple dans la littérature le cas d'abcès rénaux et artérite rénale chez les deux receveurs d'une greffe rénale (cultures du greffon en pré-transplantation négatives) (58). Un cas de péritonite à *S. apiospermum* après greffe hépatorénale est également décrit (57), ainsi que le cas d'une infection disséminée à *S. aurantiacum* chez 3/5 patients receveurs, les deux autres ayant été mis sous prophylaxie antifongique.(56)

A noter que dans ces descriptions, il n'était jamais documenté d'infection à *Scedosporium* chez le donneur avant son décès. Seul le contexte post-implantatoire et la notion de noyade chez le donneur permettaient d'affirmer l'étiologie.

## **3 Pathologie respiratoire chronique**

L'existence d'une maladie respiratoire chronique prédispose à une colonisation par *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans*, ainsi qu'au risque scédosporiose invasive. L'infection se

manifeste généralement dans ce contexte par une atteinte pulmonaire pouvant être subaiguë ou chronique.

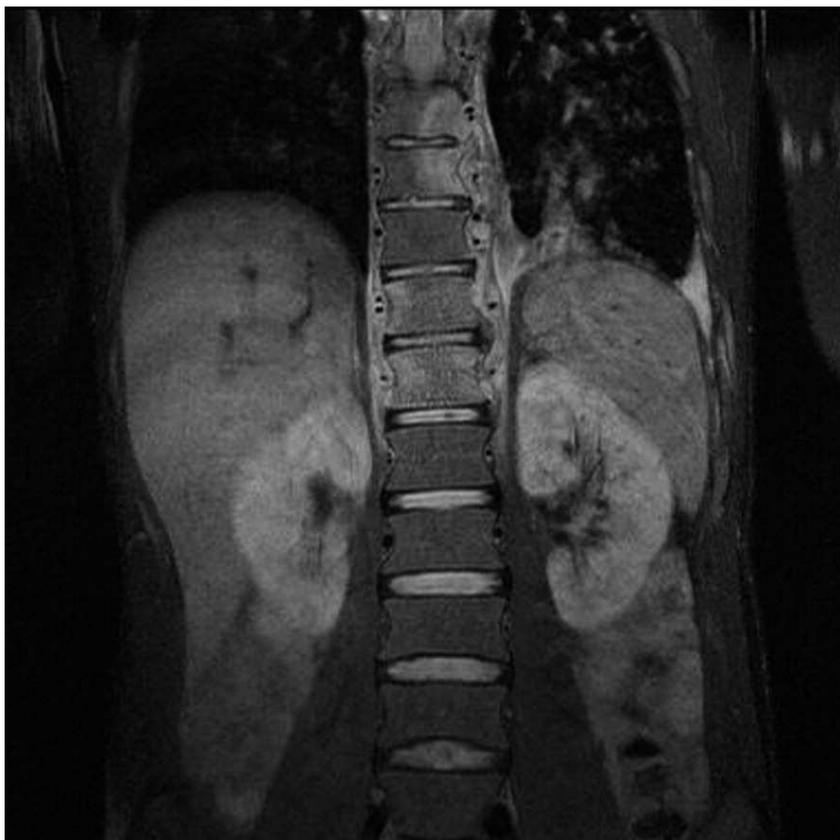
### 3.1 Mucoviscidose

La mucoviscidose est considérée comme un terrain favorisant la colonisation des voies respiratoires et parfois les infections à *Scedosporium*. Les facteurs supposés prédisposant sont une clairance mucociliaire déficiente gênant l'élimination des agents pathogènes, une dysrégulation immunologique locale entraînant inflammation chronique et réponse immunitaire inadaptée, ainsi qu'une sélection d'agents pathogènes par des traitements itératifs par antibiotiques et corticoïdes.

Du fait de ces différents facteurs favorisant, les patients atteints de mucoviscidose sont ainsi fréquemment colonisés par des agents bactériens (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*...), mais également par des champignons. Parmi les champignons filamenteux, *Scedosporium* spp. et *L. prolificans* occupent habituellement la deuxième place après *Aspergillus* spp. (103). Si *Scedosporium* spp. est fréquemment isolé, *L. prolificans* l'est plus rarement (104,105). Une étude française réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose trouvait dans des prélèvements respiratoires de patients atteints de mucoviscidose la présence de diverses espèces connues de *Scedosporium* (*S. apiospermum*, *S. boydii*, *S. aurantiacum*, *P. minutispora* mais pas *S. dehoogii*), illustrant le potentiel de colonisation de chaque espèce (35).

Trois problèmes se posent en cas de positivité d'un prélèvement respiratoire chez un patient atteint de mucoviscidose non transplanté.

i) La discussion d'une scédosporiose invasive vis-à-vis d'une colonisation est rendue complexe en dehors de l'isolement concomitant de *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* sur un prélèvement stérile (106) (Figure 2). Les critères EORTC ne s'appliquent pas à cette population, certains auteurs proposent des critères alternatifs (103).



**Figure 2 :** IRM (T2): Spondylite multifocale à *S. apiospermum* associée à des abcès paravertébraux et une atteinte pleurale par contiguïté. Patient analysé dans le cadre de SOS, publié précédemment par Guignard et al. (106)

ii) Le rôle d'une colonisation des voies respiratoires par *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* est débattu dans le cadre de l'évolution de la fonction respiratoire, tout comme l'indication à un traitement de cette colonisation (en absence de documentation d'un tableau de mycose bronchopulmonaire allergique (107,108)).

iii) Se pose la question du risque infectieux après transplantation pulmonaire. En effet, les patients préalablement colonisés à *Scedosporium* spp. et *L. prolificans* peuvent, après transplantation pulmonaire, développer une scedosporiose invasive souvent sévère (108,109), malgré une prophylaxie antifongique adaptée (endocardites (110,111), spondylodiscites et anévrysmes aortiques (112,113) ou autres infections disséminées (114,115)). Ce risque conduit certaines équipes de transplantation à contre-indiquer la réalisation d'une transplantation pulmonaire chez des patients préalablement colonisés à *Scedosporium* spp. et encore plus en cas de colonisation à *L. prolificans*. A noter qu'une infection du site opératoire peut également se révéler un an après la transplantation au décours de l'arrêt de la prophylaxie

antifongique (116), illustrant la nécessité du maintien de la prophylaxie antifongique à long terme.

### **3.2 Autres pathologies respiratoires**

Il n'existe pas de série dédiée aux scédosporioses chez les patients atteints de pathologie respiratoire chronique, cependant de nombreux cas cliniques font état d'une scédosporiose pulmonaire chez des patients ayant un facteur local prédisposant (chirurgie pulmonaire préalable (117,118), antécédent de tuberculose (119–124), de sarcoïdose pulmonaire (125–127), de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (43,128) ou encore de dilatation des bronches (129)).

Dans ce contexte, s'observent des infections non invasives (truffe fongique sans signe d'invasion) ou invasives (principalement des scédosporioses pulmonaires chroniques, rarement des infections avec angioinvasion).

## **IV Présentations cliniques**

### **1 Infections pulmonaires**

Les scédosporioses pulmonaires peuvent se voir dans plusieurs situations (12) discutées ci-dessous, pouvant rappeler les différentes formes d'infections aspergillaires connues. Il s'agit de localisations les plus fréquentes de scédosporioses invasives. L'analyse de la littérature retrouve une atteinte pulmonaire (toutes formes confondues) pouvant atteindre 38,7 à 88% des cas pour les espèces du complexe *S. apiospermum* ou *L. prolificans* (27,34,47).

#### **1.1 Scédosporiose pulmonaire invasive aiguë**

##### **1.1.1 Fréquence de la localisation et terrain**

Comme pour les aspergilloses pulmonaires, le facteur de risque principal semble être l'existence d'une neutropénie prolongée, généralement dans le contexte d'une hémopathie

maligne. Un contexte d'allogreffe est souvent associé (13,24,47) mais sa fréquence est non évaluable dans les formes pulmonaires invasives au vue des données de la littérature actuelle.

Ainsi, une atteinte pulmonaire isolée est décrite dans 21% d'une revue de 52 patients atteints d'hémopathie maligne (leucémie aiguë myéloïde) et infectés par *S. apiospermum* ou *L. prolificans* (25).

Par ailleurs, dans ce contexte d'immunodépression profonde, l'atteinte pulmonaire s'associe fréquemment à des localisations extrapulmonaires multiples, principalement en cas d'infection à *L. prolificans*.

En effet, dans plusieurs séries et revues d'infections à *L. prolificans*, une atteinte pulmonaire en cas de forme disséminée (principalement chez des patients atteints d'hémopathie maligne) était présente dans 52,7 à 100% des cas (11,14,33,36). Une autre étude portant indifféremment sur *S. apiospermum* et *L. prolificans* faisait état de 88% d'atteinte pulmonaire en cas d'infection disséminée (47).

Une scédosporiose pulmonaire invasive aiguë peut également survenir en contexte de transplantation d'organe solide (14,30,31), avec entre 54-82% d'atteinte pulmonaire (23-55% d'infection pulmonaire isolée).

### 1.1.2 Présentation clinicoradiologique

La présentation clinicoradiologique est aspécifique par rapport à une aspergillose, avec visualisation dans un contexte fébrile de nodules pulmonaires (41) unique ou multiples (13) pouvant évoluer vers un foyer de condensation alvéolaire ou une excavation (11). Des atteintes à type d'infiltrats interstitiels sont également décrites (11).

Cette atteinte est parfois associée à une atteinte sinusienne, de fréquence non évaluable (13).

## 1.2 **Scédosporiose pulmonaire subaiguë**

### 1.2.1 Fréquence de la localisation et terrain

Les publications de scédosporioses pulmonaires subaiguës sont rares et uniquement sous la forme de cas cliniques. Il n'est donc pas possible d'estimer la fréquence relative de ce type d'infections.

Ces infections sont décrites chez l'immunocompétent (43,130) ou chez l'immunodéprimé (hémopathie maligne en rémission, transplantation d'organe solide, cancer solide, corticothérapie prolongée (48,50,54,131–133)). Une pathologie pulmonaire sous-jacente à type d'asthme (130) peut être rapportée, mais parfois aucune pathologie pulmonaire sous-jacente n'est retrouvée (43,134).

### 1.2.2 Présentation clinicoradiologique

Des cas de pneumopathie subaiguë avec condensation alvéolaire sont décrits (43,130) (134). Ces infections peuvent mimer une tuberculose pulmonaire (altération de l'état général, toux subaiguë, atteinte des apex pulmonaires)

Il existe également dans des contextes d'immunodépressions (transplantation d'organe solide, cancer solide, corticothérapie prolongée) des atteintes nodulaires ou abcédées avec descriptions de masses hétérogènes non excavées (48,50,54,131,132) ou excavées (133), de présentation clinique rapidement aggravative sur quelques semaines, pouvant se compliquer d'envahissement péricardique ou vasculaire par contiguïté (131). Les espèces du complexe *S. apiospermum* ainsi que *L. prolificans* peuvent être isolés.

## 1.3 **Scédosporiose pulmonaire chronique**

Des infections pulmonaires chroniques à *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans* sont rapportées. Leur présentation clinique est proche de l'aspergillose pulmonaire chronique.

### 1.3.1 Fréquence de la localisation et terrain

Ce type d'atteintes est peu étudié et décrit principalement sous la forme de cas cliniques. Il n'y a pas de données fiables permettant d'estimer leur fréquence au sein des scédosporioses pulmonaires. Il n'existe pas de recommandations pour la prise en charge des scédosporioses pulmonaires chroniques, qui sont par défaut prises en charge de manière similaire aux aspergilloses pulmonaires chroniques.

Les patients atteints sont principalement des patients ayant une pathologie pulmonaire sous-jacente (chirurgie pulmonaire préalable (117,118), antécédent de tuberculose (119–124), sarcoïdose pulmonaire (125–127), bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (43,128), dilatation des bronches (129))

Certains facteurs d'immunodépression (alcoolisme, maladie de système, corticothérapie, infection par le VIH (60,61,66)) sont également rapportés.

Parfois cependant aucun facteur de risque n'est retrouvé (66,135,136).

### 1.3.2 Présentation clinicoradiologique

Différentes présentations cliniques peuvent s'observer :

Tout d'abord des atteintes à type de scedosporiome isolé (66,122–124,126,129,135,137–149).

Cette infection non invasive est caractérisée par l'existence de matériel fongique au sein d'une cavité préexistante, dont le risque principal est l'hémoptysie comme pour les aspergillomes. La prise en charge, selon l'évaluation du rapport bénéfice/risque au cas par cas, peut aller de l'abstention thérapeutique à une résection chirurgicale. La plupart des descriptions de scedosporiomes cités ici font état d'altération de l'état général et de symptomatologie respiratoire majorée, pouvant faire émettre des doutes quant au caractère réellement non invasif de ce type d'infections. Le manque de suivi radiologique ne permet pas d'apprécier l'évolution des lésions et donc de dépister une atteinte pulmonaire progressive invasive. Une co-infection avec un autre agent pathogène (*S. boydii* et *Aspergillus versicolor*) peut être exceptionnellement décrites (150).

Ensuite, on trouve de nombreuses descriptions d'infections pulmonaires cavitaires chroniques (60,61,66,117,119–121,127,151).

Ce type d'infections peut évoluer sur plusieurs mois ou années. La clinique associe classiquement altération de l'état général avec amaigrissement parfois profond et symptomatologie respiratoire (toux, dyspnée, parfois hémoptysie). Les examens radiologiques objectivent l'existence d'une ou plusieurs cavités au sein du parenchyme pulmonaire, aux parois épaisses, associée à une condensation du parenchyme pulmonaire adjacent et à un épaissement pleural. Une ou plusieurs truffes fongiques peuvent être présentes. L'évolution se fait vers une extension des lésions au fil du temps, plus ou moins rapide selon la présence d'un facteur d'immunodépression. Les analyses histologiques décrites (136) décrivent outre l'existence de cavités parenchymateuses contenant une balle fongique, l'existence d'une réaction inflammatoire parenchymateuse sans infiltration par des filaments mycéliens, et une fibrose pleurale.

Rarement, un nodule pulmonaire isolé peut être découvert (43,123) de manière fortuite, que ce soit chez des patients ayant reçu une transplantation cardiaque ou bien en absence d'immunodépression sous jacente. La problématique devant la découverte de ce type d'anomalie est celle du diagnostic différentiel. Le diagnostic initialement suspecté est celui de cancer pulmonaire, il est redressé de par l'analyse d'une biopsie du nodule ou sur une pièce de lobectomie. Une co infection avec un autre agent pathogène (ici *Aspergillus terreus*) peut être exceptionnellement décrite (46).

#### **1.4 Scédosporiose bronchopulmonaire allergique**

Des cas de scédosporiose bronchopulmonaire allergique sont également décrits, chez des patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose (152). Parfois cette pathologie s'intrique avec une aspergillose bronchopulmonaire allergique (153). Le traitement fait appel à la corticothérapie en première intention.

## **2 Infections sinusiennes**

### **2.1 Fréquence de la localisation et terrain**

L'incidence des scédosporioses sinusiennes invasives est faible, sans grande cohorte retrouvée dans la littérature permettant de l'estimer avec précision. Pour illustrer ce caractère peu fréquent, une étude portant sur 107 patients atteints de scédosporiose (sans sélection d'une population particulière) ne décrivait qu'un seul cas de sinusite invasive (49). Une cohorte française comprenant 173 patients atteints de sinusite non invasive trouvait en revanche, sur 50 prélèvements mycologiques positifs, quatre infections à *S. apiospermum* (154).

Il existe plusieurs publications de scédosporiose sinusienne chez l'immunocompétent, sans caractère invasif (9,148,155–157).

Le caractère invasif semble favorisé par l'existence d'un facteur d'immunodépression (grand âge, corticothérapie, diabète, cirrhose éthylique) (156,158–163).

### **2.2 Présentation clinique**

En cas de sinusite non invasive, la symptomatologie clinique est aspécifique et celle d'une sinusite chronique. Tout au plus une cacosmie est parfois signalée, pouvant orienter

vers une étiologie fongique. L'imagerie met en évidence une balle fongique intrasinusienne ou un comblement sinusien sans signes d'invasion, simulant une sinusite aspergillaire (9,148,155–157). Par ailleurs, des cas de sinusites (invasives ou non invasives) à *Scedosporium* spp. sont également rapportés chez des patients transplantés médullaires (164), associés à une infection pulmonaire (8).

En cas de sinusite invasive, la clinique est dominée par l'existence de paralysie des nerfs crâniens, envahis par contiguïté. Ce caractère invasif est plus fréquemment décrit dans les sinusites sphénoïdales (158–162) que pour les autres sinus (156,163).

L'imagerie peut dans ces cas participer au bilan d'extension de la sinusite, avec mise en évidence d'une lyse osseuse (156), d'un envahissement de l'apex orbitaire, du sinus caverneux ou en arrière vers le clivus par contiguïté (158–162).

En absence de signe d'invasion, l'évolution est généralement favorable après traitement chirurgical seul (mais un cas d'abcès septal post opératoire à *S. apiospermum* a été rapporté (155)). En cas de sinusite invasive, le risque évolutif est dominé par l'extension de l'envahissement de la base du crâne (158–162), pouvant se compliquer d'envahissement vasculaire par contiguïté responsable d'anévrismes mycotiques d'évolution fatale.

Par ailleurs, une rhinosinusite chronique peut être responsable d'un ensemencement des voies respiratoires basses, situation problématique par exemple en cas de transplantation pulmonaire (165).

L'évolution de ces infections semble donc dépendre principalement de l'existence d'une immunodépression sous jacente et du sinus atteint. Il existe trop peu de descriptions de scédosporioses sinusiennes pour tirer de conclusions. De manière plus générale, les rhinosinusites fongiques invasives sont divisées en trois catégories selon leur mode évolutif (166) :

D'abord les rhinosinusites fongiques invasives aiguës, observées principalement en cas d'immunodépression profonde (hémopathie maligne et neutropénie, transplantation d'organe solide, acidocétose diabétique, chimiothérapie). Elles sont d'évolution rapide en moins de quatre semaines, caractérisées par un envahissement des structures de voisinage, principalement vasculaires (artères carotides, sinus caverneux)

Puis les rhinosinusites fongiques granulomateuses, décrites principalement en Inde et Moyen Orient chez des patients immunocompétents, d'un mode évolutif plus lent (>12 semaines) et avec un tropisme vasculaire moindre.

Enfin les rhinosinusites fongiques chroniques, évoluant sur plus de douze semaines, habituellement sur terrain d'immunodépression (corticothérapie au long cours, diabète), caractérisée par un envahissement des structures périsinusiennes avec un faible tropisme vasculaire, et une réaction granulomateuse peu marquée.

### **3 Infections cérébrales**

#### **3.1 Fréquence de la localisation et terrain**

Bien que les données soient variables selon les études, une atteinte intracrânienne semble fréquemment retrouvée lors des scédosporioses.

Ainsi, la plus grande série retrouvée dans la littérature (107 patients, toutes espèces fongiques et terrains confondus) faisait état d'une atteinte intracrânienne dans 20% des cas, sans préciser toutefois si cette atteinte était isolée ou dans le cadre d'une infection disséminée (26).

Les informations sont disponibles principalement concernant *L. prolificans*, plusieurs études sur de faibles effectifs donnant des informations contradictoires, avec entre 0 et 14% d'atteinte intracrânienne isolée selon les séries (11,14,25). Ces séries de cas ne donnent cependant pas d'informations sur la réalisation ou pas d'imagerie cérébrale systématique chez les patients sans atteinte cérébrale retenue. Une revue de 162 cas décrits dans la littérature à *L. prolificans* décrivait une atteinte intracrânienne isolée uniquement dans 2 cas, avec en revanche une infection du système nerveux central dans 40% des cas d'infections disséminées (36).

Concernant les espèces du complexe *S. apiospermum*, les informations concernant les infections intracrâniennes sont peu nombreuses, sans série de cas conséquente. On note entre 7 et 10% d'atteinte cérébrale sur des séries de très faibles effectifs (10-14 patients), dans des contextes de transplantation d'organe solide (27,34). En revanche, on trouve dans la littérature une revue de 99 cas publiés d'infections intracrâniennes. Cette étude décrit l'existence d'un facteur d'immunodépression (hémopathie maligne, transplantation d'organe solide principalement) dans 56% des cas publiés (contexte d'infection disséminée dans 71% des

cas), et l'existence d'un facteur traumatique (noyade ou autre traumatisme) chez 77% des patients immunocompétents publiés. Selon le mode d'infection, la porte d'entrée peut être pulmonaire, sinusienne, par inoculation directe ou encore hématogène à partir d'un autre site infecté (167,168).

Concernant les pathologies sous jacentes, dans le cadre des hémopathies malignes, les infections intracrâniennes surviennent dans le contexte d'infections disséminées (dans la limite de faibles effectifs) (14,25,29). Les informations disponibles pour les patients allogreffés de moelle ne permettent pas de préciser dans ce contexte si l'infection est isolément intracrânienne ou disséminée. A noter qu'une revue de 58 abcès cérébraux chez des patients allogreffés de moelle documentait seulement un cas d'abcès à *S. boydii* (169).

Chez les patients transplantés d'organe solide, peu d'informations sont là encore disponibles, avec des descriptions d'infections isolées ou disséminées, les effectifs faibles ne permettant pas de préciser plus avant (30,31,170–175). Ces infections surviennent généralement rapidement après la transplantation, parfois plus tardivement en contexte d'intensification de l'immunodépression (majoration des immunosuppresseurs, maladie à CMV). Une porte d'entrée digestive est parfois suspectée ou confirmée histologiquement.

Enfin, des cas d'abcès cérébraux sont ponctuellement décrits chez les usagers de drogue intraveineuse (176) ou des patients atteints d'infection par le VIH au stade SIDA (70) ou encore chez des patients sous corticothérapie au long cours (177).

### **3.2 Présentation clinique**

La présentation clinoradiologique est totalement aspécifique par rapport à des abcès d'autres étiologies infectieuses (céphalées, hydrocéphalie, déficit neuro, troubles cognitifs, syndrome méningé rarement (77). L'imagerie (scanner ou IRM) retrouve des lésions en cocarde, avec classiquement un aspect en restriction de diffusion sur l'IRM (178). Une lésion unique ou de multiples abcès peuvent être retrouvés. L'aspect des lésions abcédées ne semble pas différent en cas d'atteinte localisée au système nerveux central ou en cas d'infection disséminée.

Une méningite peut être associée à l'atteinte parenchymateuse. Dans sa revue de 2008, Kantarcioglu (77) faisait état d'une culture de LCR positive dans 65% des cas (une ponction lombaire ayant été réalisée dans seulement 31/99 des cas). A noter par ailleurs que l'infection

cérébrale peut consister en une méningite sans infection parenchymateuse dans de rares cas (37).

En dehors des infections à type d'abcès cérébraux, d'autres entités clinico-radiologiques sont également rarement décrites :

Tout d'abord des empyèmes de la base du crâne décrits après chirurgie mastoïdienne (179,180), de survenue parfois plusieurs années après la chirurgie et pouvant se compliquer d'anévrisme mycotique par contiguïté.

Des anévrismes mycotiques intracrâniens sont également décrits dans le contexte de sinusites invasives sphénoïdales, par contiguïté (158,159), ainsi que dans le cadre des infections chez les noyés (99,100), pouvant se compliquer d'hémorragie méningée entraînant le décès.

Enfin, contrairement aux infections pulmonaires et sinusiennes où ce type de présentation est fréquente, un unique cas est décrit faisant état d'une cavitation intraparenchymateuse avec formation d'une balle fongique en son sein (181).

## **4 Infections ostéoarticulaires**

### **4.1 Fréquence de la localisation et terrain**

S'il n'existe pas de cohorte clinique sur le sujet, de nombreux cas cliniques d'infections ostéoarticulaires sont rapportés dans la littérature dans le cadre des scedosporioses. Une étude réalisée sur 107 patients fait même état d'une infection ostéoarticulaire dans 19% des cas (*Scedosporium* spp. et *L. prolificans* confondus) (49). Une revue de la littérature de 162 cas d'infections à *L. prolificans* décrit une atteinte ostéoarticulaire isolée dans 10,4% des cas, sans information sur la fréquence d'une atteinte ostéoarticulaire en cas d'infection disséminée (36). Cette proportion dépend probablement de la population étudiée, une revue de la littérature portant sur les infections à *L. prolificans* chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde faisant état de seulement 4% d'infections ostéoarticulaires (25).

Une revue de la littérature retrouvait *Scedosporium* spp. et *L. prolificans* comme agents les plus fréquemment rapportés dans le cadre d'infections ostéoarticulaires, parmi les moisissures non aspergillaires (*S. apiospermum* ou *S. boydii* : 32%, *L. prolificans* 16%, *S. aurantiacum* <1%) (78).

Dans cette revue, une inoculation était le mode de contamination le plus souvent décrit (54.5%), suivi par une dissémination hématogène (24.8%) ou une infection par contiguïté (20.7%). L'inoculation était possiblement liée à un traumatisme avec contamination tellurique (8,9,43)), ou iatrogène lors de ponctions ou infiltrations articulaires (182). Des spondylodiscites représentent un nombre non négligeable des descriptions de cette revue (17%), généralement par dissémination hématogène, mais parfois par contiguïté par exemple avec une infection pleuropulmonaire (183). Un facteur d'immunodépression est présent dans plus de 50% des cas. Ces données sont cependant à considérer avec prudence dans le cadre des scédosporioses, car elles s'appliquent aux infections ostéoarticulaires à champignons filamenteux non aspergillaires, et pas uniquement aux scédosporioses.

#### **4.2 Présentation clinico-radiologique**

La présentation clinico-radiologique est aspécifique par rapport à d'autres agents infectieux, avec une destruction ostéoarticulaire de retentissement clinique plus ou moins bruyant et la présence éventuelle d'abcès des parties molles.

Une co-infection bactérienne est fréquemment décrite, de manière peu surprenante dans un contexte de contamination tellurique de plaie ostéoarticulaire. L'infection peut également survenir sur matériel prothétique, avec des conséquences souvent dramatiques sur le pronostic fonctionnel (184).

L'évolution peut être défavorable malgré un traitement médicochirurgical bien conduit, avec nécessité d'implantation de matériel prothétique au décours du fait d'une destruction articulaire majeure (182). La mortalité est de 9,2% dans les infections ostéoarticulaires à champignons filamenteux non aspergillaires, sans données spécifiques aux scédosporioses disponibles.

## 5 Infections cutanées

### 5.1 Fréquence de la localisation et terrain

Il n'existe pas de série ou de revue spécifique aux scédosporioses cutanées. Une étude réalisée sur 107 patients (tous facteurs de risque confondus) rapportait une atteinte cutanée isolée dans 10% des cas (26).

Les données les plus abondantes sont obtenues chez les patients atteints d'hémopathie maligne. Une série de 25 patients atteints d'hémopathie maligne (dont 12 greffés de moelle) décrivait une atteinte cutanée isolée pour 1/21 des infections à *S. apiospermum* et 36% en cas d'infection disséminée. Il n'était pas fait état d'infection cutanée isolée à *L. prolificans* mais une atteinte cutanée était notée dans un des deux cas d'infections disséminées (29). Par ailleurs, une revue de la littérature portant sur 52 cas de scédosporioses chez des patients atteints de leucémie aiguë fait état de 17% d'infection cutanée isolée, avec des localisations cutanées multiples (*Scedosporium* spp. et *L. prolificans* confondus) (25).

Une atteinte cutanée isolée semble rare en cas de greffe d'organe solide ou hématopoïétique :

Chez les patients greffés de moelle, une étude rapportait 36,4% d'infections cutanées, sans préciser si l'atteinte était isolée ou dans le cadre d'une infection disséminée (30). Une autre étude ne retrouvait aucune localisation cutanée isolée parmi 16 scédosporioses (24).

Chez les patients greffés d'organe solide, une étude rapportait 32% d'infections cutanées, sans préciser si l'atteinte était isolée ou dans le cadre d'une infection disséminée (30). Dans une autre série, il était décrit une atteinte cutanée parmi deux infections disséminées à *L. prolificans*, et une infection cutanée isolée à *S. apiospermum* parmi 9 autres cas de scédosporiose (31). Une autre étude ne trouvait aucune localisation cutanée isolée parmi 11 scédosporioses (24).

Par ailleurs, il existe plus de données dans les infections à *L. prolificans* que pour *Scedosporium* spp.

Une série de 18 cas d'infections à *L. prolificans* retrouve deux cas d'atteintes cutanées multiples, en contexte de dissémination (11). Une revue de la littérature portant sur 162 infections à *L. prolificans* fait état de 4,3% d'infection cutanée isolée et de 30,6% d'atteinte cutanée en cas d'infection disséminée (36).

Pour *S. apiospermum*, une publication fait état de trois infections cutanées parmi 14 cas, sans précision quant à l'existence d'une pathologie sous-jacente ou d'une éventuelle infection disséminée (27).

Une seule série porte sur *S. aurantiacum*, aucun cas d'infection cutanée parmi les six infections invasives n'est décrit (27).

Enfin, des cas d'infections cutanées isolées sont rapportés ponctuellement sur d'autres terrains d'immunodépression (vascularite à pANCA, granulomatose chronique septique (73,185)) ou en absence d'immunodépression. Il est possible dans ce contexte d'observer des atteintes de type mycétomes ou bien des infections cutanées limitées, généralement dans un contexte de traumatisme cutané végétal ou avec contamination tellurique.

## **5.2 Présentation clinique**

### **5.2.1 Mycétomes**

*Scedosporium* spp. et *L. prolificans* sont des agents fréquemment rapportés dans le monde comme agent étiologique de mycétomes. La clinique, très lentement évolutive, comporte une atteinte cutanée, sous-cutanée et parfois articulaire et osseuse. Ce syndrome clinique, dont l'origine supposée la plus fréquente est une inoculation par une épine ou écharde contaminée, peut être causé par plusieurs dizaines d'espèces bactériennes (actinomycétomes) et fongiques (eumycétomes) ; les agents du genre *Scedosporium* sont estimés responsables de 10% des cas de mycétomes rapportés (1). L'entité des mycétomes et son mode évolutif étant différent des scédosporioses invasives, nous avons choisi dans le cadre de l'étude S.O.S. de ne pas l'analyser.

### **5.2.2 Infections cutanées sans dissémination**

Un facteur traumatique avec contamination tellurique est souvent retrouvé dans cette situation (186,187).

Plusieurs entités sémiologiques différentes sont décrites : ulcérations (43), plaques papuleuses et pustuleuses avec aspect anatomopathologique granulomateux (187), abcès cutanés ou sous cutanés (73,185) ou encore infections cutanées sur cathéter périphérique avec des lésions abcédées et nodulaires multiples, d'aspect sporotrichoïde (188,189).

### 5.2.3 Infections cutanées disséminées

Une scédosporiose cutanée dans un contexte de neutropénie (sur leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique en cours de chimiothérapie (44), allogreffe de moelle osseuse (190), myélodysplasie (191)) ou chez un patient transplanté d'organe solide (50,192) est généralement le témoin d'une infection avec atteinte multi organes. Les lésions cutanées sont multiples et décrites sous la forme de nodules violacés ou de papules érythémateuses ou noirâtres. Des lésions vésiculeuses hémorragiques sont également rapportées.

## **6 Infections cardiovasculaires**

### **6.1 Fréquence de la localisation**

Il ressort de l'analyse de la littérature un certain tropisme vasculaire pour *Scedosporium* spp. et *L. prolificans*. La plupart des descriptions étant sous la forme de cas clinique, il est cependant difficile d'avoir une appréciation globale de ce potentiel.

### **6.2 Endocardites**

#### 6.2.1 Facteurs de risque

Les endocardites à *Scedosporium* spp. ou *L. prolificans*, rarement décrites peuvent se voir dans trois types de situations différentes :

Tout d'abord en cas de présence de matériel étranger intracardiaque (valve prothétique ou pace maker) (193–198).

Puis dans un contexte d'inoculation : plaie chronique présternale (199), nutrition parentérale (200), traumatisme thoracique pénétrant avec souillure tellurique (201), post chirurgie cardiaque (202,203) ou encore en cas d'usage de drogue intraveineuse (204).

Enfin des cas d'endocardites sont rapportés chez des patients immunodéprimés sans que la porte d'entrée puisse être mise en évidence. Les descriptions dans la littérature portent sur des situations de transplantation d'organe solide (111,205–207), connectivite mixte (193), néoplasie d'organe solide (208), hémopathie maligne (209–212) ou encore d'infection par le VIH (213).

Ces descriptions de la littérature peuvent porter sur des endocardites à *L. prolificans* ou *Scedosporium* spp.

### 6.2.2 Présentation clinique

La présentation clinique et échographique est là encore aspécifique. A noter qu'un TEP scanner était réalisé dans une publication, positif dans 1/1 cas d'endocardite.

Le pronostic est comme attendu catastrophique, avec 8/10 décès sur une revue portant sur les endocardites à *L. prolificans* (6/6 en cas d'immunodépression) (199).

Les analyses autopsiques font état dans ces situations d'une dissémination multiorganes (193,203,204,207), pas toujours visible sur les examens d'imagerie.

A noter qu'exceptionnellement peut être rapportée une co infection bactérienne dans un contexte de iatrogénie (implantation de matériel vasculaire contaminé) (202).

## 6.3 Infections vasculaires

### 6.3.1 Facteurs de risque

Ces infections peuvent tout d'abord se rencontrer du fait d'un envahissement vasculaire par contiguïté à un autre site infecté, notamment dans le cas de sinusites sphénoïdales (158,159) avec envahissement carotidien ou du sinus caverneux, ou bien dans le cadre d'empyème cérébral post chirurgie mastoïdienne (179,180).

Par ailleurs, des anévrysmes mycotiques intracrâniens (99,100) ou aortique et intracrâniens (82) sont régulièrement décrits dans les suites d'une noyade.

Enfin, des infections vasculaires sont décrites de manière anecdotique dans d'autres situations : en cas d'usage de drogue intraveineuse (214) ou après transplantation d'organe solide (131,179), iatrogène en post lobectomie pour cancer du poumon (215), ou bien encore suite à une infection pulmonaire avec envahissement des artères pulmonaires chez un patient immunocompétent atteint de BPCO (216).

### 6.3.2 Présentation clinique

La présentation clinique est protéiforme et dépend principalement du vaisseau infecté. L'infection peut être révélée par la découverte d'une spondylodiscite par contiguïté à une infection aortique (175,214), par des complications thrombotiques (216) ou hémorragiques (82,99,100,217), ou découverte dans le cadre du bilan d'extension ou de la surveillance d'une

infection de contiguïté (111,179,180). L'occurrence d'infections associant spondylodiscite et anévrisme aortique (112,113) en post transplantation pulmonaire chez des patients atteints de mucoviscidose préalablement colonisés contribue à la réticence de certaines équipes de transplantation en cas de colonisation antérieure.

A noter qu'un TEP scanner était réalisé dans une publication, positif dans 1/1 cas d'aortite (214).

L'évolution de ces infections en absence d'intervention chirurgicale est celle d'un anévrisme mycotique avec des complications thrombotiques ou hémorragiques mortelles (82,99,100,131,179,217).

## **7 Infections disséminées**

### **7.1 Fréquence de la localisation et terrain sous-jacent**

Il existe de nombreuses descriptions d'infection disséminée à *Scedosporium* spp. ou à *L. prolificans* dans la littérature, dans des contextes d'hémopathie maligne avec neutropénie ou immunodépression profonde (9,42,44,218), de transplantation d'organe solide (51,54,219,220) ou d'hospitalisation prolongée en réanimation (221).

En dehors d'une étude portant sur 107 infections à *S. apiospermum* et *L. prolificans* trouvant une dissémination dans 21% des cas (26), les données permettant d'estimer la fréquence de cette dissémination sont disponibles principalement chez les patients atteints d'infections à *L. prolificans*. Ainsi une étude rapportant 14 infections (facteurs de risque : six LAM, trois allogreffés de moelle, deux transplantés pulmonaires, un lymphome de Burkitt, un patient sous corticothérapie au long cours) rapportait 86% d'infections disséminées (14). Une autre étude réalisée sur 18 patients (seulement huit patients atteints d'hémopathie maligne) faisait état de 39% d'infections disséminées (11). De manière plus globale, une revue de 162 cas d'infections à *L. prolificans* (45% de patients atteints d'hémopathies malignes ou cancer solide) actait une dissémination dans 44,4% des cas (36).

Dans des cohortes portant sur les infections à *S. apiospermum* et *L. prolificans*, une dissémination était présente dans 67% des cas d'infections à *S. apiospermum* chez des patients atteints d'hémopathie maligne (12 LAM, 5 LMNH, 3 LMC, 2 LLC, 1 LAL et une aplasie médullaire) (29), 18-31% toutes espèces confondus chez des patients greffés d'organe solide, 26% toutes espèces confondus sur une population comprenant des greffés d'organe

solide et hématopoïétiques, et 24% sur une population non sélectionnée sur une pathologie sous jacente (27).

## 7.2 Présentations cliniques

La plupart des études ne détaillent pas la présentation clinique des scédosporioses disséminées. Des informations sont disponibles principalement grâce à une revue de 162 cas d'infections à *L. prolificans* (36), comprenant 44.4% de dissémination. Chez des patients fortement immunodéprimés (64% neutropéniques, 17% greffés de moelle), une fièvre était présente dans 90% des cas, et les localisations retrouvées étaient principalement pulmonaire (53%), intracrâniennes (40%), cutanées (30%). Aucun foyer infectieux n'était retrouvé dans 14% des cas. Une série de cas rapportant 16 cas de scédosporioses disséminées (dont 14 dues à *S. apiospermum*), retrouvait par ordre décroissant une atteinte pulmonaire (88%), cutanée (38%), cérébrale (31%), ostéoarticulaire (19%) et ophtalmologique (13%) (29). Sur une étude avec des données autopsiques, le nombre moyen de sites infectés en cas de dissémination était de 6 (37).

Une fongémie était retrouvée en cas de dissémination dans 73-86% des cas selon les séries (*L. prolificans*) et 76% des cas (*S. apiospermum*) (11,24,29,36).

A noter qu'exceptionnellement sont décrits dans la littérature des cas d'infections disséminées prouvées à plusieurs champignons (*L. prolificans* et *A. fumigatus* (11), *S. apiospermum*, *A. fumigatus* et *Trichosporon mycotoxinivorans* (222)).

## 8 Autres localisations

Plus rarement, on retrouve dans la littérature des descriptions d'autres atteintes liées à une scédosporiose.

Il s'agit le plus souvent d'endophtalmie : *Scedosporium* spp. et *L. prolificans* représenteraient 26,7% des endophtalmies à champignons filamenteux chez des patients atteints d'hémopathie maligne, de mécanisme hématogène suspecté (223). En dehors de ce contexte, on rapporte des cas d'endophtalmie avec ou sans endocardite associée (9) chez des usagers de drogue intraveineuse.

De manière anecdotique, on retrouve des descriptions de pleurésie isolée (224) ou avec atteinte pulmonaire associée (53), de parotidite (225), de cholécystite (226) ou d'otite externe et otite moyenne (8).

## V Aspects diagnostiques

Concernant les infections invasives à *Scedosporium / Lomentospora*, la présentation clinique et d'imagerie semble aspécifique vis-à-vis d'autres agents infectieux comme *Aspergillus* spp. dans un contexte généralement de profonde immunodépression, et le diagnostic est fait par la mise en évidence microbiologique de l'agent causal à partir d'hémocultures ou de prélèvements d'un site infecté (1,227).

### 1 Diagnostic direct

#### 1.1 Examen direct

L'examen direct d'un prélèvement, lorsqu'il est positif, permet d'observer des filaments hyalins et septés, de 2 à 4 $\mu$ M de diamètre, à embranchements aigus, de type « aspergillaire » (1). Cette observation peut correspondre à une infection à champignon filamenteux, sans présumer de son étiologie (aspergillose, scédosporiose ou autre hyalohyphomycose).

#### 1.2 Culture

Si les espèces des genres *Scedosporium / Lomentospora* se cultivent sur des milieux classiques tel que le milieu de Sabouraud, leur culture est possible également sur des milieux sélectifs contenant notamment du chloramphénicol ou du cycloheximide, permettant leur isolement à partir d'échantillons (notamment respiratoires) contenant d'autres champignons à culture plus rapide, comme *Aspergillus* spp (1,104,228). La culture doit être parfois prolongée, et le diagnostic est régulièrement établi en post mortem dans le cadre d'infections disséminées mettant rapidement en jeu le pronostic vital (9,213,229).

## 1.2.1 Identification

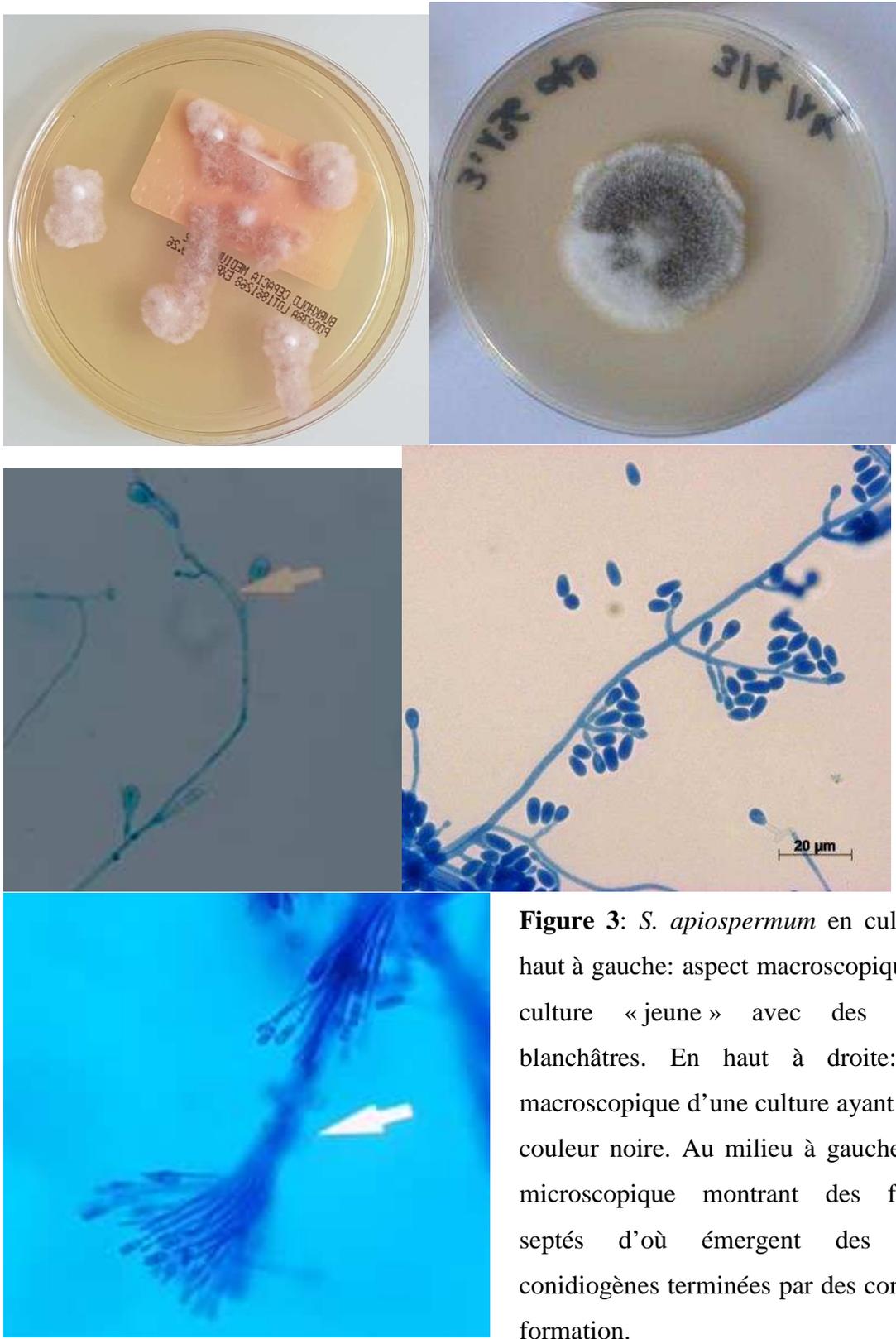
### 1.1.1.1 Phénotypie

L'aspect phénotypique après mise en culture permet de différencier les espèces de *Scedosporium* (Figure 3) de *L. prolificans* (Figure 4) (1,230).

Macroscopiquement, les colonies du complexe *S. apiospermum*, d'aspect floconneux, prennent une couleur blanche puis grise ou brune sur une face de la culture et de l'autre côté des zones pigmentées (brunes/noires); alors que les colonies de *L. prolificans*, d'aspect duveteux ou humide prennent une couleur initialement blanche évoluant vers le noir sur une face et le brun pâle de l'autre côté.

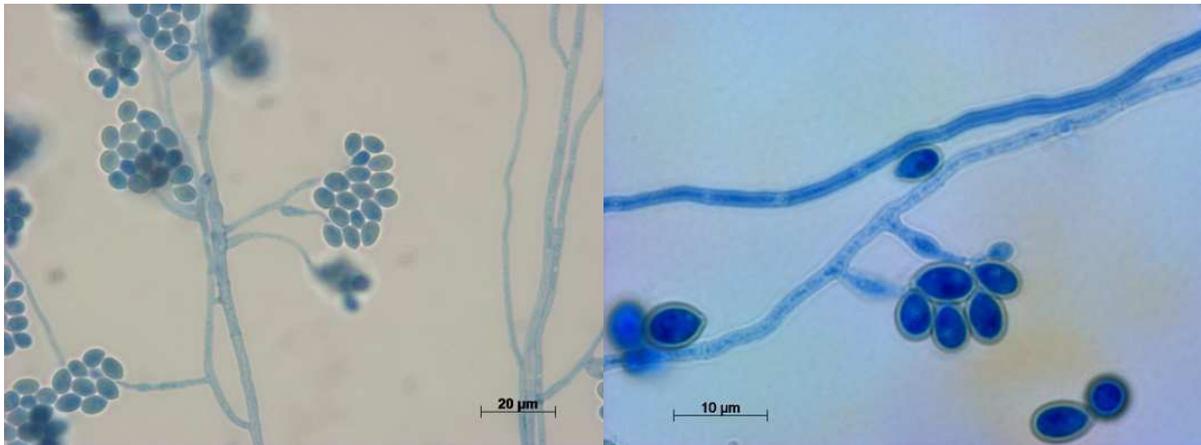
Microscopiquement, on observe pour le complexe *S. apiospermum* des filaments hyalins et septés de 2 à 4 µm de diamètre d'où émergent les cellules conidiogènes. La conidiogénèse est de type anellidique (la cellule conidiogène reprend sa croissance après la formation de chaque spore), et ces cellules sont cylindriques. En cas de culture prolongée sur milieux pauvres et selon l'espèce en cause (*S. boydii* ou *S. minutisporum*) peuvent s'observer des formes téléomorphes avec observation de cléistothèce (forme sexuée). Concernant *L. prolificans*, les cellules conidiogènes ont une base enflée, en forme de bouteille, formant des grappes de conidies.

Cependant, si certaines méthodes phénotypiques (aspect des colonies, morphologie des conidies et métabolisme de certains sucres, culture sous différentes températures) permettent d'orienter l'identification entre différentes espèces de *Scedosporium* (230), elles sont insuffisantes pour différencier précisément les espèces au sein du complexe *S. apiospermum*.



**Figure 3:** *S. apiospermum* en culture. En haut à gauche: aspect macroscopique d'une culture « jeune » avec des colonies blanchâtres. En haut à droite: aspect macroscopique d'une culture ayant pris une couleur noire. Au milieu à gauche: aspect microscopique montrant des filaments septés d'où émergent des cellules conidiogènes terminées par des conidies en formation.

Au milieu à droite: filaments d'où émergent des cellules conidiogènes de taille différente du fait d'une croissance anellidique. En bas: forme *graphium* (les filaments groupés en amas donnent naissance à des spores cylindriques). Remerciements Pr L. DELHAES, laboratoire de mycologie, Bordeaux et Dr D. GARCIA-HERMOSO, CNRMA, institut Pasteur, Paris.



**Figure 4:** *L. prolificans* en culture. En haut: aspect macroscopique d'une culture ayant pris une couleur noire. En bas à gauche: Présence de filaments septés d'où émergent des cellules conidiogènes à base renflée, formant des grappes de conidies. En bas à droite: filaments septés, cellules conidiogènes et conidies à plus fort grossissement. Remerciements au Dr D. GARCIA-HERMOSO, CNRMA, institut Pasteur, Paris.

#### 1.1.1.2 MALDI-TOF

Par ailleurs, les méthodes de diagnostic protéomique par Maldi-ToF (Time of Flight) se développent actuellement dans le cadre de l'identification des champignons filamenteux. Les travaux réalisés actuellement, utilisant des bases de données protéomiques « maison » permettraient d'identifier distinctement *L. prolificans*, *S. aurantiacum* et le complexe *S. apiospermum*. Les espèces au sein de ce complexe ne sont cependant pas actuellement individualisables (231).

### 1.1.1.3 Identification moléculaire

La méthode la plus fiable d'identification des différentes espèces de *Scedosporium* spp. repose sur le séquençage de ménage qui présentent des variations génomiques suffisantes pour obtenir un pouvoir discriminatif, les séquences ainsi obtenues comparées à une base de données de référence.

Le séquençage des régions ITS1 (Internal transcribed spacer 1) et ITS2 de l'ADN ribosomique, considéré comme « code barre » ADN universel du règne fongique, permet l'identification du genre *Scedosporium* ainsi que la plupart des espèces en son sein. Pour plus de précision notamment au sein du complexe *S. apiospermum*, le séquençage d'une partie du gène codant pour la  $\beta$ -tubuline permet d'obtenir un pouvoir discriminatif supérieur (17,19).

## 1.3 Anatomopathologie

La mise en évidence de filaments « de type aspergillaires » sur une coupe histologique, envahissant le prélèvement, permet d'affirmer l'existence d'une infection fongique invasive à champignon filamenteux. Il n'est cependant pas possible sur cette simple donnée, sans culture positive du prélèvement, de préciser le genre et l'espèce de l'agent fongique en cause (*Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp. ou autre hyalohyphomycète). Une caractérisation par PCR spécifique d'espèce ou pan-*Scedosporium* est possible sur tissu paraffiné dans certains centres, de sensibilité cependant imparfaite (232).

Des méthodes de détection par hybridation in situ sur pièces histologiques sont également développées, avec cependant un manque de sensibilité important (233).

## 2 Outils diagnostiques indirects

### 2.1 Sérologie

Les méthodes de diagnostic indirect par sérologie semblent imparfaites avec une possible détection croisée d'antigènes d'autres champignons (*Aspergillus* spp.) (228), qui plus est dans un contexte fréquent d'immunodépression profonde gênant leur interprétation. Ces méthodes sérologiques n'apparaissent de ce fait pas dans les recommandations de prise en charge des scédosporioses (234). Cependant, des méthodes de sérologie de meilleure spécificité sont actuellement développées (235), et la sérologie pourrait avoir un intérêt dans le diagnostic de formes non invasives, par exemple dans le contexte d'une mycose

bronchopulmonaire allergique (228). Il n'existe actuellement pas de données permettant de discuter l'intérêt de la sérologie dans les formes de scédosporioses pulmonaires chroniques, par analogie aux aspergilloses pulmonaires chroniques où la sérologie aspergillaire est un outil diagnostique certain (236).

## 2.2 Antigènes galactomannane et $\beta$ -D-glucane

Certaines publications font état d'élévation des antigènes galactomannane ou  $\beta$ -D-glucane dans le sang en contexte d'infection invasive y compris chez l'immunocompétent (81,209,237).

La première de ces publications fait état d'une élévation des  $\beta$ -D-glucane à 123 pg/mL (valeurs de référence du test <20 pg/mL dans cette publication) chez un patient immunocompétent atteint d'abcès cérébral à *S. aurantiacum* en contexte de noyade (pas d'information sur l'éventuel dosage de l'antigène galactomannane). La deuxième fait état d'élévation des  $\beta$ -D-glucane (75 pg/mL, N<11 pg/mL dans cette publication, antigène galactomannane négatif) dans un contexte d'endocardite à *L. prolificans* chez un patient atteint de LAM. La dernière publication décrit un patient transplanté hépatique, atteint d'une arthrite septique de hanche à *Scedosporium* spp. avec galactomannane sérique élevé à 2,83 et  $\beta$ -D-glucane élevé à 501 pg/mL.

Ces descriptions sont néanmoins anecdotiques et il n'existe à notre connaissance à ce jour pas d'outil diagnostique basé sur la mise en évidence d'antigènes fongiques validés en pratique clinique dans les scédosporioses invasives.

## VI Aspects thérapeutiques

Les infections invasives à *Scedosporium* / *Lomentospora* posent un problème thérapeutique lié à la faible sensibilité de ces champignons aux traitements antifongiques nécessitant quand cela est possible une prise en charge chirurgicale ainsi que la gestion de la pathologie sous-jacente.

# 1 Efficacité des antifongiques

## 1.1 *In vitro*

### 1.1.1 Données générales

Les différentes études réalisées sont d'interprétation difficile, les CMI<sub>90</sub> (concentrations minimales inhibitrices) décrites pour chaque antifongique étant très variables.

Les études *in vitro* trouvent généralement une résistance de *L. prolificans* à la plupart des traitements antifongiques testés isolément (11,37,238–241). Les CMI<sub>90</sub> sont généralement >16mg/L (triazolés, échinocandines, amphotéricine B), sauf pour le voriconazole où elles sont selon les études parfois plus basses, entre 4 et >16 mg/L. Les CMI<sub>90</sub> pour la terbinafine testée isolément sont également décrites entre 4 et 16 mg/L.

Par opposition, les souches de *Scedosporium* spp. semblent plus sensibles *in vitro* aux azolés (le voriconazole étant le plus actif) et aux échinocandines (27,238,241). Pour les triazolés, les CMI<sub>90</sub> sont comprises entre 2 et >16 mg/L (itraconazole), entre 1 et >16 mg/L (posaconazole) et entre 0.250 et 2 mg/L (voriconazole). Pour les échinocandines, les CME<sub>90</sub> (concentrations minimales efficaces) sont comprises entre 8 mg/L (caspofungine), 8 mg/L (anidulafungine), 4 mg/L (micafungine). Les CMI<sub>90</sub> sont élevées pour l'amphotéricine B (entre 4 et >16 mg/L) ainsi que pour la terbinafine (entre 32 et >32 mg/L).

Enfin, concernant l'isavuconazole, dernier azolé ayant obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement d'autres infections à champignons filamenteux (aspergillose et mucormycose), les données *in vitro* retrouvent des CMI élevées (>16 mg/L) (240,242,243) pour *L. prolificans*. Concernant les différentes espèces de *Scedosporium*, les données sont variables selon les études. L'efficacité de cette molécule semble cependant faible *in vitro* (CMI 4-8 mg/L), la rendant peu attrayante dans le traitement des infections à *Scedosporium*.

Des études s'avèrent encourageantes quant à l'utilisation de bithérapie, avec observation d'un effet synergique, principalement entre la terbinafine et certains azolés (voriconazole, itraconazole) sur *L. prolificans* (14). Un effet synergique est également possible entre voriconazole et micafungine (238,244) pour *S. apiospermum* et *L. prolificans*.

Ces données sont cependant controversées, d'autres études ne retrouvant pas de synergie entre voriconazole et micafungine (245) pour *S. apiospermum*, ou de synergie entre voriconazole et caspofungine sur *L. prolificans* (14). Par ailleurs, une synergie est décrite dans plusieurs études entre voriconazole et miltefosine pour *L. prolificans* (246) et *S. apiospermum* (247), non trouvée dans une autre étude cependant (248), ou encore entre amphotéricine B et micafungine (249) pour *S. apiospermum* et *L. prolificans*, données contredites dans une autre étude (238).

Les méthodes expérimentales semblent cependant inhomogènes à la lecture de ces études, rendant leur interprétation délicate.

De rares variations inter espèces sont constatées parmi *Scedosporium* spp.

Pour *S. aurantiacum*, les études trouvent des CMI<sub>90</sub> pour les triazolés, polyènes et échinocandines comparables à *S. apiospermum* (27,240).

Pour *S. dehoogii*, une étude (240) suggère par rapport à *S. apiospermum stricto sensu* une moins bonne sensibilité au voriconazole (CMI<sub>90</sub> à 8 mg/L) sans différence concernant les autres antifongiques.

Enfin, pour *S. minutisporum*, une étude (240) suggère par rapport à *S. apiospermum stricto sensu* une moins mauvaise sensibilité de cette espèce à l'amphotéricine B (CMI<sub>90</sub> à 4 mg/L), sans différence concernant les autres antifongiques.

## 1.2 Données cliniques

La faible incidence de ces infections conduit à l'absence d'essais thérapeutiques comparatifs dans la littérature, rendant l'interprétation des données existantes délicate, basée uniquement sur l'analyse de cas cliniques et de séries rétrospectives (11–14,25,29,36,37).

### 1.2.1 Efficacité du voriconazole

Une étude réalisée sur 107 patients traités par voriconazole (toutes pathologies médicales sous jacentes confondues) dans des situations d'infections à *S. apiospermum* / *L. prolificans* rapporte une efficacité thérapeutique (définie par une amélioration totale ou partielle des signes d'infection sous traitement) dans 57% des cas (26). L'efficacité du traitement était influencée par la pathologie sous-jacente (moins bonne réponse des patients immunodéprimés particulièrement en hématologie (40-45%) par rapport aux patients non

immunodéprimés (72%)), par l'espèce fongique causale (moins bonne réponse des patients infectés par *L. prolificans* 44% par rapport à *S. apiospermum* (64%)) ainsi que la localisation de l'infection (moins bonne réponse en cas d'infection disséminée (48%) ou cérébrale (43%) par rapport à une infection cutanée (91%) ou osseuse (79%)).

Il n'existe pas de données précises permettant d'établir des « breakpoints » d'efficacité selon les CMI au voriconazole. Une étude réalisée sur un modèle murin retrouvait une charge fongique cérébrale supérieure chez des souris infectées par *S. apiospermum* et traitées par voriconazole, lorsque les CMI étaient  $\geq 4$  mg/L, sans différence cependant en terme de survie (250).

### 1.2.2 Efficacité des autres antifongiques

L'utilisation d'autres traitements antifongiques n'est rapportée que sous la forme de cas cliniques sans série conséquente permettant d'évaluer leur efficacité.

### 1.2.3 Bithérapie par voriconazole et terbinafine

Dans le cadre de la prise en charge des infections à *S. apiospermum/boydii* ou à *L. prolificans*, des succès sont rapportés suite à une bithérapie par voriconazole et terbinafine (posologie 125-250 mg/j lorsqu'elle est précisée) (85,95,197,215), parfois après échec d'une monothérapie par voriconazole. Ces descriptions sont toutefois rares dans la littérature, et les traitements antifongiques sont de plus généralement associés à d'autres mesures thérapeutiques (immunothérapie, traitement chirurgical) ne permettant de conclure sur l'efficacité propre de ces mesures prises isolément.

A noter qu'il existe également des descriptions d'échecs de cette bithérapie notamment dans le contexte d'infections ostéoarticulaires à *L. prolificans* (182,251).

Une évolution favorable sous une autre combinaison d'antifongiques (voriconazole et caspofongine, voriconazole, terbinafine et miltefosine) est également rapportée (106,251,252), il existe cependant trop peu de données pour conclure quant à ces associations.

Les recommandations actuelles supportent l'utilisation du voriconazole en 1<sup>ère</sup> ligne, ainsi qu'une association avec notamment la terbinafine selon la situation clinique et l'espèce causale (234).

#### 1.2.4 Durée du traitement antifongique

La durée du traitement antifongique n'est pas codifiée, et varie probablement selon le site infecté, la gravité de l'infection initiale et l'existence d'une immunodépression sous-jacente. Des cas de récurrence d'une scédosporiose sont décrits malgré six mois de traitement initialement efficace (253).

## **2 Gestion de l'immunodépression**

Là encore, les informations disponibles dans la littérature sont obtenues uniquement sous la forme de cas cliniques isolés, aucune conclusion formelle ne peut donc être établie.

### **2.1 En hématologie**

La difficulté est certaine en hématologie, les patients étant généralement profondément immunodéprimés et notamment neutropéniques (25,37). Les séries de cas rapportant la survie de certains patients neutropéniques suite à une chimiothérapie font état d'une amélioration de l'infection au moment de la sortie d'aplasie, parfois accompagnée d'une rechute au cours d'un épisode ultérieur de neutropénie (37).

Il existe cependant des descriptions de cas n'ayant pas récidivé lors de périodes d'immunosuppression ultérieures à l'infection, notamment lors de la réalisation d'allogreffes de moelle osseuse (254). La prévision de l'évolution de l'infection est de ce fait très incertaine, le rapport bénéfice/risque des traitements immunosuppresseurs doit être évalué au cas par cas selon le type d'infections et le pronostic de la maladie (souvent de l'hémopathie) sous-jacente. Un mot sur la prophylaxie

Par ailleurs, dans certains cas d'infections résistantes à un traitement médicochirurgical, une évolution favorable a pu être observée après adjonction de thérapie adjuvante (Interféron  $\gamma$ , facteurs de croissance des lignées macrophagique et granuleuse) (255). Il existe là encore trop peu de données, et les experts n'ont pas effectué de recommandations concernant ces traitements (234). Des transfusions de polynucléaires peuvent être discutées ponctuellement, dans le cas de prise en charge d'infection réfractaire aux autres thérapeutiques. Les données existent principalement dans le cadre la prise en charge des aspergilloses invasives en hématologie, sur des séries de faibles effectifs, montrant une amélioration dans certains cas (5/9 dans l'étude référencée ici (256)) au prix d'un risque d'alloimmunisation compromettant l'efficacité de transfusions futures ainsi que la faisabilité

d'une greffe de moelle, et au prix d'un risque d'effets secondaires comme une infection à CMV potentiellement mortelle.

## **2.2 Chez les patients greffés d'organe solide**

La levée du traitement immunosuppresseur (associée au traitement antifongique) chez les patients greffés de rein semble s'accompagner d'une amélioration du statut infectieux, au prix souvent cependant d'un rejet du greffon. Cette levée de l'immunosuppression paraît peu faisable dans d'autres situations que les greffes rénales au vu du pronostic en cas de rejet de greffon hépatique, cardiaque ou pulmonaire.

## **2.3 Chez les patients atteints de déficit immunitaire héréditaire (CGD)**

En addition aux traitements antifongiques, une immunothérapie adjuvante avec utilisation d'interféron  $\gamma$  (74) ou de facteur de croissance granuleux voire de transfusion de polynucléaires (75) a été rapportée. Par ailleurs, dans le cadre de la prise en charge d'une infection fongique réfractaire à toute autre thérapeutique, la réalisation d'une allogreffe de moelle de sauvetage (73) a permis dans certains cas d'obtenir une rémission de l'infection.

## **3 Prise en charge chirurgicale**

Les recommandations actuelles sont en faveur de la réalisation d'un geste chirurgical dans certaines situations (infection cutanée ou pulmonaire cavitaires limitée, infection ostéoarticulaire, hémoptysie ou risque d'hémoptysie) (234). Comme pour les autres pans de la prise en charge thérapeutique, le niveau de preuve est faible, basé sur l'analyse de cas cliniques et par analogie avec la prise en charge d'autres infections à champignons filamenteux.

## **VII Pronostic**

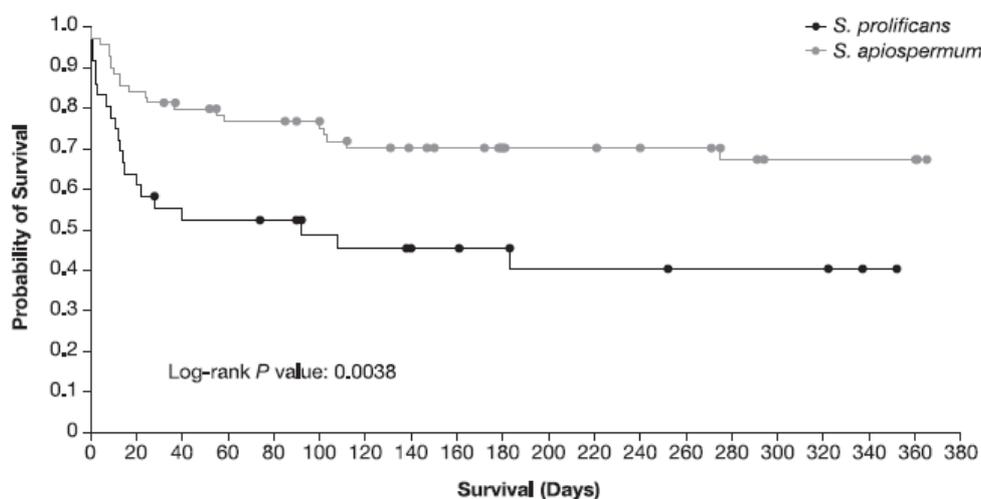
Du fait des difficultés diagnostiques et thérapeutiques liées à ce type d'infections, et du fait d'un terrain sous-jacent souvent précaire, l'évolution des patients atteints d'une scedosporiose invasive est souvent défavorable, la mortalité dans les séries pouvant atteindre 10% (après 2002, date de commercialisation du voriconazole, effectifs faibles sur cette série)

chez les patients en cas d'infection à *S. apiospermum* ; 50-88% (avant 2002) et 49% (après 2002) en cas d'infection à *L. prolificans* ; 40% (après 2002) toutes espèces confondues (11,27,33). Les études à cheval sur cette période trouvent une mortalité de 67% (infections à *S. apiospermum*), 87% (infections à *L. prolificans*) et 55-62% (infections à *S. apiospermum* et *L. prolificans* confondus) (14,24,29–31).

Les facteurs de mauvais pronostic décrits dans l'étude de Troke (26) (concernant 107 patients traités par voriconazole) sont une infection à *L. prolificans* (Figure 5), une pathologie hématologique sous-jacente, une transplantation d'organe ou allogreffe de moelle ou encore une corticothérapie à fortes posologies.

D'autres études retrouvent également un pronostic affecté de par l'existence d'une pathologie hématologique sous-jacente (27).

Par ailleurs, l'évolution est souvent catastrophique en cas de fongémie à *L. prolificans*, 50% de ces patients décédant moins d'une semaine après apparition de cette fongémie (14).



**Figure 5:** Courbe de Kaplan-Meier représentant la mortalité toutes causes confondues pendant la première année de 107 patients atteints d'infection à *S. apiospermum* et *Scedosporium prolificans* (49)

## VIII Limites des données de la littérature

En conclusion, cette revue de la littérature illustre l'extraordinaire diversité des présentations cliniques pouvant être liées à une scédosporiose. Le type d'atteinte et le pronostic semblent liés en partie à l'existence et la profondeur d'une immunodépression sous-jacente, ainsi qu'au mode d'infection (comme l'illustre la gravité des infections chez les patients immunocompétents victimes de noyade).

Les connaissances cliniques sur les infections à *Scedosporium* / *Lomentospora* reposent essentiellement sur des séries rétrospectives de faibles effectifs de cas recensés dans des centres spécialisés, ou sur des revues de la littérature reprenant les descriptions de cas précédentes. Du fait des biais inhérents à ce type d'étude, et de critères d'inclusion parfois peu stringents, l'épidémiologie et la présentation clinique des infections à *Scedosporium* restent à l'heure actuelle peu précises dans la littérature, de même que le traitement optimal de ces infections.

Par ailleurs, l'évolution récente de la taxonomie, la séparation de différentes espèces de *Scedosporium* potentiellement responsables d'infections cliniques, complexifie davantage l'analyse. Tout au plus peut-on supposer un pronostic plus sombre des infections à *Lomentospora* par rapport aux infections à *Scedosporium*, sans pouvoir caractériser plus avant les différences entre les infections liées aux différentes espèces de *Scedosporium*.

En effet, la plupart des cas d'infection à *S. apiospermum* décrits dans la littérature reposent sur une identification mycologique phénotypique, ne permettant pas d'identifier des espèces comme par exemple *P. angusta* ou *P. ellipsoidea*.

Du fait de la mortalité élevée rapportée dans les séries de cas d'infections invasives à *Scedosporium*, et du fait du nombre croissant de patients immunodéprimés suite à l'utilisation croissante de traitements immunosuppresseurs et de chimiothérapies agressives, il apparaît important de constituer une cohorte de patients atteints de scédosporiose afin de préciser plus avant les connaissances sur ce type d'infections.

De ce fait, le Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA) a conduit le projet « S.O.S. » (Scedosporiosis Observational Study). Ce projet consistait en une étude rétrospective des cas de scédosporioses prouvées ou probable

survenues en France entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 mars 2017. L'objectif de cette étude était la description des différentes espèces fongiques causales, des facteurs de risque sous-jacents, des différentes présentations cliniques ainsi que du pronostic. Les premiers résultats de ce projet sont présentés ci-dessous.

# **“S.O.S.”: The Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017)**

## *Investigators:*

Mr BRÖNNIMANN Didier

Dr GARCIA-HERMOSO Dea

Dr LANTERNIER Fanny

Pr DROMER Françoise

Pr LORTHOLARY Olivier

Pr BRETAGNE Stéphane

Dr ALANIO Alexandre

On behalf of NRCMA and French Mycosis Study Group\*

Pasteur Institute, National Reference Center for Mycoses and Antifungals, Paris, France

\*Dr L. ESCAUT, Pr J.F. PAPON et Dr A. ANGOULVANT (Kremlin-Bicêtre), Pr D. BOUTOILLE, Mr O. JEREMIE Dr D. HOREAU-LANGLARD et Dr F. MORIO (Nantes), Dr G. LECLERC, Dr L. HUSTACHE MATHIEU, Dr F. LAROSA et Pr F. GRENOUILLET (Besançon), Dr T. PERPOINT, Dr M. BALSAT et Dr F. PERSAT (Lyon), Dr D. BOUVRY, Dr F. MECHAI et Dr S. BRUN (Avicenne, Bobigny), Dr M. PAUL (Cochin, Paris), Dr P. FRANGE, Pr S. BLANCHE, Dr R. GUERY, Pr O. LORTHOLARY et Dr M.E. BOUGNOUX (Necker, Paris), Dr C. BRIERE-BELLIER (Saint Lô), Dr F. BISSUEL (hopitaux du Léman, Thonon les Bains), Pr C. CORDONNIER, Dr N. LIMAL et Pr F. CHARTIER-BOTTEREL (Henri Mondor, Créteil), Pr P. TURLURE, Dr T. DAIX, Pr B. MELLONI et Dr B. BOUTEILLE (Limoges), Dr P. LUTZ, Mme F. UETTWILLER, Pr R. HERBRECHT et Dr V. LETSCHER-BRU (Strasbourg), Dr E. CATHERINOT, Pr L.J. COUDERC, Dr E. RIVAUD et Dr P. CAHEN (Foch, Suresnes), Dr R. BRAULT, Dr B. RAMMAERT et Dr C. KAUFFMANN-LACROIX (Poitiers), Dr F. SICRE DE FONTBRUNE, Pr P. HERMAN Dr A. ALANIO et Pr S. BRETAGNE (Saint-Louis, Paris), Dr I. DEGASNE et Dr N. TRAVERSIER (Saint-Denis de la Réunion), Dr V. QUEYREL-MORANNE, Dr L. MANNONE, Pr P.M. ROGER et Dr M. GARI-TOUSSAINT (Nice), Dr G. INGENUO (Saint-Dominique, Nice), Dr N. ARAKELYAN et Dr D. POISSON (Orléans), Dr O. MOQUET (Nevers), Dr M. ALVAREZ, Dr G. MARTIN-BLONDEL, Mme M.

MOURGUET, Dr E. MOUCHON, Dr A. HUYNH, Mme N. GADAUD, Dr J. GUITARD, Dr X. IRIART et Dr S. CASSAING (Toulouse), Dr K. LARIBI et Dr P. PENN (Le Mans), Dr C. JOUBERT et Dr F. JANVIER (Saint-Anne, Toulon), Dr A. BERRIC (Toulon), Dr C. MOLUCON-CHABROT, Pr J.O. BAY, Dr C. NOURRISSON et Dr P. POIRIER (Clermont-Ferrand), Dr F. VILLEGA, Dr H. DUTRONC, Pr J.F. VELLY et Pr L. DELHAES (Bordeaux), Dr N. PALEIRON et Dr L. DI COSTANZO POUGNET (Clermont Tonnerre, Brest), Dr A. DE-TINTENIAC, Dr L. QUAESAET, Dr L. CARAUSU, Dr D. GUILLERM, Mme L. LE CLECH et Pr G. NEVEZ (Brest), Dr M. REVEST et Dr S. BELAZ (Rennes), Dr A. PRESEDO et Dr P. MARIANI (Robert Debré, Paris), Dr B. ROZE et Dr N. DESBOIS (Fort de France), Dr C. DIEVAL (Rochefort), Dr J.M. FOREL, Pr V. MOAL et Dr S. RANQUE (Marseille), Dr C. AUDOLY et Dr D. LANCEMENT (Saint-Joseph, Marseille) Dr B. GRUSON, Dr Y. EL SAMAD et Dr T. CHOUAKI (Amiens), Dr P. ZANN et Dr I. GUILLARD (Equeurdreville), Pr T. SIMILOWSKI, Pr E. CAUMES et Dr A. FEKKAR (La Pitié Salpêtrière, Paris), Dr L. MAULIN, Dr Y. LEPRINCE et Dr N. BRIEU (Aix en Provence), Pr A. DELMER, Dr V. NOEL et Dr D. TOUBAS (Reims), Dr N. DURRLEMAN (Nimes), Dr S. BAYLE et Dr C. JENSEN (Avignon), Dr J. GRILL, Dr F. PASQUIER, Dr S. DE-BOTTON et Dr E. CHACHATY (Gustave Roussy, Villejuif), Dr R. GUILLEMAIN, Mr Y. PREVOT et Dr E. DANNAOUI (HEGP, Paris), Dr V. ZELLER et Dr B. HEYM (La Croix Saint Simon, Paris), Dr N. ENGRAND (fondation Rotschild, Paris), Pr A. LEFORT (Clichy), Dr J. BONHOMME (Caen), Dr C. FRITZ, Dr J. DORIN et Dr M. MACHOUART (Nancy)

## **I Abstract**

### **Background**

Invasive scedosporiosis (IS) are deadly fungal infections due to poorly susceptible *Lomentospora prolificans* and *Scedosporium spp.* occurring mainly in immunocompromised patients. Epidemiological and clinical characteristics of these infections are only partially reported as well as repartition of causative species.

### **Methods**

Proven or probable IS cases in France between 2005 and 2017 were obtained from the strains available at National Reference Center for Mycoses and Antifungals surveillance and epidemiological, clinical and mycological data were completed with centers. The 2008 European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group

definition criteria were applied. Underlying medical conditions, clinical presentation and risk factors for death were analyzed.

## Results

A total of 91 episodes (65 proven, 26 probable) were recorded, mostly in men (74%) aged over 50 years (median age 60 years, range 0-86). Haematological malignancy or cancer represented 36% of underlying main risk factor, trauma or inoculation 22%, solid organ transplantation (SOT) 17%, systemic inflammatory diseases 9%, and miscellaneous risk factors 11%. No risk factor was found in 4% of cases. Breakthrough infections represented 22% of cases with predominance of *L. prolificans* infections in patients with malignancies. The main isolated localizations were musculoskeletal or cutaneous (30%, mostly in patients with trauma or inoculation as underlying risk factor) and pleuropulmonary (20%). Dissemination occurred in 33% of cases, mainly in patients with malignancies or SOT. Isolated central nervous system (CNS) infection was uncommon but CNS involvement was reported in 40% of disseminated cases. Cardiovascular infection was unexpectedly frequent, accounting for 11% of all cases and 33% of disseminated infections. Three main causative species were described (*L. prolificans*: 15%, *S. apiospermum*: 52%, *S. boydii*: 18%) with different prevalence according to main risk factors. *S. aurantiacum* accounted for only 2% of cases. Others *Scedosporium* species were uncommon (*Pseudallescheria ellipsoidea*: 5%, *S. dehoogii*: 4%, *S. minutosporum*: 2%, *P. angusta*: 1%). Compared to *Scedosporium* spp., *L. prolificans* was associated to haematological malignancies, neutropenia; and IS caused by *L. prolificans* was more frequently disseminated. Compared to *S. boydii*, *S. apiospermum* was associated to haematological malignancies, *S. boydii* being more found in SOT recipients. Fungemia was more frequent in IS caused by *S. boydii* than in IS caused by *S. apiospermum*. First line antifungal course was prescribed when possible in 94% of cases (voriconazole in 84%) and curative surgery was performed in 49% of cases. Three-month mortality was 25%. Mortality was higher in disseminated infections.

## Conclusions

S.O.S. highlights the diversity of clinical presentations in IS. More than half of patients were immunodepressed with high frequency of dissemination. Musculoskeletal or cutaneous infections were the most frequent isolated localizations due to high frequency of trauma or inoculations. We report high frequency of CNS infections as described in the literature but also unexpectedly high frequency of cardiovascular infections. This is the first study analysing detailed causative species repartition in IS, showing variations considering risk factors and localization, between *L. prolificans* and *Scedosporium* spp. and within *S.*

*apiospermum* complex. *S. aurantiacum* accounted for very few cases contrasting with prevalence in Australian studies. Apart from *S. apiospermum stricto sensu* and *S. boydii*, little-known *Scedosporium* species were uncommon but not exceptionally causative of IS. Mortality is lower nowadays, with however bad prognosis in case of dissemination or infection with *L. prolificans*.

## II Introduction

Invasive scedosporiosis (IS) is a rare mycosis due to *Scedosporium* spp. and *Lomentospora prolificans* (previously named *Scedosporium prolificans*) (1). IS is most frequently described in immunocompromised patients with haematological malignancies or solid organ transplantation (2–6)); or in context of near drowning or inoculation (7,8). Main reported locations are pulmonary, cerebral or disseminated infections (3,6,9–11).

No study evaluated IS incidence over time but it is a non-exceptional infection, representing 13.4-33.3% of non-*Aspergillus* mold infections, depending of country and underlying diseases (12,13). Moreover, an increase of non-*aspergillus* moulds infections in the last 2 decades (14,15) was reported, maybe due to better pathogens identification and the prophylactic use of antifungals with good anti-*aspergillus* but lesser anti non-*aspergillus* activity in immunocompromised patients. High mortality is reported (up to 35-40% nowadays), higher in case of haematological malignancy of infection due to *L. prolificans* (12,16).

Data concerning the global epidemiology of IS are scarce and have been mostly obtained from reviews of case reports or small series (8,12,17–19), or from original studies usually focused on specific populations (patients with haematological conditions or solid organ and allogeneic stem cell transplantation (2,5,6)). In addition, most of the data regarding the causative species come from Australia, Spain or the USA, which excludes other geographical areas that could influence the proportion of *L. prolificans* and *Scedosporium* species. Finally, information on outcome is limited and risk factors for death have not been precisely defined.

Taxonomy recently changed (20,21) due to better molecular characterization and individualization of new species belonging to *Scedosporium* spp.: *S. apiospermum sensu stricto*, *S. boydii* (*Pseudallescheria ellipsoidea* and *P. fusoidea* are nowadays considered being synonyms of *S. boydii*), *P. angusta* (these species being considered as the *S.*

*apiospermum* complex) *S. aurantiacum*, *S. dehoogii*, *S. minutisporum*, (20,21). Few studies differentiate *Scedosporium* species in clinical isolates with molecular precision.

The National Reference Center for Mycoses and Antifungals (NRCMA) therefore conducted a retrospective study (S.O.S.: Scedosporiosis Observational Study) on proven and probable IS cases in France from 1 January 2005 to 31 March 2017. Our objective was to describe the different *Lomentospora* and *Scedosporium* species, underlying diseases and clinical presentations, as well as outcome.

### **III Materials and Methods**

#### **1 Type of study and sources of data**

Invasive scedosporiosis (IS) cases diagnosed from January 2005 to March 2017 were identified through National Reference Center for Mycoses and Antifungals (NRCMA). All invasive scedosporiosis cases with *Scedosporium* spp. or *L. prolificans* strains transmitted to the NRCMA for expertise have been analyzed. The NRCMA surveillance is based on volunteer participation from French microbiologists/mycologists and clinicians and on information collected upon experts' requests. A few additional cases were recorded through other sources (microbiologists and/or clinicians aware of the S.O.S.).

#### **2 Database management and cases validation**

After exclusion of duplicates, the mycologist and physician in charge of patient were contacted to give additional information in order to complete clinical, biological data that were recorded in a secured database. Each case was validated by two physicians (D.B. and F.L.) according to the 2008 European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) criteria (22) only modified by the inclusion of trauma in case of temporal relationship with IS. Proven and probable infections IS were included. Mycetoma and non-invasive scedosporiosis (isolated fungus ball, keratitis, external otitis, onychomycosis...) were excluded.

### **3 Definitions**

Six main underlying medical conditions were considered but only one was assigned to each patient in the following order : (1) haematological malignancy (HM) or cancer; (2) solid organ transplantation (SOT) in the absence of HM, (3) systemic inflammatory disease (SID) in the absence of HM or SOT, (4) trauma or inoculation in the absence of HM, SOT or SID, (5) “others” in case of miscellaneous underlying medical conditions and (6) no risk factor in the absence of all the previous diseases. For each patient, we then determined the number of associated underlying conditions such as neutropenia, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), diabete mellitus or corticosteroids administration (5).

Clinical forms of IS were defined as pulmonary, central nervous system, rhinosinusal or invasive otitis, skin and musculoskeletal, digestive or disseminated (two non-contiguous sites involved and/or positive blood culture) (9).

### **4 Mycological Identification**

All strains were identified at the NRCMA by performing a polyphasic approach. To ensure purity, single isolated colonies were obtained on Sabouraud chloramphenicol medium. Subcultures were done on 2% malt agar (MEA) and incubated at 30°C to promote sporulation. Microscopic examination of was done on cultures grown for 5 to 7 days. Molecular identification was performed by sequencing the ITS1-5.8S-ITS2 (ITS) region of the ribosomal deoxyribonucleic acid (rDNA) (23), and a partial region of the  $\beta$ -tubulin (TUB) (24). PCR products were sequenced at Eurofins sequencing facility by using the cycle sequencing technology (dideoxy chain termination / cycle sequencing) on ABI 3730XL sequencing machines (Applied Biosystems). Consensus sequences were obtained by using the Sequencher® version 5.2.4 sequence analysis software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI USA) and subjected to pairwise alignments against curated fungal reference databases available at the on-line MycoBank database (<http://www.mycobank.org/>).

### **5 Antifungal Susceptibility Determination**

*In vitro* susceptibility testing was performed according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) procedure (25) with some modifications (23). Seven antifungal agents were included: amphotericin B, triazoles (itraconazole, voriconazole, posaconazole), echinocandins (casprofungin, micafungin), and terbinafine. All

strains were subcultured on potato-dextrose agar medium (PDA) for 7 days at 35°C. Conidia were then collected in water, and the suspension was adjusted to 2–5×10<sup>5</sup> colony-forming units/mL.

## **6 Statistical analysis**

Fungal species were described separately. However, *S. boydii* and *P. ellipsoidea* being considered synonymous (20,21), these two species have been analysed together for comparisons with *S. apiospermum*.

For therapeutic description, patients with survival less than seven days after diagnosis were considered having received no antifungal treatment.

Analysis were done on 90 patients (description of risk factors and antifungal treatment and survival analysis) or on 91 episodes of IS (description of localizations, causative species and surgery realization).

Univariate analysis was based on chi<sup>2</sup> or Fisher's exact test when needed for discrete variables. Comparison of two distributions was based on Wilcoxon-Mann-Whitney test. Comparison of more than two distributions was based on Kruskal-Wallis equality-of-populations rank test. Survivals were determined by the Kaplan–Meier method.

Data were analyzed using Stata Statistical software.

## **7 Ethical issues**

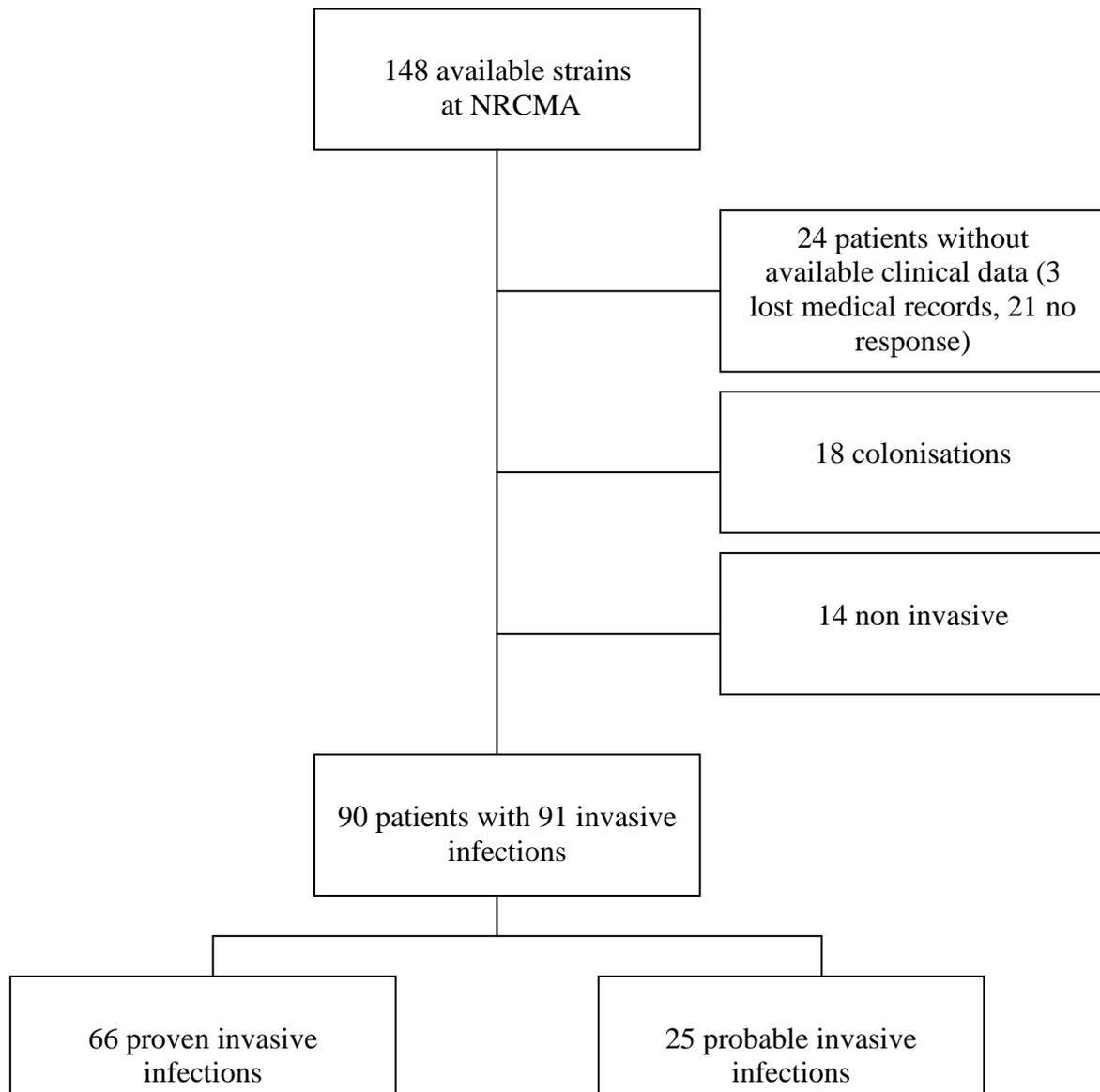
Research was approved by the Institut Pasteur Internal Review Board (2009-34/IRB) and by the « Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés » according to French Law.

All clinical data were recorded anonymously through a secured database.

## IV Results

### 1 Collection of data

After exclusion of duplicates, data were collected for 148 cases. Cases for which data were unavailable and non-invasive scedosporiosis were excluded, 91 episodes of IS (66 proven and 25 probable) in 90 patients were included (Figure 1).



**Figure 1: Clinical cases selection within strains available at NRCMA (2005-2017) after exclusion of duplicates**

## 2 Patient characteristics

Main patients' characteristics are presented in Table 1. Patients were mainly men (74%), with median age of 61 (range 0-86) years. The most common underlying medical conditions were malignancy (haematologic (HM) or cancer, n=33, 36%). Haematological malignancies included 12 acute leukaemia (7 myeloid (AML) and 5 lymphoid (ALL)), 11 others lymphoid malignancies and 6 miscellaneous HM. HM was evolutive in 62% of cases. HSCT was associated in 9 cases (3 allogeneic related, 6 allogeneic unrelated), complicated with grade 3-4 graft versus host disease (GVHD) in 3 cases. HSCT was performed in patients with AML, ALL or others lymphoid malignancies (2 cases each) or with others HM (3 cases). Mean time between HSCT and IS was 949 days (SD 1488). Ten patients were on steroids medication with mean dose 42 mg/day and 10 patients were on other immunosuppressive course. Cancer included metastatic lung adenocarcinoma, rectal adenocarcinoma with peritoneal carcinomatosis, oesophagus epidermoid cancer, glioblastoma and metastatic femoral osteosarcoma (n=1 each). Neutropenia was present in 14 patients with malignancy (all with HM). Two patients with malignancies also had trauma as an underlying risk factor (one with gardening trauma and one with leg haematoma), and two others were also SOT recipients.

Trauma or inoculation was the second most common underlying condition (n=20, 22%). They were related to farm or gardening accident (n= 4), traffic accident (n=5), fall (n=4), near drowning (n=1), other trauma (n=3), inoculation by medical procedures (n=3))

SOT was the third main underlying condition (n=15, 16%). Seventeen patients overall underwent SOT. Transplanted organ was lung (n=6, for underlying disease cystic fibrosis), kidney (n=3), heart (n=3), liver (n=2), liver and small bowel (n=1), liver and kidney (n=1), kidney and pancreas (n=1). Thirteen patients were on steroids medication with mean dose 13 mg/day and all patients were on other immunosuppressive course. Neutropenia was notified in 1 patient.

Systemic inflammatory disease (SID) was the main underlying condition in 8 patients (9%). This category included chronic inflammatory rheumatism (n = 4), Horton disease or polyalgia rheumatica (n = 2), auto-immune hepatitis (n = 1) and auto-immune hemolytic anaemia (n = 1). Five patients were on steroids medication with mean dose 37 mg/day and six patients were on other immunosuppressive course.

Others main underlying conditions were notified for 11 patients. Chronic respiratory disease was present in 5 patients (cystic fibrosis for 1 patient, other disease for 4 patients)

associated to diabetes mellitus in 1 patient and to inhaled corticosteroids in 1 other. Two patients had primary immunodeficiency (chronic granulomatous disease), corticosteroids (50mg/day) was associated in one of these patients because of previous exuberant granulomatous reaction. Type-2 diabetes mellitus without others underlying risk factor was notified in 2 patients, chronic renal failure in 1 patient. The last one was an under-nourished patient hospitalized in an intensive care unit for peritonitis.

Overall, type-2 diabetes mellitus was present in 18 patients (6 with malignancies, 1 with trauma, 5 with SOT, 3 with SID, 3 with others main underlying conditions). Ketoacidosis was not reported in any case. Chronic renal failure was present in 14 patients (2 with malignancies, 1 with trauma, 8 with SOT, 2 with SID, 1 with others main underlying conditions). Chronic respiratory disease was present in 21 patients (5 with malignancies, 1 with trauma, 7 with SOT, 1 with SID and 5 with others main underlying conditions). For patients with SOT, chronic respiratory disease was cystic fibrosis in 6 cases, corresponding to patients with lung transplantation.

The mean number of underlying diseases or associated underlying medical conditions per patient was 2.6 (range, 0-7). Four patients had no risk factor, 30 patients had one risk factor and 56 patients had at least two risk factors.

**Table 1: Characteristics of 91 episodes in 90 patients of probable or proven invasive scedosporiosis**

	<i>No (%) of patients</i>
<b>Median (range) age in years</b>	61 [0-86]
<b>Male sex</b>	67 (74)
<b>Main risk factor</b>	
Haematologic malignancy or cancer	33/90 (36)
Haematologic malignancy	29/90 (32)
+Neutropenia	14/28 (50)
+Hematopoietic stem cell transplantation	9/28 (32)
Cancer	5/90 (6)
+Recent chemotherapy	4/4 (100)
Solid organ transplantation	15/90 (16)
Systemic inflammatory disease	8/90 (9)
Trauma or inoculation	20/90 (22)
Other	11/90 (12)
No risk factor	4/90 (4)
<b>Infection site</b>	
Musculoskeletal and cutaneous	27/91 (30)
Osteoarticular	18/91 (20)
Cutaneous	8/91 (9)
Muscular	1/91 (1)
Pleuro-pulmonary	18/91 (20)
Rhinosinusal and invasive otitis	9/91 (10)
Others	7/91 (8)
Disseminated	30/91 (33)
<b>Fungemia</b>	11/91 (12)
<b>Breakthrough infection</b>	20/91 (22)
<b>First line antifungal therapy<sup>1</sup></b>	77/82 (94)
Voriconazole	69/77 (90)
Antifungal combination	22/77 (29)
<b>Median (range) duration of antifungal therapy in days</b>	171 [3-1497]
<b>Curative surgery</b>	44/91 (48)
<b>Mortality</b>	
30-day mortality	14/90 (16)
<b>3-month mortality</b>	21/84 (25)

<sup>1</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3 IS localization

Considering localized infections, the most frequent location was musculoskeletal or cutaneous localization (n=27, 30%), followed by pleuro-pulmonary (n=18, 20%) and rhinosinusal or invasive otitis (n=9, 10%). Others localizations were reported in 7 cases (8%, 4 central nervous system and 3 digestive infections). Dissemination occurred in 30 cases (33%). In these cases, localizations were pleuropulmonary (n=17, 57%), cutaneous (n=14, 47%), intracranial (n=12, 40%), cardiovascular (n=10, 33%), osteoarticular (n=6, 20%), sinusal (n=1, 3%) or miscellaneous (n = 10, 33%). Fungemia was reported in 11 cases (12%), corresponding to 37% of disseminated cases.

#### 3.1 IS localization according to underlying risk factors

IS localization was associated with main underlying medical condition (p<0.001, Table 2). Patients with malignancies or SOT had mainly disseminated infections (52% and 47% respectively) followed by pleuropulmonary scedosporiosis (24% and 27%) with few others localizations. Invasive rhinosinusitis occurred in 9% of patients with malignancies and in no SOT recipients. Localized musculoskeletal or cutaneous infections were more frequent in case of trauma or inoculation (n=15, 75%) or SID (n=5, 63%) compared to patients with malignancies (n=3, 9%) or SOT (n=2, 13%). All patients without risk factor had localized rhinosinusal or invasive otitis.

Disseminated cases were more frequent in case of malignancy (n=17, 52%) or SOT (n=7, 47%) compared to others main underlying conditions. Infection localization in case of dissemination was different for patients with malignancies compared to patients with SOT: CNS localization was more frequent in case of SOT (71% vs 24%, p = 0.028) as was osteoarticular localization (43% vs 0%, p=0.004). Cutaneous (43% vs 47%, p=0.851), cardiovascular (57% vs 18%, p=0.053) or pleuropulmonary (43% vs 65%, p=0.324) localizations did not seem different in patients with SOT compared to patients with malignancies. Fungemia was observed in up to 30% of cases with malignancies, less frequently in case of others main underlying conditions.

Regarding detail of haematological malignancies, dissemination was reported in 86% of acute myeloid leukaemia (AML) (vs respectively 40%, 46% and 40% of ALL, other lymphoid malignancies and other haematological malignancies cases).

**Table 2: Characteristics of 90 patients with invasive scedosporiosis according to the main underlying risk factor**

	<i>No (%) of patients with each underlying factor</i>						
	<b>HM or cancer (n=33)</b>	<b>SOT (n=15)</b>	<b>SID (n=8)</b>	<b>Trauma or inoculation (n=22)</b>	<b>Other (n=11)</b>	<b>No risk factor (n=4)</b>	<b>p value</b>
<b>Median (range) age in years</b>	59 [7-85]	52 [16-70]	75 [72-79]	55 [0-86]	66 [13-79]	78 [68-85]	<0.001
<b>Male sex</b>	27 (82)	10 (67)	6 (75)	13 (65)	8 (65)	3 (73)	0.807
<b>Median (range) delay to diagnostic in days</b>	18 [1-80]	29 [2-110]	60 [15-155]	45 [6-720]	120 [6-260]	180 [53-1080]	<0.001
<b>Breakthrough infection</b>	10 (30)	6 (40)	0 (0)	1 (5)	3 (27)	0 (0)	0.049
<b>Infection localization</b>							<0.001
Musculoskeletal and cutaneous	3 (9)	2 (13)	5 (63)	15 (75)	2 (18)	0 (0)	
Pleuro-pulmonary	8 (24)	4 (27)	1 (13)	2 (10)	3 (27)	0 (0)	
RNS and IO	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (18)	4 (100)	
Others	2 (6)	2 (13)	1 (13)	1 (5)	1 (9)	0 (0)	
Disseminated	17 (52)	7 (47)	1 (13)	2 (10)	3 (27)	0 (0)	0.011
<b>Fungemia</b>	7 (30)	2 (20)	0 (0)	1 (10)	1 (17)	0 (0)	0.589
<b>First line antifungal therapy<sup>1</sup></b>	25 (96)	15 (100)	8 (100)	15 (83)	10 (91)	4 (100)	0.441
Voriconazole	24 (92)	14 (93)	8 (100)	13 (72)	6 (55)	4 (100)	0.03
Antifungal combination	8 (33)	5 (36)	1 (13)	4 (25)	4 (40)	0 (0)	0.648
<b>Surgical treatment</b>	9 (27)	10 (67)	5 (63)	15 (75)	3 (27)	3 (75)	0.003
<b>Mortality</b>							
30-days	10 (30)	1 (7)	1 (13)	2 (11)	0 (0)	0 (0)	0.089
3-months	15 (48)	2 (13)	1 (14)	2 (11)	1 (10)	0 (0)	0.012
Total	22 (67)	10 (67)	5 (63)	4 (21)	4 (40)	0 (0)	0.004

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, RNS: rhinosinusal, IO: invasive otitis

<sup>1</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3.2 Pleuropulmonary infections

Characteristics of patients with pleuropulmonary infections (localized, n=19 or disseminated, n=17) are presented in Table 3. Main risk factor was malignancy (53% overall, 42% in localized infections and 65% in case of dissemination), with neutropenia being more frequent in disseminated cases (63% vs 5% in localized infections, p=0.001) and second was SOT (lung: n=3, heart: n=2, kidney: n=1, others: n=2), present in 21% of localized infections and in 18% of disseminated. SID was reported in only one case of localized infection, trauma in 3 cases (including one localized infection in a near-drowned child and one disseminated infection in a patient who inhaled mud). Others conditions (in 4 localized IS and 2 disseminated) included CGD with disseminated infections in 2 cases.

Clinical presentation was different in localized and disseminated infections. Fever was inconstant (half of localized infections, 82% in case of dissemination). Patients with localized infections had less frequently thoracic pain (5% vs 38%, p=0.032) and more often cough (63% vs 25%, p=0.04). Dyspnea was reported in half of cases, and hemoptysis in two cases (one disseminated).

In localized infections, contiguous osteoarticular involvement was present in 2/19 (11%). Spondylodiscitis and costal osteitis were recorded in 1 patient each.

In case of dissemination, CNS localisation was very frequent, reported in 53% of patients. In case of CNS involvement, anomaly in clinical neurologic testing was present in only 67% of cases (focal neurological deficit in 44%, meningitis in 11% and altered mental status in 56% of cases). Neurological imaging revealed abscess in 78% and ischemia in 22% of cases.

Cutaneous involvement was reported in 48% of disseminated cases. Clinical presentation was nodules in 5 cases, necrosis in two cases and others aspects in two cases; lesions were multiple in 6 cases.

Cardiovascular infection (18%: two cases of endocarditis and one case of aortitis and myocarditis) was non exceptional and others localizations were uncommon (osteoarticular: 12% with one spondylodiscitis and one osteitis, sinusitis: 6%). Fungemia occurred in 41% of disseminated cases with pleuropulmonary involvement.

Imaging was abnormal in all cases, different in localized or disseminated cases. Patients with disseminated infections had more often nodules (56% vs 22%, p=0.009) and cavitations (50% vs 5%, p=0.005). Others reported anomalies were nodules with halo (21% in

localized infection and 13% in disseminated infections), tree-in-bud aspect (only in 3 localized infection), alveolar condensation (in 68% of localized pulmonary IS and 38% of disseminated ones) and pleuresia (21% in localized IS, 31% otherwise).

Various causative species were found in localized infections with few *L. prolificans* (5%) and documentation of all *Scedosporium* species except *S. dehoogii*. The only two cases of our cohort with isolation of *S. aurantiacum* were localized pulmonary infections in a near-drowned child and a patient with cystic fibrosis who recently underwent lung transplantation. In disseminated cases *L. prolificans* was found in 29% of cases, others species being mainly *S. apiospermum* (41%) and *S. boydii* (18%).

All patients who survived 7 days after diagnosis received antifungal treatment, with voriconazole in 81% of cases. Antifungal combination was used in 26% of localized and 69% of disseminated cases. Curative surgery was performed in 11% of localized infections. Three-month mortality was higher in disseminated cases (56% vs 5% otherwise,  $p=0.002$ ).

**Table 3: Characteristics of pleuropulmonary localisations**

	Number (%) of patients			p value
	Localized infections (n = 19)	Disseminated infections (n = 17)	Total (n = 36)	
<b>Median (range) age, years</b>	41 (0-78)	52 (13-80)	45 (0-80)	0.787
<b>Male sex</b>	15 (79)	13 (76)	28 (78)	1
<b>Main risk factor</b>				0.736
HM or cancer	8 (42)	11 (65)	19 (53)	
SOT	4 (21)	3 (18)	7 (19)	
SID	1 (5)	0 (0)	1 (3)	
Trauma or inoculation	2 (11)	1 (6)	3 (8)	
Other	4 (21)	2 (12)	6 (17)	
<b>Associated medical condition</b>				
Neutropenia	1 (5)	10 (59)	11 (31)	0.001
HSCT	4 (21)	3 (30)	7 (19)	
<b>Breakthrough infection</b>	6 (32)	7 (41)	13 (36)	0.73
<b>Clinical manifestations</b>				
Fever	9 (50)	14 (82)	23 (66)	0.075
Thoracic pain	1 (5)	6 (38)	7 (20)	0.032
Cough	12 (63)	4 (25)	16 (46)	0.04
Hemoptysis	1 (5)	1 (6)	2 (6)	1
Dyspnea	11(58)	8 (50)	19 (54)	0.740
<b>Radiologic anomaly<sup>1</sup></b>	19 (100)	16 (100)	35 (100)	
Nodule without halo	2 (11)	9 (56)	11 (31)	0.009
Nodule with halo	4 (21)	2 (13)	6 (17)	0.666
Cavitation	1 (5)	8 (50)	9 (26)	0.005
Tree-in-bud	3 (16)	0 (0)	3 (9)	0.234
Pleuresia	4 (21)	5 (31)	9 (26)	0.700
Alveolar condensation	13 (68)	6 (38)	19 (54)	0.095
Other	6 (32)	2 (13)	8 (23)	0.244
<b>Causative species</b>				0.234
<i>L. prolificans</i>	1 (5)	5 (29)	6 (17)	
<i>S. apiospermum</i>	7 (37)	7 (41)	14 (39)	
<i>S. boydii</i>	5 (26)	3 (18)	8 (22)	
<i>S. aurantiacum</i>	2 (10)	0 (0)	2 (6)	
<i>S. dehoogii</i>	0 (0)	1 (6)	1 (3)	
<i>P. ellipsoidea</i>	3 (16)	1 (6)	4 (11)	
<i>S. minutosporum</i>	1 (5)	0 (0)	1 (3)	
<b>Proven cases</b>	4 (21)	15 (88)	19 (53)	< 0.001
<b>Diagnosis method</b>				
Positive direct examination	8 (42)	3/8 (38)	11 (31)	
Positive culture	19 (100)	5/8 (63)	24 (67)	
Positive histology	1 (5)	2/8 (25)	3 (8)	
<b>Associated localisations</b>				
CNS	0 (0)	9 (53)	9 (25)	
Cutaneous	0 (0)	8 (48)	7 (19)	
Cardiovascular	0 (0)	3 (18)	3 (8)	
Osteoarticular	2 (11)	2 (12)	2 (6)	
Sinusal	0 (0)	1 (6)	1 (3)	
<b>Median (range) delay to diagnostic in days</b>	25 (5-260)	19 (2-120)	20 (2-260)	0.290
<b>First line antifungal treatment<sup>2</sup></b>	19/19 (100)	13/13 (100)	32/32 (100)	
Voriconazole	15 (79)	11 (85)	26 (81)	
Combination	5 (26)	9 (69)	14 (44)	0.029
<b>Median (range) antifungal duration in days</b>	304 (10-1497)	99 (4-1001)	195 (4-1497)	0.063
<b>30-day mortality</b>	0 (0)	6 (35)	6 (17)	0.006
<b>3-month mortality</b>	1 (5)	9 (56)	10 (29)	0.002

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, CNS: central nervous system

<sup>1</sup>35 patients with thoracic imaging

<sup>2</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3.3 CNS infections

Characteristics of patients with localized (n=7) CNS infections or CNS involvement in case of disseminated IS (n=12) are presented in Table 4. The most frequent main risk factor was SOT (heart: n=3, lung: n=2, kidney: n=1, liver and small bowel: n=1), followed by malignancies (n=4, AML in 3 cases and ALL in one case with HSCT in 2 cases). Patients with disseminated infections were younger (median age 47 vs 72 years old in patients with localized infections). Disseminated infections occurred frequently in patients with malignancies (33%) or SOT (42%), with only one patient having SID, one with previous trauma and one with other condition (CGD). No localized infection was reported in patients with malignancies, they were noticed in patients with all others conditions (SOT in 29% and SID in 14%, 14% following trauma, 14% with other condition). Two localized CNS infections were recorded in patients with no risk factor, in context of adjacent rhinosinusitis or invasive otitis with extension to the CNS. Neutropenia was present in 5 patients with disseminated infections and no patient with localized infection.

Clinical presentation was poor, mostly in localized infections: fever was inconstant (53% overall, 29% in localized infections and 67% in case of dissemination), as was clinical neurological anomaly (only 47% of patients with altered mental status or focal neurological deficit and 11% with meningitis). Up to 26% of patients had no neurological manifestation (14% in localized cases and 32% in disseminated cases). In disseminated IS with CNS involvement, the most frequent associated localizations were pleuropulmonary (75%) or cutaneous (42%), cardiovascular (25%) or osteoarticular (17%) involvement being non exceptional. Fungemia was recorded in 33% of disseminated cases with CNS involvement. In localized CNS infection, contiguous rhinosinusitis or invasive otitis was present in 3 patients.

Imaging was abnormal, abscesses being the most frequently reported (43% of localized cases and 58% in case of dissemination) and ischemia being common in disseminated IS (42%, only 14% in localized IS). Others imaging anomalies were described in three localized cases (empyema in 2 cases and meningitis in one case).

Mycological diagnosis was made by analysis of a CNS sample in 86% of localized cases and in 67% of disseminated ones. Direct positive examination was rarely positive (16% of cases) but results are frequently non-available, fungal infection not being suspected before diagnosis.

Considering causative species, *S. apiospermum* was in cause in 86% of localized infections and 33% of disseminated, *S. boydii* in 14% of localized infections and 33% of disseminated, *L. prolificans* in no localized infection and 17% of disseminated. *S. dehoogii* and *P. ellipsoidea* were isolated in one disseminated case each.

All patients who survived 7 days after diagnosis received antifungal treatment, without voriconazole in one disseminated case. Antifungal combination was reported in 73% of disseminated cases and in no localized case. Curative surgery was performed in 71% of localized CNS infection.

Three-month mortality was high (41% overall), higher in case of dissemination (50% vs 20% in localized cases)

**Table 4: characteristics of central nervous system localisations**

	<i>Number (%) of patients</i>			<b>p value</b>
	<b>Localized infections (n = 7)</b>	<b>Disseminated infections (n = 12)</b>	<b>Total (n = 19)</b>	
<b>Median (range) age, years</b>	72 [55-84]	47 [13-74]	59 [13-84]	0.011
<b>Male sex</b>	3 (43)	9 (75)	12 (63)	0.326
<b>Main risk factor</b>				0.236
HM or cancer	0 (0)	4 (33)	4 (21)	
SOT	2 (29)	5 (42)	7 (37)	
SID	1 (14)	1 (8)	2 (11)	
Trauma or inoculation	1 (14)	1 (8)	2 (11)	
Other	1 (14)	1 (8)	2 (11)	
No risk factor	2 (29)	0 (0)	2 (11)	
<b>Associated medical condition</b>				
Neutropenia	0 (0)	5 (42)	5 (26)	0.106
HSCT	0 (0)	2 (17)	2 (11)	
<b>Breakthrough infection</b>	0 (0)	6 (50)	6 (32)	0.044
<b>Clinical manifestations</b>				
Fever	2 (29)	8 (67)	10 (53)	0.170
Focal neurological deficit	3 (43)	6 (50)	9 (47)	
Meningitis	1 (14)	1 (8)	2 (11)	
Altered mental status	4 (57)	5 (42)	9 (47)	
<b>Radiologic anomaly</b>	7 (100)	12 (100)	19 (100)	
Abscess	3 (43)	7 (58)	9 (47)	
Ischemia	1 (14)	5 (42)	6 (32)	
Other	3 (43)	0 (0)		
<b>Causative species</b>				0.296
<i>L. proliferans</i>	0 (0)	2 (17)	2 (11)	
<i>S. apiospermum</i>	6 (86)	4 (33)	10 (53)	
<i>S. boydii</i>	1 (14)	4 (33)	5 (26)	
<i>S. dehoogii</i>	0 (0)	1 (8)	1 (5)	
<i>P. ellipsoidea</i>	0 (0)	1 (8)	1 (5)	
<b>Proven cases</b>	6 (86)	11 (92)	17 (89)	0.683
<b>Diagnosis method</b>				
Positive direct examination	1 (14)	2 (17)	3 (16)	
Positive culture	6 (86)	8 (67)	14 (74)	
Positive histology	0 (0)	1 (8)	8 (42)	
<b>Associated localisations</b>				
Pleuropulmonary	0 (0)	9 (75)		
Cutaneous	0 (0)	5 (42)		
Cardiovascular	0 (0)	3 (25)		
Osteoarticular	0 (0)	2 (17)		
Sinusal / invasive otitis	3 (43)	0 (0)		
<b>Median (range) delay to diagnostic in days</b>	44 (13-180)	11 (2-110)	13 (2-180)	0.034
<b>First line antifungal treatment<sup>1</sup></b>	6 (100)	11 (100)	17 (100)	
Voriconazole	6 (100)	10 (91)	16 (94)	
Combination	0 (0)	8 (73)	8 (50)	0.026
<b>Median (range) antifungal duration in days</b>	167 (36-1099)	109 (8-705)	109 (8-1099)	0.420
<b>30-day mortality</b>	1 (14)	4 (33)	5 (26)	0.603
<b>3-month mortality</b>	1 (20)	6 (50)	7 (41)	0.338

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation

<sup>1</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3.4 Osteoarticular infection

Characteristics of localized osteoarticular infections (n=19) or disseminated IS with osteoarticular involvement are presented in Table 5. The most frequent main risk factor was trauma or inoculation (n=13, with localized infection in 12 cases) followed by SOT (n=5, two lung, one kidney, one liver and one heart transplantation). Two patients with SID had localized osteoarticular infection as had only one patient malignancy, corresponding to a spondylodiscitis in a patient with metastatic lung cancer. Others main risk factors were cystic fibrosis or diabetes mellitus plus chronic renal failure (n=1 each, corresponding to patients with localized spondylodiscitis) and one patient with CGD having disseminated infection.

Clinical presentation was arthritis (48%), osteitis (36%) or spondylodiscitis (12%). One patient was asymptomatic (pleuropulmonary infection with contiguous costal osteitis). Fever was uncommon in localized but very frequent in disseminated infections (16% vs 83%, p=0.006). Iterative osteoarticular samples were sometimes necessary to obtain the diagnosis. Direct examination was positive in only 4 of the 7 cases with direct examination performed, and histology in 3 of 6 cases with histology performed.

Causative species were mainly *S. apiospermum* (56%) followed by *S. boydii* (30%) and *L. prolificans* (16%), with similar proportions in localized and disseminated infections. *S. dehoogii* and *P. angusta* were each found in one patient with localized infection.

All patients but one who survived 7 days after diagnosis received antifungal treatment, voriconazole being used in 83% of cases. Antifungal combination was reported in 29% of localized infection and in 17% of disseminated cases. Curative surgery was performed in 74% of localized osteoarticular infections, one of these patients having received no antifungal therapy and having had positive outcome. Mortality was very low in patients with osteoarticular infection, being 0% at 3 months.

**Table 5: Characteristics of osteoarticular localisations**

	<i>Number (%) of patients</i>			p value
	Localized infections (n = 19)	Disseminated infections (n = 6)	Total (n = 25)	
<b>Median (range) age, years</b>	55 [16-80]	45 [13-56]	53 [13-80]	0.181
<b>Male sex</b>	13 (68)	5 (83)	18 (72)	0.637
<b>Main risk factor</b>				0.072
HM or cancer	1 (5)	0 (0)	1 (4)	
SOT	2 (11)	3 (50)	5 (20)	
SID	2 (11)	0 (0)	2 (8)	
Trauma or inoculation	12 (63)	1 (17)	13 (52)	
Other	2 (11)	2 (33)	4 (16)	
<b>Breakthrough infection</b>	3 (16)	2 (33)	5 (20)	0.562
<b>Associated medical condition</b>				
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Trauma	0 (0)	2 (33)	2 (33)	
Corticosteroids	2 (11)	0 (0)	2 (8)	
Diabetes mellitus	2 (11)	0 (0)	2 (8)	
Chronic renal failure	2 (11)	1 (17)	3 (12)	
Chronic respiratory disease	2 (11)	0 (0)	2 (8)	
<b>Clinical presentation</b>				
Fever	3 (16)	5 (83)	8 (32)	0.006
Arthritis	8 (42)	4 (67)	12 (48)	
Osteitis	7 (37)	2 (33)	9 (36)	
Spondylodiscitis	3 (16)	0 (0)	3 (12)	
<b>Radiologic anomaly<sup>1</sup></b>	13/13 (100)	4/5 (80)	17/18 (94)	0.278
Intra articular effusion	6 (46)	1 (20)	7 (39)	0.596
Osteolysis	8 (61)	4 (80)	12 (67)	0.615
Spondylodiscitis	3 (23)	0 (0)	3 (17)	0.522
Epiduritis	2 (15)	0 (0)	2 (11)	1
<b>Causative species</b>				1
<i>L. prolificans</i>	3 (16)	1 (17)	4 (16)	
<i>S. apiospermum</i>	10 (53)	4 (67)	14 (56)	
<i>S. boydii</i>	4 (21)	1 (17)	5 (20)	
<i>S. dehoogii</i>	1 (5)	0 (0)	1 (4)	
<i>P. angusta</i>	1 (5)	0 (0)	1 (4)	
<b>Proven cases</b>	18 (95)	6 (100)	24 (96)	0.566
<b>Diagnosis method</b>				
Positive direct examination	3/6 (50)	1/1 (100)	4 (57)	
Positive culture	19/19 (100)	4/4 (100)	23/23 (100)	
Positive histology	2/5 (40)	1/1 (100)	3/6 (50)	
<b>Associated localisations</b>				
Pleuro pulmonary	2 (11)	2 (33)	4 (16)	
Cutaneous	0 (0)	1 (17)	1 (4)	
Cardiovascular	0 (0)	1 (17)	1 (4)	
CNS	0 (0)	2 (33)	2 (11)	
Fungemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Median (range) delay to diagnostic in days</b>	80 [7-720]	84 [40-117]	80 [7-720]	0.91
<b>First line antifungal treatment<sup>2</sup></b>	17/18 (94)	6/6 (100)	23/24 (96)	1
Voriconazole	14/17 (82)	5/6 (83)	19/23 (83)	
Combination	5/17 (29)	1/6 (17)	6/23 (26)	1
<b>Median (range) antifungal duration in days</b>	258 [30-1497]	991 [109-1082]	340 [30-1497]	0.077
<b>30-day mortality</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>3-month mortality</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation

<sup>1</sup>18 patients with osteoarticular imaging

<sup>2</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3.5 Cutaneous infections

Characteristics of patients with localized cutaneous infection (n=8) and disseminated IS with skin involvement (n=14) are presented in Table 6. Malignancy was the most frequent main risk factor (n=10, 9 of these patients having disseminated IS) and SOT was reported in 4 patients (lung: n=2, kidney: n=1 and liver: n=1), 3 having disseminated IS. In patients with localized infection, trauma or inoculation was the most frequent risk factor. Neutropenia was associated in 7 patients with disseminated IS.

Clinically, fever was uncommon in localized infections and frequent in disseminated (29% vs 69%). Presentation in localized infections was mainly subcutaneous abscess (n=5) or ulceration (n=3), other presentation being a surinfected wound. In disseminated infections clinical presentation was different, nodules or abscesses being the most frequent (n=7 each), then necrosis (n= 3) and ulceration. Other presentations included papule in one case and whitlow in two cases. Localization was mainly limbs in 91% of cases with similar proportions in localized and disseminated infections. In case of dissemination, 64% of patients had multiple skins lesions. Associated localizations in disseminated IS were mainly pleuropulmonary (57%) followed by CNS (36%) and cardiovascular (21%). Osteoarticular and rhinosinusitis were rarely noticed (n=1 each). Fungemia was recorded in 21% of cases.

Concerning the causative fungal species, *L. prolificans* was reported in 3 disseminated cases and in no localized infection. *S. apiospermum* was the most frequent specie (59%) with similar prevalence in both categories. *S. boydii* and *S. dehoogii* were each found in 3 cases.

All patients with disseminated IS who survived 7 days after diagnosis received antifungal treatment compared to only 5 out of 8 patients with localized cutaneous infection. Voriconazole was most frequently used, in 89% of cases. Antifungal combination was used in no localized infection and in 54% of disseminated cases. Curative surgery was performed in 63% of localized cutaneous infections. Concerning the three patients with localized infection having received no antifungal therapy, one was successfully cured with exclusive surgery, one had curative surgery but died quickly of his underlying haematological malignancy and the

last one had no treatment because of altered general condition and passed away short after the diagnosis of IS.

Three-month mortality was high in patients with disseminated IS (n=5, 38%) and was 25% in patients with localized cutaneous infection.

**Table 6: Characteristics of cutaneous localisations**

	<i>Number (%) of patients</i>			p value
	Localized infections (n = 8)	Disseminated infections (n = 14)	Total (n = 22)	
<b>Median (range) age, years</b>	76 [11-86]	58 [14-74]	63 [11-86]	0.024
<b>Male sex</b>	7 (88)	12 (86)	19 (86)	1
<b>Main risk factor</b>				0.009
HM or SOC	1 (13)	9 (64)	10 (44)	
SOT	1 (13)	3 (21)	4 (18)	
SID	3 (38)	1 (7)	4 (18)	
Trauma or inoculation	3 (38)	0 (0)	3 (14)	
Other	0 (0)	1 (7)	1 (4)	
<b>Associated medical condition</b>				
Neutropenia	0 (0)	7 (50)	7 (32)	0.022
HSCT	0 (0)	1 (7)	1 (4)	
Trauma	1 (13)	0 (0)	1 (4)	
Corticosteroids	3 (38)	2 (14)	5 (23)	
Diabetes mellitus	0 (0)	3 (21)	3 (14)	
Chronic renal failure	1 (13)	1 (7)	2 (9)	
<b>Breakthrough infection</b>	0 (0)	4 (29)	4 (18)	0.254
<b>Clinical manifestations</b>				
Fever	2 (29)	9 (69)	11 (55)	0.160
<b>Presentation</b>				
Necrosis	0 (0)	3 (21)	3 (14)	0.273
Nodule	0 (0)	7 (50)	7 (32)	0.022
Ulceration	3 (38)	1 (7)	4 (18)	0.117
Abscess	5 (63)	2 (14)	7 (32)	0.052
Other	1 (13)	3 (21)	4 (18)	1
<b>Localization</b>				
Face	2 (25)	1 (7)	3 (14)	0.527
Limbs	7 (88)	13 (93)	20 (91)	1
Other	1 (13)	4 (29)	5 (23)	0.613
<b>Number of lesions</b>				0.031
1	7 (88)	5 (36)	12 (55)	
>1	1 (13)	9 (64)	10 (45)	
<b>Associated localizations</b>				
Pleuro pulmonary	0 (0)	8 (57)		
Cardiovascular	0 (0)	3 (21)		
CNS	0 (0)	5 (36)		
Osteoarticular	0 (0)	1 (7)		
Rhinosinusal	0 (0)	1 (7)		
<b>Fungemia</b>	0 (0)	3 (21)		
<b>Causative species</b>				0.565
<i>L. prolificans</i>	0 (0)	3 (21)	3 (14)	
<i>S. apiospermum</i>	5 (63)	8 (57)	13 (59)	
<i>S. boydii</i>	1 (13)	2 (14)	3 (14)	
<i>S. dehoogii</i>	2 (25)	1 (7)	3 (14)	
<b>Proven cases</b>	2 (50)	12 (86)	14 (64)	0.07
<b>Diagnosis method</b>				
Positive culture	8 (100)	12 (86)	20 (91)	
<b>Median (range) delay to diagnostic in days</b>	35 [6-90]	19 [3-120]	27 [3-120]	0.205
<b>First line antifungal treatment<sup>1</sup></b>	5/8 (63)	13/13 (100)	18/21 (86)	0.042
Voriconazole	4/5 (80)	12/13 (92)	16/18 (89)	
Combination	0 (0)	7 (54)	7 (37)	0.044
<b>Median (range) antifungal duration in days</b>	75 [21-121]	128 [4-1001]	102 [4-1001]	0.396
<b>30-day mortality</b>	1 (13)	3 (21)	4 (18)	1
<b>3-month mortality</b>	2 (25)	5 (38)	7 (33)	0.656

Abbreviations: HM : hematologic malignancy, SOC : solid organ cancer, SOT : solid organ transplantation, SID : systemic inflammatory disease, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation  
<sup>1</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

### 3.6 Cardiovascular infections

Characteristics of the 10 patients with cardiovascular infection (all being patients with disseminated IS) are detailed in Table 7. The most frequent main risk factor was SOT (n=4, two with lung, one with kidney and one with liver transplantation) followed by malignancies (n=3, one with AML and two with others haematological malignancies). Vascular infection (n=8: 5 patients with aortitis, one patient with femoral artery infection and one patient with femoro-femoral vascular prosthesis) was more frequent than endocarditis (n=3). Fungemia was associated in 3 cases (only 8 patients had blood culture done), in two patients with endocarditis and one AML patient with aortitis. Only 70% of cases had symptoms of vascular infection. Echocardiography showed vegetations in three patients, and imaging was compatible with vascular infection in all but one case with *post-mortem* diagnosis. Associated localisations were cutaneous (50%), osteoarticular (40%), pleuropulmonary (30%) or CNS (30%). The patient with post-mortem diagnosis had IS localizations in various organs (abdominal aortitis, lung, myocardium, pancreas, uterus, stomach and skin).

Considering causative species, *L. prolificans* was isolated in 3 cases (2 patients with malignancies, one with trauma) *S. boydii* in 2 cases (2 patients with SOT) and *S. apiospermum* in the 4 other cases.

All patients received antifungal therapy, mainly voriconazole (90% of cases) and antifungal combination was reported in 40% of cases. Curative surgery was performed in 3 cases (mitral valvular replacement: n=1, ascendant thoracic aorta: n=1 and ablation of femoro-femoral prosthesis: n=1). Three-month mortality was 22% (one patient with recent IS diagnosis had less than 3-month follow up), corresponding to patients with *L. prolificans* infection.

**Table 7: Characteristics of IS patients with cardiovascular involvement**

	<i>Number (%) of patients (n=10)</i>
<b>Main risk factor</b>	
HM or cancer	3 (30)
SOT	4 (40)
Trauma or inoculation	2 (20)
Other	1 (10)
<b>Infection localization</b>	
Endocarditis	3
Aortitis	5
Other vascular involvement	2
<b>Clinical manifestations of cardiovascular involvement</b>	7 (70)
<b>Associated localization</b>	
Skin	5 (50)
Osteoarticular	4 (40)
Lung	3 (30)
CNS	3 (30)
<b>Fungemia</b>	3 (30)
<b>Radiologic anomaly</b>	9 (90)
<b>Echocardiography performed</b>	8 (80)
Vegetations	3/8 (38)
No anomaly	5/8 (62)
<b>Causative species</b>	
<i>L. prolificans</i>	3 (30)
<i>S. apiospermum</i>	5 (50)
<i>S. boydii</i>	2 (20)
<b>Proven cases</b>	10 (100)
Positive direct examination	1 (10)
Positive histology	2 (20)
<b>First line antifungal treatment<sup>1</sup></b>	10 (100)
Voriconazole	9 (90)
Combination	4 (40)
<b>Median (range) antifungal duration in days</b>	312 [4,1082]
<b>Curative surgery</b>	3 (30)
<b>Mortality</b>	
30-day mortality	1 (10)
3-month mortality	2 (22)

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation, CNS: central nervous system

<sup>1</sup>For patients with survey at least 7 days after diagnosis

### 3.7 Invasive rhinosinusitis and otitis

Characteristics of the 10 patients with invasive rhinosinusitis or otitis are detailed in Table 8. Malignancy was the most frequent main risk factor (40%, one patient with ALL and

3 with others lymphoid malignancies, 2 patients also being neutropenic). One patient had diabetes mellitus and one other had a chronic respiratory disease with inhaled corticosteroids. Four patients had no risk factor corresponding to 3 invasive rhinosinusitis and one external otitis with contiguous empyema. Clinically, all but one patient had localized infection. The one with disseminated IS had invasive rhinosinusitis with lung and skin lesions. In localized cases, contiguous CNS infection was associated in 3 cases (empyema, n=2, thrombosis and cerebral ischemia, n=1).

Concerning the causative species, no such infection was caused by *L. prolificans*. *S. apiospermum* was found in most cases (80%), *S. boydii* and *S. minutosporum* being found in one case each. All patients received antifungal therapy, with voriconazole in 90% of cases. Curative surgery was performed in 70% of cases. Three-month mortality was 20% including the patient with disseminated IS.

**Table 8: Characteristics of invasive rhinosinusitis and otitis**

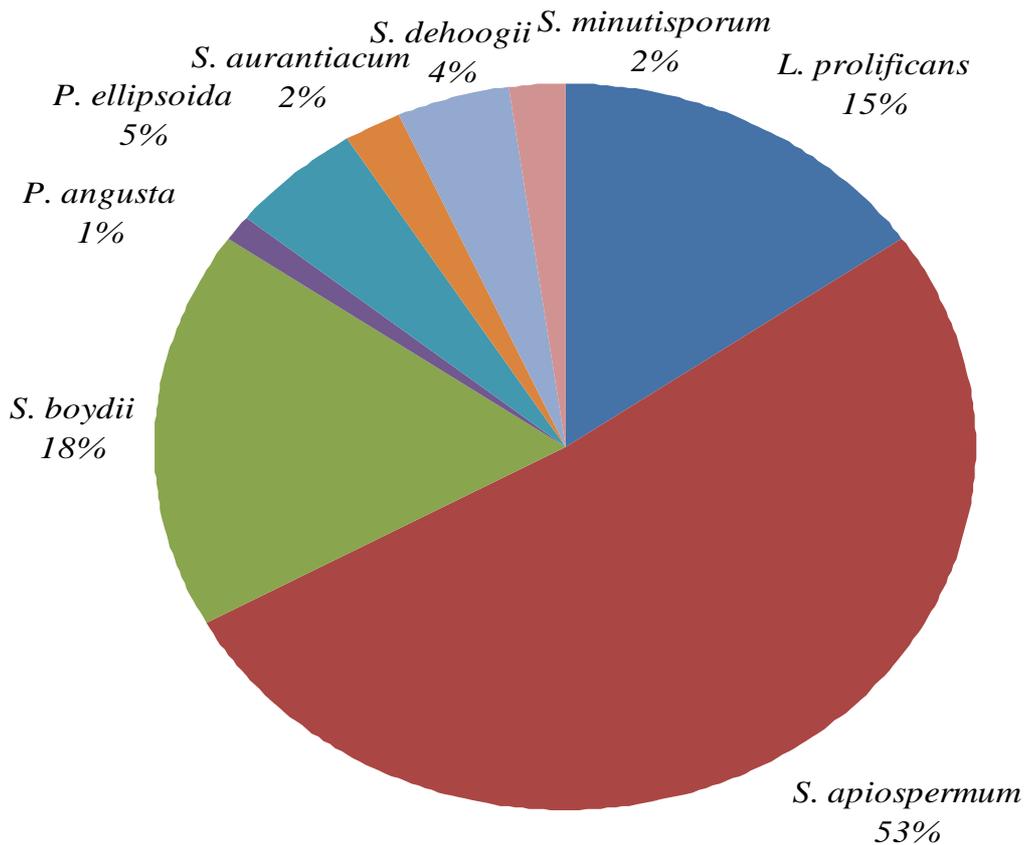
<i>Number (%) of patients</i>	
<b>Total (n = 10)</b>	
<b>Main risk factor</b>	
HM or cancer	4 (40)
Other	2 (20)
No risk factor	4 (40)
<b>Associated medical condition</b>	
Neutropenia	2 (20)
Diabetes mellitus	1 (10)
No associated risk factor	7 (70)
<b>Breakthrough infection</b>	?
<b>Causative species</b>	
<i>S. apiospermum</i>	8 (80)
<i>S. boydii</i>	1 (10)
<i>S. minutosporum</i>	1 (10)
<b>Associated localisations</b>	
CNS	3 (30)
Cutaneous	1 (10)
Pulmonary	1 (10)
<b>First line antifungal treatment<sup>1</sup></b>	10 (100)
Voriconazole	9 (90)
<b>Curative surgery</b>	7 (70)
<b>30-day mortality</b>	1 (10)
<b>3-month mortality</b>	2 (20)

Abbreviations: HM: hematologic malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, CNS: central nervous system

<sup>1</sup>For patients who survived 7 days after diagnosis

#### 4 Influence of causative species

Causative species repartition in the 91 episodes of IS is shown in figure 2. *S. apiospermum* (n = 47), *S. boydii* (n = 16) and *L. prolificans* (n=14) were the most frequently isolated. Others species were *P. ellipsoidea* (n=5), *S. dehoogii* (n=4), *S. aurantiacum* (n=2), *S. minutisporum* (n=2) and *P. angusta* (n=1).



**Figure 2: Species repartition in 91 episodes of probable or proven invasive scedosporiosis**

#### 4.1 Analysis of *L. prolificans* infections

Characteristics of the 14 patients with IS due to *L. prolificans* in comparison with *Scedosporium* spp. are shown in Table 9. Considering main risk factors, patients infected with *L. prolificans* had mainly haematological malignancies (n=9, 64%): AML (n=5), ALL (n=1), others lymphoid malignancies (n=2) or other haematological malignancy (n=1). Six of these patients were neutropenic. Median time between malignancy diagnosis and IS was 447 days (range 17-4904 days). Trauma or inoculation was the second most frequent main risk factor (n=4, 29%). In IS due to *Scedosporium* spp., haematological malignancy was statistically less frequent (31%, two patients with AML, four with ALL, nine with others lymphoid malignancies and five with others haematological malignancies) with less neutropenic patients (12%) and trauma frequency (32%) was not statistically different.

In *L. prolificans* cases, dissemination was the most frequent presentation (64% of cases), others patients having had musculoskeletal or cutaneous (21%), pleuropulmonary (7%) or digestive (7%) infection. In IS due to *Scedosporium* spp., dissemination was statistically less frequent (27%), as was fungemia (12%).

Only nine patients with *L. prolificans* infection received a 1<sup>st</sup> line antifungal therapy. Patients who didn't received antifungal therapy were patients with disseminated IS dying before positivity of culture or shortly after positivity of culture, and in one case a patient with osteitis successfully cured by iterative surgeries. Almost all patients with *Scedosporium* spp. received a 1<sup>st</sup> line antifungal therapy (99%). Curative surgery was performed in 36% of *L. prolificans* cases without statistically difference compared to IS due to *Scedosporium* spp. (51%).

High early mortality rate was recorded in case of *L. prolificans* (62% at three months) contrasting with mortality in IS due to *Scedosporium* spp. (18% at three months, p=0.003). At three months, all dying patients with IS caused by *L. prolificans* died with uncontrolled infection, 75% of dying patients with IS caused by *Scedosporium* spp. died with uncontrolled infection.

**Table 9:** characteristics of 14 patients with *L. prolificans* IS compared to infection caused by others species

<i>Number (%) of patients</i>			
	<i>L. prolificans</i> (n=14)	Others species (n=77)	p value
<b>Median (range) age in years</b>	48 [7-80]	62 [0-86]	0.166
<b>Male sex</b>	11 (79)	56 (73)	0.753
<b>Main risk factor</b>			0.127
HM or cancer	9 (64)	24 (31)	
SOT	0 (0)	15 (19)	
SID	0 (0)	8 (10)	
Trauma or inoculation	4 (29)	16 (21)	
Other	1 (7)	10 (13)	
No risk factor	0 (0)	4 (5)	
<b>Associated medical condition</b>			
Neutropenia	6 (43)	9 (12)	0.005
<b>Infection site</b>			0.108
Pleuropulmonary	1 (7)	17 (22)	
Musculoskeletal and cutaneous	3 (21)	24 (31)	
RNS and IO	0 (0)	9 (12)	
Other	1 (7)	6 (8)	
Disseminated	9 (64)	21 (27)	0.012
<b>Fungemia<sup>1</sup></b>	6/9 (67)	5/43 (12)	0.001
<b>Breakthrough infection</b>	8 (57)	12 (16)	0.002
<b>First line antifungal therapy<sup>2</sup></b>	9/12 (75)	73/74 (99)	<0.001
Voriconazole	6/9 (67)	63/73 (86)	0.128
Antifungal combination	5/8 (56)	17/68 (25)	0.027
<b>Curative surgery</b>	5 (36)	39 (51)	0.304
<b>Mortality</b>			
30-day mortality	7 (50)	7/76 (9)	0.001
3-month mortality	8/13 (62)	13/71 (18)	0.003

Abbreviations: HM: haematological malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, HSCT: haematopoietic stem cell transplantation, CNS: central nervous system, RNS: rhinosinusal, IO: invasive otitis

<sup>1</sup>36 patients having had blood culture tested

<sup>2</sup> For patients who survived 7 days after diagnosis

#### 4.2 Analysis of *S. apiospermum* vs *S. boydii* infection

Characteristics of 68 patients with *S. apiospermum*, *S. boydii* infection are shown in Table 10. *P. ellipsoidea* being considered synonym of *S. boydii*, these two species have been considered together for analysis. Main underlying risk factors repartition was different depending of the species. Patients with *S. apiospermum* infection mainly had malignancies (36%) or trauma or inoculation (23%) as underlying main risk factor. Patients with IS caused by *S. boydii* mainly had SOT (38%), malignancies (24%, 15% with cancer) or miscellaneous risk factors (24%) and never had SID. Very few patients with *S. boydii* infection had haematological malignancies compared to patients with IS caused by *S. apiospermum* (10% vs 32%,  $p=0.049$ ).

IS presentation was similar depending of the species, with high frequency of dissemination or localized musculoskeletal or cutaneous infection (29% each) followed by pleuropulmonary infection (21%), invasive rhinosinusitis or invasive otitis (12%) or others infections (9%). Localized pleuropulmonary infection seemed to be less frequent in case of *S. apiospermum* infection (13% vs 38%) without statistically significant difference. When blood cultures were tested, fungemia was however statistically more frequent in IS caused by *S. boydii* compared to *S. apiospermum* (40% vs 4%,  $p=0.015$ )

Most of the patients had a 1<sup>st</sup> line antifungal therapy (94% of cases when survival was at least 7 days after IS diagnosis), voriconazole being mostly used (86% of cases). Antifungal combination was used in only 25% of IS. Curative surgery was performed in 54% of cases. Three-month mortality was similar between both groups, being 21% at three months.

**Table 9:** characteristics of 68 patients with IS caused by *S. apiospermum*, *S. boydii*

<i>Number (%) of patients</i>			
	<i>S. apiospermum</i> (n=47)	<i>S. boydii</i> <sup>1</sup> (n=21)	p value
<b>Median (range) age in years</b>	65 [14-86]	60 [13-80]	0.117
<b>Male sex</b>	32 (68)	18 (86)	0.150
<b>Main risk factor</b>			0.036
HM or cancer	17 (36)	5 (24)	
SOT	6 (13)	8 (38)	
SID	6 (13)	0 (0)	
Trauma or inoculation	11 (23)	3 (14)	
Other	4 (9)	5 (24)	
No risk factor	3 (6)	0 (0)	
<b>Associated medical condition</b>			
Neutropenia	6 (13)	1 (5)	0.357
<b>Infection site</b>			0.130
Pulmonary	6 (13)	8 (38)	
Musculoskeletal and cutaneous	16 (34)	4 (19)	
RNS and IO	7 (15)	1 (5)	
Other	5 (11)	1 (5)	
Disseminated	13 (28)	7 (33)	
<b>Fungemia<sup>1</sup></b>	1/26 (4)	4/10 (40)	0.015
<b>Breakthrough infection</b>	5 (11)	5 (24)	0.264
<b>First line antifungal therapy<sup>2</sup></b>	44/46 (96)	16/18 (89)	0.315
Voriconazole	42/44 (95)	13/16 (81)	
Antifungal combination	10/42 (24)	5/17 (29)	0.654
<b>Curative surgery</b>	27 (57)	10 (48)	0.452
<b>Mortality</b>			
30-day mortality	4 (9)	3 (15)	0.418
3-month mortality	8 (19)	5 (25)	0.740

<sup>1</sup> *S. boydii* and *P. ellipsoidea* have been regrouped for analysis

<sup>2</sup> For patients who survived 7 days after diagnosis

#### 4.3 Description of cases associated with other *Scedosporium* spp.

Other causative species were isolated in 9 cases of IS (Table 11). *S. aurantiacum* was causative of 2 pleuropulmonary infections in one near-drowned patient and one patient with

lung transplantation. *S. dehoogii* was isolated in 4 IS (one patient with malignancy, two with SID and one with trauma/inoculation) with 3 musculoskeletal or cutaneous infections and one disseminated case. One case of spondylodiscitis was caused by *P. angusta* in a patient with diabetes mellitus and chronic renal failure. *S. minutosporum* was responsible of one pulmonary infection in a patient with malignancy and one invasive sinusitis in a patient with no risk factor.

**Table 11: characteristics of 14 cases of invasive scedosporiosis depending on rare causative fungal species**

	<i>Number (%) of cases with each causative species</i>			
	<i>S. aurantiacum</i>	<i>S. dehoogii</i>	<i>P. angusta</i>	<i>S. minutosporum</i>
<b>Male sex</b>	1 (50)	4 (100)	0 (0)	1 (50)
<b>Main risk factor</b>				
HM or cancer	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (50)
SOT	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SID	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
Trauma or inoculation	1 (50)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
Other	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
No risk factor	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
<b>Associated medical condition</b>				
Neutropenia	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (50)
<b>Infection site</b>				
Pulmonary	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Musculoskeletal and cutaneous	0 (0)	3 (75)	1 (100)	0 (0)
RNS and IO	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Disseminated	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
<b>Fungemia</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Breakthrough infection</b>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>First line antifungal therapy<sup>2</sup></b>	2 (100)	4 (100)	1 (100)	2 (100)
Voriconazole	2 (100)	3 (75)	1 (100)	2 (100)
<b>Curative surgery</b>	0 (0)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
<b>3-month mortality</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: HM: hematologic malignancy, SOT: solid organ transplantation, SID: systemic inflammatory disease, RNS: rhinosinusitis, IO: invasive otitis

## **5 Breakthrough infections**

Twenty patients (22% of cases) developed breakthrough infections as they received antifungal(s) in the 3 months prior diagnosis of IS. *L. prolificans* (n = 8) was more frequent in patients with breakthrough infections than *S. apiospermum* (n=5), *S. boydii* (n=4), *S. aurantiacum* (n=2), *P. ellipsoidea* (n=1) (p = 0.002).

Breakthrough infections occurred more frequently in patients with malignancies (n=10, 30%), and SOT (n=6, 40%) with only one patient (5%) with inoculation and 3 patients (27%) with others main underlying conditions (including the two patients with chronic granulomatous disease) (p=0.049).

## **6 Invasive scedosporiosis in children**

IS occurred in 6 children (5 boys and 1 girl). Mean age was 9 years (range 0-14 years)). The underlying main disease was acute lymphoblastic leukaemia (n=2), trauma (n=2: near drowning or dog bite with telluric contamination) and chronic granulomatous disease (n=2). Four children died during follow-up.

## **7 Treatment**

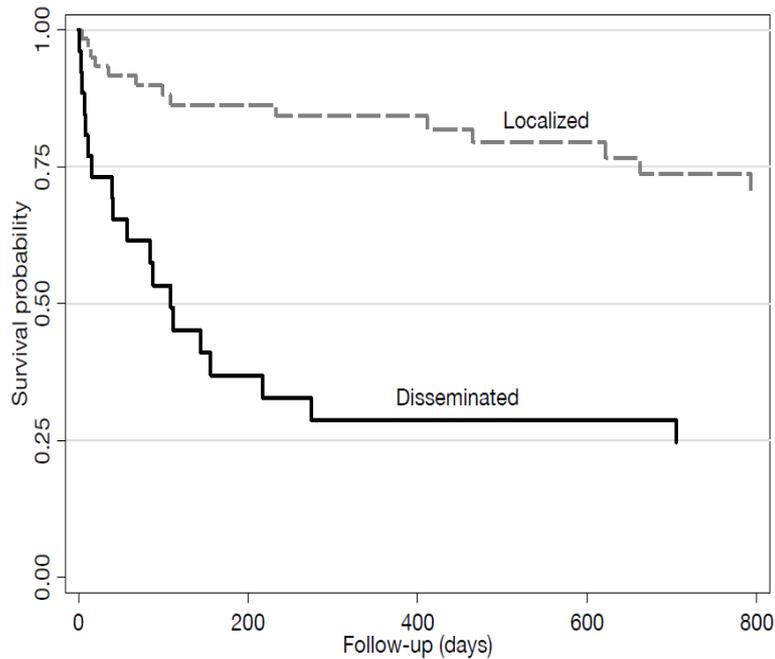
A first-line antifungal treatment was recorded in 81/91 (89%) of episodes, including (77/82 (94%) of episodes occurring in patients surviving at day 7 after infection diagnosis. Voriconazole was prescribed in 84% of 82 cases, antifungal combination in 27% (with voriconazole in 82% of combinations). Curative surgery was performed in 44/91 (48%) of cases, in the same time as diagnosis surgery in 31 cases.

## **8 Outcome**

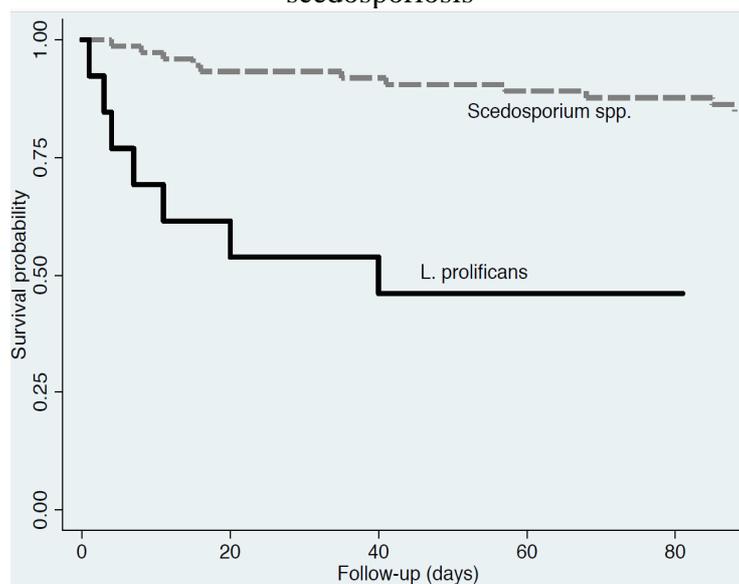
Forty-five deaths were recorded and the global survival rate was 50%. Thirty-day mortality was 16% with variations depending of the underlying main risk factor. Thirty-day mortality was 30% in patients with malignancy (respectively 7%, 13%, 11%, 0% and 0% in patients with SOT, SID, trauma or inoculation, other main risk factor or no risk factor) (p=0.089). 30-day mortality was 21% in immunosuppressed patients compared to 11% patients with trauma or inoculation (p=0.292).

Three-month mortality was 25%. Three-month mortality was 48% in patients with malignancy (respectively 13%, 14%, 11%, 10% and 0% in patients with SOT, SID, trauma or inoculation, other main risk factor or no risk factor) ( $p=0.012$ ). Three-month mortality was 34% in immunosuppressed patients compared to 11% in patients with trauma or inoculation ( $p=0.063$ )

In univariate analysis, mortality rate differed significantly depending of dissemination ( $p<0.0001$ , Figure 3) and of *L.prolificans* infection ( $p<0.0001$ , Figure 4).



**Figure 3:** survival probability of patients with localized or disseminated invasive scedosporiosis



**Figure 4:** survival probability of patients with IS caused by *L. prolificans* or others species.

## V Discussion

### 1 State of current literature

Few other studies with large effectives and including *L. prolificans* and *Scedosporium* spp. are available in the literature for comparison. First, only one other dedicated study with large effective on global population is available, describing 107 patients with invasive scedosporiosis (*L. prolificans* in 33% and *S. apiospermum* complex species in 65% of cases, one patient with both) being treated by voriconazole (mainly in Australian (41%) or European (36%) patients) (9). Two studies on global population in Australia describes 54 and 62 IS but with very few informations about risk factors or precise clinical presentation (12,19). Then, one study describes 25 haematological patients with invasive scedosporiosis (caused by *S. apiospermum* complex in 84% of cases) in Texas (10). At least, one study in SOT and HSCT recipients describe 27 invasive scedosporiosis (16 in HSCT and 11 in SOT recipients, with *S. apiospermum* complex species in 70% of cases) in the USA (5). Then, other studies are available with fewer effectives (11 infections in SOT recipients in USA with *L. prolificans* in 33% of cases (26), 13 infections in SOT recipients with *L. prolificans* identification in 46% of cases in Spain and USA (6), 12 infections in a monocentric Australian study with *L. prolificans* identification in 83% of cases (27). Finally a few studies are focusing on *L. prolificans*, describing 13 to 18 patients, in Spain, Australia or Germany (3,4,11,28).

In this study, we report 91 episodes of IS, which is to our knowledge, the largest national cohort of IS with epidemiological, clinical and precise taxonomical considerations. Therefore our study highlights IS comprehension in several different points.

### 2 Influence of underlying risk factors

Sixty-four percent of cases were reported in immunosuppressed patients and 22% in patients with trauma or inoculation as the main underlying factor. These proportions are in adequation with previously published case series in general population (12,16) where immunosuppression was recorded in 70% and trauma in 17-19% of patients. Diabetes mellitus was a frequently associated risk factor but was exceptionally present without other main medical condition, acidoketosis being recorded in no patient. These clinical data highlights the difference in pathogeny of IS compared to others infections such as mucormycosis (29).

Breakthrough infections occurred more frequently in patients with malignancies, probably because of higher antifungal prophylaxis in this group of patients.

Underlying main condition influenced time to diagnosis with earlier diagnosis in patients with malignancies or SOT. This could be because of higher medical vigilance in these patients resulting in earlier exploration, or because of more severe infections with more frequently and sooner positivation of clinical samples.

Underlying condition also influenced infection localization. Dissemination was more frequent in patients with malignancies or SOT possibly because of higher immunosuppression. This high frequency in patients with malignancies could also be explained by differences in causative fungal species repartition in these patients with more *L. prolificans* which is more often associated to fungemia. Musculoskeletal and cutaneous infections were as expected more frequent in case of trauma or inoculation, but also in case of SID. We suspect unreported minor trauma to be present in some of these patients.

Three-months mortality was higher in patients with malignancies probably due to more severe infections but also to the evolution of underlying disease.

### **3 Clinical description**

Dissemination occurred in 33% of episodes mainly in case of malignancy or SOT. Fungemia was frequent in malignancies cases (30%). These results are concordant with previous studies evidencing high dissemination potential with 21% of disseminated cases in general population and 64% in patients with haematological malignancies (16,30), by contrast with 10% of dissemination reported in invasive aspergillosis, fungemia being exceptional) mainly with haematological malignancies (31,32).

Musculoskeletal and cutaneous infections were the most frequent localized localizations in our cohort, occurring in 30% of cases. This high frequency is similar to the other study with high effectiveness on general population where musculoskeletal and cutaneous localized infections are described in 28% of cases (9). This could be explained by the high frequency of trauma or inoculation (22% in our study and 17-19% in the literature (12,16)), as this main risk factor underlied frequently these localizations. In these presentations, fever was uncommon (16% in osteoarticular and 29% in cutaneous infections), the diagnosis of osteoarticular infection being usually evocated by local inflammatory symptoms or by the context of an open wound and telluric contamination.

Localized pleuropulmonary infections were described in 20% of cases and pleuropulmonary involvement was the most frequent localization in case of dissemination (57% of disseminated cases). Some differences in pleuropulmonary cases were found between localized and disseminated infections. First, in case of neutropenia, infections were always disseminated. Then, cough was more frequent in localized lung infection and thoracic pain in disseminated cases, probably due to bronchial involvement in localized cases and angioinvasion in neutropenic patients. To continue, nodules and cavitation were more frequent in case of dissemination, highlighting a different mechanism of pulmonary infection in these patients.

In pulmonary infections, nodule with halo sign was reported in 6 patients. This information argues against the believed high specificity of this radiological sign in invasive aspergillosis diagnosis: halo sign is highly specific of invasive mould infection in adequate context, but do not permit to differentiate invasive aspergillosis from invasive scedosporiosis.

We found CNS infections in 21% of IS described in our cohort: localized CNS infection was reported in seven patients (8%) and CNS involvement in 40% of disseminated cases. This frequency is consistent with previous publications, CNS infection being found in 11-20% of patients (9,12). Frequency of CNS involvement in disseminated cases argues for the necessity of systematic screening at the diagnosis of IS. CNS involvement being asymptomatic in 14% of localized and 33% of disseminated infections, brain imaging must be performed even in absence of neurological symptoms.

Cardiovascular involvement was unexpectedly frequent in our cohort, described in 11% of all cases (33% of disseminated cases), corresponding to patients with various risk factors (30% with malignancies, 40% with SOT, 20% with trauma and 10% with others risk factors) and various causative fungal species (*L. prolificans* in 30%, *S. apiospermum* in 50% and *S. boydii* in 20% of cases). Endocarditis and vascular infection related to scedosporiosis are described in the literature (33–37) but this high frequency was not reported in previous studies (10,12,16,19) and highlights unexpected vascular tropism in IS. Vascular infection was discovered in 70% of cases because of clinical manifestations of vascular infection or because of clinical suspicion of disseminated IS, but in 30% of cases cardiovascular infections were asymptomatics and were evoked during the staging of IS. These high frequencies of cardiovascular involvement in IS and of asymptomatic presentation in case of cardiovascular infection highlights the necessity to track down these localizations in IS. Very few data are available considering diagnosis of cardiovascular infection in IS, but one case report suggests that PET-scanner could be informative (36).

#### 4 Causative fungal species repartition

*L. prolificans* was causative of 15% of IS in our study. *L. prolificans* is more frequently localized in others studies with Australian patients (50-53% of IS caused by *L. prolificans* (12,19)) or with mainly Australian patients (33% of IS caused by *L. prolificans* (16)). Part of this difference can be explained by rarity of *L. prolificans* in France environment as shown in a recent environmental study (less than 1% of isolated species being *L. prolificans*) (38) and abundance in Australia (43% of isolated species being *L. prolificans*) (39).

Repartition of different species of *Scedosporium* spp. has never been estimated to our knowledge in others studies on IS (except *S. aurantiacum* in Australia), and little is known about their respective virulence. In our study, *S. apiospermum* (n=47) was the main causative specie and *S. boydii* (n=16) the second one. No other study in IS with molecular identification is available for comparison, but these results contrasts with airways colonization data in cystic fibrosis patients where *S. boydii* accounts for 62% and *S. apiospermum* 24% of cases (40). This difference in species repartition considering airways colonization or IS raises the hypothesis of higher virulence potential of *S. apiospermum* vs *S. boydii*.

*S. aurantiacum* was causative of only two IS in our study. This contrasts with a recent Australian study where *S. aurantiacum* was identified in 20% of IS (19). Part of this difference can be explained by difference in environmental presence of *S. aurantiacum*, being found in 55% of soil samplings in Australia (39) and in only 22% of soil samplings in France (38). Nevertheless this difference of environmental repartition is insufficient to explain the rarity of *S. aurantiacum* in IS. Moreover, presence of *L. prolificans* is scarce in soil samplings in France (<1% of samplings) (38) and is still frequently found in IS in our study opposite to *S. aurantiacum*. Virulence of French and Australian strains of *S. aurantiacum* strains could be different. To support this hypothesis, a study in a mouse model suggested lesser virulence of non-Australian invasive *S. aurantiacum* strains compared to Australian *S. aurantiacum* strains (41).

If *S. dehoogii* can be frequently found in environment depending of the country (30% of *Scedosporium* species in France (38), 0.3% in Australia (39)), this specie was never isolated from respiratory samples in a study analyzing species repartition in patients with cystic fibrosis in France (40)), questioning its potential to colonize respiratory airways. Interestingly, in our study *S. dehoogii* was never found in localized pleuropulmonary infections. Moreover three out of four patients with *S. dehoogii* IS had cutaneous or

osteoarticular infection and trauma was recorded in two of these patients, and the only two case descriptions of IS caused by *S. dehoogii* in the literature are cutaneous infections (42,43). This could argue in favour of non-respiratory mechanism of contamination in case of infection with *S. dehoogii*.

Rare *Scedosporium* species (*S. dehoogii*, *S. aurantiacum*, *S. minutosporum* and *P. angusta*) were causative of 10% of IS in our study. We recorded too few infections with these species to draw conclusions but dissemination was observed in one infection with *S. dehoogii* illustrating its virulence potential. Moreover a study in a murine model highlighted potential higher virulence of *S. dehoogii* and *S. aurantiacum* in *Scedosporium* spp. (44). These results of this study must be handled with caution because of strains from environment, colonization and infection.

## 5 Influence of causative fungal species

Main causative fungal species were associated with underlying condition. Concerning *L. prolificans*, 64% of episodes occurred in patients with malignancies and all but one of the others cases in patients with trauma or inoculation. Repartition of main risk factors was more various for infections caused by *S. apiospermum* or *S. boydii/P. ellipsoidea*. In patients with haematological malignancies, *L. prolificans* was mainly found in patients with AML and was therefore the fungal species mostly found in patients with HM associated to profound and prolonged neutropenia.

Highest dissemination rate was observed with *L. prolificans* (64%), with frequent fungemia. No comparative study is available in the literature to confirm this difference in dissemination and fungemia potential, but previous studies dedicated to infections caused by *L. prolificans* confirms high dissemination potential for this specie (4,11,45).

Surprisingly, presentation was different within the *S. apiospermum* complex, *S. apiospermum* being more frequently found in case of haematological malignancy than *S. boydii* or *P. ellipsoidea*, these last two species mostly being found in patients with SOT and never being found in case of SID. Moreover presentation of IS was different depending of these species, localized pleuropulmonary being non statistically significantly less frequent in case of *S. apiospermum* infection and fungemia being significantly more frequent in case of infection with *S. boydii* or *P. ellipsoidea*. Therefore species identification within the *S. apiospermum* complex could be relevant because of possible different evolution.

Breakthrough infection occurred more frequently in patients with *L. prolificans* infection, probably because of association of *L. prolificans* with haematological malignancies, these patients frequently having antifungal prophylaxis in standard care.

## 6 Treatment and outcome

A first-line antifungal treatment was recorded in 89% of cases. Reason for absence of antifungal prescription was (i) death before diagnosis of IS, (ii) decision of exclusively supportive care or (iii) infection managed exclusively surgically.

Voriconazole was the most frequently prescribed antifungal, alone or in combination. In absence of randomised clinical trial in IS, this prescription is based one hand on in vitro studies finding lower MIC for voriconazole compared to others antifungals on *Scedosporium spp.* and *L. prolificans* (46–49); and on the other hand mainly on the study of 107 patients with IS reporting response to voriconazole in 57% of cases (31% of complete response and 26% of partial response) (9).

Antifungal combination was more often used in patients with disseminated cases and patients having *L. prolificans* IS, probably because of more severe infections requiring aggressive treatment. Therefore mortality depending of antifungal combination is of hard analysis, patients with disseminated infections having higher mortality.

Curative surgery was more often performed as expected in patients with trauma of inoculation as the main factor because of mainly localized musculoskeletal or cutaneous infections in this group of patients, and for the same reason in patients with SID.

We analyzed early mortality at three months, considering that specific mortality in IS usually occurs in the early follow up (9). Mortality at three months was 25%, contrasting with mortality in Australian studies (31 to 46%) (12,19). Four hypothesis can be made to explain these discrepancies: (i) variation in underlying risk factors; (ii) variation in severity of infection, few of our patients being successfully treated by exclusive surgery without needing of antifungal therapy; (iii) variation of virulence in causative species as patients in these previous studies were Australian patients, with differences in causative species repartition compared to France. Indeed, another study showed higher mortality in patients with *L. prolificans* (around 50% at 3 months) compared to *S. apiospermum* (around 25%) infection (9), and no data is available to compare mortality in infections caused by different species of

the *Scedosporium* spp.; (iiii) recent amelioration in standard care compared to previous case series.

In localized infections, mortality was different depending of the localization, with no early mortality in patients with osteoarticular infections and being up to 20% at three months in patients with CNS infection and 25% in patients with cutaneous infection. Mortality may be influenced by localization but these differences could also be induced by differences in prognosis of underlying main risk factors. Indeed, patients with localized osteoarticular infections mainly had anteriority of trauma or inoculation, with better prognosis compared to malignancies or SOT that were more represented in others localizations. For the same reason, higher mortality in disseminated cases compared to localized infections must be interpreted with the notion that dissemination occurred more frequently in case of malignancy or SOT, with higher 3-month mortality in patients with malignancies. Therefore a multivariate analysis should be done concerning risks factors for mortality to avoid confounding factors.

## **7 Limitations**

Our study has several limitations. First of all, IS incidence can not be estimated based on these results, as only culture-proven IS with strains sent to NRCMA could be investigated. IS diagnosed by other means (i.e. with positive PCR or immunohistochemistry) and negative samples were not analyzed in SOS, as well as culture-proven cases without strain being sent to the NRCMA.

Retrospective analysis reduced information exhaustivity. Indeed, very few patients had indirect fungal markers done, such as galactomannan or  $\beta$ -D-glucan serum antigens making interpretations of this parameters challenging. No systematic whole body imaging was done in some cases, limiting the diagnosis of asymptomatic dissemination of infection.

## **VI Conclusion**

S.O.S. highlights the diversity of clinical presentations in IS. More than half of the patients are immunosuppressed with high frequency of dissemination. Musculoskeletal or cutaneous infections were the most frequent localized localizations due to high frequency of trauma or inoculations. We report high frequency of CNS infections as described in the literature but also unexpectedly high frequency of cardiovascular infections. This is the first

study analysing detailed causative species repartition in IS, showing variations depending of risk factors infection with *L. prolificans* being mainly found in patients with malignancies and *S. boydii* being exceptionally found in patients with haematological malignancies. Within *S. apiospermum* complex, *S. apiospermum sensu stricto* and *S. boydii* show clinically relevant differences concerning risk factor and fungemia potential. *S. aurantiacum* accounted for very few cases contrasting with prevalence in Australian studies. *S. dehoogii* was mainly isolated in musculoskeletal infections with notion of previous trauma in half of cases caused by this species. Apart from *S. apiospermum stricto sensu* and *S. boydii*, little-known species of *Scedosporium* spp. were uncommon but not exceptionally causative of IS. Mortality is lower nowadays, with however bad prognosis in case of dissemination or infection with *L. prolificans*. Further studies, ideally randomized trials are needed to precise the best antifungal choice and indication of surgery. Realisation of these trials is however difficult to set up because of the rarity of these infections.

## VII References

1. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):157-97.
2. Caira M, Girmenia C, Valentini CG, Sanguinetti M, Bonini A, Rossi G, et al. Scedosporiosis in patients with acute leukemia: a retrospective multicenter report. Haematologica. 2008;93(1):104-10.
3. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans* Spanish Study Group. Medicine (Baltimore). 1997;76(4):256-65.
4. Tintelnot K, Just-Nübling G, Horré R, Graf B, Sobottka I, Seibold M, et al. A review of German *Scedosporium prolificans* cases from 1993 to 2007. Med Mycol. 2009;47(4):351-8.
5. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al. Invasive non-*Aspergillus* mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. Emerg Infect Dis. 2011;17(10):1855-64.
6. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2005;40(1):89-99.
7. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Osteoarticular Infections Caused by Non-*Aspergillus* Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. Medicine (Baltimore). 2015;94(50):e2078.
8. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog GS. Central nervous system infections by members of the *Pseudallescheria boydii* species complex in healthy and immunocompromised hosts: epidemiology, clinical characteristics and outcome. Mycoses. 2008;51(4):275-90.
9. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(5):1743-50.
10. Lamaris GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006;43(12):1580-4.
11. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Piñeiro L, Larruskain J, López-Lopategui MC, Rodríguez N, et al. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: a review of 18 cases, 1990-1999. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001;32(11):E158-165.

12. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;21(5):490.e1-10.
13. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(4):293-300.
14. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1395-401.
15. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, Martins CA, Trabasso P, Costa S, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;38(9):1237-42.
16. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1743-50.
17. Kantarcioglu AS, de Hoog GS, Guarro J. Clinical characteristics and epidemiology of pulmonary Pseudallescheriasis. *Rev Iberoam Micol*. 2012;29(1):1-13.
18. Rodriguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, de Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol*. 2009;47(4):359-70.
19. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, et al. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of *Scedosporium aurantiacum* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;15(7):689-93.
20. Lackner M, Hagen F, Meis JF, Gerrits van den Ende AHG, Vu D, Robert V, et al. Susceptibility and diversity in the therapy-refractory genus *scedosporium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(10):5877-85.
21. Michaela Lackner GS de H. Proposed nomenclature for *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and related genera. *Fungal Divers*. 2014;
22. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46(12):1813-21.
23. Garcia-Hermoso D, Hoinard D, Gantier J-C, Grenouillet F, Dromer F, Dannaoui E. Molecular and phenotypic evaluation of *Lichtheimia corymbifera* (formerly *Absidia corymbifera*) complex isolates associated with human mucormycosis: rehabilitation of *L. ramosa*. *J Clin Microbiol*. 2009;47(12):3862-70.

24. Gilgado F, Cano J, Gené J, Guarro J. Molecular phylogeny of the *Pseudallescheria boydii* species complex: proposal of two new species. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):4930-42.
25. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST Technical Note on the method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia-forming moulds. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;14(10):982-4.
26. Johnson LS, Shields RK, Clancy CJ. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of *Scedosporium* infections among solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2014;16(4):578-87.
27. Cooley L, Spelman D, Thursky K, Slavin M. Infection with *Scedosporium apiospermum* and *S. prolificans*, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1170-7.
28. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, Ellis DH, Ridley MF, Pritchard R, et al. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1992;14(5):1027-33.
29. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54 Suppl 1:S35-43.
30. Lamarinis GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006;43(12):1580-4.
31. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, Azie N, Quan S-P, Meier-Kriesche H-U, et al. Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012;65(5):453-64.
32. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;17(12):1882-9.
33. Fernandez Guerrero ML, Askari E, Prieto E, Gadea I, Román A. Emerging infectious endocarditis due to *Scedosporium prolificans*: a model of therapeutic complexity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2011;30(11):1321-4.
34. Foo H, Ooi S-Y, Giles R, Jones P. *Scedosporium apiospermum* pacemaker endocarditis. *Int J Cardiol*. 2009;131(2):e81-82.
35. Kelly M, Stevens R, Konecny P. *Lomentospora prolificans* endocarditis--case report and literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:36.
36. Blasco-Lucas A, Reyes-Juárez JL, Nazarena Pizzi M, Permanyer E, Evangelista A, Galiñanes M. Aortic Arch Mycotic Aneurysm Due to *Scedosporium Apiospermum* Reconstructed With Homografts. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2218-20.

37. Sayah DM, Schwartz BS, Kukreja J, Singer JP, Golden JA, Leard LE. *Scedosporium prolificans* pericarditis and mycotic aortic aneurysm in a lung transplant recipient receiving voriconazole prophylaxis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2013;15(2):E70-74.
38. Rougeron A, Schuliar G, Leto J, Sitterlé E, Landry D, Bougnoux M-E, et al. Human-impacted areas of France are environmental reservoirs of the *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* species complex. *Environ Microbiol.* 2015;17(4):1039-48.
39. Harun A, Gilgado F, Chen SC-A, Meyer W. Abundance of *Pseudallescheria/Scedosporium* species in the Australian urban environment suggests a possible source for scedosporiosis including the colonization of airways in cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2010;48 Suppl 1:S70-76.
40. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara J-P, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2013;51(6):603-13.
41. Harun A, Serena C, Gilgado F, Chen SC-A, Meyer W. *Scedosporium aurantiacum* is as virulent as *S. prolificans*, and shows strain-specific virulence differences, in a mouse model. *Med Mycol.* 2010;48 Suppl 1:S45-51.
42. Sakata Y, Taga F, Ushigami T, Takeda K, Anzawa K, Nishibu A, et al. A Case of Cutaneous Mycosis Caused by *Scedosporium dehoogii* on an Immunocompromised Patient. *Mycopathologia.* 2017;
43. Li F-G, Yang Y-P, Li W, Sheng P, Li W, Huang W-M, et al. Spontaneous Remission of Subcutaneous Scedosporiosis Caused by *Scedosporium dehoogii* in a Psoriatic Patient. *Mycopathologia.* 2017;182(5-6):561-7.
44. Gilgado F, Cano J, Gené J, Serena C, Guarro J. Different virulence of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Med Mycol.* 2009;47(4):371-4.
45. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans* Spanish Study Group. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(4):256-65.
46. Meletiadis J, Meis JFGM, Mouton JW, Rodríguez-Tudela JL, Donnelly JP, Verweij PE, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):62-8.
47. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2635-42.
48. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Díez B, Martínez-Suárez JV, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(1):149-51.

49. Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1396-400.

## Conclusion du travail de thèse

S.O.S. permet de préciser plus avant les caractéristiques des scédosporioses invasives en France. Au vue des différences retrouvées avec les séries antérieures, ces données sont à interpréter avec prudence en dehors du territoire Français. Par ailleurs, les limites de S.O.S. (étude rétrospective, absence d'exhaustivité liée à la méthodologie dans l'analyse des scédosporioses en France) sont également à prendre en compte dans cette analyse. Ces données pourraient idéalement être confirmées par des études prospectives, de réalisation cependant difficile au vue du caractère peu fréquent de ces infections.

Concernant les facteurs de risque, si le rôle prépondérant d'une immunodépression (hémopathie maligne, transplantation d'organe solide ou maladie de système) est bien retrouvé, la place importante d'un traumatisme sous-jacent à la scédosporiose se voit confirmée. Le lien majeur entre facteur de risque et localisation de l'infection ressort par ailleurs clairement de l'analyse : dissémination de l'infection en cas d'hémopathie maligne ou de transplantation d'organe solide, atteinte musculosquelettique ou cutanée en cas de traumatisme ou d'inoculation.

Concernant la présentation clinique, outre la proportion importante d'infections musculosquelettiques ou cutanées du fait de la fréquence des traumatismes, les infections pleuropulmonaires et du système nerveux central sont fréquentes. Cependant, une atteinte isolée du système nerveux central est très rare et est généralement associée à une localisation pulmonaire ou cutanée. Cette localisation intracrânienne est fréquemment asymptomatique. Par ailleurs, une localisation cardiovasculaire est fréquemment retrouvée, parfois asymptomatique, peu rapportée dans les précédentes séries (24,27–31,34), pouvant intervenir dans le fort potentiel de dissémination de ces infections. De ce fait, nous recommandons la recherche d'une localisation intracrânienne ou cardiovasculaire chez tout patient atteint de scédosporiose invasive, d'autant plus en cas de scédosporiose disséminée. Les examens à réaliser dans ce cadre sont difficiles à préciser au vue de nos seuls résultats, cependant le TEP scanner pourrait avoir un intérêt dans le cadre du diagnostic des localisations cardiovasculaires (214).

Par ailleurs, concernant l'implication respective des différentes espèces fongiques, *L. prolificans* est majoritairement associé à des infections chez les patients atteints d'une hémopathie maligne, principalement en cas de leucémie aiguë myéloïde et de neutropénie. On retrouve également un fort potentiel de dissémination et de fongémie lié à cette espèce. Concernant les espèces du complexe *S. apiospermum*, *S. apiospermum sensu stricto* était le

plus fréquemment décrit dans notre série. Ces données contrastent avec les données environnementales françaises montrant une répartition aussi importante entre *S. apiospermum* et *S. boydii* (15) et les données de colonisations respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose en France retrouvant une prédominance de *S. boydii* par rapport à *S. apiospermum* (35), faisant évoquer l'hypothèse de différences dans les facteurs de virulence entre ces espèces. Les différences observées entre *S. apiospermum* et *S. boydii* ou *P. ellipsoidea* rendent intéressante l'identification des différentes espèces au sein même du complexe *S. apiospermum*. Le faible nombre d'infections à *S. aurantiacum* comparativement aux séries australiennes (27,28) non expliquée entièrement par une différence de prévalence environnementale peut également faire évoquer une différence de virulence pour cette espèce entre différents pays. Enfin, il ressort de cette étude la fréquence relative d'espèces peu décrites de *Scedosporium* (*S. dehoogii*, *S. minutisporum*, *P. angusta*) responsables de 8% des cas, avec un mode de contamination principalement extraréspiratoire dans le cadre des infections à *S. dehoogii*.

Enfin, la mortalité à trois mois, de 25% dans notre série, semble plus faible par rapport à des études plus anciennes. Elle semble influencée (i) par les facteurs de risque sous-jacents avec une surmortalité chez les patients atteints d'hémopathie maligne, (ii) par la localisation avec une mortalité plus élevée notamment en cas d'infection disséminée (survenant préférentiellement chez les patients atteints d'hémopathie maligne) et (iii) par l'espèce fongique causale avec une mortalité plus élevée en cas d'infection à *L. prolificans*.

Ce travail permet ainsi de mieux comprendre les scédosporioses invasives et permettra d'optimiser la prise en charge de ces infections certes rares mais au pronostic parfois encore dramatique.

## Bibliographie

1. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):157-97.
2. Mina S, Staerck C, d'Almeida SM, Marot A, Delneste Y, Calenda A, et al. Identification of *Scedosporium boydii* catalase A1 gene, a reactive oxygen species detoxification factor highly expressed in response to oxidative stress and phagocytic cells. Fungal Biol. 2015;119(12):1322-33.
3. Santos ALS, Bittencourt VCB, Pinto MR, Silva BA, Barreto-Bergter E. Biochemical characterization of potential virulence markers in the human fungal pathogen *Pseudallescheria boydii*. Med Mycol. 2009;47(4):375-86.
4. Harun A, Serena C, Gilgado F, Chen SC-A, Meyer W. *Scedosporium aurantiacum* is as virulent as *S. prolificans*, and shows strain-specific virulence differences, in a mouse model. Med Mycol. 2010;48 Suppl 1:S45-51.
5. Elizondo-Zertuche M, Montoya AM, Robledo-Leal E, Garza-Veloz I, Sánchez-Núñez AL, Ballesteros-Elizondo R, et al. Comparative Pathogenicity of *Lomentospora prolificans* (*Scedosporium prolificans*) Isolates from Mexican Patients. Mycopathologia. 2017;182(7-8):681-9.
6. Ortoneda M, Pastor FJ, Mayayo E, Guarro J. Comparison of the virulence of *Scedosporium prolificans* strains from different origins in a murine model. J Med Microbiol. 2002;51(11):924-8.
7. Gilgado F, Cano J, Gené J, Serena C, Guarro J. Different virulence of the species of the *Pseudallescheria boydii* complex. Med Mycol. 2009;47(4):371-4.
8. Issakainen J, Salonen JH, Anttila V-J, Koukila-Kähkölä P, Castrén M, Liimatainen O, et al. Deep, respiratory tract and ear infections caused by *Pseudallescheria* (*Scedosporium*) and *Microascus* (*Scopulariopsis*) in Finland. A 10-year retrospective multi-center study. Med Mycol. 2010;48(3):458-65.
9. Wood GM, McCormack JG, Muir DB, Ellis DH, Ridley MF, Pritchard R, et al. Clinical features of human infection with *Scedosporium inflatum*. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1992;14(5):1027-33.
10. Maslen M, Peel M. Human and animal isolates of *Pseudallescheria boydii* and *Scedosporium* species, from Melbourne, Australia, 1977-1995. Mycoses. 2011;54(5):442-9.
11. Idigoras P, Pérez-Trallero E, Piñeiro L, Larruskain J, López-Lopategui MC, Rodríguez N, et al. Disseminated infection and colonization by *Scedosporium prolificans*: a review of 18 cases, 1990-1999. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001;32(11):E158-165.
12. Kantarcioglu AS, de Hoog GS, Guarro J. Clinical characteristics and epidemiology of pulmonary *Pseudallescheriasis*. Rev Iberoam Micol. 2012;29(1):1-13.

13. Grenouillet F, Botterel F, Crouzet J, Larosa F, Hicheri Y, Forel J-M, et al. *Scedosporium prolificans*: an emerging pathogen in France? *Med Mycol.* 2009;47(4):343-50.
14. Tintelnot K, Just-Nübling G, Horré R, Graf B, Sobottka I, Seibold M, et al. A review of German *Scedosporium prolificans* cases from 1993 to 2007. *Med Mycol.* 2009;47(4):351-8.
15. Rougeron A, Schuliar G, Leto J, Sitterlé E, Landry D, Bougnoux M-E, et al. Human-impacted areas of France are environmental reservoirs of the *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* species complex. *Environ Microbiol.* 2015;17(4):1039-48.
16. Harun A, Gilgado F, Chen SC-A, Meyer W. Abundance of *Pseudallescheria/Scedosporium* species in the Australian urban environment suggests a possible source for scedosporiosis including the colonization of airways in cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2010;48 Suppl 1:S70-76.
17. Lackner M, Hagen F, Meis JF, Gerrits van den Ende AHG, Vu D, Robert V, et al. Susceptibility and diversity in the therapy-refractory genus *Scedosporium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(10):5877-85.
18. Michaela Lackner GS de H. Proposed nomenclature for *Pseudallescheria*, *Scedosporium* and related genera. *Fungal Divers.* 2014;
19. Chen M, Zeng J, De Hoog GS, Stielow B, Gerrits Van Den Ende AHG, Liao W, et al. The « species complex » issue in clinically relevant fungi: A case study in *Scedosporium apiospermum*. *Fungal Biol.* 2016;120(2):137-46.
20. Rainer J, De Hoog GS. Molecular taxonomy and ecology of *Pseudallescheria*, *Petriella* and *Scedosporium prolificans* (Microasceae) containing opportunistic agents on humans. *Mycol Res.* 2006;110(Pt 2):151-60.
21. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;
22. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):293-300.
23. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3380-7.
24. Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al. Invasive non-*Aspergillus* mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1855-64.
25. Caira M, Girmenia C, Valentini CG, Sanguinetti M, Bonini A, Rossi G, et al. Scedosporiosis in patients with acute leukemia: a retrospective multicenter report. *Haematologica.* 2008;93(1):104-10.

26. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(5):1743-50.
27. Heath CH, Slavin MA, Sorrell TC, Handke R, Harun A, Phillips M, et al. Population-based surveillance for scedosporiosis in Australia: epidemiology, disease manifestations and emergence of *Scedosporium aurantiacum* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;15(7):689-93.
28. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;21(5):490.e1-10.
29. Lamarinis GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006;43(12):1580-4.
30. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005;40(1):89-99.
31. Johnson LS, Shields RK, Clancy CJ. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of *Scedosporium* infections among solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2014;16(4):578-87.
32. Cooley L, Spelman D, Thursky K, Slavin M. Infection with *Scedosporium apiospermum* and *S. prolificans*, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1170-7.
33. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore).* 1997;76(4):256-65.
34. Cooley L, Spelman D, Thursky K, Slavin M. Infection with *Scedosporium apiospermum* and *S. prolificans*, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(8):1170-7.
35. Zouhair R, Rougeron A, Razafimandimby B, Kobi A, Bouchara J-P, Giraud S. Distribution of the different species of the *Pseudallescheria boydii/Scedosporium apiospermum* complex in French patients with cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2013;51(6):603-13.
36. Rodríguez-Tudela JL, Berenguer J, Guarro J, Kantarcioglu AS, Horre R, de Hoog GS, et al. Epidemiology and outcome of *Scedosporium prolificans* infection, a review of 162 cases. *Med Mycol.* 2009;47(4):359-70.
37. Berenguer J, Rodríguez-Tudela JL, Richard C, Alvarez M, Sanz MA, Gaztelurrutia L, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium Prolificans Spanish Study Group. Medicine (Baltimore).* 1997;76(4):256-65.

38. Enggano IL, Hughes WT, Kalwinsky DK, Pearson TA, Parham DM, Stass SA. *Pseudallescheria boydii* in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Arch Pathol Lab Med. 1984;108(8):619-22.
39. Nomdedéu J, Brunet S, Martino R, Altés A, Ausina V, Domingo-Albós A. Successful treatment of pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* with itraconazole: case report. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1993;16(5):731-3.
40. Walsh M, White L, Atkinson K, Enno A. Fungal *Pseudoallescheria boydii* lung infiltrates unresponsive to amphotericin B in leukaemic patients. Aust N Z J Med. 1992;22(3):265-8.
41. Klopfenstein KJ, Rosselet R, Termuhlen A, Powell D. Successful treatment of *Scedosporium* pneumonia with voriconazole during AML therapy and bone marrow transplantation. Med Pediatr Oncol. 2003;41(5):494-5.
42. Smith AG, Crain SM, Dejongh C, Thomas GM, Vigorito RD. Systemic *Pseudallescheriasis* in a patient with acute myelocytic leukemia. Mycopathologia. 1985;90(2):85-9.
43. Galgiani JN, Stevens DA, Graybill JR, Stevens DL, Tillinghast AJ, Levine HB. *Pseudallescheria boydii* infections treated with ketoconazole. Clinical evaluations of seven patients and in vitro susceptibility results. Chest. 1984;86(2):219-24.
44. Barbaric D, Shaw PJ. *Scedosporium* infection in immunocompromised patients: successful use of liposomal amphotericin B and itraconazole. Med Pediatr Oncol. 2001;37(2):122-5.
45. García-Arata MI, Otero MJ, Zomeño M, de la Figuera MA, de las Cuevas MC, López-Brea M. *Scedosporium apiospermum* pneumonia after autologous bone marrow transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 1996;15(7):600-3.
46. Goldberg SL, Geha DJ, Marshall WF, Inwards DJ, Hoagland HC. Successful treatment of simultaneous pulmonary *Pseudallescheria boydii* and *Aspergillus terreus* infection with oral itraconazole. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1993;16(6):803-5.
47. Lamaris GA, Chamilos G, Lewis RE, Safdar A, Raad II, Kontoyiannis DP. *Scedosporium* infection in a tertiary care cancer center: a review of 25 cases from 1989-2006. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006;43(12):1580-4.
48. Nguyen BD. *Pseudallescheriasis* of the lung and central nervous system: multimodality imaging. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(1):257-8.
49. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath CH, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(5):1743-50.
50. Kusne S, Ariyanayagam-Baksh S, Strollo DC, Abernethy J. Invasive *Scedosporium apiospermum* infection in a heart transplant recipient presenting with multiple skin nodules and a pulmonary consolidation. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. 2000;2(4):194-6.

51. Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated *Scedosporium* infection in 2 lung transplant recipients: review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2006;25(10):1268-72.
52. Patterson TF, Andriole VT, Zervos MJ, Therasse D, Kauffman CA. The epidemiology of *Pseudallescheriasis* complicating transplantation: nosocomial and community-acquired infection. *Mycoses*. 1990;33(6):297-302.
53. Perlroth MG, Miller J. *Pseudoallescheria boydii* pneumonia and empyema: a rare complication of heart transplantation cured with voriconazole. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2004;23(5):647-9.
54. Sahi H, Avery RK, Minai OA, Hall G, Mehta AC, Raina P, et al. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudoallescheria boydii*) infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2007;26(4):350-6.
55. Tamm M, Malouf M, Glanville A. Pulmonary *Scedosporium* infection following lung transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2001;3(4):189-94.
56. Kim S-H, Ha YE, Youn J-C, Park JS, Sung H, Kim M-N, et al. Fatal scedosporiosis in multiple solid organ allografts transmitted from a nearly-drowned donor. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015;15(3):833-40.
57. Leek R, Aldag E, Nadeem I, Gunabushanam V, Sahajpal A, Kramer DJ, et al. Scedosporiosis in a Combined Kidney and Liver Transplant Recipient: A Case Report of Possible Transmission from a Near-Drowning Donor. *Case Rep Transplant*. 2016;2016:1879529.
58. van der Vliet JA, Tidow G, Kootstra G, van Saene HF, Krom RA, Sloof MJ, et al. Transplantation of contaminated organs. *Br J Surg*. 1980;67(8):596-8.
59. Lainscak M, Hocevar A, Logar D, Beović B, Matos T, Tomsic M. Subcutaneous infection with *Pseudallescheria boydii* in an immunocompromised patient. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):1023-4.
60. Rollot F, Blanche P, Richaud-Thiriez B, Le Pimpec-Barthes F, Riquet M, Dusser D, et al. Pneumonia due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with HIV infection. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(4):439.
61. Sarva ST, Manjunath SK, Baldwin HS, Robins DB, Freire AX. Lung scedosporiosis in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):300-3.
62. Eckburg PB, Zolopa AR, Montoya JG. Invasive fungal sinusitis due to *Scedosporium apiospermum* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1999;29(1):212-3.
63. Invasive fungal sinusitis resulting in orbital apex syndrome in HIV patient. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21045451>

64. Slack CL, Watson DW, Abzug MJ, Shaw C, Chan KH. Fungal mastoiditis in immunocompromised children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(1):73-5.
65. Horton CK, Huang L, Goozé L. *Pseudallescheria boydii* infection in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc.* 1999;20(2):209-11.
66. Zaas D. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. *Scedosporium apiospermum* mycetoma of the lung. *Am J Med.* 2002;113(9):760-2.
67. Busaba NY, Poulin M. Invasive *Pseudallescheria boydii* fungal infection of the temporal bone. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 1997;117(6):S91-94.
68. Baradkar VP, Mathur M, Kumar S. Invasive fungal sinusitis resulting in orbital apex syndrome in a HIV positive patient. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(1):185-7.
69. Meyer RD, Gaultier CR, Yamashita JT, Babapour R, Pitchon HE, Wolfe PR. Fungal sinusitis in patients with AIDS: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(2):69-78.
70. Tammer I, Tintelnot K, Braun-Dullaeus RC, Mawrin C, Scherlach C, Schlüter D, et al. Infections due to *Pseudallescheria/Scedosporium* species in patients with advanced HIV disease--a diagnostic and therapeutic challenge. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2011;15(6):e422-429.
71. Montero A, Cohen JE, Fernández MA, Mazzolini G, Gómez CR, Perugini J. Cerebral *Pseudallescheriasis* due to *Pseudallescheria boydii* as the first manifestation of AIDS. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998;26(6):1476-7.
72. Nenoff P, Gütz U, Tintelnot K, Bosse-Henck A, Mierzwa M, Hofmann J, et al. Disseminated mycosis due to *Scedosporium prolificans* in an AIDS patient with Burkitt lymphoma. *Mycoses.* 1996;39(11-12):461-5.
73. Gompels MM, Bethune CA, Jackson G, Spickett GP. *Scedosporium apiospermum* in chronic granulomatous disease treated with an HLA matched bone marrow transplant. *J Clin Pathol.* 2002;55(10):784-6.
74. Jabado N, Casanova JL, Haddad E, Dulieu F, Fournet JC, Dupont B, et al. Invasive pulmonary infection due to *Scedosporium apiospermum* in two children with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998;27(6):1437-41.
75. Bhat SV, Paterson DL, Rinaldi MG, Veldkamp PJ. *Scedosporium prolificans* brain abscess in a patient with chronic granulomatous disease: successful combination therapy with voriconazole and terbinafine. *Scand J Infect Dis.* 2007;39(1):87-90.
76. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezado M, Anderson V, et al. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1234-40.

77. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog GS. Central nervous system infections by members of the *Pseudallescheria boydii* species complex in healthy and immunocompromised hosts: epidemiology, clinical characteristics and outcome. *Mycoses*. 2008;51(4):275-90.
78. Taj-Aldeen SJ, Rammaert B, Gamaletsou M, Sipsas NV, Zeller V, Roilides E, et al. Osteoarticular Infections Caused by Non-*Aspergillus* Filamentous Fungi in Adult and Pediatric Patients: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2078.
79. Nakadate T, Nakamura Y, Yamauchii K, Endo S. Two cases of severe pneumonia after the 2011 Great East Japan Earthquake. *West Pac Surveill Response J WPSAR*. 2012;3(4):67-70.
80. He X-H, Wu J-Y, Wu C-J, Halm-Lutterodt NV, Zhang J, Li C-S. *Scedosporium Apiospermum* Infection after Near-drowning. *Chin Med J (Engl)*. 5 2015;128(15):2119-23.
81. Nakamura Y, Suzuki N, Nakajima Y, Utsumi Y, Murata O, Nagashima H, et al. *Scedosporium aurantiacum* brain abscess after near-drowning in a survivor of a tsunami in Japan. *Respir Investig*. 2013;51(4):207-11.
82. Ortmann C, Wüllenweber J, Brinkmann B, Fracasso T. Fatal mycotic aneurysm caused by *Pseudallescheria boydii* after near drowning. *Int J Legal Med*. 2010;124(3):243-7.
83. Dworzack DL, Clark RB, Borkowski WJ, Smith DL, Dykstra M, Pugsley MP, et al. *Pseudallescheria boydii* brain abscess: association with near-drowning and efficacy of high-dose, prolonged miconazole therapy in patients with multiple abscesses. *Medicine (Baltimore)*. 1989;68(4):218-24.
84. Signore SC, Dohm CP, Schütze G, Bähr M, Kermer P. *Scedosporium apiospermum* brain abscesses in a patient after near-drowning - a case report with 10-year follow-up and a review of the literature. *Med Mycol Case Rep*. 2017;17:17-9.
85. Chen T-C, Ho M-W, Chien W-C, Lin H-H. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a near-drowning patient. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2016;115(3):213-4.
86. Nakamura Y, Utsumi Y, Suzuki N, Nakajima Y, Murata O, Sasaki N, et al. Multiple *Scedosporium apiospermum* abscesses in a woman survivor of a tsunami in northeastern Japan: a case report. *J Med Case Reports*. 2011;5:526.
87. Leechawengwongs M, Milindankura S, Liengudom A, Chanakul K, Viranuvatti K, Clongsusuek P. Multiple *Scedosporium apiospermum* brain abscesses after near-drowning successfully treated with surgery and long-term voriconazole: a case report. *Mycoses*. 2007;50(6):512-6.
88. Buzina W, Feierl G, Haas D, Reinthaler FF, Holl A, Kleinert R, et al. Lethal brain abscess due to the fungus *Scedosporium apiospermum* (teleomorph *Pseudallescheria boydii*) after a near-drowning incident: case report and review of the literature. *Med Mycol*. 2006;44(5):473-7.

89. Chakraborty A, Workman MR, Bullock PR. *Scedosporium apiospermum* brain abscess treated with surgery and voriconazole. Case report. J Neurosurg. 2005;103(1 Suppl):83-7.
90. Kowacs PA, Soares Silvado CE, Monteiro de Almeida S, Ramos M, Abrão K, Madaloso LE, et al. Infection of the CNS by *Scedosporium apiospermum* after near drowning. Report of a fatal case and analysis of its confounding factors. J Clin Pathol. 2004;57(2):205-7.
91. Gari M, Fruit J, Rousseaux P, Garnier JM, Trichet C, Baudrillart JC, et al. *Scedosporium (Monosporium) apiospermum*: multiple brain abscesses. Sabouraudia. 1985;23(5):371-6.
92. Rüchel R, Wilichowski E. Cerebral *Pseudallescheria* mycosis after near-drowning. Mycoses. 1995;38(11-12):473-5.
93. Wang X-Y, Yu S-L, Chen S, Zhang W-H. CNS infection caused by *Pseudallescheria boydii* in a near-drowning traveller from a traffic accident. J Travel Med. 2016;23(2):tav018.
94. León M, Alave J, Chaparro E, Bustamante B, Seas C. A 13-year-old boy with ataxia 4 weeks after a near-drowning accident. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010;51(3):326-7, 363-4.
95. Mursch K, Trnovec S, Ratz H, Hammer D, Horré R, Klinghammer A, et al. Successful treatment of multiple *Pseudallescheria boydii* brain abscesses and ventriculitis/ependymitis in a 2-year-old child after a near-drowning episode. Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg. 2006;22(2):189-92.
96. Durieu I, Parent M, Ajana F, Gosset P, Smadja D, Leclerc X, et al. *Monosporium apiospermum* meningoencephalitis: a clinico-pathological case. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(8):731-3.
97. Kershaw P, Freeman R, Templeton D, DeGirolami PC, DeGirolami U, Tarsy D, et al. *Pseudallescheria boydii* infection of the central nervous system. Arch Neurol. 1990;47(4):468-72.
98. Panichpisal K, Nugent K, Sarria JC. Central nervous system *Pseudallescheriasis* after near-drowning. Clin Neurol Neurosurg. 2006;108(4):348-52.
99. Gopinath M, Cherian A, Baheti NN, Das A, Antony M, Sarada C. An elusive diagnosis: *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. Ann Indian Acad Neurol. 2010;13(3):213-5.
100. Messori A, Lanza C, De Nicola M, Menichelli F, Capriotti T, Morabito L, et al. Mycotic aneurysms as lethal complication of brain *Pseudallescheriasis* in a near-drowned child: a CT demonstration. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23(10):1697-9.
101. Shimizu J, Yoshimoto M, Takebayashi T, Ida K, Tanimoto K, Yamashita T. Atypical fungal vertebral osteomyelitis in a tsunami survivor of the Great East Japan Earthquake. Spine. 2014;39(12):E739-742.

102. Mesfin FB, Tobin E, Adamo MA, Dirisio D. Fungal vertebral osteomyelitis due to *Scedosporium apiospermum* after near-drowning. *J Neurosurg Spine*. 2008;9(1):58-61.
103. Schwarz C, Brandt C, Antweiler E, Krannich A, Staab D, Schmitt-Grohé S, et al. Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium* /*Lomentospora* species in cystic fibrosis: Epidemiology and new association factors. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171485.
104. Coron N, Pihet M, Fréalle E, Lemeille Y, Pinel C, Pelloux H, et al. Toward the Standardization of Mycological Examination of Sputum Samples in Cystic Fibrosis: Results from a French Multicenter Prospective Study. *Mycopathologia*. 2017;
105. del Palacio A, Garau M, Amor E, Martinez-Alonso I, Calvo T, Carrillo-Muñoz A, et al. Case reports. Transient colonization with *Scedosporium prolificans*. Report of four cases in Madrid. *Mycoses*. 2001;44(7-8):321-5.
106. Guignard S, Hubert D, Dupont B, Anract P, Alioua D, Guerini H, et al. Multifocal *Scedosporium apiospermum* spondylitis in a cystic fibrosis patient. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008;7(1):89-91.
107. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis--a review. *Med Mycol*. 2009;47(4):387-97.
108. Parize P, Billaud S, Bienvenu AL, Bourdy S, le Pogam MA, Reix P, et al. Impact of *Scedosporium apiospermum* complex seroprevalence in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2014;13(6):667-73.
109. Johnson LS, Shields RK, Clancy CJ. Epidemiology, clinical manifestations, and outcomes of *Scedosporium* infections among solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2014;16(4):578-87.
110. Miraldi F, Anile M, Ruberto F, Tritapepe L, Puglese F, Quattrucci S, et al. *Scedosporium apiospermum* atrial mycetomas after lung transplantation for cystic fibrosis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2012;14(2):188-91.
111. Morio F, Horeau-Langlard D, Gay-Andrieu F, Talarmin J-P, Haloun A, Treilhaud M, et al. Disseminated *Scedosporium/Pseudallescheria* infection after double-lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1978-82.
112. Thomson S, Alibhai K, Winkelaar G, Lien D, Halloran K, Kapasi A, et al. Case report of vertebral osteomyelitis and mycotic abdominal aortic aneurysm caused by *Scedosporium apiospermum* in a lung transplant patient with cystic fibrosis. *Transplant Proc*. 2015;47(1):204-9.
113. Luijk B, Ekkelenkamp MB, De Jong PA, Kwakkel-van Erp JM, Grutters JC, van Kessel DA, et al. Effective Prolonged Therapy with Voriconazole in a Lung Transplant Recipient with Spondylodiscitis Induced by *Scedosporium apiospermum*. *Case Rep Infect Dis*. 2011;2011:460313.
114. Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, Denis O, Estenne M, Nolard N, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung

- transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2006;25(5):603-7.
115. Vagefi MR, Kim ET, Alvarado RG, Duncan JL, Howes EL, Crawford JB. Bilateral endogenous *Scedosporium prolificans* endophthalmitis after lung transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(2):370-3.
  116. Denton EJ, Smibert O, Gooi J, Morrissey CO, Snell G, McGiffin D, et al. Invasive *Scedosporium* sternal osteomyelitis following lung transplant: Cured. *Med Mycol Case Rep*. 2016;12:14-6.
  117. Koga T, Kitajima T, Tanaka R, Hirokawa M, Ichiki M, Rikimaru T, et al. Chronic pulmonary scedosporiosis simulating aspergillosis. *Respirol Carlton Vic*. 2005;10(5):682-4.
  118. Pulmonary mycetoma due to *Allescheria boydii*. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5934362>
  119. Abgrall S, Pizzocolo C, Bouges-Michel C, Martinod E, Martin A, Brauner M, et al. *Scedosporium apiospermum* lung infection with fatal subsequent postoperative outcome in an immunocompetent host. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007;45(4):524-5.
  120. Reddy PC, Christianson CS, Gorelick DF, Larsh HW. Pulmonary monosporosis: an uncommon pulmonary mycotic infection. *Thorax*. 1969;24(6):722-8.
  121. Rippon JW, Carmichael JW. Petriellidiosis (allescheriosis): four unusual cases and review of literature. *Mycopathologia*. 1976;58(2):117-24.
  122. Sawada M, Isogai S, Miyake S, Kubota T, Yoshizawa Y. Pulmonary pseudallescherioma associated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1998;37(12):1046-9.
  123. Severo LC, Porto N da S, Londero AT. Pulmonary scedosporiosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1998;40(4):241-3.
  124. Agatha D, Krishnan KU, Dillirani V, Selvi R. Invasive lung infection by *Scedosporium apiospermum* in an immunocompetent individual. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014;57(4):635-7.
  125. Arora NP, Reyes-Sacin C, Sadaps S, Revankar SG. Pulmonary fungus ball in a patient with sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2014;348(1):87.
  126. Chaudhary BA, McAlexander D, el Gammal T, Speir WA. Multiple mycetomas due to *Pseudallescheria boydii*. *South Med J*. 1987;80(5):653-4.
  127. Kravitz JN, Steed LL, Judson MA. Intracavitary voriconazole for the treatment of hemoptysis complicating *Pseudallescheria angusta* pulmonary mycetomas in fibrocystic sarcoidosis. *Med Mycol*. 2011;49(2):198-201.
  128. Pluss JL, Opal SM. An additional case of pulmonary *Pseudallescheria boydii* improved with ketoconazole therapy. *Chest*. 1985;87(6):843.

129. Deloach ED, DiBenedetto RJ, Hitch WS, Russell P. Pulmonary infection with *Petriellidium boydii*. South Med J. 1979;72(4):479-81.
130. Lam S-M, Lau AC-W, Ma M-W, Yam LY-C. *Pseudallescheria boydii* or *Aspergillus fumigatus* in a lady with an unresolving lung infiltrate, and a literature review. Respirol Carlton Vic. 2008;13(3):478-80.
131. Sayah DM, Schwartz BS, Kukreja J, Singer JP, Golden JA, Leard LE. *Scedosporium prolificans* pericarditis and mycotic aortic aneurysm in a lung transplant recipient receiving voriconazole prophylaxis. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. 2013;15(2):E70-74.
132. Sheu R, Bricker AO, Sahi H, Mohammed T-LH. *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium* species) in 3 lung transplant recipients: computed tomography findings and literature review. J Comput Assist Tomogr. 2009;33(2):247-52.
133. Muñoz P, Marín M, Tornero P, Martín Rabadán P, Rodríguez-Creixéms M, Bouza E. Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2000;31(6):1499-501.
134. Horr  R, Jovani  B, Marklein G, Schumacher G, Friedrichs N, Neuhaus T, et al. Fatal pulmonary scedosporiosis. Mycoses. 2003;46(9-10):418-21.
135. Yano S, Shishido S, Toritani T, Yoshida K, Nakano H. Intrabronchial *Pseudallescheriasis* in an immunocompetent woman. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1997;24(4):735-6.
136. Reddy PC, Christianson CS, Gorelick DF, Larsh HW. Pulmonary monosporosis: an uncommon pulmonary mycotic infection. Thorax. 1969;24(6):722-8.
137. Rahman FU, Irfan M, Fasih N, Jabeen K, Sharif H. Pulmonary scedosporiosis mimicking aspergilloma in an immunocompetent host: a case report and review of the literature. Infection. 2016;44(1):127-32.
138. Adelson HT, Malcolm JA. Endocavitary treatment of pulmonary mycetomas. Am Rev Respir Dis. 1968;98(1):87-92.
139. Al Refa  M, Duhamel C, Le Rochais JP, Icard P. Lung scedosporiosis: a differential diagnosis of aspergillosis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2002;21(5):938-9.
140. Ariewitsch AM, Stepaniszewa SG, Tiufilina OW. [A case of lung mycetoma caused by *Monosporium apiospermum*]. Mycopathol Mycol Appl. 1969;37(2):171-8.
141. Carles P, Recco P, Fournial F, Fournial G, Familiades J, Seguela JP. [Pulmonary allescheriosis (author's transl)]. Poumon Coeur. 1979;35(2):101-4.
142. Fernando SSE, Jones P, Vaz R. Fine needle aspiration of a pulmonary mycetoma. A case report and review of the literature. Pathology (Phila). 2005;37(4):322-4.

143. Garcí J, Perkins A, Garau M, Gené J, Molina L, del Palacio A. [Successful treatment with voriconazol of a *Pseudallescheria boydii* fungus ball in a HIV positive patient and previous tuberculosis]. Rev Iberoam Micol. 2003;20(2):64-7.
144. Hainer JW, Ostrow JH, Mackenzie DW. Pulmonary monosporosis: report of a case with precipitating antibody. Chest. 1974;66(5):601-3.
145. Hoshino S, Tachibana I, Kijima T, Yoshida M, Kumagai T, Osaki T, et al. A 60-year-old woman with cough, fever, and upper-lobe cavitory consolidation. Chest. 2007;132(2):708-10.
146. Kathuria SK, Rippon J. Non-*Aspergillus* aspergilloma. Am J Clin Pathol. 1982;78(6):870-3.
147. Pulmonary mycetoma due to *Allescheria boydii*. - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5934362>
148. Severo LC, Oliveira F de M, Irion K. Respiratory tract intracavitary colonization due to *Scedosporium apiospermum*: report of four cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2004;46(1):43-6.
149. Stanley MW, Deike M, Knoedler J, Iber C. Pulmonary mycetomas in immunocompetent patients: diagnosis by fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol. 1992;8(6):577-9.
150. McCarthy DS, Longbottom JL, Riddell RW, Batten JC. Pulmonary mycetoma due to *Allescheria boydii*. Am Rev Respir Dis. 1969;100(2):213-6.
151. Hung CC, Chang SC, Yang PC, Hsieh WC. Invasive pulmonary *Pseudallescheriasis* with direct invasion of the thoracic spine in an immunocompetent patient. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 1994;13(9):749-51.
152. Lake FR, Tribe AE, McAleer R, Froudust J, Thompson PJ. Mixed allergic bronchopulmonary fungal disease due to *Pseudallescheria boydii* and *Aspergillus*. Thorax. 1990;45(6):489-91.
153. Miller MA, Greenberger PA, Amerian R, Toogood JH, Noskin GA, Roberts M, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis caused by *Pseudallescheria boydii*. Am Rev Respir Dis. 1993;148(3):810-2.
154. Dufour X, Kauffmann-Lacroix C, Ferrie J-C, Goujon J-M, Rodier M-H, Karkas A, et al. Paranasal sinus fungus ball and surgery: a review of 175 cases. Rhinology. 2005;43(1):34-9.
155. Erskine SE, Schelenz S, Philpott CM. Unilateral cacosmia: a presentation of maxillary fungal infestation. BMJ Case Rep. 2013;2013.
156. Guez S, Calas V, Couprie B, Stoll D, Cabanieu G. [Apropos of 2 cases of *Scedosporium apiospermum* nasosinusal infection]. Rev Med Interne. 1992;13(2):145-8.
157. Watters GW, Milford CA. Isolated sphenoid sinusitis due to *Pseudallescheria boydii*. J Laryngol Otol. 1993;107(4):344-6.

158. Ogawa Y, Sato M, Tashiro M, Miyazaki M, Nagata K, Takahashi N, et al. Rapid development of a mycotic aneurysm of the intracranial artery secondary to *Scedosporium apiospermum* sinusitis. *Med Mycol Case Rep.* 2016;14:30-2.
159. Watson JC, Myseros JS, Bullock MR. True fungal mycotic aneurysm of the basilar artery: a clinical and surgical dilemma. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 1999;9(1):50-3.
160. Bates DD, Mims JW. Invasive fungal sinusitis caused by *Pseudallescheria boydii*: case report and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2006;85(11):729-37.
161. Thiagalingam S, Fernando GT, Tan K, O'Donnell BA, Weeks K, Branley M. Orbital apex syndrome secondary to *Pseudallescheria boydii* fungal sinusitis in an immunocompetent patient. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32(5):545-7.
162. Shaw CL, McCleave M, Wormald PJ. Unusual presentations of isolated sphenoid fungal sinusitis. *J Laryngol Otol.* 2000;114(5):385-8.
163. Annam V, Athaniker VS, Yelikar BR. Isolated frontal sinusitis due to *Pseudallescheria boydii*. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51(3):435-6.
164. Machado CM, Martins MA, Heins-Vaccari EM, Lacaz C da S, Macedo MC, Castelli JB, et al. *Scedosporium apiospermum* sinusitis after bone marrow transplantation: report of a case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998;40(5):321-3.
165. Hartmann C, Müller C, Weißbrodt H, Suerbaum S, Tintelnot K, Stolle S, et al. Successful prevention of scedosporiosis after lung transplantation in a cystic fibrosis patient by combined local and systemic triazole therapy. *Med Mycol Case Rep.* 2013;2:116-8.
166. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *The Laryngoscope.* 2009;119(9):1809-18.
167. Mellingshoff IK, Winston DJ, Mukwaya G, Schiller GJ. Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002;34(12):1648-50.
168. Madrigal V, Alonso J, Bureo E, Figols FJ, Salesa R. Fatal meningoencephalitis caused by *Scedosporium inflatum* (*Scedosporium prolificans*) in a child with lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 1995;14(7):601-3.
169. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1994;19(3):402-8.
170. Sharma A, Singh D. *Scedosporium apiospermum* causing brain abscess in a renal allograft recipient. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab.* 2015;26(6):1253-6.

171. Rathi M, Gundlapalli S, Ramachandran R, Mohindra S, Kaur H, Kumar V, et al. A rare case of Cytomegalovirus, *Scedosporium apiospermum* and Mycobacterium tuberculosis in a renal transplant recipient. *BMC Infect Dis*. 2014;14:259.
172. Satirapoj B, Ruangkanchanasetr P, Treewatchareekorn S, Supasyndh O, Luesutthiviboon L, Supaporn T. *Pseudallescheria boydii* brain abscess in a renal transplant recipient: first case report in Southeast Asia. *Transplant Proc*. 2008;40(7):2425-7.
173. Nesky MA, McDougal EC, Peacock Jr JE. *Pseudallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and literature review of central nervous system *Pseudallescheriasis*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000;31(3):673-7.
174. Lin D, Kamili Q, Qurat-Ul-Ain K, Lai S, Musher DM, Hamill R. Cerebral *Scedosporium apiospermum* infection presenting with intestinal manifestations. *Infection*. 2013;41(3):723-6.
175. Slone HW, Kontzialis M, Kiani B, Triola C, Oettel DJ, Bourekas EC. MRI with Magnetic Resonance Spectroscopy of multiple brain abscesses secondary to *Scedosporium apiospermum* in two immunocompromised patients. *Clin Imaging*. 2013;37(2):361-6.
176. Horr e R, Marklein G. Isolation and clinical significance of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species. *Med Mycol*. 2009;47(4):415-21.
177. Caggiano G, Cantisani P, Rolli M, Gianfreda CD, Pizzolante M, Montagna MT. The importance of a proper aetiological diagnosis in the management of patients with invasive mycoses: a case report of a brain abscess by *Scedosporium apiospermum*. *Mycopathologia*. 2011;172(4):317-22.
178. Nguyen BD. *Pseudallescheriasis* of the lung and central nervous system: multimodality imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(1):257-8.
179. Ong A, Blyth CC, Bency R, Vicaretti M, Harun A, Meyer W, et al. Fatal mycotic aneurysms due to *Scedosporium* and *Pseudallescheria* infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):2067-71.
180. Sai Kiran NA, Kasliwal MK, Suri A, Sharma BS, Suri V, Mridha AR, et al. Eumycetoma presenting as a cerebellopontine angle mass lesion. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(6):516-9.
181. Schwartz DA, Amenta PS, Finkelstein SD. Cerebral *Pseudallescheria boydii* infection: unique occurrence of fungus ball formation in the brain. *Clin Neurol Neurosurg*. 1989;91(1):79-84.
182. Daniele L, Le M, Parr AF, Brown LM. *Scedosporium prolificans* Septic Arthritis and Osteomyelitis of the Hip Joints in an Immunocompetent Patient: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Orthop*. 2017;2017:3809732.
183. Hung CC, Chang SC, Yang PC, Hsieh WC. Invasive pulmonary *Pseudallescheriasis* with direct invasion of the thoracic spine in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1994;13(9):749-51.

184. Lackner M, De Man FH, Eygendaal D, Wintermans RGF, Kluytmans JA, Klaassen CH, et al. Severe prosthetic joint infection in an immunocompetent male patient due to a therapy refractory *Pseudallescheria apiosperma*. *Mycoses*. 2011;54 Suppl 3:22-7.
185. Lainscak M, Hocevar A, Logar D, Beović B, Matos T, Tomsic M. Subcutaneous infection with *Pseudallescheria boydii* in an immunocompromised patient. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):1023-4.
186. Patterson TF, Andriole VT, Zervos MJ, Therasse D, Kauffman CA. The epidemiology of *Pseudallescheriasis* complicating transplantation: nosocomial and community-acquired infection. *Mycoses*. 1990;33(6):297-302.
187. Mays R, Gordon R, Wilson JM, LaPolla WJ, Sra KK, Madkan V, et al. Persistent erythematous plaque after minor trauma in an immunocompromised woman. *Dermatol Online J*. 15 2012;18(4):2.
188. Eldin C, Chiche L, Thomas G, Dicostanzo MP, Durand JM, Harle JR, et al. *Scedosporium apiospermum* catheter-related soft-tissue infection: a case report and review of the literature. *Med Mycol*. 2012;50(6):627-30.
189. Scott M, Wanat K, Pappas-Taffer L. Sporotrichoid eruption in a patient after lung transplantation. *Scedosporium apiospermum* fungal thrombophlebitis and sporotrichoid nodules. *JAMA Dermatol*. 2014;150(1):83-4.
190. Bonduel M, Santos P, Turienzo CF, Chantada G, Paganini H. Atypical skin lesions caused by *Curvularia* sp. and *Pseudallescheria boydii* in two patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(12):1311-3.
191. Harrison MK, Hiatt KH, Smoller BR, Cheung WL. A case of cutaneous *Scedosporium* infection in an immunocompromised patient. *J Cutan Pathol*. 2012;39(4):458-60.
192. Campagnaro EL, Woodside KJ, Early MG, Gugliuzza KK, Colomé-Grimmer MI, Lopez FA, et al. Disseminated *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*) infection in a renal transplant patient. *Transpl Infect Dis Off J J Transplant Soc*. 2002;4(4):207-11.
193. Davis WA, Isner JM, Bracey AW, Roberts WC, Garagusi VF. Disseminated *Petriellidium boydii* and pacemaker endocarditis. *Am J Med*. 1980;69(6):929-32.
194. Foo H, Ooi S-Y, Giles R, Jones P. *Scedosporium apiospermum* pacemaker endocarditis. *Int J Cardiol*. 2009;131(2):e81-82.
195. Laurini JA, Carter JE, Kahn AG. Tricuspid valve and pacemaker endocarditis due to *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*). *South Med J*. 2009;102(5):515-7.
196. Sarvat B, Sarria JC. Implantable cardioverter-defibrillator infection due to *Scedosporium apiospermum*. *J Infect*. 2007;55(4):e109-113.
197. Smita S, Sunil S, Amarjeet K, Anil B, Yatin M. Surviving a recurrent *Scedosporium prolificans* endocarditis: Mention if consent was taken. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33(4):588-90.

198. Verghese S, Padmaja P, Chellamma MT, Leelavathy S, Nayar P. Prosthetic valve endocarditis caused by *Scedosporium apiospermum*. Indian J Med Microbiol. 2005;23(4):264-6.
199. Wakabayashi Y, Okugawa S, Tatsuno K, Ikeda M, Misawa Y, Koyano S, et al. *Scedosporium prolificans* Endocarditis: Case Report and Literature Review. Intern Med Tokyo Jpn. 2016;55(1):79-82.
200. O'Bryan TA, Browne FA, Schonder JF. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) endocarditis. J Infect. 2002;44(3):189-92.
201. Sobottka I, Deneke J, Pothmann W, Heinemann A, Mack D. Fatal native valve endocarditis due to *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) following trauma. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 1999;18(5):387-9.
202. Gordon G, Axelrod JL. Case report: prosthetic valve endocarditis caused by *Pseudallescheria boydii* and *Clostridium limosum*. Mycopathologia. 1985;89(3):129-34.
203. Roberts FJ, Allen P, Maybee TK. *Petriellidium boydii* (*Allescheria boydii*) endocarditis associated with porcine valve replacement. Can Med Assoc J. 1977;117(11):1250, 1252.
204. Armin AR, Reddy VB, Orfei E. Fungal endocarditis caused by *Pseudallescheria* (*Petriellidium*) *boydii* in an intravenous drug abuser. Tex Heart Inst J. 1987;14(3):321-4.
205. Clement ME, Maziarz EK, Schroder JN, Patel CB, Perfect JR. *Scedosporium apiospermum* infection of the « Native » valve: Fungal endocarditis in an orthotopic heart transplant recipient. Med Mycol Case Rep. 2015;9:34-6.
206. Uno K, Kasahara K, Kutsuna S, Katanami Y, Yamamoto Y, Maeda K, et al. Infective endocarditis and meningitis due to *Scedosporium prolificans* in a renal transplant recipient. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother. 2014;20(2):131-3.
207. Welty FK, McLeod GX, Ezratty C, Healy RW, Karchmer AW. *Pseudallescheria boydii* endocarditis of the pulmonic valve in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1992;15(5):858-60.
208. Kelly M, Stevens R, Konecny P. *Lomentospora prolificans* endocarditis--case report and literature review. BMC Infect Dis. 2016;16:36.
209. Ochi Y, Hiramoto N, Takegawa H, Yonetani N, Doi A, Ichikawa C, et al. Infective endocarditis caused by *Scedosporium prolificans* infection in a patient with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. Int J Hematol. 2015;101(6):620-5.
210. Fernandez Guerrero ML, Askari E, Prieto E, Gadea I, Román A. Emerging infectious endocarditis due to *Scedosporium prolificans*: a model of therapeutic complexity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2011;30(11):1321-4.
211. Carreter de Granda ME, Richard C, Conde E, Iriondo A, Marco de Lucas F, Salesa R, et al. Endocarditis caused by *Scedosporium prolificans* after autologous peripheral blood

- stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2001;20(3):215-7.
212. Marco de Lucas E, Sádaba P, Lastra García-Barón P, Ruiz Delgado ML, Cuevas J, Salesa R, et al. Cerebral scedosporiosis: an emerging fungal infection in severe neutropenic patients: CT features and CT pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2006;16(2):496-502.
213. Raffanti SP, Fyfe B, Carreiro S, Sharp SE, Hyma BA, Ratzan KR. Native valve endocarditis due to *Pseudallescheria boydii* in a patient with AIDS: case report and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12(6):993-6.
214. Blasco-Lucas A, Reyes-Juárez JL, Nazarena Pizzi M, Permanyer E, Evangelista A, Galiñanes M. Aortic Arch Mycotic Aneurysm Due to *Scedosporium Apiospermum* Reconstructed With Homografts. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(6):2218-20.
215. Holmes NE, Trevillyan JM, Kidd SE, Leong TY-M. Locally extensive angio-invasive *Scedosporium prolificans* infection following resection for squamous cell lung carcinoma. *Med Mycol Case Rep.* 2013;2:98-102.
216. Khurshid A, Barnett VT, Sekosan M, Ginzburg AS, Onal E. Disseminated *Pseudallescheria boydii* infection in a nonimmunocompromised host. *Chest.* 1999;116(2):572-4.
217. Holmes NE, Trevillyan JM, Kidd SE, Leong TY-M. Locally extensive angio-invasive *Scedosporium prolificans* infection following resection for squamous cell lung carcinoma. *Med Mycol Case Rep.* 2013;2:98-102.
218. Guyotat D, Piens MA, Bouvier R, Fiere D. A case of disseminated *Scedosporium apiospermum* infection after bone marrow transplantation. *Mykosen.* 1987;30(4):151-4.
219. Ahmed J, DitDM, Sheppard T, del Busto R, Venkat KK, Parasuraman R. Recurrence of *Scedosporium apiospermum* infection following renal re-transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2004;4(10):1720-4.
220. Hofman P, Saint-Paul MC, Gari-Toussaint M, Michiels JF, Boissy C, Jambou P, et al. [Disseminated infection due to *Scedosporium apiospermum* in liver transplantation. Differential diagnosis from invasive aspergillosis]. *Ann Pathol.* 1993;13(5):332-5.
221. Riddell J, Chenoweth CE, Kauffman CA. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a previously healthy woman with HELLP syndrome. *Mycoses.* 2004;47(9-10):442-6.
222. Hirschi S, Letscher-Bru V, Pottecher J, Lannes B, Jeung MY, Degot T, et al. Disseminated *Trichosporon mycotoxinivorans*, *Aspergillus fumigatus*, and *Scedosporium apiospermum* coinfection after lung and liver transplantation in a cystic fibrosis patient. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):4168-70.
223. Lamarinis GA, Esmali B, Chamilos G, Desai A, Chemaly RF, Raad II, et al. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2008;27(5):343-7.

224. Bousley PH. Isolation of *Allescheria boydii* from pleural fluid. J Clin Microbiol. 1977;5(2):244.
225. Rippon JW, Carmichael JW. Petriellidiosis (allescheriosis): four unusual cases and review of literature. Mycopathologia. 1976;58(2):117-24.
226. Lechiche C, Corne P, Bernard F, Reynes J, Jonquet O. [Multiple abscesses]. Rev Med Interne. 2008;29(4):321-2.
227. Khurshid A, Barnett VT, Sekosan M, Ginzburg AS, Onal E. Disseminated *Pseudallescheria boydii* infection in a nonimmunocompromised host. Chest. 1999;116(2):572-4.
228. Cimon B, Carrère J, Vinatier JF, Chazalotte JP, Chabasse D, Bouchara JP. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2000;19(1):53-6.
229. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). Infection. 2013;41(3):645-53.
230. Gilgado F, Cano J, Gené J, Sutton DA, Guarro J. Molecular and phenotypic data supporting distinct species statuses for *Scedosporium apiospermum* and *Pseudallescheria boydii* and the proposed new species *Scedosporium dehoogii*. J Clin Microbiol. 2008;46(2):766-71.
231. Bernhard M, Zautner AE, Steinmann J, Weig M, Groß U, Bader O. Towards proteomic species barcoding of fungi - An example using *Scedosporium/Pseudallescheria* complex isolates. Fungal Biol. 2016;120(2):162-5.
232. Salehi E, Hedayati MT, Zoll J, Rafati H, Ghasemi M, Doroudinia A, et al. Discrimination of Aspergillosis, Mucormycosis, Fusariosis, and Scedosporiosis in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Specimens by Use of Multiple Real-Time Quantitative PCR Assays. J Clin Microbiol. 2016;54(11):2798-803.
233. Hayden RT, Isotalo PA, Parrett T, Wolk DM, Qian X, Roberts GD, et al. In situ hybridization for the differentiation of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Pseudallescheria* species in tissue section. Diagn Mol Pathol Am J Surg Pathol Part B. 2003;12(1):21-6.
234. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2014;20 Suppl 3:27-46.
235. Mina S, Marot-Leblond A, Cimon B, Fleury MJJ, Larcher G, Bouchara J-P, et al. Purification and characterization of a mycelial catalase from *Scedosporium boydii*, a useful tool for specific antibody detection in patients with cystic fibrosis. Clin Vaccine Immunol CVI. 2015;22(1):37-45.
236. Godet C, Laurent F, Béraud G, Toper C, Camara B, Philippe B, et al. Phenotyping chronic pulmonary aspergillosis by cluster analysis. Eur Respir J. 2015;46(5):1509-12.

237. Levesque E, Rizk F, Noorah Z, Aït-Ammar N, Cordonnier-Jourdin C, El Anbassi S, et al. Detection of (1,3)- $\beta$ -d-Glucan for the Diagnosis of Invasive Fungal Infection in Liver Transplant Recipients. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
238. Cuenca-Estrella M, Ruiz-Díez B, Martínez-Suárez JV, Monzón A, Rodríguez-Tudela JL. Comparative in-vitro activity of voriconazole (UK-109,496) and six other antifungal agents against clinical isolates of *Scedosporium prolificans* and *Scedosporium apiospermum*. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(1):149-51.
239. Meletiadis J, Meis JFGM, Mouton JW, Rodriguez-Tudela JL, Donnelly JP, Verweij PE, et al. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(1):62-8.
240. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, Najafzadeh MJ, Curfs-Breuker I, Klaassen CH, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2635-42.
241. Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of *zygomycete*, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(4):1396-400.
242. Thompson GR, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. *Mycopathologia.* 2010;170(5):291-313.
243. González GM. In vitro activities of isavuconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi. *Med Mycol.* 2009;47(1):71-6.
244. Heyn K, Tredup A, Salvenmoser S, Müller F-MC. Effect of voriconazole combined with micafungin against *Candida*, *Aspergillus*, and *Scedosporium* spp. and *Fusarium solani*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(12):5157-9.
245. Lackner M, Fernández-Silva F, Guarro J, Lass-Flörl C. Assessing micafungin/triazole combinations for the treatment of invasive scedosporiosis due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium boydii*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(11):3027-32.
246. Biswas C, Sorrell TC, Djordjevic JT, Zuo X, Jolliffe KA, Chen SC-A. In vitro activity of miltefosine as a single agent and in combination with voriconazole or posaconazole against uncommon filamentous fungal pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2842-6.
247. Imbert S, Palous M, Meyer I, Dannaoui E, Mazier D, Datry A, et al. In vitro combination of voriconazole and miltefosine against clinically relevant molds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(11):6996-8.
248. Compain F, Botterel F, Sitterlé E, Paugam A, Bougnoux M-E, Dannaoui E. In vitro activity of miltefosine in combination with voriconazole or amphotericin B against clinical isolates of *Scedosporium* spp. *J Med Microbiol.* 2015;64(Pt 3):309-11.
249. Yustes C, Guarro J. In vitro synergistic interaction between amphotericin B and micafungin against *Scedosporium* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3498-500.

250. Martin-Vicente A, Guarro J, González GM, Lass-Flörl C, Lackner M, Capilla J. Voriconazole MICs are predictive for the outcome of experimental disseminated scedosporiosis. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):1118-22.
251. Kesson AM, Bellemore MC, O'Mara TJ, Ellis DH, Sorrell TC. *Scedosporium prolificans* osteomyelitis in an immunocompetent child treated with a novel agent, hexadecylphosphocholine (miltefosine), in combination with terbinafine and voriconazole: a case report. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009;48(9):1257-61.
252. Trubiano JA, Paratz E, Wolf M, Teh BW, Todaro M, Thursky KA, et al. Disseminated *Scedosporium prolificans* infection in an « extensive metaboliser »: navigating the minefield of drug interactions and pharmacogenomics. *Mycoses.* 2014;57(9):572-6.
253. Rogasi PG, Zanazzi M, Nocentini J, Fantoni E, Trotta M, Faggi E, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in renal transplant recipient: long-term successful treatment with voriconazole: a case report. *Transplant Proc.* 2007;39(6):2033-5.
254. Martino R, Lopez R, Sureda A, Brunet S, Domingo-Albós A. Risk of reactivation of a recent invasive fungal infection in patients with hematological malignancies undergoing further intensive chemo-radiotherapy. A single-center experience and review of the literature. *Haematologica.* 1997;82(3):297-304.
255. Abzug MJ, Walsh TJ. Interferon-gamma and colony-stimulating factors as adjuvant therapy for refractory fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):769-73.
256. Illerhaus G, Wirth K, Dwenger A, Waller CF, Garbe A, Brass V, et al. Treatment and prophylaxis of severe infections in neutropenic patients by granulocyte transfusions. *Ann Hematol.* 2002;81(5):273-81.



UNIVERSITÉ  
BORDEAUX  
S E G A L E N

## Serment d'Hippocrate



Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Title: “S.O.S.”: The Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017)

### Abstract

Invasive scedosporiosis (IS) are deadly fungal infections due to *Lomentospora prolificans* and *Scedosporium spp.* Characteristics of these infections are only partially known as well as repartition of causative species. Therefore we analysed in the S.O.S. the characteristics of 91 IS episodes in France between 2005 and 2017.

IS occurred mostly in men (74%) aged over 50 years. Main risk factors were malignancies (36%), trauma or inoculation (22%), solid organ transplantation (SOT, 17%), systemic inflammatory diseases (9%), miscellaneous risk factors (11%), no risk factor (4%). The main isolated localizations were musculoskeletal or cutaneous (30%) and pleuropulmonary (20%). Dissemination occurred in 33% of IS, mainly in patients with malignancies or SOT. Isolated central nervous system (CNS) infection was uncommon but CNS involvement was reported in 40% of disseminated IS. Cardiovascular infection accounted for 33% of disseminated IS.

Three main species were described (*L. prolificans*: 15%, *S. apiospermum*: 52%, *S. boydii*: 18%). Others *Scedosporium* species were uncommon (*P. ellipsoidea*: 5%, *S. dehoogii*: 4%, *S. minutisporum* and *S. aurantiacum*: 2% each, *P. angusta*: 1%). Clinical presentation varied according to fungal species. Antifungal course was prescribed in 94% of IS (voriconazole in 84%) and 49% of patients underwent curative surgery. Three-month mortality was 25%, higher in case of dissemination or infection with *L. prolificans*.

S.O.S. highlights the diversity of clinical presentations in IS, with high frequency of underlying immunosuppression and dissemination. Many musculoskeletal or cutaneous IS are reported due to high frequency of trauma. High frequency of pulmonary or CNS (as described in the literature) but also of cardiovascular IS is found. This is the first study analysing detailed causative species repartition in IS, with variations depending of risk factors. *S. aurantiacum* accounted for very few cases contrasting with Australian studies. Little-known species were uncommon but not exceptional. Mortality is lower nowadays, with however bad prognosis in case of dissemination or infection with *L. prolificans*.

## **Titre: “S.O.S.”: The Nationwide French Scedosporiosis Observational Study (2005-2017)**

### **Résumé**

Les scédosporioses invasives (IS) sont des infections dues à *Lomentospora prolificans* et *Scedosporium* spp. Leurs caractéristiques sont peu connues de même que la répartition des espèces fongiques. Nous avons analysé les caractéristiques de 91 épisodes d’IS survenus entre 2005 et 2017 en France. L’infection survenait principalement chez des hommes (74%) de plus de 50ans. Les facteurs de risque (FDR) retrouvés étaient: pathologie maligne (36%), traumatisme ou inoculation (22%), transplantation d’organe solide (SOT: 17%), maladie inflammatoire systémique (9%), divers (11%), pas de FDR (4%). Les principales localisations étaient musculosquelettiques ou cutanées (30%) ou pleuropulmonaires (20%). Une dissémination survenait dans 33% des cas, surtout en cas de pathologie maligne ou SOT. L’atteinte du système nerveux central (CNS) était rare isolément mais rapportée dans 40% des IS disséminées. Une atteinte cardiovasculaire était présente dans 33% des IS disséminées. Trois espèces principales étaient décrites (*L. prolificans*: 15%, *S. apiospermum*: 52%, *S. boydii*: 18%). Les autres espèces étaient *P. ellipsoidea* (5%), *S. dehoogii* (4%), *S. minutisporum* et *S. aurantiacum* (2% chacun), *P. angusta* (1%). La présentation clinique variait selon l’espèce en cause. Un traitement antifongique était prescrit dans 94% des cas (voriconazole pour 84%) et une chirurgie d’exérèse était réalisée pour 49% des patients. La mortalité à 3 mois était de 25%, plus élevée en cas de dissémination ou d’infection à *L. prolificans*. S.O.S. illustre la diversité de présentations cliniques des IS avec une forte proportion d’immunodépression et de dissémination. La fréquence des traumatismes explique la proportion d’infections musculosquelettiques et cutanées. Le taux élevé d’infections pulmonaires ou cérébrales est décrit dans la littérature, à la différence des atteintes cardiovasculaires. Cette étude est la 1<sup>ère</sup> qui étudie avec des données de génotypage la répartition des différentes espèces de *Scedosporium* au sein des IS, montrant des différences selon les FDR. *S. aurantiacum* était peu retrouvé contrairement aux études Australiennes. Les autres espèces peu connues étaient non exceptionnelles. La mortalité est plus faible de nos jours mais reste élevée en cas de dissémination ou d’infection à *L. prolificans*.

**MOTS-CLES** : scédosporiose, Scedosporium, Lomentospora, Infection fongique invasive

---

DISCIPLINE: Médecine interne et maladies infectieuses

---

UFR de Médecine – Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex