

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

www.EPU95-montmorency.org

LES MYCOSES OU INFECTIONS FONGIQUES

D'après un exposé du Dr Blandine DENIS

Maladies infectieuses - Service du Pr Lortholary - Hôpital Necker

Séance du 4 novembre 2010

1. GENERALITES SUR LES INFECTIONS FONGIQUES

1.1. DEFINITIONS

Les mycoses, ou infections fongiques, sont des maladies provoquées par des champignons microscopiques.

Les levures : ce sont des micro-organismes arrondis unicellulaires se reproduisant par bourgeonnement : *Candida*, *Cryptococcus*

Les filamenteux : ce sont des structures tubulaires ramifiées (hyphe) : *Aspergillus*

Les dimorphiques : c'est, pour un même champignon, de pouvoir exister sous l'une ou l'autre des deux formes : *Histoplasma*

- Levure dans les tissus infectés
- Filament dans le milieu extérieur

A noter que traditionnellement, les infections causées par les actinomycètes aérobies (*Nocardia*, *Actinomyces*, *Streptomyces*, ...), qui sont des bactéries, sont traitées en mycologie médicale mais ne seront pas abordés ce soir.

1.2. LES DIFFERENTS CHAMPIGNONS FILAMENTEUX

- Selon le septum
 - Filaments septés : des cloisons (septa) individualisent les articles (ex *Aspergillus*)
 - Filaments non septés (ex *Zygomycètes*)
- Selon la couleur de la paroi en raison de la mélanine
 - Filament non spontanément coloré = hyalin (hyalohyphomycètes) (ex *Aspergillus*)
 - Filament spontanément coloré (mélanine = brun/noir) (phaeohyphomycètes) (ex *Alternaria*)

Levures	Filamenteux	Dimorphiques
<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Histoplasma</i>
<i>Cryptococcus</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Coccidioides</i>
<i>Malassezia</i>	<i>Zygomycetes</i>	<i>Penicillium</i>
<i>Trichosporon</i>	<i>Scedosporium</i>	<i>Blastomyces</i>
		<i>Paracoccidioides</i>
		<i>Sporothrix</i>

1.3. LES DIFFERENTES PATHOLOGIES

- Voyageurs : *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*, *Penicillium marneffeii*, *paracoccidioides brasiliensis*
- Maladie chronique respiratoire : *Aspergillus*
- Patient hospitalisé en USI : *Candida*
- Patient immunodéprimé non VIH : *Aspergillus fumigatus* (flavus), *Candida* (si neutropénie)
- Patient VIH : *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*

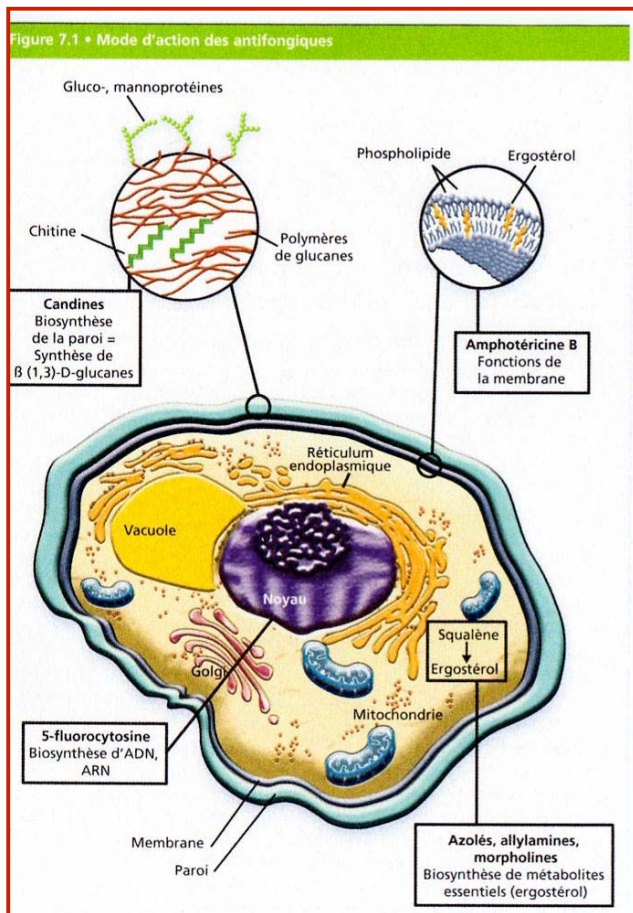
1.4. LES ANTIFONGIQUES SYSTEMIQUES

1.4.1. LES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES

LES POLYENES

Ce ont produits par des actinomycètes du genre *Streptomyces*. Ils possèdent une grande affinité pour l'ergostérol, principal constituant de la membrane fongique, et forment des complexes insolubles responsables d'une altération de la perméabilité cellulaire. In vivo, ils ne possèdent qu'une action fongistatique. Deux

molécules sont commercialisées : la nystatine (Mycostatine™) : oral, topique, IV et l'amphotéricine B (Fungizone™) + formes lipidiques (IV) : Abelcet™, AmBisome™



LES PYRIMIDIQUES

La pyrimidine fluorée synthétique, la 5-fluorocytosine (ou flucytosine - Ancotil™) pénètre dans la cellule fongique grâce à une cytosine-perméase. Son mode d'action repose sur l'inhibition de la synthèse protéique par incorporation à l'ARN, et inhibition de la synthèse d'ADN.

Fongistatique in vivo, elle est principalement active sur les levures et les agents de chromomycoses. Il est actif par voie orale et IV

LES AZOLES

Les azolés sont des molécules synthétiques comprennent les imidazolés et les triazolés. Leur mode d'action est commun, et repose notamment sur l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol (inhibition de C14 déméthylase cytochrome P450 dépendante) et la modification de la perméabilité membranaire (oral & IV).

- Le kétoconazole (Nizoral™), et le

fluconazole (Triflucan™)

- L'itraconazole (Sporanox™), le voriconazole (Vfend™) et le posaconazole (Noxafil™), oral seulement.

LES ECHINOCANDINES

Elles inhibent la synthèse du 1,3 β glycane de la paroi fongique, aboutissant à une instabilité osmotique et la mort cellulaire. Ils ont une activité fongicide et sont tous actifs par voie IV : la caspofungine (Cancidas™), la micafungine (Mycamine™) et l'anidulafungine (Eraxis™)

LES AUTRES FAMILLES

Les **morpholines** dont le seul dérivé de cette famille utilisé en clinique est l'**amorolfine**. Elle agit en bloquant aussi la synthèse de l'ergostérol (inhibition de la Δ14 réductase et de la Δ7-Δ8 isomérase)

Son spectre s'étend sur les dermatophytes, les levures, certaines moisissures (à l'exception d'*Aspergillus*).

Les **allylamines** comprennent essentiellement de la **terbinafine** qui agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol (inhibition de la squalène époxydase).

1.4.2. LE SPECTRE ANTIFONGIQUE

Il est présenté dans le tableau ci-dessous

Spectre	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+
Cryptocoque	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp	+	-	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i> spp	+	-	-	+/-	+/-	-

1.4.3. LEURS PROPRIETES

	Sporanox™	Triflucan™	Vfend™	Candidas™
Administration	IV/PO	IV/PO	IV/PO	IV
Biodisponibilité (%)	55 (variable ++)	95	90	<5
Dose de charge	IV:200mg/12 h PO :400-600mg/j	800MG (12mg/kg)	Iv : 6mg/kg/12h Po : 400mg/12h	70 MG
Dose d'entretien	Iv :200mg/j Po : 400mg/j	400mg/j (6mg/j)	Iv : 4mg/kg/12h Po : 200mg/12 h	50mg/j <80kg 70 MG/j >80 kg
Cl creat : 10-50ml/min	NON	400mg/48h	Voie orale (++)	NON
Cl creat <10 ml min	200mg/48 H	400mg/72h	Voie orale (++)	NON
IH modérée	NON	NON	2mg/kg/12h	35 mg
ES fréquents	Troubles digestifs, IC congestive	Cholestase, cytolyse hépatique	Troubles visuels, toxicité de l'excipient rénal	Rares et bénins

2. LES CANDIDOSES

2.1. LES CANDIDA

Ce sont des levures non capsulées, non pigmentées (3-6 µm) et c'est le **principal champignon impliqué** en pathologie humaine. Il en existe 163 espèces dont seulement 5 sont impliquées en pathologie humaine régulièrement.

2.2. LEUR HABITAT

L'espèce la plus fréquente, *Candida albicans*, est un saprophyte du tube digestif, alors qu'une dizaine d'autres espèces de *Candida* (*C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, ...) peuvent se retrouver sur la peau ou dans le tube digestif

Tube digestif, voies génitales	Peau	Environnement
<i>C. albicans</i> +++ (50%)	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i> (4%)
<i>C. glabrata</i> (10%)	<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. krusei</i>

Devenant pathogènes sous l'influence de divers facteurs favorisants, leur dissémination est généralement d'origine endogène et se fait à partir du tube digestif par contiguïté vers les voies génitales, respiratoires, ou la peau, ou par voie hématogène vers les organes profonds.

2.3. FACTEURS FAVORISANTS

Liés à l'hôte

- Des facteurs physiologiques : âges extrêmes, grossesse
- Des facteurs locaux : acidité, transpiration / macération, humidité, contact avec les sucres, traumatismes, brûlures, ...
- Le terrain : diabète, immunodépression : SIDA, affections intercurrentes (infection, cancer, ..)

Iatrogènes

- Antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, ...
- Chirurgie digestive et cardiaque
- Transplantation d'organes
- Cathéters intraveineux, prothèses, ...

2.4. CANDIDOSE VULVO-VAGINALE (VV)

2.4.1. EPIDEMIOLOGIE

C'est la seule localisation considérée comme NON opportuniste. Elle est fréquente et on estime que :

- 70-75% des femmes au cours de leur vie
- 50 % femmes → 1 récurrence ou plus
- 5-8 % : candidose récurrente → 4 ou + épisodes/ an.

Les *Candida spp.* sont impliqués dans 15-30% des vulvo-vaginites.

2.4.2. LES FACTEURS DE RISQUE (FDR)

Ils sont variés

- Génétiques
- Grossesse : avec plus de colonisation, plus de récurrences et souvent des échecs de traitement
- HIV avec CD4 < 200
- FDR comportementaux : cystite, activité sexuelle
- Contraceptifs : plus de colonisation pour DIU, diaphragmes, spermicides, préservatifs et pour les contraceptifs avec œstrogènes fortement dosés
- Diabète : plus de colonisation avec assez souvent du *C. glabrata*
- Prise d'antibiotiques topiques ou systémiques, tous aboutissent à une réduction de la flore commensale (lactobacilles) chez des femmes préalablement colonisées par *Candida*. On estime l'incidence VV candida post antibiotique à 30 %

2.4.3. CLINIQUE

Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques

- Un prurit vulvaire /vaginal
- Un écoulement blanchâtre épais inodore
- Des douleurs, une dyspareunie, une dysurie

L'examen physique retrouve :

- Des sécrétions blanchâtres épaisses lait caillé inodores
- Un érythème vulvaire
- Un œdème vulvaire
- Un aspect normal du col utérin

2.4.4. DIAGNOSTIC

Le pH VV « normal » est acide et < 5.

L'examen direct permet de retrouver levures + filaments mycéliens et de confirmer l'absence de clue cells et de trichomonas

Il faut savoir que la culture seule ne suffit pas car il y a 20% de portage de *C. albicans* asymptomatique

2.4.5. TRAITEMENT

Portage asymptomatique

- Aucun traitement quelque soit le terrain

Formes symptomatiques

- Traitement topique ou systémique avec une efficacité comparable. Il sera court si l'infection est modérée

LES TOPIQUES

Il y a grossièrement une équivalence entre les formes et ils sont rapidement efficaces :

- Econazole : Gyno-Pévaryl™ : 1 ovule/j pendant 3j ou Gyno-Pévaryl LP™150 : un ovule une seule fois
- Miconazole : Gyno-Daktarin™ : 400 1 ovule /j 3j

En pratique, il faut conseiller aux femmes :

- D'introduire l'ovule, le soir, en position allongée
- Ne pas stocker les ovules à température > 25°
- Se laver soigneusement les mains avant et après administration du produit.
- Faire une toilette avec un savon à pH neutre ou alcalin
- Conseiller le port de sous-vêtements en coton
- D'éviter les douches vaginales et le port de tampon interne pendant le traitement
- Ne pas interrompre le traitement pendant les règles.
- Rapports sont possibles, ne pas utiliser de préservatif/ diaphragme en latex

Pour traiter les extensions vulvaires ou périanales de la mycose, il est recommandé d'associer aux capsules molles vaginales un lait ou une crème antifongique appliquée localement

LES TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

Les azolés sont contre-indiqués en cas de grossesse+++

- Fluconazole 150 mg en **prise unique**
- Itraconazole 200 mg X 2 en **prise unique** ou 100 x 2/j **3 jours de suite**

2.4.6. CANDIDOSE RECIDIVANTE

LE CONTEXTE

Il faut tout d'abord éliminer les autres causes comme :

- Un échec d'un traitement (posologie, durée interactions médicamenteuses)
- Une autre infection : vaginose, trichomonas
- Une autre atteinte dermatologique

Il faut, par ailleurs avoir traité les éventuels facteurs locaux favorisant mais, en pratique, rarement présents.

CANDIDOSE RECIDIVANTE CE QUI EST INUTILE...

Le traitement du partenaire sauf en cas de balanite, en raison de cas de candidose sans rapports sexuels, le fait que 80% des partenaires soient non colonisés et que traitement est inefficace.

Le traitement du portage digestif car le portage rectal est non constamment associé à la récurrence et que son traitement est inefficace

L'administration locale ou vaginale de lactobacilles....

LE TRAITEMENT

Le traitement primaire ou d'attaque comprend du fluconazole per os : **100 mg/jour pendant 7 jours.**

La prophylaxie secondaire ou traitement d'entretien par le fluconazole per os : **100 mg/semaine pendant 6 mois.**

Un bilan clinique avec prélèvement sera réalisé avant le traitement, à J7, à J10 et au 6^{ème} mois en cas de signes cliniques. Au terme du traitement, celui-ci sera réalisé au 3^{ème}, 6^{ème} mois.

2.4.7. CANDIDOSE VV C. NON ALBICANS

C'est plus rare. Dans ce cas, les options de traitement sont :

- Des ovules gynécologiques d'**acide borique 600 mg /j** pendant 14 jours (CI pendant la grossesse) qui permettent une éradication mycologique dans 75% des cas
- Une **crème de 5 fluorocytosine** : 7g (14 comprimés écrasés) dans glycérine + 45g cold cream à appliquer tous les soirs éventuellement en association avec l'**amphotéricine B topique** car les ovules n'existent plus !
- La **5 fluorocytosine** per os

2.5. Candidose orale

2.5.1. Clinique

Elle se présente sous 3 formes cliniques

- Érythémateuse (atrophique)
- Pseudomembraneuse (muguet)
- Leucoplasie (hyperplasie papillaire)

Trois localisations préférentielles

- Langue : glossite
- Bouche : stomatite
- Lèvre : chéilite angulaire

CANDIDOSE PSEUDO MEMBRANEUSE (MUGUET)

Elle se révèle par une dysgueusie ou une dysphagie.

A l'examen, il existe un allongement des papilles, qui sont kératosiques, engluées dans un dépôt blanchâtre, non adhérent.

LA CANDIDOSE CHRONIQUE HYPERPLASIQUE

Elle se caractérise par des plaques blanches kératosiques qui ne se décollent pas au grattage.

LA PERLECHE ET LA CHEILITE

Les lésions sont en règle bilatérales. Leur aspect est érythémateux, squameux ou croûteux.

2.5.2. Diagnostic

Il découle d'un examen microscopique suivi d'une culture d'un frottis ou d'un produit de grattage à la curette qui permet de visualiser les levures (blastospores) et les filaments

Les tests antigéniques (Ag/Ac) n'ont pas d'intérêt.

L'antifongogramme ne sera demandé qu'en cas de résistance clinique et ne sert, en pratique qu'aux études épidémiologiques et à la recherche clinique.

2.5.3. TRAITEMENT

POUR LES FORMES MODEREES

Un traitement LOCAL pour traiter une infection LOCALE.

Les conditions d'utilisation à respecter sont très importantes

- Laisser au contact de la muqueuse au moins 2 min
- Se gargariser et avaler
- Au moins 3 fois par jour
- A 1H de distance des repas

Les deux options

- Amphotéricine B (Fungizone™) suspension 1 C à S x 3/j
- Nystatine (Mycostatine™) : suspension buvable ou dragées écrasées ou ovules gynécologiques à sucer

Le Loramyc™

Ce sont des comprimés muco-adhésifs dans la fosse canine qui contiennent du miconazole qui est un azolé à large spectre actif sur les différentes espèces de Candida, y compris résistantes au fluconazole. Ce comprimé ne présente pas de résistance initiale et n'est pas absorbé par voie orale. La posologie est d'un comprimé à p 50mg/j pendant 14 jours

DANS LES FORMES SEVERES OU EN CAS D'ECHEC DU TRAITEMENT LOCAL

Un traitement systémique pour traiter une maladie **systémique**. Dans ce cas

- Le fluconazole est le traitement en première ligne par voie orale à la dose de 100-200 mg/j (3 mg/kg) pendant 7 à 14 j. En cas de candidose œsophagienne, 200-400 mg/j (3-6 mg/kg) pendant 14 à 21 j.
- En traitement de seconde ligne, en cas d'échec : itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotéricine B, caspofungine, anidulafungine, micafungine

3. LES INTERTRIGOS

3.1. LES CHAMPIGNONS EN CAUSE

Petits plis : dermatophytes ++ (pieds d'athlètes)

Grands plis: plutôt candidosiques

Dermatophytes : surtout au niveau des pieds, candidosiques : plutôt les mains

3.2. CANDIDOSES CUTANÉES

3.2.1. LES CARACTERES GÉNÉRAUX

La lésion initiale est vésico-pustuleuse qui se fissure par la suite. Le pourtour est érythémateux mal limité avec une collerette périphérique desquamative, parfois pustuleuse.

Elle est recouverte d'un enduit blanc

Elle siège au fond d'un pli, elle est prurigineuse, souvent surinfectée ou eczématisée

Les intertrigos candidosiques affectent rarement les petits plis. Leurs caractéristiques sont :

- Mains > pieds
- La présence de facteurs favorisants : humidité, macération, traumatismes répétés, lavages fréquents, contacts avec le sucre....
- 3^{ème} EID > 2-4^{ème}

3.2.2. LE TRAITEMENT

Les candidoses cutanées font l'objet d'un traitement topique... Dans tous les cas le traitement des facteurs favorisants est fondamental++++

- Fungizone™ lotion : 2 fois par jour pendant 21 jours
- MycoSter™ crème : 2 fois par jour pendant 21 jours
- Lamisil™ crème : 1 fois par jour pendant 7 jours
- Dérivés imidazolés sous forme de crème, gel, lotion, émulsion ou lait (1 à 2 fois par jour pendant 14 à 21 jours), Pévaryl™ crème 1 application 2 fois : jour pendant 2 semaines

4. LES ONYCHOMYCOSES

4.1. LE CONTEXTE

Elles affectent 6 à 9 % population générale mais 30% après 70 ans. Cependant onychopathie n'est pas synonyme d'onychomycose.

Les champignons en cause sont par ordre de fréquence : dermatophytes >> candida > moisissure. Cette épidémiologie est liée aux facteurs favorisants.

Le diagnostic précis nécessite un prélèvement de bonne qualité : labo expérimenté avec examen direct et culture.

L'onychomycose sous unguéale distale est la plus fréquente. La forme proximale est rare, la forme superficielle expose à une onycholyse.

Un traitement des onychomycoses, en l'absence de demande ou de bénéfice thérapeutique prévisible, ne se justifie pas++++

4.2. ONYXIS ET PERIONYXIS A CANDIDA

Il affecte plus la main que le pied et est associé à un périonyxis associé à la différence des infections à dermatophytes.

L'atteinte initiale est un bourrelet péri-unguéal → Périonyxis initial (paronychie). C'est une tuméfaction inflammatoire autour de la matrice avec écoulement spontané ou provoqué de sérosités. Son évolution est chronique par poussées.

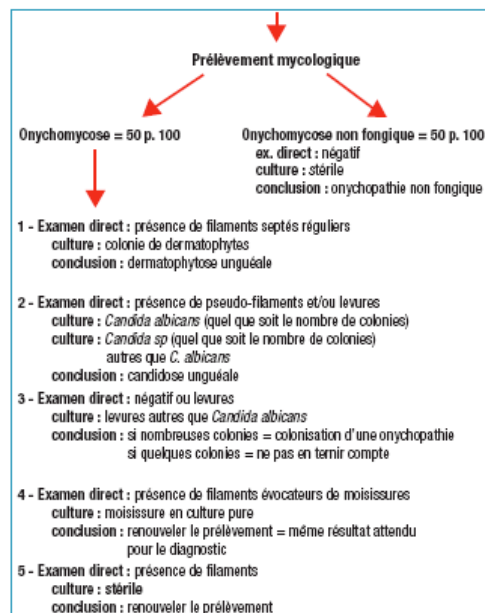
Par la suite l'onyxis apparait. Il affecte surtout la base et moins les bords latéraux et rarement toute la tablette. La surinfection est possible et se traduit par une coloration vert/jaune... La phase ultime peut être une onycholyse complète.

4.3. LES AUTRES ONYCHOMYCOSES

Espèces ou genres	Localisation		Origine principale	
	mains	pieds		
Dermatophytes				
Habituels	<i>Trichophyton rubrum</i>	++	+++	Humaine ^o
	<i>Trichophyton mentagrophytes var. interdigitale</i>	+	+++	Humaine ^o
Rares	<i>Epidemophyton floccosum</i>	+	+/-	Humaine ^o
	<i>Trichophyton soudanense</i>	+++	+/-	Humaine ^o
	<i>Trichophyton violaceum</i>	+++	+/-	Humaine ^o
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	+++	+/-	Humaine ^o
	<i>Microsporum langeronii</i>	+++	+/-	Humaine ^o
	<i>Microsporum canis</i>	+++	+/-	Chat, chien
Moisissures				
Habituelles	<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	++	+++	Sol
	<i>Scytalidium</i> spp	++	+++	Sol, plantes tropicales
	<i>Fusarium</i> spp	++	++	Sol
Rares	<i>Aspergillus</i> spp	++	++	Sol, plantes
	<i>Acremonium</i> spp	++	++	Sol
	<i>Onychocola canadensis</i>	+/-	+++	Sol
	<i>Paecilomyces</i> spp	+	+	Sol
Levures				
Habituelles	<i>Candida albicans</i>	+++	+	Humaine
	<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+	Humaine
Rare	<i>Candida guilliermondii</i>	+/-	+	Humaine
Rares	<i>Cryptococcus</i> spp		+/-	Alimentation, environnement
	<i>Trichosporon</i> spp	+	+/-	Homme, présent sur la peau, environnement
	Autres <i>Candida</i> spp	+	+/-	Alimentation, environnement

Fréquents (+++) ; peu fréquents (++) ; rares (+) ; exceptionnels (+/-) ; ^o auto-inoculation.

4.4. CAT DEVANT UNE ONYCHOMYCOSE



4.5. PRISE EN CHARGE SPECIFIQUE

4.5.1. CAS GENERAL

Le traitement repose sur la suppression de la zone pathologique de l'ongle. Elle est réalisée par le découpage après traitement chimique (urée 40%) ou mécanique (meulage, pince) de la partie atteinte. S'il existe une autre localisation, comme un intertrigo, elle sera traitée en même temps.

4.5.2. CAS PARTICULIERS

En cas d'atteinte distale ou latérale isolée les options sont :

- Amycor™, Onychoset™ ou avulsion mécanique
- Solutions filmogènes en monothérapie : si 2/3 distaux, pas de grosse hyperkératose ni onycholyse majeure
- Terbinafine : 250 mg /j : 3 à 6 mois pieds, 6 semaines à 3 mois mains

En cas d'atteinte matricielle, proximale, d'onychodystrophie totale, le traitement associe des soins locaux et la terbinafine

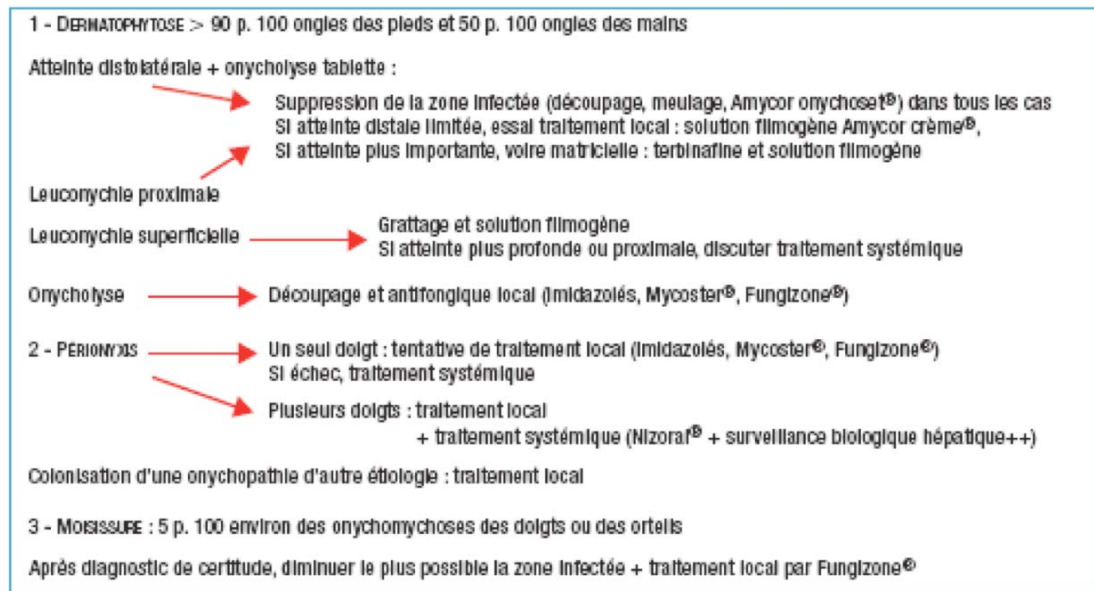


Fig. 10. Indications thérapeutiques devant une onychomycose confirmée.

4.5.3. LE SUIVI

M3 et éducation sur la prévention collective et individuelle sont fondamentales.

Si doute sur guérison, il faut faire une fenêtre de 3-6 mois avant nouveau prélèvement mycologique.

En cas d'échec, il faut rechercher :

- L'absence de prévention des récives
- La persistance d'une dystrophie unguéale d'autre étiologie (trauma, psoriasis, lichen)
- Une immunodépression
- La persistance de troubles neurotrophiques

5. LA CRYPTOCOCCOSE

5.1. GENERALITES

Auparavant peu fréquente et observée chez les malades leucémiques ou cancéreux, cette mycose est actuellement l'une des plus fréquentes chez les patients atteints de SIDA. Il faut noter cependant que 25% des cas ne relèvent pas du SIDA.

La principale espèce pathogène est *Cryptococcus neoformans*. C'est, à l'origine, un saprophyte que l'on trouve dans le milieu extérieur et dans les fientes d'oiseaux. Il comprend trois variétés, *C. neoformans* var. *neoformans*, *C. neoformans* var. *gattii*, *C. neoformans* var. *grubii*.

C'est une levure opportuniste qui devient pathogène sur les terrains immunodéprimés, SIDA, greffe. Sa pénétration se fait par voie pulmonaire et sa diffusion secondaire va préférentiellement vers le SNC et la peau.

VIH + (75%)

VIH - (25%)

Infection opportuniste (<100 CD4/mm³) classante SIDA Prévalence : <ul style="list-style-type: none"> • 3-8% Europe, • 8-10% USA, • 15-35% Asie Sud-Est, Afrique centrale 	Cancer (35%), Traitement par corticostéroïdes (33%) Transplantation d'organes (16%) Pas de facteur de risque (24%)
--	---

5.2. CLINIQUEMENT

Les formes asymptomatiques sont fréquentes. Les manifestations peuvent être pulmonaires.

Les signes cliniques associent, fièvre, toux et dyspnée.

Les signes radiologiques sont la présence d'infiltrats, de nodules ou de cavités

Les manifestations méningo-encéphaliques sont les principales formes cliniques de la maladie :

Début très progressif, insidieux (retard à la consultation), parfois asymptomatique (PL réalisée du fait d'une autre localisation)

- Période initiale peu parlante
- Fièvre ou fébricule
- Céphalées à prédominance frontale, apparition progressive d'une obnubilation

Évolution vers un tableau de méningo-encéphalite +/- fébrile

- Syndrome méningé incomplet : céphalées, nausées, vomissements mais raideur de la nuque et fièvre inconstantes
- Atteinte encéphalique : troubles du caractère, du sommeil.
- Le LCR :
 - Liquide clair moins de 200 éléments (lympho prédominant) ; formule lymphocytaire ou panachée
 - Protéinorachie normale ou faiblement augmentée
 - Glycorachie normale ou faiblement diminuée

Les autres manifestations

- Atteinte cutanéomuqueuse survient au décours d'une forme disséminée ou dans les rares cas d'inoculation traumatique avec
 - Atteinte cutanée dans 10 à 30% des cas (papules ou papulo-pustules acnéiformes, ulcérations), préférentiellement au visage et aux extrémités
 - Atteinte muqueuse 3% des cas (ulcérations)
- Atteintes osseuses : abcès, lésions destructrices
- Atteintes généralisées en cas d'immunodépression profonde avec présence de levures au niveau sang, urines, LCR, LBA, justifiant un bilan systématique devant toute forme paraissant localisée (LCR, sang, urines, radios).

5.3. LE TRAITEMENT

Il dépend peu du statut VIH+/- mais surtout du bilan d'extension. Pour cela sont utilisés

- Les polyènes,
- Le 5-FC,
- les azolés, FCZ, ± ITZ mais pas les nouvelles molécules
- Les échinocandines.

En raison de l'atteinte du CNS, la prise de pression du LCR est importante car il s'agit d'un facteur pronostic validé.

Le suivi mycologique s'effectue à la deuxième semaine et à 10 semaines. Un traitement d'entretien est souvent nécessaire et sa durée dépend du déficit immunitaire.

6. ASPERGILLOSES

6.1. UN CHAMPIGNON UBIQUITAIRE

Les aspergilloses sont provoquées par des moisissures, très fréquentes dans l'environnement (matières organiques en décomposition, silos, composts, bottes de foin)

- A l'extérieur, avec des niches écologiques préférentielles : sol, fleurs, terreau, foin, céréales, déchèteries, industries bois, cuir, textile ...
- Dans l'habitat, dans les hôpitaux, on le retrouve dans la cuisine, les salles de bain, les moquettes, les plantes en pot, le conditionnement d'air, les poudres (poivre, tisane ...), les céréales

Une présence dans l'air extérieur très variable

- Une présence quasi-constante mais faible → 0.6 à 3.5% de la flore fongique totale aéroportée avec des concentrations moyennes en spores de 1 à 20 UFC/m³
- La possibilité de nuage de spores soudain, éphémère (1h à 1j) à l'occasion de travaux (10² à >10⁴) avec une sédimentation rapide sur les surfaces (1 m/ 5h)

6.2. LES FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs favorisants sont

- Neutropénie profonde et prolongée observée chez les greffés de moelle ou d'organes, chez les patients de services d'hématologie+++,
- Corticothérapie au long cours
- CMV
- Environnement
- Allogreffe de CSH / maladie du greffon
 - Types de greffe : allogreffe conventionnelle ou à conditionnement réduit
 - Sources cellulaires : moelle osseuse, cellules souches périphériques, sang placentaire
- Transplantés d'organes solides

Pathologie	Moment de survenue	Foyers
Leucémie aiguë	Chimiothérapie : 75%	Poumon 80 à 90%
Myélome	TT de consolidation : 25%	Sinus 5 à 10%
Leucémie chronique avec crises blastique		
Anémie réfractaire		
Greffe autologue ou de cellules périphériques		
Greffe allogénique ou de cellules périphériques de fichiers	Neutropénie : 20 à 30% Tardive surtout si GVH : 75%	Poumon 80 à 90% Sinus 5 à 10%

6.3. CLINIQUEMENT

6.3.1. GENERALITES

Les aspergilloses sont essentiellement des mycoses de l'appareil respiratoire, et occasionnellement des sinusites, des otites du conduit auditif externe, des kératites, des endocardites ou des surinfections de plaies ouvertes (traumatisme, brûlures).

Une aspergillose invasive complique ~ 10% des allogreffes de moelle, des cures d'induction de LA.

L'aspergillose pulmonaire invasive, peut se disséminer à tous l'organisme (atteinte cérébrale, cardiaque ou cutanée) et est mortelle dans plus de 80 % des cas

6.3.2. LE DIAGNOSTIC

CLINIQUEMENT

Il peut s'agir d'une fièvre inexplicable rebelle aux antibiotiques d'une symptomatologie pulmonaire, toux, hémoptysie, dyspnée, douleur thoracique.

Parfois, la clinique est liée à une dissémination sanguine ou par infiltration du voisinage avec atteintes viscérales, atteinte de la plèvre ou de la paroi thoracique.

La possibilité de généralisation avec localisations **rénales, cérébrales, hépatiques, cardiaques** doit être évoquée.

SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiographie thoracique peut être normale, montrer une condensation pulmonaire non systématisée ou un halo clair périphérique.

Le scanner thoracique à un grand intérêt +++ . Il met en évidence des images non visibles à la radio et précise la localisation / axes vasculaires signe du « halo ».

EN PRATIQUE...

L'évolution dépend de la précocité du traitement et l'isolement d'Aspergillus est insuffisant pour poser le diagnostic (Aspergillus est une moisissure banale !).

- Les signes cliniques ne sont pas spécifiques et le diagnostic repose sur :
- L'examen direct (filaments)
- La culture sur milieu de Sabouraud
- L'examen radiologique, fibroscopie
- L'examen anatomopathologique
- Le diagnostic immunologique (recherche d'antigènes) dont l'intérêt est la surveillance bihebdomadaire de l'antigénémie chez les patients à risques (greffe de moelle, hémopathies, ...)
- La PCR (en développement pour l'aspergillose invasive)

6.4. LE TRAITEMENT

Il fait appel au voriconazole (Vfend™) 800 puis 400 mg/j IV relai par voriconazole per os dont les taux sanguins sont monitorés.

Amphotéricine B (Fungizone™) 1 à 1,5mg/kg/j ou sa forme liposomale (Ambisome™) 3 à 5 mg/kg/j puis relai dès amélioration clinique par voriconazole

Caspofungine (Cancidas™) : 70 puis 50 mg/j, en seconde ligne, si l'aspergillose est réfractaire ou en cas d'intolérance aux autres traitements.