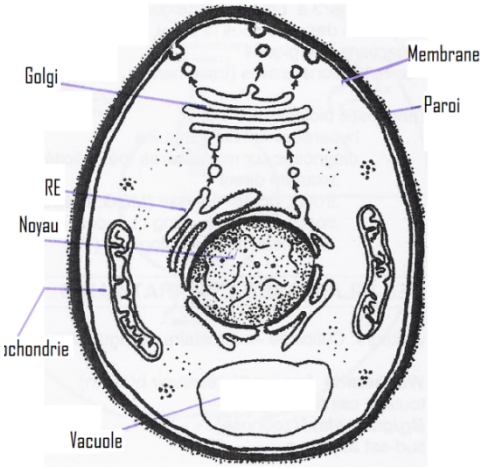
GENERALITES SUR LES CHAMPIGNONS ET LES MYCOSES

I. Introduction

Définition mycologie médicale : Etude des maladies parasitaires provoquées chez l'Homme ou chez les animaux par des champignons microscopiques (et uniquement eux) = micromycètes.
Maladie provoquée par les champignons = mycoses.
Sur 10 000 espèces de micromycètes, ~500 sont responsables de maladies humaines.
Macromycètes : Possible intoxication par ingestion de toxine de champignons vénéneux mais non responsable de mycose.
Micromycètes sur aliments : production de toxine = mycotoxines
Exemple : aflatoxine : mycotoxine cancérigène

Mycoses superficielles : Touchent tégument et muqueuse (digestives ou génitales)
Exemple : teigne du cuir chevelu
Mycoses profondes : localisées à intérieur de l'organisme. Cause de problèmes dans milieux hospitaliers
Exemple : aspergillose invasive
↳ Source de grande recherche dans Industrie
Peuvent être d'origine intrinsèque (champignon opportuniste vivant d'abord en symbiose avec hôte puis devenant parasite) ou d'origine iatrogène (6 à 10% des infections nosocomiales sont dues à des micromycètes)
↳ Maladies importantes et en recrudescence.

II. Organisation des champignons



Ce sont des eucaryotes, donc présente caractéristiques des eucaryotes.
Particularités : MP et paroi

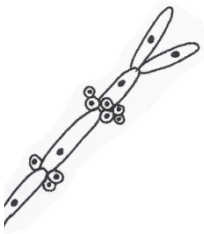
- MP : riche en ergostérol (cible d'antifongique)
- Paroi : polysaccharide (glycane, mannane) et chitine + glycoprotéine (reconnaissance par système immunitaire)

Organisme hétérotrophes :

- Il faut que aliments arrivent (≠végétaux pouvant les synthétiser). ~animaux mais pas d'incorporation. Uniquement par absorption, pas par ingestion.
- Vivent sur ou dans substrats : digestion par enzyme de dégradation. Lien avec substrat : différentiation du thalle ou appareil végétatif → important en systématique.

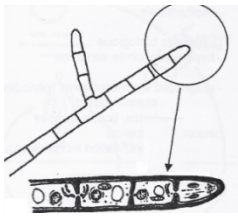
Thalle : différentiation de différentes structures dont formes de différentiation sont spores.

Blastopores : reproduction par bourgeonnement, se séparant au fur et à mesure. Souvent unicellulaire.
Exemples : Levures

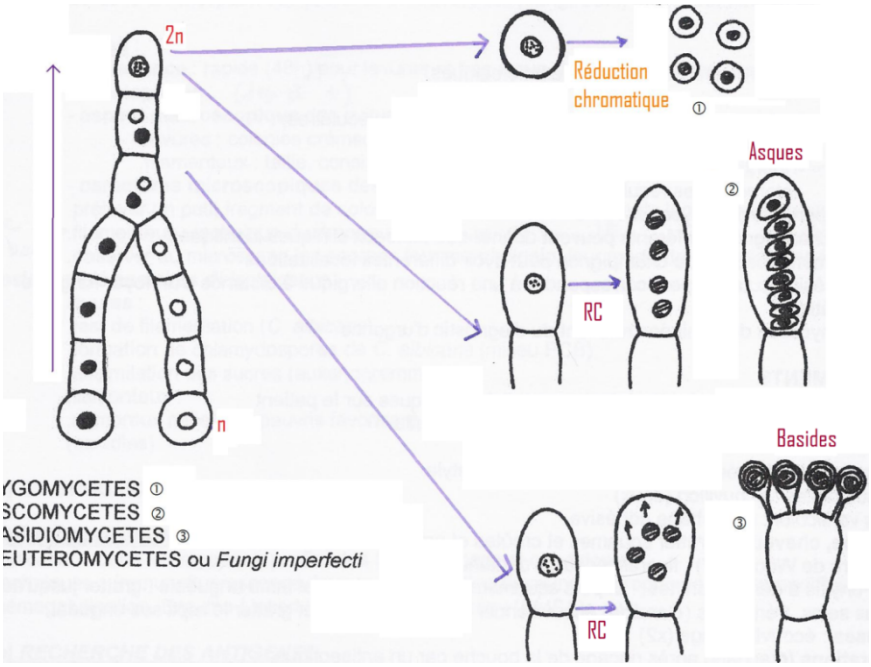


Pseudomycélium : bourgeon allongé restant collés les uns aux autres en pseudo filament mycéliale (formation blastopore entre cellules du pseudomycélium).
Exemples : certaines levures

Filament mycélien non cloisonné : Véritable filament. Filament = hyphes.
Exemple : autre champignon + certaines levures
Exemple : Zygomycètes (mucorale). Forme mycose, souvent opportunistes



Filament mycélien cloisonné : cloison interne perforée ou septa perforé → mouvement de cytoplasme dans filament



III. Reproduction

Via spores :

- Produites par structure asexuée → stade amorphe. Morphologie importante dans diagnostic.
- Reproduction sexuée : par stade téléomorphe (stade parfait du champignon). Mais stade pas toujours connue. ↳ base de classification → différentiation de 4 sous groupes

A. Zygomycètes

Filament haploïde → fusion de 2 cellules → cellule à 2 noyaux ou dicaryons → fusion noyau à 2n → zygospore se sépare du mycélium → production spore + réduction chromatique → spore à n chromosome.

B. Ascomycètes

Endospores = spore à intérieur de cellule dans poche = asques. Cellule à 2n se différencie en asques avec 8 spores

C. Basidiomycètes

Production exogène des spores → cellule 2n se différencie en baside produisant 4 spores.

D. Deutéromycètes

Reproduction sexuée pas encore connue → « imparfait »
Champignon à levure : blastomycète avec blastopore
Champignon à filament : Hyphomycètes

- Filament hyalin, incolore
- Filament foncé : Dématiacées

IV. Principaux agents de mycoses humaines

A. Champignons levuriforme ou levure

Genre candida, cryptococcus → superficielle ou profonde
Thalle : blastopore de 4 à 10 µm, ovale. Reproduction se fait par bourgeonnement
Indentification : caractère physiologique et biochimique (métabolisme du sucre : assimilation et fermentation, filamentation)

B. Filamenteux

1. Dermatophyte

Vrai parasite. Si isolé d'une lésion → forcément pathologique. Se nourrit de kératine. Généralement limité au tégument (sauf si immunodéprimé)

Exemple : microsporum, trichophyton, Epidermophyton

2. Moisissures

Présent partout mais pas mycose → opportuniste

Exemple : aspergillus, pénicillium, Fusarium, mucorales

Différent des parasites véritables des dermatophytes.

Identification : sur l'aspect morphologique : microscope et culture après isolement (≠parasitologie où mise en culture sont plus rare). ↳ Etude macroscopique

C. Champignons dimorphiques

Se développe sous les 2 formes.
Dans tissus sous forme de levure → croissance à 37°C
Dans milieu où température est inférieure, dans environnement par exemple → filamenteux

Exemples : Histoplasma, Blastomyces

↳ Souvent agents de mycoses profondes exotiques

V. Epidémiologie des mycoses humaines

Dans milieux extérieur : Champignons saprophytes, moisissure de environnement (nombreux substrats possibles), pouvoir pathogène réduit mais parasites opportunistes

Exemple : Aspergillus fumigatus : milieu hospitalier

Champignons commensaux : Existe dans peau et dans muqueuse. Surtout intestinales. Vit en bonne entente. Mais possible opportuniste.

Exemple : Candida albicans

Champignons adaptés au parasitisme : Pathogène primaire. Réservoir peut être humain (contagion entre homme), = espèce anthropophyte, mais réservoir peut aussi être animaux ou tellurique.

Exemple : dermatophyte (teigne faisant pelade par ex). Ont besoin de kératine (peau et phanère) pour se développer.

VI. Eléments de physiopathologie des mycoses

A. Colonisation de l'hôte par le parasite

Traumatique : cathéter, piqûre, blessure, chirurgie. Blessure à surface de peau pouvant être introduits à intérieur ou à proximité de plaie à difficulté de cicatrisation.

Superficielle : dermatophyte. S'installe dans la peau.

Profondes : concerne champignons commensaux

Mécanismes :

- Adhérence : via glycoprotéines et mannanes
- Enzyme protéolytique
- Différentiation du thalle (tube germinatif de candida albicans) → émission de filament par spores
- Thermophilie : adaptation à température intérieure
- Résistance aux défenses de l'hôte (immunomodulation)

B. Défense de l'hôte contre le parasite

Barrière anatomique : peau et muqueuse si fonctionnelles

Réaction inflammatoire : Réaction immunitaire non spécifique. Phagocytose (spore d'aspergillus) + lyse → réponse cellulaire + cytokine. Reconnaissance souvent par mannanes spongique. Intervention des polynucléaires neutrophiles et des monocytes.

Réaction immunitaire spécifique : immunité humorale avec anticorps. Rôle protecteur limité mais utile au diagnostic. Intervention de l'immunité cellulaire avec les LTCD4+ (taux normal : 0,5 à 1,6 g/L).

C. Facteurs favorisants

1. Liés à l'hôte

Age : bébés et personnes âgées sont plus sensibles. Adolescents sont moins sujets aux teignes.

Femmes enceintes : ↗ des hormones stéroïdiennes au 3ème tri → ↗ développement de candidoses.

Transpiration : tout ce qui favorise humidité est favorable aux mycoses par macération.

Profession : personnes manipulant animaux ou végétaux sont plus exposés.

Mode de vie : collectivité facilite contagion (ex : teigne à l'école). De même pour douches et vestiaires communs, et vêtement qui macère dans sac de sport. Exemple : pied d'athlète.

Etats pathologiques :

- Altération de la barrière cutanéo-muqueuse (ex : plaie)
- Perturbation de la fonction immunitaire

Exemples : diabète → ↘ phagocytose → ↗ spore
Leucémie → ↘ PN et leucocyte
Cancer, SIDA

2. Facteurs extrinsèques

Le plus souvent liés à traitement

Antibiothérapie : déséquilibre flore → ↘ bactérie intestinale → ↗ adhérence des levures

Chimiothérapie : anticancéreux et rejet de greffe

Immunosuppresseur : corticoïdes → ↘ LT + ↘ capacité macrophages. Attention à l'automédication.
Antimitotique → lésion oropharyngée → prolifération.

Technologie médicale et chirurgicale : pose de cathéter (mobilisation de levures à surface de peau, inoculées à l'intérieur)

CONCLUSION : Mycoses sont de plus en plus fréquentes parmi les infections nosocomiales. (Exemple : candidose et aspergillose). Diagnostic est délicat.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES MYCOSES

I. Introduction

Pour le médecin :

- Arguments cliniques : symptômes, terrain
- Para clinique : imagerie médicale
- Epidémiologique : circonstance favorisante

Au laboratoire : Technique mycologique propre + immunologie + technique moléculaire

1. Isoler champignon
2. Identification : microscope et autres méthodes
3. Interprétation des résultats, car peuvent être opportuniste → pathologie primaire ou secondaire.

Caractères importants des mycoses :

- Espèces différentes peuvent donner tableau clinique égal.
- Même champignon peuvent avoir plusieurs localisations : peau et phanères.
- Lésion cutanée peut correspondre à allergie à un champignon localisé ailleurs. Mais cette lésion est différente de la lésion directe du champignon.
- Mycoses disséminées → diagnostic d'urgence.

II. Prélèvement

Renseignement clinique : idéal est de voir patient. Importance de renseignement épidémiologique et thérapeutique (autre médicament peur cacher, freiner ou accélérer développement du champignon).
Acheminement jusqu'au laboratoire : doit être rapide et dans un équipement stérile.

Peau :

- squames : prélèvement en grattant à la curette ou au vaccinostyle. Souvent, on prend 2 échantillons. Exemple : Pityriasis versicolor : cellophane adhésif
- Lésions suintantes par écouvillon

Poils, barbe et cheveux : gratter squames et croûtes et prélever à la pince une dizaine de poils ou cheveux.
→ On prélève poils et tout ce qui est autour.
Observation sous lumière de Wood (UV) : certaines lésions sont fluorescentes → permet localisations et différentiation (certaines sont fluorescentes, d'autre pas)
Ongles :

- Onyxis à dermatophytes : dépôts squameux sous l'ongle et sur la lame unguéale (pousse du bord vers l'intérieur). → Gratter sous ongle jusqu'à tissus sain
- Périonyxis à Candida : de intérieur vers extérieur. Exercer pression pour écouvillonner le pus et gratter le repli sus unguéal

Muqueuses : écouvillonnage (prendre deux échantillons)
Expectorations : recueillement de crachats après rinçage de la bouche par un antiseptique.
Si on soupçonne une aspergillose ou une pneumocystose chez des personnes immunodéprimés on fait un lavage broncho-alvéolaire (administration de liquide jusqu'à alvéole puis on réaspire)
Selles : examen de selles fraiches
Urine : recueil doit être aseptique
LCR : prélevé par ponction lombaire
Sang : hémoculture prélevée directement dans le milieu de culture.
Possible sérologie : recherche d'anticorps ou d'antigène dans des tubes secs sans anticoagulant.

Acheminement biopsies, pièces opératoires : une partie pour le laboratoire d'anatomie pathologique (flacon avec fixateur), l'autre pour le laboratoire de mycologie (en flacon stérile).

III. Diagnostic mycologique : examen direct

Indispensable car donne une première indication

- Etat frais sans préparation sur lame et lamelle
- Une goutte de Lugol à 2%, encre de Chine (LCR)
- Examen après éclaircissement (lactophénol, KOH 10-30% à chaud)
- A partir de frottis et d'apposition (=écrasement sans étaler → abîme pas) : colorations
  - MGG (hématologie)
  - Gram (bactériologique)

- Gomori – Grocott : base de mycologie. Imprégnation argentique → paroi des champignons retient nitrate d'argent

Résultats : levures avec ou sans bourgeonnement, présence ou absence de pseudo mycélium
Filaments mycéliens visibles par éclaircissement (taille, forme, pigmentation)

↳ Aboutit rarement : doit être isolé

IV. Diagnostic mycologique : culture et identification

A. Isolement

Milieu de Sabouraud (glucose, peptone, agar)
+ Chloramphénicol et/ou gentamycine (ATB évitant contamination bactérienne)
+ Cycloheximide (Actidione®, antifongique) → inhibe moisissures saprophytes. Pas si hémoculture, uniquement si développement long (exemple : dermatophytes sur algues).

Milieux sont coulés en tube ou en BP.

Méthodes d'ensemencement : adaptées au prélevement

Milieux spécifiques : isole certains champignons
Exemple : Milieu chromogénique (substrat donnant coloration pendant croissance) pour Candida : albicans donne coloration différente des autres candida.

B. Incubation

Etuve à 25-30°C sauf pour les prélèvements profonds (sang, LCR) qui sont mis à 37°C.

Hémoculture : avec résine. Si changement, on a signal qui montre que champignon grandit.

C. Identification

Croissance : rapide (48h) pour levures et beaucoup de moisissures (3jours pour Aspergillus) ; lente pour les dermatophytes (10 jours à plus)

Aspect macroscopique des cultures :
- Levures : colonies crémeuses blanches ou beiges → difficile à voir
- Filamenteux : taille, consistance, surface, couleur, pigment… → + facile et capital

Caractères microscopiques des cultures :
- Prélever un petit fragment de colonies dilacéré dans une goutte de lactophénol ou bleu-lactophénol
- Pour les filamenteux : Technique du drapeau : bout de cellophane qu'on met sur la boîte puis sur une lame → observation de la surface de la culture : spore et filament visibles au microscope.
- Spores au microscope : description de leur morphologie, leur mode de formation, les filaments

Tests complémentaires d'indentification des levures :
- Test de filamentation : pour Candida albicans : tendance à former tube dans sérum → spécifique.
- Formation de chlamydospores : pour C. albicans : culture sur lame avec développement en milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) appauvri : filamentation + spore de résistance = chlamydospore.
- Assimilation des sucres : auxanogramme. Modification de pH = modification de couleur.

Tests complémentaires d'indentification des filamenteux : nombreux milieux appauvris favorisant la formation des spores exogènes de la reproduction asexuée (conidies)

V. Diagnostic immunologique

Pour mycose profonde, quand diagnostic direct n'est pas possible.

A. Recherche des anticorps

Indications : aspergilloses et candidoses

Techniques : immunofluorescence, immunoprécipitation (immunoélectophorèse, immunodiffusion), ELISA, hémagglutination.

Problèmes :
- Sujets sont souvent immunodéprimés
- Champignons présents partout (commensalisme) → tout le monde développe anticorps à taux différents → importance de définir seuil de spécificité.

B. Recherche des antigènes

Indications : aspergilloses, candidoses, cryptococcose

Antigènes circulants : Substances produites par champignons, polysaccharides de la paroi relargués dans le sang. → Utilisation de mab pour mettre en évidence particules spécifiques.
- Antigène mannane de candida
- Galactomannane d'Aspergillus

- Glycuronoxylomannane de Cryptocoque

Techniques :

- Particules de latex sensibilisées : support aux aC → si aG dans sérum, on a agglutination des billes de latex visibles à œil nu
- ELISA : mab au fond du tube → fixation des antigènes du sang (ajout sérum du patient) → ajout d'aC marqué

VI. Diagnostic moléculaire

Sur tous types de prélèvements = amplification de l'ADN fongique par PCR utilisée pour le diagnostic des mycoses invasives graves : aspergilloses, candidoses, cryptococcose et pneumocystose.
Epidémiologie moléculaire : va plus loin que l'indentification d'espèce mais répertoriassions souche (origine, etc)

VII. Diagnostic anatomopathologique

Complémentaire du diagnostic mycologique (mycoses sous cutanées et profondes) → confirme caractère invasif de infection par visualisation du thalle du champignon dans les tissus.
Coloration coupes : HES (hémalun – éosine – safran) ; acide périodique de Schiff ; Gomori – Grocott

VIII. Antifongigramme

Comparable à l'antibiogramme (recherche de la CMI) mais moins bien standardisé : moins bonne corrélation in vitro / in vivo.
Méthodes par dilution en milieu solide ou en milieu liquide (référence) : assez rapide : champignon + antifongiques en milieu liquide
Méthodes par diffusion : disques ou bandelettes imprégnées d'antifongique : examen utilisé surtout dans les mycoses profondes et septicémiques :

- Vérifie la sensibilité au traitement antifongique de la souche isolée
- Contrôle l'apparition de résistance secondaires au cours du traitement : variation de sensibilité jusqu'à apparition d'une résistance. Souvent molécules sont fongistatiques, et pas fongicide

Les antifongiques

GENERALITES

Actualités : antifongiques constituent 1 arsenal antifongique puissant dans les traitements des mycoses cutanéo-muqueuses.
Mycoses profondes sont difficiles à traiter car apparition de résistance (aux antifongiques azolés).
Recherches :

- Nouvelle formulation (Ambiosome®)
- Nouveaux triazolés : variconazole (Vfend) et pazoconazole (Noxafil)
- Inhibiteur de la paroi fongique : caspofungine (Cancidas)

Systémiques : action par voie générale (orale ou parentérale) sur des mycoses profondes ou superficielles
Action locale :

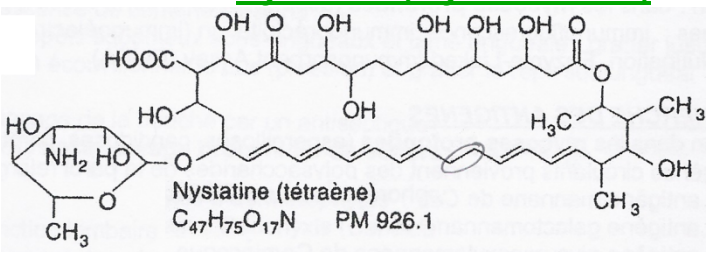
- Topiques : mycoses cutanées (peau et phanères) et des muqueuses (buccale, vaginale)
- Voie orale : mycoses digestives (faible résorption intestinale)

Les antibiotiques antifongiques

I. Les polyènes

Structure chimique : macrolactones polyéniques
Mode d'action : liaison avec ergostérol membranaire → pores transmembranaires → altération de la perméabilité → lyse cellulaire

A. Nystatine (Mycostatine®)

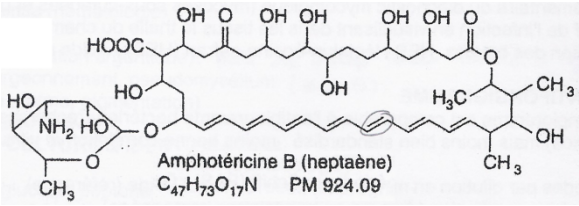


Tétraène issue de Streptomyces noursei.
Spectre d'activité : large, mais AMM donne levure
Voie orale : absorption nulle, bien tolérée.
Utilisation systémique possible par voie parentérale mais pas dans AMM
→ Utilisation orale ou topique (toutes les spécialités en LI)

Indications :
- Candidoses digestives : Mycostastine® (cp, suspension buvable)
- Candidoses vaginales : associations avec antibiotiques en application locale (cp et capsule vaginale). Ex : Tergynan®, Polygynax®

B. Amphotéricine B

Gros développement, plus important que pour nystatine.
Heptaène issue de Streptomyces nodosus



1. Utilisation conventionnelle

Spécialités de liste I
Voies d'administration :
- Voie orale : ne franchit pas la barrière intestinale (gélules, suspension buvable) → candidoses digestives
- Traitement local : candidoses cutanées (lotion) ; vaginales : comprimé vaginal (+ tétracycline = Amphocycline®)
- Voie IV (réserve hospitalière) : Référence pour mycoses profondes, même si apparition des azolés.

Administration : Poudre jaune, insoluble dans l'eau ; combinée au désoxycholate de Na, elle est soluble dans le sérum glucosé à 5% (50mg de poudre → préparation extemporanée → concentration : 1mg/10mL)
Administrée en perfusion lente (risque allergique : administration d'une dose test de 1mg), posologie progressive → 0,5 à 1mg/kg.
Caractéristiques :
- Fixation forte aux protéines plasmatiques, diffusion faible dans le LCR, élimination lente
- Association synergiques avec la 5 fluorocytosine (Ancotil®, jamais administrée seule)
- Résistances rares
- Difficile à administrer, c'est pour ça qu'on préfère maintenant les formules lipidiques.

Effets I, précautions : Préparation doit être rigoureuse → restriction hospitalière
- Toxicité immédiate : locale (irritation) ou générale (malaise fébrile)
- Toxicité retardée : IR pouvant devenir irréversible = très toxique. Hyperuricémie (action sur tubule distal)
- Interactions : médicaments donnant torsades de pointe, hypokaliémiants, néphrotoxiques

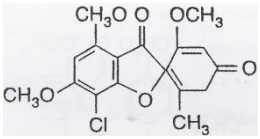
CI : HS à Amphotéricine B, IR, Grossesse (sauf indications vitales)
Indications : mycoses systémiques à germes sensibles
- Candidoses profondes
- Cryptococcose pulmonaire et neuroméningée (+ 5 fluorocytosine)
- Aspergillose invasive pulmonaires ou disséminées
- Mucormycoses, nombreuses muqueuses exotiques
- Utilisée aussi dans le traitement des leishmanioses

2. Formulation lipidique

Mise en suspension pour perfusion IV (réserve hospitalière)

Amphotéricine est intégrée à des liposomes (Ambisome® LI) ou complexée à des PL (Abelcet® L1) → meilleure tolérance rénale et meilleure diffusion tissulaire
↳ Remplace Amphotéricine B – désoxycholate dans le traitement des mycoses invasives (candidoses et aspergillose)

II. Griseofulvine (grisefuline®)



De plus en plus souvent remplacé par terbinafine, mais cette dernière n'est pas administrable à des enfants.
Structure chimique : dérivé du benzodihydrofurane. Produit de la fermentation de Penicillium griseofulvum.

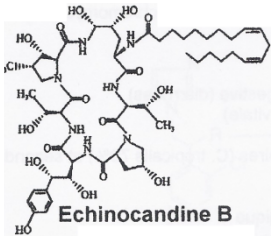
Mode d'action :
- Activité antimitotique (µT) + altération de la paroi fongique (variation de la perméabilité membranaire)
- ATB fongistatique, dont le spectre d'activité est limité aux dermatophytes en traitement général → Antifongique systémique administré par voie orale.

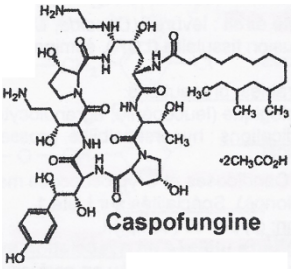
Caractéristiques :
- Absorption favorisée par la prise d'un repas riche en graisses
- Affinité pour kératine néoformée, suit passivement la progression des cellules vers la surface → traitement long associé à un traitement local (terbinafine est plus courante)

Effets I :
- Effet antabuse avec l'alcool
- Métabolisme hépatique à effet inducteur enzymatique → ↘ d'efficacité de traitements associés : oestroprogestatifs, anticoagulants oraux, ciclosporine, zidovudine, méthadone
- Effet tératogène : utilisation d'une contraception mécanique

Indications : mycose à dermatophytes de la peau et des phanères
Spécialités : En cp de 250 et 500 mg (0,5 à 1g/ jour pour un adulte, 10 à 20 mg/kg/j). Traitement long (plusieurs semaines pour la peau ou le cuir chevelu, plusieurs mois pour les ongles)
A prendre pendant un repas ou avec du lait non écrémé.
Association avec traitement antifongique local (Mycoster ou Locéryl pour ongles)

III. Antibiotiques antifongiques récents





Echinocandines : lipopeptides semi-synthétiques dérivés de métabolites naturels de champignons.
Action : inhibent la β 1-3-D-glucane synthétase de la membrane → déplétion en glucane de la paroi fongique = fragilisation de la paroi.
Acétate de caspofungine : CANDIDAS® L1 (réserve hospitalière). Synthétisé à partir d'un produit de la fermentation de Glarea lozoyensis
Spectre : large spectre sur levures (candicide) et filamenteux (Aspergillus) mais pas d'action sur Cryptococcus neoformans.

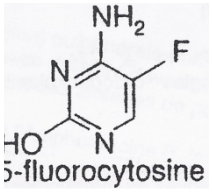
Caractéristiques :
- Distribution et fixation tissulaire importante, biotransformation et excrétion lentes
- Bonne tolérance globale → moins d'effets I par rapport aux autres molécules mais précaution car assez récent
- Pas d'effet inducteur ou inhibiteur enzymatique mis en évidence

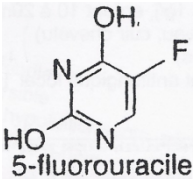
Administration : poudre lyophilisée pour solution à diluer pour perfusion IV (modalités de manipulation précise) : dose de charge de 70mg le premier jour puis 50mg/j (dose d'entretien) poursuivi au moins 7 jours après résolution des symptômes.
Indications :
- Candidoses invasives chez patients adultes
- Aspergillose chez adultes réfractaires ou intolérants à Amphotéricine B, à ses formulations lipidiques et/ou à l'itraconazole
- Empirique : infections fongiques présumées (candida ou aspergillus) chez adultes neutropéniques fébriles.

Nouvelles échinocandines : Micafungine, Anidulafungine, Aminocandine

Antifongiques de synthèse

I. 5 fluorocytosine





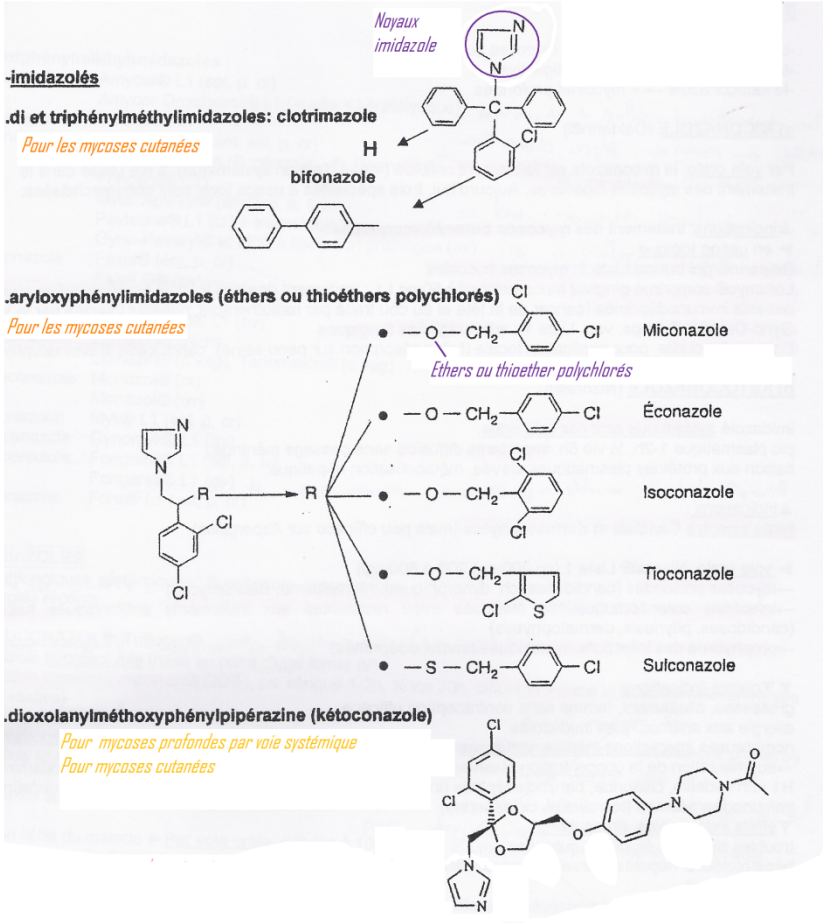
Flucytosine (Ancotil®)
Structure chimique : pyrimidine fluorée
Mode d'action : antimétabolite de la cytosine (par compétition) → inhibition de la synthèse des acides nucléiques du champignon)
Spectre d'activité : Etroit : levures (Candida, Cryptococcus), certaines aspergilloses, chromomycoses, certains filaments
Caractéristiques : très bonne diffusion tissulaires (LCR), élimination rénale à 90%.
EI, précautions : toxicité hématologique (leucopénie, agranulocytose), H et D (diarrhées)
CI : HS, grossesse (sauf si indications vitales)
Indications : candidoses et cryptococcose mais résistance primaire (C. tropicalis à 70%) et secondaires (en cas de traitement prolongé). Spécialités sur L1.
Administration : toujours en association (souvent avec amphotéricine C ou azolés) avec un autre antifongique. 100 à 200 mg/kg/j per os ou en perfusion (à 1%).

II. Les azolés

Mode d'action : Spectre d'activité large.

- Action sur biosynthèse de l'ergostérol (inhibition de la lanostérol 14 α déméthylase)
- Inhibiteurs enzymatiques d'isoenzymes du CytP450 de cellule fongique mais aussi de l'hôte (métabolisme de l'antifongique) Interaction avec CytP de l'hôte sont + faible avec les triazolés

IM : ↗ de la concentration plasmatique des médicaments métabolisé par le CytP. Interactions réciproques : inhibiteur de CytP ↗ concentration azolés et inducteur de CytP ↘ sa concentration.
EI : hépatotoxicité dose dépendante (importance de suivre la posologie) et CI pendant la grossesse.



A. Imidazolés

12N d'imidazolés → mycoses superficielles
Miconazole : superficielles + digestives
Kétoconazole : + mycoses profondes

1. Miconazole (Daktarin®)

Caractéristiques : Faiblement résorbé par voie orale (pas d'action systémique) → mycoses digestives
Indications : mycoses cutanéo-muqueuses en usage topique

- Daktarin® : gel buccal L1 → mycoses buccales
  Poudre pour applications locales (candidoses et dermatophyties). Faible résorption sur peau saine
- Loramyc® : comprimé gingival muco-adhésif → candidoses oropharyngées chez patients immunoD (VIH ou cancers de la tête et du cou traité par radiothérapie)
- Gyno-Daktarin : capsule vaginale (L1) : vulvo-vaginites fongiques

2. Kétoconazole (Nizoral®)

PK : systémique, actif par voie orale. Résorption intestinal variable, selon repas gras et/ou Coca. Importante diffusion sans passage méningé. Importante liaison aux protéines plasmatiques. Métabolisation H. Pic plasmatique en 1-2 heures, T½ : 8h.
Indications : large spectre : candida et dermatophytes (mais peu efficace sur Aspergillus)
Voie orale : Nizoral®. Comprimés à 200mg → 1 à 4/j

- Mycoses profondes (candidoses, chromomycoses dimorphiques : Histoplasma, Blastomyces) systémiques ou viscérales.

- Infections cutanéo-muqueuse étendues et/ou résistantes aux traitements antifongiques habituels (candidoses, pityriasis, dermatophyties)
- Prophylaxie des infections mycosiques (immunoD) même s'il existe aujourd'hui de meilleurs molécules sur le marché

Voie topique :

- Kétoderm®. : L1. 2% dans gel et crème pour le traitement des infections de la peau à dermatophytes, candida et psoriasis.
- Kétolium® : shampoing traitant des états pelliculaires du cuir chevelu de l'adulte (plus de 15 ans)

EI : TD, éruptions cutanées, hépatotoxique (jusqu'à hépatites), effet antabuse

3. Autres imidazolés à usage local

Pratiquement pas résorbés par la peau (et muqueuse vaginale) → action antifongique puissante sur les Candida, le pityriasis versicolor, les dermatophytes mais aussi l'érythrasme à Corynebacterium minutissimum) + action bactéricide sur les bactéries G+.

Formes selon nature des lésions : poudre, solution alcoolique, émulsion, crème, ovule, capsule vaginale.

1 à 2applications par jour, traitement sur 2 à 4 semaines pour la peau, 1 à 3 jours en gynécologie.

Précautions si peau très lésées ou si application se fait sur une grande surface de peau, mais aussi pour les nourrissons → surveiller les signes d'intoxication.

En cas de candidoses, ne pas utiliser de savon acide qui favorise leur croissance

En L1 ou sans Liste : plus de 60 spécialité dont 32 génériques du Pévaryl®. Attention aux conseils officinaux et à l'automédication car mauvais traitement pour le mauvais germes peut induire résistances. De plus, nombreuses lésions se ressemblent → tout germes doit être traité après un diagnostic.

.di-triphénylméthylimidazoles :

bifonazole:	Amycor® L1 (sol, p, cr)
	Amycor Onychoset® L1 (+urée = kératolytique)

Pommade + grattoir + pansement adhésifs --> meule ongle --> laver --> sécher

.aryloxyphénylimidazoles :

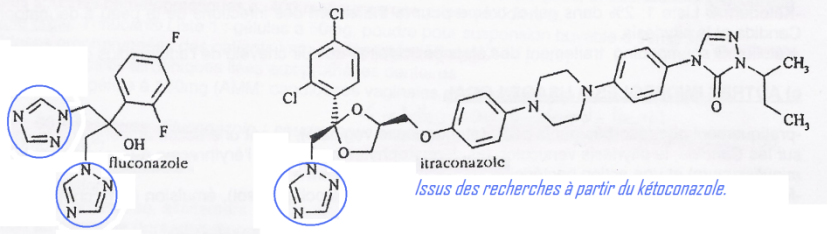
éconazole:	réf : Pevaryl® (ém, sol, p, cr)
	+ 32 génériques (Econazole…®; Dermazol®)
	Fongeryl® (cr)
	Myco Apaisyl® (ém, sol, p, cr)
	Pevisone® L1 (cr) + triamcinolone
	Gyno-Pevaryl® et LP® à libération prolongée (ov)
isoconazole:	Fazol® (ém, p, cr)
	Fazol G® (ov)
tioconazole:	Trosyd® L1 (cr)
	Gyno-Trosyd® L1 (ov)
fenticonazole:	Lomexin® crème
	Lomexin® (c vag), Terlomexin® (c vag)
sertaconazole:	Monazol® (cr)
	Monazol® (ov)
sulconazole:	Myk® L1 (sol, p, cr)
butoconazole:	Gynomyk® L1 (ov)
omoconazole:	Fongamil® L1 (sol, p, cr)
	Fongarex® L1 (ov)
oxiconazole:	Fonx® L1 (sol, p, cr)

Bien respecter traitement car onyxis long à traiter

-triazolés *Molécules récentes*

.fluconazole (2 noyaux triazoles) *1ers triazolés*

.itraconazole (analogue structural du kétoconazole)



Issus des recherches à partir du kétoconazole.

B. Triazolés

1. Fluconazole Triflucan®

Environ 50 génériques rien que pour la voie orale

Bistriazolé hydrosolubles (mise au point d'une forme IV)

PK : résorption digestive importante (90%) ; diffusion + dans le LCR (utilisation possible dans les méningites) ; pic sérique en 1-2h, ½ vie = 30h ; élimination à 80% rénale (+salive)

Indications : surtout pour les levures Candida, Crytpococcus neoformans mais il existe des résistances primaires et secondaires. Pas du tout efficace sur l'aspergillose.

Beaucoup de spécialités, toutes en L1. Se ressemblent dans le concept mais différentes posologies selon mycoses et patients :

- Selon état du malade : Orale (gélules 100, 150, 200mg), poudre pour suspension buvable (200mg/5mL) ; perfusion IV lente (2mg/L)

↳ Posologies utilisées pour cryptococcose neuroméningée, candidoses œsophagiennes, urinaires, péritonéale, disséminées des immunoD

- En prévention des infections à Candida sensibles, chez adultes exposés à neutropénie sévère et prolongée lors du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aigües, et subissant une allogreffe de cellules souches HP. 400mg/jour en une prise.
- Gélule à 50 mg, poudre pour sp (50mg/5mL) : candidose oropharyngées des immunoD (1x/jour pendant 7 à 14 jours) et candidoses buccales atrophiques liées aux prothèses dentaires.
- Béagyne® : L1 gélule à 150mg pour les candidoses vaginales et périnéales aiguës et récidivantes, rebelles au traitement local.

2. Itraconazole Sporanox®

Analogue structural du kétoconazole. Un peu en recul car triazolés plus récents sont plus prescrits.
PK : résorption digestive meilleure après un repas ; Forte fixation aux PP, 1 :2 vie de 20-30h, diffusion assez importante dans les tissus mais peu dans le LCR ; métabo H ; élimination fécale et urinaire.
↳ Grande variabilité d'absorption et de cinétique justifie le dosage sérique 5HPLC) lors du traitement de mycoses systémiques.
Indications : spectre plus large que pour fluconazole, surtout sur aspergillus. Actifs sur levures, dermatophytes, champignons dimorphiques et agents de mycoses exotiques.
↳ Toutes les spécialités sont sur L1. Existence de 2 génériques pour les gélules.
Voie orale :

- Solution buvable → candidoses orales et/ou œsophagiennes
- Gélules 100mg. 1 à 2/jour (durée selon pathologie) → mycoses cutanées (étendues, résistantes)
- Gélules 2 à 4 / jour (durée selon pathologie) : même indication que la perfusion IV

Perfusion IV : réserve hospitalière. Protocole de perfusion complexe.

- Aspergillose bronchopulmonaire, pulmonaire et invasive
- Chromomycoses, histoplasmoses (mycoses exotiques), sporotrichoses, paracoccidioïdomycoses

EI : moins toxiques que kétoconazole.

3. Les triazolés récents

Meilleure prise en charge des mycoses profondes, contrecarre les résistances. Mai toujours les mêmes indications des azolés et les mêmes précautions d'emploi.

a) Voriconazole (Vfend®)

L1 à réserve hospitalière. Analogue structurale du fluconazole
PK : absorption digestive rapide, passage tissulaire important, diffusion dans LCR < fluconazole, ½ vie = 6h, métabo H.
Spectre : large sur levures (candida et crytpococcus) et champignons filamenteux ; inactif sur les Mucorales. ↳ 1ère intention chez les patients à risque pour préserver pronostic vital avant diagnostic
Indications : traitement de substitution de l'Amphotéricine B

- Aspergillose invasive
- Infections invasives graves à candida résistant au fluconazole
- Infections fongiques graves à Fusarium et à Scedosporium

Posologie :

- Voie orale : comprimés à 50 et 200 mg, poudre pour sp. 2x400 mg/kg à J1 puis 2x2OOmg/jour

↳ Evite surcharge de voie veineuse chez patients déjà polymédiqué par voie IV.

- Perfusion IV lente

EI : attention à l'hépatotoxicité. Pas pendant la grossesse et femme en âge de procréer doit être sous contraception.

b) Posaconoazole (Noxafil®)

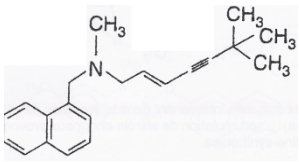
L1 à réserve hospitalière
PK : absorption ↗ par repas lipidique, ½ vie de 24h ; bonne diffusion tissulaire, mais faible dans le LCR.
Spectre : large sur les levures et les champignons filamenteux → médicaments d'infection grave.
Posologie : forme orale en suspension buvable → bonne tolérance : permet de préserver voie IV
Indications :

- Traitement d'infections fongiques invasives de l'adulte (substitution de l'Amphotéricine B et de l'itraconazole) : aspergillose, fusariose, chromo blastomycose et mycétome fongique, coccidioïdomycose
- Traitement de première intention dans les candidoses oropharyngées de l'adulte
- Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les patients sous chimiothérapie (neutropénie prolongée), les receveurs de greffe de souches HP (traitement immunoS à haute dose)

c) Triazolés en cours d'évaluation

RAVUCONAZOLE, ISAVUCONAZOLE sont 2 molécules proches et à spectre d'activité large comparable à celui du voriconazole. Efficace contre candidoses et aspergilloses invasives.
ALBACONAZOLE : activité in vitro et in vivo sur candida, Aspergillus et cryptococcus.
CONCLUSION : avenir est aux triazolés et aux échinocandines

III. Terbinafine Lamisil ®



21 génériques pour la forme per os
Structure chimique : allylamine. Fonction amine tertiaire méthylée qui porte un substituant méthyl-naphtalène, le 3ème radical porte une double liaison allylique reliée à un système insaturé (liaison acétylénique)
Mode d'action : inhibe la biosynthèse de l'ergostérol en agissant sur la squalène époxydase
PK : par voie orale : résorption digestive rapide, bonne diffusion cutané et unguéale, métobo H en dérivés inactifs, ½ vie en 17h, élimination urinaire
Indications : traitement systémique et local des dermatophyties cutanées, onychomycoses et candidoses cutanées → traitement long même si plus court qu'avec griséofulvine.

Voie orale : cp à 250 mg (1cp/jour), liste 2

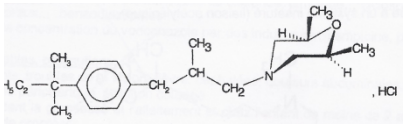
- Onychomycoses (mains : 6 semaines- 3 mois, pieds : 3-6 mois ; meulage des ongles)
- Dermatophytose de la peau glabre et candidoses cutanées (2-4 semaines)
- Pied d'athlète, kératodermie palmoplantaires (2-6 semaines)

EI : effets minimes par rapport à la griséofulvine et beaucoup plus efficace
Mise en évidence d'un effet inhibiteur du CYPT 2D6 → adaptation posologie de médicaments métabo par cette enzyme (exemple : métoprolol, flécaïdine)

Usage topique : dermatophytose de la peau glabre, intertigos, pityriasis.
Existe en crème, en solution pour pulvérisation cutanée, en dermgel → 1 à 2 appli / j pendant 1 semaine
Automédication : pour le traitement du pied d'athlète. Lamisilate : crème (1 application/jour pendant 1 semaine) ou monodose en une seule fois pendant 24h

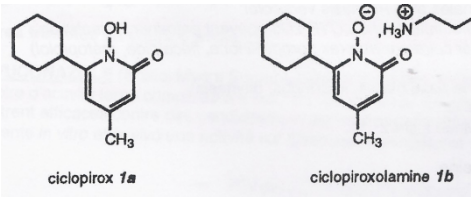
IV. Autres antifongiques utilisés localement contre les mycoses superficielles

A. Amorolfine Locéryl®



Liste 1
Structure chimique : morpholine de synthèse
Mode d'action : agit sur 2 enzymes intervenant dans la synthèse de l'ergostérol membranaire (une réductase et une isomérase) → accumulation stérols anormaux → altération de la paroi fongique en perturbant la chitine synthétase.
Indications : large spectre d'activité : levures, dermatophytes, moisissures. Que des lésions superficielles.
Très bonne pénétration dans la kératine (bonne diffusion dans peau et phanères) → onychomycose sans atteinte matricielle (possible traitement oral en complément : terbinafine, griséofulvine, kétoconazole)
Usage local : solution filmogène. Application 1 à 2x / semaine. 6 mois pour un doigt, 9 mois pour un orteil

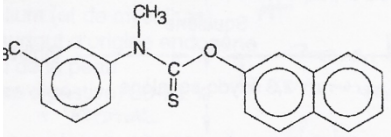
B. Ciclopirox et ciclopiroxolamine Mycoster®



Structure chimique : hydroxypiridone de synthèse
Mode d'action : inhibiteur de métabolisme énergétique fongique (bloque la synthèse de l'ATP mitochondriale). Chélateur du fer (inhibition de systèmes enzymatiques)
Indications : large spectre d'activité : mycoses cutanées à dermatophytes et candida, Pityriasis versicolor, onychomycoses et intertrigos à dermatophytes.
Très bonne pénétration dans kératine → onychomycoses sans atteinte matricielle (sinon traitement oral en complément : terbinafine, griséofulvine, kétoconazole)
Usage local :

- 1% (ciclopiroxolamine) dans crème, poudre (intertrigos) et solution en traitement sur 2 à 3 semaines
- 8% (Ciclopirox) : solution filmogène pour onychomycoses application 1x/jour. 3 mois pour les doigts, 6 pour les pieds.
- Sébiprox® : 1,5% (ciclopiroxolamine). Shampoing pour le traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

C. Tolnaftate Sporiline®



Structure chimique : thiocarbamate
Indications : Pityriasis versicolor (levurose), traitement d'appoint des dermatophyties (fongistatique)
Usage local : lotion

D. Sulfure de Sélénium Selsun®

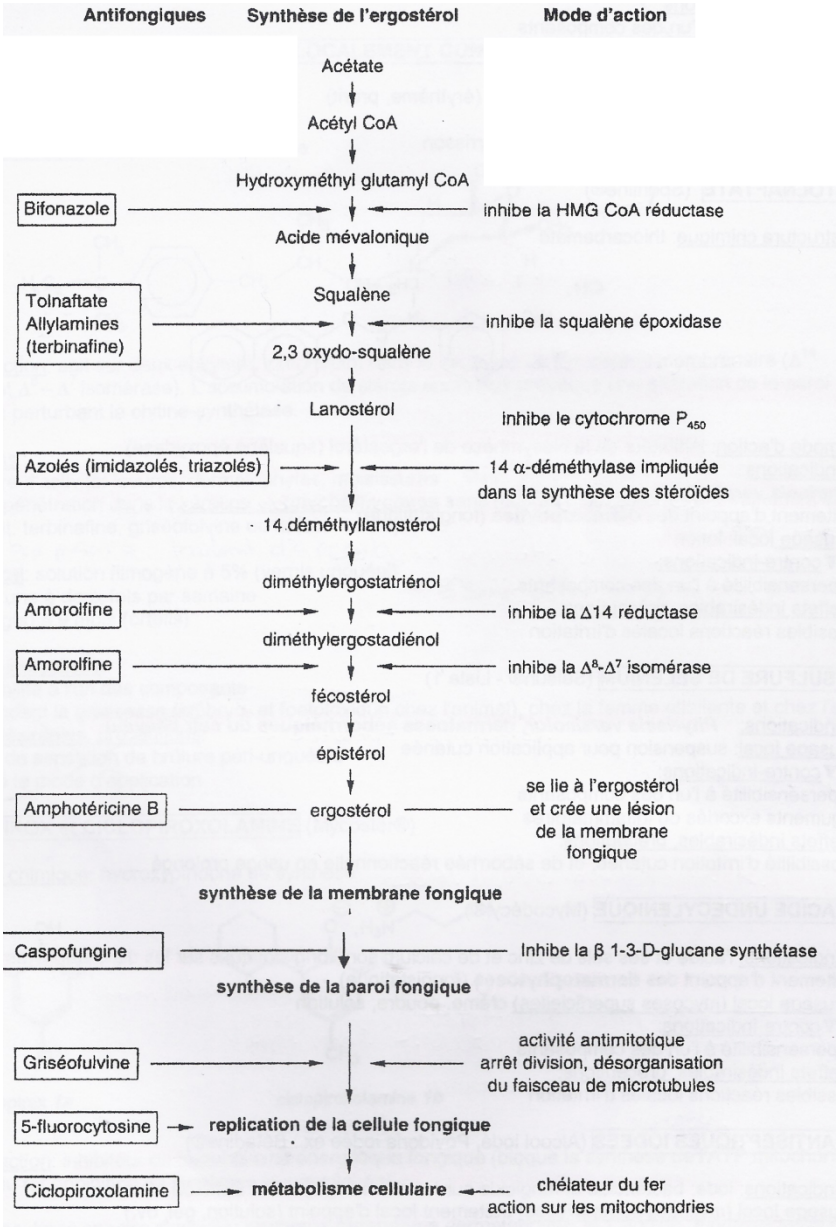
Indication : Pityriasis versicolor, dermatose séborrhéiques du cuir chevelu
Usage local : suspension pour application cutanée

E. Acide undecylenique Mycodécyl®

Indications : acide et sels de Zn et de Ca → fongistatique pour dermatophytes → traitement d'appoint
Usage local : mycoses superficielles : crème, poudre, solution

F. Antiseptiques iodées Betadine®

Indications : iode est bactéricide et fongicide sur les dermatophytes et c albicans
Usage local : traitement local d'appoint (solution, gélule, ovule)
Remarque : KI est utilisé par voie orale comme antifongique systémique dans le traitement de la sporotrichose cutanéo-lymphatique (posologie progressive de 3 à 6 g/jour)



INFECTIONS A LEVURES

CANDIDOSES

I. Définition

Affections cosmopolites dues à des levures du genre Candida. 80% des levuroses humaines. Pathogénicité varie selon espèce en cause, de leur localisation, du terrain sur lequel elles évoluent.
↳ Opportuniste : terrain favorable chez hospitalisés par exemple. Diagnostic est difficile → recherche de l'origine de l'opportunisme.

II. Agents pathogènes

Genre Candida : levures non pigmentées, non encapsulées, 3 à 10µm, à bourgeonnement multilatéral chez albicans. Productrices ou non de pseudo mycélium (et de mycélium)
20 sp pathogènes (200 en tout) isolées chez l'Homme : surtout d'origine endogène (
Espèces commensales : muqueuse ou peau

- C. albicans (muqueuse D et vaginale) : 60 à 70 %
- Autres espèces :
  - C. glabrata (intestin, ap génital) 10 – 20%
  - C. tropicalis (peau et muqueuse)
  - C. parapsilosis (peau → surtout par pose cathéter)

Saprophytes : trouvées sur aliments :

- C. krusei (jus de fruits pour formes sexuée). Problème de résistance au Triflucan®
- C. keyfir (produits laitiers)

III. Epidémiologie

Passage du commensalisme (sans lésions) au parasitisme : facteurs favorisants
Facteurs intrinsèques : liés à l'hôte

- Physiologique : âges extrêmes (si âgés : sécheresse muqueuse, problème de diabète, déficit immunitaire), grossesse (modification hormonal du vagin, surtout au 3ème trimestre et au 3ème trimestre du cycle menstruel)
- Locaux : humidité, macération (surtout des plis de peau des obèses)
- Pathologie sous jacente : immunodépression : diabète, hémopathie, VIH

Facteurs extrinsèques :

- Médicaments : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, + neutropénie
- Chirurgie : D, C ou transplantation (exemple : lésion digestive favorise l'installation et le passage au parasitisme)
- Procédures invasives : matériel étranger support de levures ou apport levures d'un autre site → survient en hôpital mais aussi avec la toxicomanie

↳ RISQUE NOSOCOMIALE IMPORTANT

IV. Aspect clinique

A. Candidoses superficielles

1. Digestives

Buccales : Muguet : enduit blanc crémeux sur joue et langue, sensation de brûlure, dysphagie (absorption des aliments difficile)
Perlèche : lésion des commissures labiales. Accompagne souvent le muguet
Favorisé chez âgés par sécheresse salivaire et dentier
Oropharyngées, œsophagiennes : localisation fréquente chez les sidéens. Compliqué.
GI : favorisé par ATB
Anales : s'étendant vers les pieds (interfessier, génitocruraux → expansion centrifuge)

2. Génitales

Rarement des IST
Vaginales : fréquente et récidivante : enduit blanchâtre, leucorrhées abondante, prurit vaginal (surtout pour albicans et glabrata). Traitement est difficile
Balanites : Atteinte prépuce puis gland, peu fréquente, enduit blanc, prurit (au début, puis sensation de cuisson), parfois urétrite associée. Récidivant chez les diabétique et les âgés.

3. Cutanées et unguéales

Intertrigos : atteinte des plis (grands, petits) ; érythème suintant crevassé – fissuré, enduit blanchâtre, prurit
Ongles des mains :

Onyxis débutant au bord proximal (souvent lié à port de gants → macération + détergents)
Périonyxis : inflammation de la base de l'ongle

B. Candidoses profondes

Invasives, systémiques ou disséminées
Affections nosocomiales (chirurgie, traitement immunoS)
Cause : Dissémination par voie sanguine des levures d'origine endogène (muqueuse D) ou exogène (cathéter, prothèse → attentions aux soins dentaires)
↳ Irritation → passage dans muqueuses → dissémination via le sang (=levurémie) → départ de spores vers tissus variés.

1. Septicémies à candida ou levurémie

Symptomatologie peu spécifique : fièvre (résistante aux antipyrétiques), chez patients présentant des facteurs de risques (immunoD neutropénique, porteur de voies veineuses) → recherche des tissus infectés.
Contaminant :

- C. albicans dans 50% des cas
- C. glabrata dans 15 – 20 %
- C. tropicalis : 15%
- C. parapsilosis 15%

↳ Mortalité dans 40% des cas

2. Localisations secondaires (après la levurémie)

Les plus classiques : œil (choriorétinite), appareil urinaire (hématurie, cystite, abcès rénaux fongiques), Cœur (endocardite), os – articulations, fois, rate, poumons

3. Localisation profondes d'origine non systémique

Par acte chirurgical : péritonite (intervention sur TD), cholécystite.

C. Autres formes cliniques

Candidose congénitale néo natale : candidose vaginale de la mère → lésion cutanée extensives sans invasion profondes. Souvent peu de conséquences, très rarement profonde.
Candidoses des héroïnomanes : injection souillée → lésions nodulaires du cuir chevelu. Surtout pour héroïne brune.
Allergie à candida : manifestations variées. Lésions se surajoute. N'est pas due à la localisation du parasite (on cherche souvent là où parasite n'est pas):

- Cutanées (eczéma, urticaire, parakératose)
- Muqueuses (aphtes, conjonctivites)
- Respiratoires (asthme, rhinite)

L'état allergique peut être confirmé par des tests cutanés et disparaît après traitement du foyer candidosique.

V. Diagnostic biologique

A. Diagnostic mycologique

Isolement comporte 4 phases

1. Prélèvements

Fonction de la symptomatologie
Candidoses cutanéo-muqueuses : prélèvements des lésions par écouvillonnage, frottis des liquides (pus par exemple), squames … biopsies, selles
Candidoses profondes : diag des fongémies par hémocultures et suivi de la colonisation fongiques : urines selles, LCR, LBA… biopsies
Remarques :

- Toute biopsie fait objet d'un examen mycologique et histologique
- Prélèvements sont faits avant tout traitement particulier et recueil se fait dans récipients stériles.

2. Examen direct

Bourgeonnement : multidirectionnel pour albicans, uni pour glabrata. Présence de pseudo filaments est assez caractéristique d'albicans.
Abondance : permet d'être sur du diagnostic. Si nombreuses, on est devant infection, si peu nombreuses, attention à ne pas confondre avec commensalisme.

3. Culture

Isolement de la levure (+ appréciation de l'abondance)

Milieux :

- Sabouraud + antibiotique : colonies en 24 à 48heures.
- Chromogènes pour albicans car présence d'une coloration spécifique
- Pour hémoculture
- Recherche de chlomydospores (spores de résistances, réfringente, assez spécifique d'albicans) sur milieux pauvres PCB (pomme de terre, carotte, bile), RAT (riz, agar, tween).

↳ Présence de blastospores + filaments + chlamydospores = C. albicans ; filaments + chlamydiospores = C. krusei ; pas de filaments, moins de chlamydospores = C. glabrata

- Auxanogramme : assimilation des sucres

↳ 2 dernières méthodes : 2 recherches principales

- Filamentation (blastèse) en sérum à 37°C → surtout pour la confirmation
- D'autres tests sont utilisés pour identifier les espèces de Candida isolés en culture : tests d'agglutination (particules de latex sensibilisées par des mab)

4. Interprétation du diagnostic

Commensalisme ou parasitisme ?
Candidoses superficielles : abondance en culture est capitale, signes cliniques doivent être compatibles
Candidoses profondes : interprétation généralement plus facile → culture positive à partir d'un site stérile (= pas de raison de trouver candida à cet endroit). Mais attention, culture négative n'exclut pas candidose invasive (culture doivent être répétées).
Antifongigramme : peut être effectué sur la souche isolée (profondes et/ou récidivante).

B. Diagnostic immunologique

Intérêt : candidose profondes
Recherche des anticorps : par immunofluorescence, ELISA ou immunoprécipitation et par au moins 2 techniques. IgM (difficile chez immunoD) et IgG + suivie de la cinétique (pour éviter confusion chez commensale)
Recherche des antigènes circulants : recherche de l'antigène mannane libéré par les levures. Représente 7% du poids sec de la levure
Remarque : 2 recherches + hémoculture chez patients à risque dans diagnostic et suivie des fongémies.

C. Autres examens

Intérêt : dépistages des candidoses invasives
Diagnostic histologique (biopsie) et diagnostic moléculaire (fongémie)

VI. Traitement

A. Candidoses superficielles

Cutanées : antifongiques locaux imidazolés (forme galénique adapté à la localisation)
Onyxis : + kétoconazole (Nizoral®) ou Terbinafine, par voie générale
Digestives : Amphotéricine B ou Nyastatine (Mycostatine®)
Oropharyngées et œsophagiennes : Surtout pour patients HIV. Traitement local par miconazole (Loramyc®) et par voie générale : Posaconazole (Noxafil®) en 1ère intention, Fluconazole, Itraconazole (Sporanox®) si souches sont sensibles.
Génitales : Imidazolés locaux. Voie générales avec Fluconazole.

B. Candidoses viscérales

Antifongiques par voie générale
Fluconazole : voie orale ou IV selon état du patient. Si souche est sensible
Voriconazole : Si fluconazole ne marche pas. Voie orale ou IV
Amphotéricine B : En IV avec ou sans Flucytosine (Ancotil®). Formulations lipidiques (Ambisome®)
Caspofungine : Cancidas®, en IV, beaucoup d'intercations

Prophylaxie : chez les patients neutropéniques : Fluconazole ou Posaconazole (Noxafil®)

Cryptococcose

I. Définition

Mycose cosmopolite due à Cryptococcus neoformans (Basidiomycètes, autre nom : Filobasidiella neoformans), levure opportuniste (surtout pour SIDA) et à localisation méningo-encéphalique

II. Agent pathogène

Levure de 3 à 8 µm de diamètre, entourée d'une capsule polysaccharidique, typique du genre cryptoccoque, forme parfaitement connue

III. Epidémiologie

Sérotypes : 4 regroupées en 3 variétés :

- D variété neoformans
- A variété grubii (80% en France)

↳ Cosmopolite

- B et C : variété gattii : tropicale et subtropicale

A et D : associées aux fientes d'oiseaux (pigeons + chauves souris).
Contamination par inhalation.
A : associés aux eucalyptus et aux crottes de Koala en Australie.
Opportuniste : SIDA
Autres facteurs favorisants : hémopathie malignes (Hodgkin), traitements immunosuppresseurs (mais pas granulopénie), corticothérapie

IV. La maladie

Pneumopathie : toux, douleurs thoraciques, signes radiologiques jusqu'à fièvre modérée. Voie d'entrée. Phase passant parfois inaperçue.
Méningo-encéphaphalite : Installation progressive

- Céphalées, fièvre modérée, raideur de la nuque
- Vertiges, troubles du caractère, de la vision, crise convulsive
- Hypertension intrânienne
- Sans traitement : 100% mortel

Manifestations cutanées : papules, ulcérations. Par dissémination. Forme variable. Parfois envahissante. Exsudat est riche en levures.
Formes généralisées : SIDA. Disséminations dans autres territoires (os, œil, foie, myocarde)

V. Diagnostic biologique

Doit se faire en urgence
Prélèvements : LCR pour phase méningo, urines, peau, sang, LBA, biopsie pour voir si invasion de organisme. Ponction lombaire se fait obligatoirement, même si pression intracrânienne.

A. Diagnostic mycologique

Examen direct LCR : coloration à l'encre de Chine : mise en évidence de la capsule polysaccharidique.
LCR : hypertendu (rarement purulent), clair, cytologie et biochimie normales ou pauci cellulaire (< 20 cellules / µL) avec hypoglycorachie et hyperalbuminorachie.
Culture : Sabouraud + chloramphénicol (sans cycloheximide)

- Pousse en 3 jours (à 3 semaines) à 37°C
- Colonie beige coulante (~camenbert)
- Coloration à l'encre de Chine
- Caractères biochimiques : uréase, phénoloxydase (caractéristiques de cryptococcus), auxanogramme.

B. Recherche des antigènes circulants

Pas d'intérêt à cherche anticorps car contact est permanent, et taux est souvent bas → capsule empêche production importante)
Recherche antigène :

- Glucuronoxylomannane
- Bonne sensibilité sur LCR (aussi pour sérum, LBA, urines)
- Par ELISA ou latex sensibilisé par anticorps mab
- Utilisé pour le suivi thérapeutique

C. Bilan d'extension de la mycose

Clinique et biologique = examens mycologiques et histologiques sur différents prélèvements. On recherche là où germes a pu aller.
Prélèvements : LCR. urines. hémoculture. LBA

D. Examens histologiques

Mise en évidence des levures encapsulées dans les biopsies.

VI. Traitements

Amphotéricine + 5 fluorocytosine : formulation lipidique. Pendant 15 jours.
Triazolés : Fluconazole pendant 8 à 10 semaines
↳ 2 traitements de choix.
Autres molécules : Itraconazole en 2nde intention, bonne réponse pour posaconazole.
Guérison lente (6 semaines), mortalité dans 25% des cas.

Malassezioses

Moins graves sauf pour immunodéprimé

I. Définition

Affection dues à des levures de genre Malassezia dont la principale Malessezia futur est responsable du Pityriasis versicolor : mycose cutanée bénigne mais souvent récidivante. Très répandu.

II. Agents pathogènes

Levures lipodépendantes commensales de la peau (grasse : zones riches en glandes sébacées) se présentant en amas associés à de courts filaments → aspect de grappe.

III. Epidémiologie

Facteurs favorisant le passage au parasitisme :

- Chaleur et humidité, sudation
- Apport lipidique : crèmes, huiles. Surtout crèmes solaires
- Facteurs hormonaux : grossesse, corticoïdes

IV. Clinique

Pityriasis versicolor :

- Petites tâches (2 à 10 mm), rondes, irrégulières et squameuses (s'enlève par simple grattement : signes du copeau), confluentes
- Brunâtres (peau claire), claires (peau foncée)
- Haut du thorax, cou
- Indolore, prurit inconstant

Pityriasis capitis : même agent pathogène. Desquamation abondante du cuir chevelu (pellicules, croutes) sans chute de cheveux

Dermite séborrhéique : lésions érythémato squameuses et prurigineuses (cuir chevelu, visage)

Atteintes profondes : fongémies et méningites chez immunoD et prématurés recevant une nutrition lipidique par voie veineuse.

V. Diagnostic biologique

Examen mycologique

Prélèvement : sous lampe de Wood (fluorescence jeune vert des lésions actives)

Grattage des squames

Technique de la cellophane adhésive → pas de mise en culture, juste observation

Examen direct :

- Petites levures rondes (2 à 6 µm) en grappes → typique
- Pseudo filaments souvent courts

Mise en culture : Sabouraud (+ chloramphénicol, + cycloheximide car croissance lente)
+ Source d'acide gras = huile d'olive

30 à 35°C pendant 8 à 15 jours

Assimilation des acides gras : diagnostic d'espèces rares isolées des formes profondes

VI. Traitement

Pityriasis versicolor : imidazolés en traitement local : Econazole ; kétoconazole.

Formes très étendues : association d'un traitement par voie générale : kétoconazole (Nizoral®)

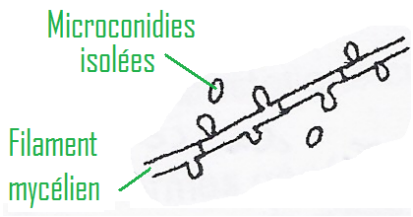
Atteintes profondes : Amphotéricine B IV + retrait du cathéter si nécessaire

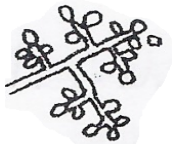
Dermatophytoses

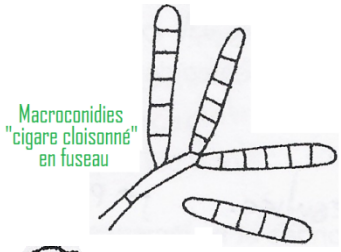
I. Définition

Parasite primaire → si isolé, on a affaire à une pathologie, pas de commensalisme.

Mycoses superficielles (peau, phanère) provoquée par les dermatophytes micromycètes kératinophiles (substrat = kératine). Champignon filamenteux, ascomycètes.
3 genres : Epidermophyton, Microsporum, Tricophyton
Identification : production de spores asexuées variées : conidies, arthrospores, chlamydospores



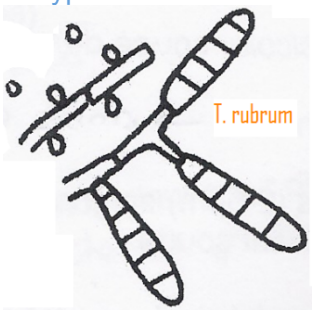


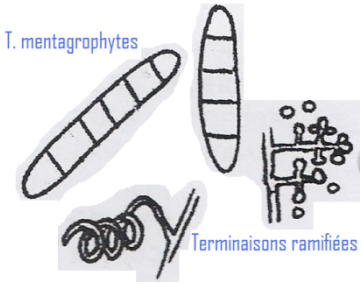


II. Agents pathogènes

Epidermophyton : espèce parasite de la peau (épiderme) de l'Homme mais de moins en moins isolés. E. floccosum : macroconidies en massue (grappe de fin filament ressemblant à raquette) (6-8/ 20-35 µm).

Microsporum : macroconidies en fuseau à surface échinulé (8-25 / 30-100µm). Parasite de la peau, des cheveux et des poils. Isolés plus fréquemment.
Tricophyton : Parasite de la peau, des cheveux et des poils et des ongles. Plus ou moins macroconidies en cigare (5-10 / 20-50 µm). Plus microconidies rondes ou piriformes alternées le long du filament (acladium) ou en amas. Hyphes ont caractéristiques plus ou moins caractéristiques (ramifications, terminaisons)





III. Epidémiologie

A. Contamination d'origine humaine

Contact entre individus, avec le linge, vêtements, sols des salles d'eau, des piscines → présence de spores.
Exemple : T. rubrum : 70% des dermatophytes en France ; T. mentagrophytes variété interdigitale (20%)
Autres espèces anthropophiles :

- E. floccosum
- T. violaceum, T. schoenlenii (Afrique du nord)
- T. soudanense, M. langeronii (Afrique noire)

B. Contamination d'origine animale

Kératine est aussi présente chez les animaux.
Contact avec l'animal parasité ou par les poils parasités → transmission chez l'homme.
Espèces zoophiles le plus souvent isolés :

- M. canis (chien, chat) : pathologie asymptomatique chez l'animal mais visibles chez l'Homme.
- T. mentagrophytes (chien, chat, rongeurs, cheval)
- T. verrucosum (bovins)
- M. persicolor (rongeurs)

C. Contamination d'origine tellurique

Plus rare. Sols sont enrichis en kératine animale. Exemples :

- M. gypseum
- T. mentagrophytes (zoophiles)

D. Répartition géographique

Majorité des espèces sont cosmopolites. Apparition d'espèces exotiques (T. soudanense, M. langeronii) pouvant donner de petites épidémies en milieu scolaire.

E. Facteurs favorisants

- Chaleurs, humidité, macération
- Mode de vie : sports, profession (au contact des animaux par exemple)
- Microtraumatismes cutanés
- Facteurs hormonaux (Ex : certaines teignes s'arrêtent à la puberté)
- ImmunoD : maladies, traitement (Ex : corticoïdes sur plaies)

IV. Aspects cliniques

A. Formation des lésions

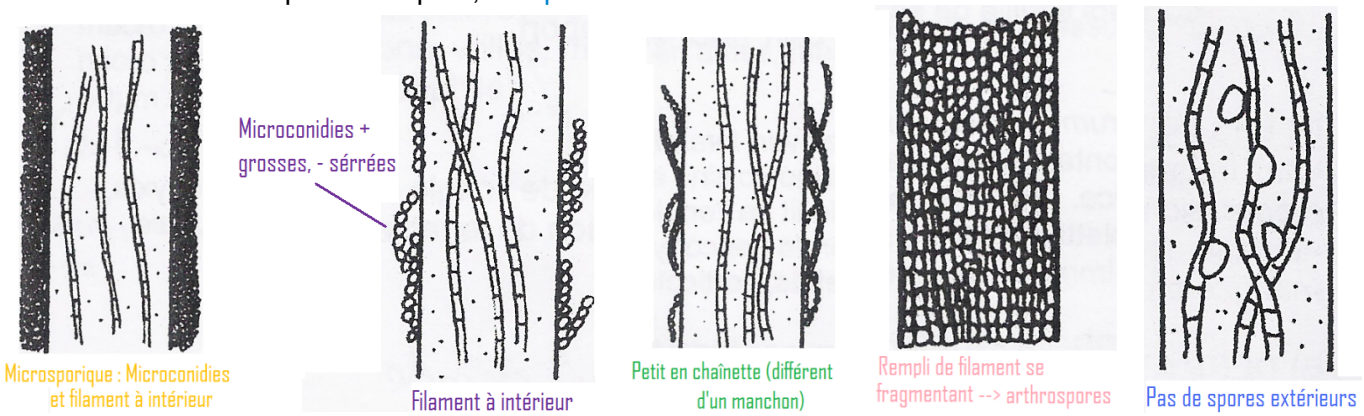
Epiderme : pénétration dans une microlésion de la couche cornée, progression centrifuge → zone active est en périphérie (important dans prélèvements)
Ongles : pénétration par le bord libre, progression vers la matrice en longeant la gouttière latérale. Prolifération à l'intérieur où kératine est moins résistante.
Cheveu et poils : pénétration par l'ostium (ouverture utilisée pour la sortie du poil), progression vers le bulbe le long de la gouttière, pénétration dans le phanère (filaments, spores). Variable selon l'espèce (diagnostic). Atteintes intrapilaires et péripilaires → facteur de diagnostic direct.

Endo-ectothrix : Spores péripilaires + filaments intrapilaires

- Manchon de petites spores : microsporique. Ex : M. canis
- Chaînettes de grosses spores : mégaspores. Ex : T. verrucosum
- Chaînettes de petites spores : microïdes. Ex : T. mentagrophytes (zoophile)

Pas de spores péripilaires :

- Filaments intrapilaires anthrosporés = endothrix. Exemple : T. soudanense
- Filaments intrapilaires septés, favique. Ex : T. schoenlenii



B. Les teignes (atteintes des cheveux)

1. Teignes tondantes

Concerne enfant avant la puberté
Microsporiques : M. canis, M. langeronii. Grandes plaques d'alopécie, arrondies, squames grisâtres, cheveux cassés courts. Lumière de Wood +. Parasitisme endo-ectothrix microsporique. Peu inflammatoire. Possible chez adulte, mais souvent sans symptômes, mais transmission possible à enfant.
Tricophytiques : T. violaceum, T. soudanense. Petites plaques l'alopécie nombreuse, cheveux cassés au ras du cuir chevelu (encore plus court que avant). Wood négatif. Parasitisme endothrix (filaments au départ bien segmenté puis confluente).

2. Teignes suppurés

Kérion, sycosis

Principaux responsables : Dermatophytes zoophiles : T. mentagrophytes var mentagrophytes (zoophile), T. verrucosum ; Espèces géophile : M. gypseum. Chez enfant et adultes (ex : barbe de homme)
Folliculites inflammatoire : plaques erythémato – squameuses qui se tuméfient, suppurent et provoquent chute du poil ou du cheveu. → Différent des lésions sèches. UV (Wood) négatif. Adénopathie et signes généraux (fièvres) possibles.
Type de parasitisme : Attaque est différente selon les espèces

- Microïdes pour T. mentagrophytes
- Mégaspores pour T. verrucosum
- Microsporique

3. Teigne favique

Par T. schoenlenii
Mécanisme : mycélium forme à la base du cheveu un godet favique jaunâtre qui provoque l'expulsion du bulbe et la chute définitive du cheveu
Caractéristiques : UV +. Evolution lente, pas de guérison à la puberté. Parfois tellement important qu'on parle de casque.

C. Epidermophyties (atteinte de la peau glabre)

1. Epidermophyties circinées

Ou herpès circinés.
Lésions en disque bien limité, parfois possible confluence rendant diagnostic difficile. Zone centrale, claire au pourtour squameux ou vésiculeux.
Contamination interhumaine : T. rubrum, E. floccosum
Contamination par animaux : M. canis, T. mentagrophytes, T. verrucosum.
Remarques : possible localisation secondaire. → Rechercher région primaire si localisation semble peu courante. Exemple : plante de pieds, jambe

2. Lésions des plis (intertrigos)

T. rubrum, E. floccosum, T. mentagrophytes var interdigitale
Intertrigos des grands plis : eczéma marginé de Hebra. Atteinte du pli inguinal (plus fréquent chez l'homme). Au départ, lésion de type herpès circiné (à la partie supéro-interne de la cuisse) mais qui s'étend rapidement vers les cuisses et le pli inter fessier. Prurit. Rarement bilatéral.
Intertrigos des petits plis : intertrigos plantaire = pied d'athlète.
Espace inter orteil macéré, fissuration du fond de pli et hyperkératose peut s'étendre au dos du pied. Plus rare aux mains. Peu prurigineuse.
Affection de l'adulte plus fréquente chez l'homme.
Toujours recherché onyxis associé.
Contamination : sol souillé de sal de bains, piscines, salles de sport.

D. Onyxis

T. rubrum, T. mentagrophytes var interdigitale.
Plus frequent au pied.
Mécanisme : Contamination se fait par intertrigo voisins : atteinte distale de l'ongle (différent candida), progression du bord libre vers la matrice. Prolifération dans le lit de l'ongle de destruction de la tablette unguéale. Possible retournement de l'ongle.
Attaque directe de la tablette unguéale : plus ou moins profondes (leuconychies)
Attaque proximale chez immunoD : greffés, croticoïdes, SIDA

E. Dermatophyties profondes des immunoD

Lieu d'action débordé. Formation d'abcès et de nodules dans le derme (diagnostic se fait sur biopsies).
Atteintes systémiques : foie, rate, poumon, as, système nerveux.

F. Dermatophytides (mycétides)

Réactions allergiques cutanées simulant une épidermophytie mais à distance d'un foyer réel qu'il faut recherchr (onyxis, intertrigo du pied)

V. Diagnostic biologique

Mycologique. Ici pas de sérologie. PCR permet différenciation des genres mais pas encore des espèces.

A. Prélèvement

Sa qualité conditionne le résultat. Doit se faire dès le début de infection et en dehors de tout traitement (attention à l'automédication : nécessite souvent un long traitement. Risque de rebond si pas bien fait)
Localisations :

- Peau et ongle : zones actives des lésions (destruction de kératine → souvent sous ongles)
- Cheveux : UV + pour teignes tondantes microsporiques et favus, UV – pour teignes tondantes tricophytiques. Prélever aussi les squames et pour un kérion le pus (écouvillon)

B. Diagnostic direct

Important. Signes d'une infection : lésion, filament
Eclaircissement : potasse, lactophénol (avec ou sans colorant). Sinon champignons ne sont pas visibles sur poils ou cheveux.
Squames et ongles : infection si filaments de 3-4 µm de large, septés.
Teignes : type d'attaque pilaire (endothrix = anthropophiles)

C. Culture

Milieux :

- Sabouraud + chloramphénicol (et/ ou gentamycine)
- Sabouraud + chloramphénicol + cycloheximide (actidione) → évite contamination par champignon de l'environnement.

→ Incubation 25 à 30°C au moins 4 semaines. Lecture se fait régulièrement (on n'attend pas 4 semaines pour voir) : observation de aspect macroscopique et microscopique des cultures.
Cultures âgées : tendance au pléomorphisme (mycélium stérile) → pas de caractères structuraux spécifiques (macro et micro)
Repiquage : éventuel sur milieu appauvri.

Exemples d'identification :

E. floccosum : anthropophile, épidermophyties
Macro : colonie rayonnée poudreuse (~farine), jaune verdâtre clair
Micro : macroconidies en massue, 6-8 / 20-35 µm, lisses, 3-6 logettes

M. canis : zoophile, teignes, épidermophyties
Macro : colonies étoilées soyeuses blanches, jaune orangé (pigment à intérieur) → possible isolement et repiquage
Micro : macroconidies en fuseau, échinulées, 6-12 logettes, 10-15 / 30-60

T. rubrum : pigment rouge caractéristique. Anthropophile, épidermophyties, onyxis.
Macro : blanc duveteux / pigment brun rougeâtre sur milieu appauvri.
Micro : souches autochtones, microconidies en acladium (bien visible), pas de macroconidies (pas toujours facile à diagnostiquer)
Souche tropicale : + macroconidies en saucisse 4-8/30-60µm, 6-12 logettes.

T. mentagrophytes :
T. mentagrophytes : zoophile, teignes, épidermophyties
T*. mentagrophytes interdigitale* : anthropophile, épidermophyties, onyxis
Macro : blanc, plâtreux, revers brun, interdigitale plus duveteux
Micro : ramifications, vrilles typiques, microconidies en amas, macroconidies en massue, 5-6 logettes, 5-10 / 20-50 µm (+souches zoophiles)

VI. Les traitements

Du ressort du dermatologue

A. Les teignes

Griséofulvine : traitement général de 6-8 semaines.
Kétoconazole : Voie générale. Infection cutanée à muqueuse étendue ou résistante (=AMM). Mais aussi en local (kétoderm®)
Terbinafine : mais pas à enfant
Traitement local : imidazolés en lotion
Teignes inflammatoires : traitement AI et anti infectieux avant le traitement spécifique

Enfants infectés : espèces anthropophiles → éradication scolaire.

B. Epidermophytes

Herpès circiné et intertrigo peu étendus : traitement local aux imidazolés pendant 3 semaines (traitement au long court, importance de régularité), à la ciclopiroxolamine (Mycoster) pendant 3 semaines ou à la terbinafine pendant 1 semaine.
Lésions extensives ou récidivantes : voie orale pendant 1 à 3 mois. Possible association avec local :

- Griséofulvine : surtout pour enfant
- Terbinafine : large spectre, chez adulte
- Itraconazole : pas pour onyxis
- Kétoconazole : mais de moins en moins utilisé.

Pied d'athlète : doit s'accompagner de prises en charge des facteurs favorisants : suppression de la macération, conseils d'hygiène, désinfection des foyers de réensemencement.

C. Onyxis

Du fait que ongle → Plus long et plus difficile
Atteinte distale : sans atteinte matricielle = traitement local pendant 3-9mois :

- Amorolfine (Locéryl®)
- Bifonazole (Amycor® Onychoset® puis amycor)
- Ciclopirox

Atteinte proximal ou totale :

- Terbinafine : 3-6 mois
- Griséofulvine : 6-12 mois
- Kétoconazole : 6-12 mois

Recherche : traitement séquentiel

Champignons filamenteux

Les aspergilloses

I. Définition

Mycoses cosmopolites opportunistes présentes partout dans environnement dues à des champignons du genre Aspergillus.

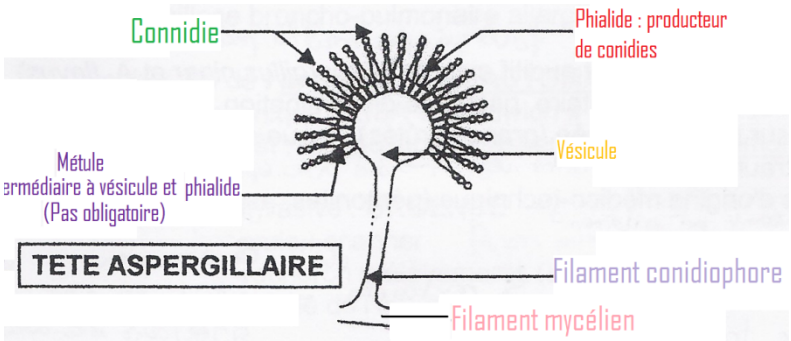
Localisation est surtout pulmonaire et elles sont souvent mortelles chez les immunoD

II. Agents pathogènes

Filamenteux saprophytes (rattachées aux Ascomycètes) ; environ 20 espèces d'intérêt médical.
Espèces :

- Aspergillus fumigatus >90% (thermophile). Se développe dans appareil respiratoire (homme, oiseaux et autres animaux)
- A. flavus
- A. niger

Moisissures très répandues dans l'environnement : matières organiques en décomposition



Structure : filaments mycéliens septés, caractérisés par les têtes aspergillaires : petites conidies de 2-4 µm produites en chaîne par des phialides (parfois portées par des métules) recouvrant une vésicule.

Structure peut être altéré entre lame et lamelle par éclatement de spores.
En colonies chez fumigatus

En sphères chez niger

III. Physiopathologie des aspergilloses

A. Fumigatus : champignon opportuniste, contamination par inhalation, porte d'entrée est pulmonaire, spores normalement éliminés par la barrière muco-cilaire, les macrophages et les PNN (absent chez immunoD → opportuniste).
Evolutions pathologiques :

- Formes allergiques : sensibilisation par exposition répétées aux spores. Pas d'invasion tissulaire. Dans région riche en moisissures.
- Colonisation locale à partir d'une lésion de la muqueuse ou dans une cavité préformée. Exemple : mucoviscidose.
- Invasion des tissus : aspergillose invasive qui peut disséminer à partir des poumons dans l'organisme chez les immunoD → graves conséquences.

IV. Aspects cliniques

A. Aspergilloses invasives

Alvéolite allergique extrinsèque : exposition à l'inhalation massive et répétées de spores (maladie professionnelle)
Clinique : 6-8 heures après l'exposition : fièvre, toux, expectorations muco – purulentes, évolution vers bronchite chronique. Sérologie intéressante → Anticorps précipitant
Asthme aspergillaire : sans infection pulmonaire mais sur terrain « prédisposé » (=atopique), origine domestique ou professionnelle.
Clinique : bronchospasme, asthme
Aspergillose bronhco-pulmonaire allergique : maladie de Hinson : allergie + colonisation trachéo-bronchiale + hyperéosinophilie.
Clinique : Fièvre, asthme, toux, crachats avec bouchons mycéliens, évolution vers insuffisance respiratoire.

B. Aspergillose pulmonaires localisées

Semi invasives chez immunoD.
Aspergillome : Développement d'une « truffe aspergillaire » dans cavité pré existante (tuberculose à 50%, emphysème, chirurgie → exemple : conséquence de retrait de tumeur). Souvent à l'apex du poumon, visible à la radio, cavité pas complètement obstruée.
Se fait sans invasion du parenchyme → pas adhésive à poumons = espace entre 2 types tissulaires.

Clinique : hémoptysies (60%), toux, fièvre, asthénie, amaigrissement, douleurs thoraciques pleurales.
Radio montre image en grelot
Evolution lente : sécrétion de toxine nécrosante (grave) : dégénérescence ou stabilisation (30%) mais peut devenir brutalement grave.
Complication : hémoptysie massive, pouvant provoquer la mort.

Surinfection aspergillaire des broncho – pneumopathies chronique : cas des bronchites chroniques, de la mucoviscidose → colonisation de ka trachée et des bronches par le mycélium d'Aspergillus.

C. Aspergillose invasive

Victimes : sujets immunodéprimés → neutropénies. Exemples : leucémie, transplanté, cancéreux, SIDA, aplasique.
↳ Facteurs iatrogènes : spores sont présents dans hôpital.
Clinique : pneumopathie aiguë : fièvre, toux, douleurs pleurales, possible hémoptysie. Fièvre non traitée par ATB → si antipyrétique ne marche pas, on doit soupçonner mycose.
Image nodulaire à la radio. Scanner montre lésion nuageuse → apparition de croissant gazeux, signe de rétractation de tissus
Généralisation possible → dissémination vers rein, foie, cerveau.
↳ Mortalité dans plus de 50% des cas → important d'être attentifs aux signes avant coureurs.
Diagnostic : difficile mais d'urgence.
Traitement : difficile

D. Aspergillose localisée extra pulmonaire

Otomycose : développement de mycélium dans le conduit auditif externe (Aspergillus niger et flavus). Favorisée par malformation préexistante, conséquentes à eczéma, corticoïde.
Aspergillose sinusienne : sinusite souvent à étiologie dentaire. Risque de dissémination
Aspergillose cutanée : développement sur peau nécrosée (grands brûlés), risque de dissémination vers intérieur.
Aspergillose oculaire : origine est souvent traumatique. Exemple : élément végétal dans œil provoquant microcoupure.
Aspergillose profonde non disséminées d'origine médico-technique : péritonites, aspergillose cérébrale, endocardites. Ensemencement peut se faire pendant intervention.

V. Diagnostic biologique

Isolement difficile → recherche d'aG et scanner.
Aspergillus sont saprophytes : spores sont présents partout → précautions dans les prélèvements (contamination) et dans interprétation des résultats (savoir faire différence avec spores habituels).
Aspergillose invasive : mycologie est rarement positive tôt.

A. Diagnostic mycologique

1. Prélèvement

- Expectorations : productif mais ininterprétable → on préfère échantillon non pollué.
- Aspiration bronchique
- LBA
- Biopsie, prélèvement opératoire : sang et autres → bilan de invasion de organisme doit être fait
- Ecouvillonage : oreille

2. Examen direct

Très important
Filaments cloisonnés de 3-4µm de large, ramifiés
Têtes aspergillaires : rares (sinusite, otite)

3. Culture

Milieu : Sabouraud + chloramphénicol
37°C pour sites profonds, 27°C pour superficiels
Croissance en 2 à 7 jours → rapide en faisant colonies caractéristiques
Diagnostic de genre : se fait sur les têtes aspergillaires (microscopique)
Diagnostic d'espèces : macroscopie des cultures et microscopie des tes têtes
Repiquage sur milieu appauvri : (ex : malt 2%). A faire si besoin → tête aspergillaire est plus facilement obtenu

Aspect des colonies : cotonneux puis poudreux.
A. fumigatus : colonie verdâtre devenant grise (pigment ne diffuse pas, seul verso est coloré), tête en colonne allongée (vésicule enflée)
A. flavus : jaune vert, tête radiaire ou en colonne, avec ou sans métules
A. niger : jaune devenant noire ; tête radiaire, avec métules

B. Examen anatomo-pathologique

Confirme le caractère invasif : présence de filaments dans les tissus avec peu ou pas de réaction cellulaire → donne topographie de l'invasion
Culture : identification de l'espèce avec biopsie → confirme qu'il s'agit de la même espèce dans différents tissus et donc la dissémination

C. Diagnostic immunologique

Recherche des anticorps
Intérêt : aspergillose chez patients immunocompétents
Aspergillome : IgG (précipitines)
Aspergilloses allergiques : Réaction peut être de 2 types :

- Immédiate : aC IgE (totales et spécifiques)
- Retardée : aC IgG (précipitines spécifiques)

↳ aC sont différents selon les espèces d'aspergillus.
Recherche :

- aC précipitants IgG (immunodiffusion, immunoélectrophorèse)
- Technique ELISA

Indications de la recherche :

- Aspergillome : ↗ de 95% des précipitines IgG (ayant activité chymotrypsine, catalase)
- Aspergilloses allergiques :
  - Alvéolite allergique extrinsèque : IgG +, IgE – (pas de sensibilité immédiate), examen mycologique –
  - Asthme allergique : IgG -, IgE +, examen mycologique –

↳ Pas d'attaque des poumons

  - Aspergillose broncho-pulmonaire allergique : IgG +, IgE +, examen mycologique + ou –

Recherche de l'antigène galactomannane : par ELISA sandwich : mab → aG → aC anti-aG marqué
➔ Diagnostic des aspergilloses des ImmunoD
Aspergillose invasive : URGENCE car si non traité = mort

- Imagerie : scanner montre lésion pulmonaire
- Isolement de prélèvement (LBA +) et culture
- Recherche de l'antigène dans le sang
- PCR

VI. Traitement

A. Chirurgical

Souvent indiqué pour les aspergillomes, les aspergilloses pulmonaires, les localisations profondes ou les atteintes des sinus. Important mais doit éviter usure du tissus.

B. Antifongiques

Systémiques : pour aspergillose invasive → traitement en urgence

- Voriconazole
- Formulations lipidiques d'Amphotéricine B
- Caspofungine
- Autres : posaconazole (possible utilisation en préventif), itraconazole

Aspergillose pulmonaire : traitement de l'asthme + antifongique (itraconazole) si colonisation des bronches

VII. Prophylaxie

A visée essentiellement extrinsèque : protection contre la contamination : important dans l'hygiène hospitalière. Surtout dans service où patients ont terrains à risques
Contrôle de l'environnement :

- Suppression des turbulences, désinfection
- Air filtré, flux laminaire

- Prélèvements réguliers d'air et de surface
- Précautions lors de travaux
- Interdictions de ramener plantes, tisanes, soupes lyophilisées, etc..
- Fermeture des services à risque

Surveillance patient : biologique et clinique, si possible risque
Traitement : doit être le plus précoce possible.

Autres infections à champignons filamenteux

Tous les filamenteux de l'environnement peuvent infecter les patients ayant un déficit immunitaire (cellules phagocytaires). Ces infections sont rares mais d'autant plus graves (invasives) que l'immunoD est sévère.

GEOTRICHOSES

VIII. Geotrichum

Hyphomycètes arthrosporés (ascomycètes)
3 espèces isolées chez l'Homme : 2 commensales du TD et des voies aériennes et geotrichum candidum d'origine alimentaire (produits laitiers)

IX. Aspects cliniques

Opportunistes : cause est ATB ou immunoS
Localisations :

- Atteintes bucco pharyngées et intestinales (entérites jusqu'à collite = sang dans les selles) → lieu de prédilection du champignon
- Respiratoire : broncho pneumopathies : rejet expectoration purulente à sanglantes
- Cutanées, unguéales : atteintes très polymorphe
- Oculaire : conjonctivite, kératite
- Disséminées : chez immunoD

X. Diagnostic biologique

Examen direct : éléments rectangulaires, ovales ou sphériques
Culture : croissance rapide, colonies blanches et plâtreuses
Microscopie : filaments se dissociant en arthrospores

XI. Traitement

Formes digestives : Amphotéricine B ou nystatine (→ traitement local : ne passe pas barrière)
Atteintes profondes : Amphotéricine B + fluorocytosine

FUSARIOSES

I. Fusarium

Deutéromycètes (reproduction inconnue) aux hyphomycètes hyalins septés et réguliers retrouvés dans le sol, sur les végétaux (mycotoxines consommées par animaux via les graines)

II. Aspects cliniques

Opportunistes : patients neutropéniques (3ème agents de mycoses systémiques)
Fusarioses superficielles chez les immunocompétents :

- Peau : surinfection des plaies, ulcérations, brûlures
- Onyxis : leuconychie proximale puis destruction de l'ongle (devient poudreux et tombe sans traitement), périonyxis
- Œil : kératite (traumatisme de la cornée)

Fusarioses profondes de l'immunoD :

- Fièvre persistante sous ATB + symptômes pulmonaires (possible allergie respiratoire)
- Myalgies
- Hémocultures positives
- Métastases cutanées : papules érythémateuses nécrosées
- Autres localisations : os, vessie, péritoine, cerveau, TD

III. Diagnostic biologique

Examen direct et anatomopathologie : filaments mycéliens
Culture : croissance rapide à 27 et à 37°C sur Sabouraud sans cycloheximide. Colonies blanches et cotonneuses au revers blanc.
Examen microscopique : phialides perpendiculaires aux filaments produisants des bouquets de conidies longues et arquées de 1 à 9 logettes

IV. Traitements

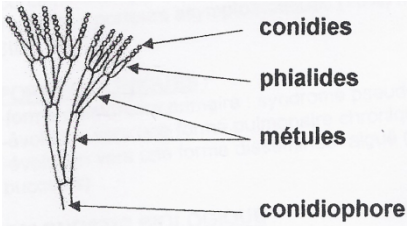
Peu d'antifongiques actifs
Forme invasives : Amphotéricine B IV en formulations lipidiques, voriconazole, posaconazole (ayant cette indication dans leur AMM)

LES PENICILLIOSES

I. Penicillium

La plus importante des moisissures.

Hyphomycètes hyalins (Ascomycètes) recouvrant un grand nombre d'espèces saprophytes du sol, des végétaux… contaminants les plus fréquents (passe facilement les muqueuses) mais rôle pathogènes assez discrets (sauf pour une espèce tropicale : P. marneffei)
Aspects colonies : aspect duveteux et souvent colorées (jaune, bleu, vert…)



Conidies : exogène et en chaînettes. Point commun de tous les pénicilliums.
Métules : éléments intermédiaires, plus ou moins nombreux selon les espèces.
↳ Aspect en pinceau

II. Rôle pathogène

Espèces cosmopolites : rares formes cutanées ou oculaires (liés à post-traumatique), otites, sinusites, atteintes pulmonaires. Plus fréquente : allergies professionnelles → par inhalation car très nombreux à surface de n'importe quel support.
Espèce pathogène pour l'Homme : Développement dans le sud est asiatique (Chine, Indochine) avec émergence du SIDA.
Observations :

1. Suite à un accident de laboratoire : réaction locale + adénopathies
2. 17 ans plus tard : Personnes ayant Pénicilliose associée à maladie de Hodgkin
3. Institut Pasteur : VIH positif Pénicilium. Apparition de mycoses : Passage de l'incubation de VIH à développement de SIDA maladie.

Evolutions cliniques :

- Fièvre, toux (= signes respiratoires)
- Hépato-splénomégalie
- Lésions viscérales multiples
- Pratiquement toujours mortelle chez les Sidéens
- Perte de poids brutale et importante
- Lésions cutanées multiples (face et tronc)

III. Diagnostic biologique

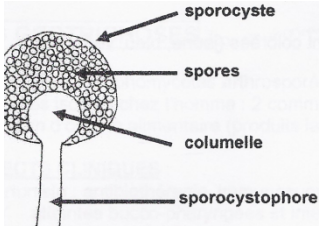
Recherche de la forme parasitaire dans les prélèvements (peau, LBA, biopsie)
Culture : Sabouraud sans cycloheximide → croissance rapide (même à 37°C) → colonies duveteuses verdâtres produisant un pigment rouge.
Après 2 à 3 semaines, formes parasitaires peuvent apparaître dans les cultures maintenues à 37°C.

IV. Traitement

Amphotéricine B IV + 5 Fluorocytosine (15jours). Possible alternance avec Itraconazole jusqu'à ↘ signes cliniques
Itraconazole pendant 10 semaines
Prophylaxie secondaire : pour éviter rechute ou recontamination après 1ère infection chez sidéens : Itraconazole.

LES MUCORMYCOSES

Mycoses opportunistes provoquées par des Mucorales, champignons assez archaïque de la famille des Zygomycètes



Structure : Filaments mycéliens non cloisonnés et production d'endospores asexuée (spore). Taille irrégulière (3-4 jusqu'à 20µm). Ramification se font à angle droit.
Sporocyste : éclate et libère spores.

I. Epidémiologie

Saprophytes du sol et de nombreux substrats végétaux
Contamination : aérienne (mais digestives et cutanées ont aussi été décrites)
Facteurs de risques :

- Diabète sévère : acidocétose → ↗ du fer sérique libre → favorise croissance
- Neutropénie prolongée → permet aux spores de gagner du terrain
- Traitement par la deféroxamine (chélateur de fer) : empêche croissance de la mycose
- Brûlures étendues

II. Formes cliniques

Rhinocérébrale : extension rapide à partir des muqueuses nasales et sinusiennes (nécrose, destruction osseuse) vers la face, la base du crâne et le cerveau.
Pulmonaire primitive : Broncho-pneumopathie avec dissémination multiviscérale rapide
Localisées : cutanées (brûlures) ou profondes (traumatisme, chirurgie)

III. Diagnostic biologique

Mycologique et histologique (urgence) → développement sur terrain immunodéprimés.
Prélèvement : orienté par la localisation clinique
Examen direct : filaments larges de diamètre irrégulier (5-20µm), ramifications souvent à angle droit, peu ou pas de septa.
Culture : Sabouraud sans cycloheximide (parasite de environnement, contaminant → il faut le laisser pousser). 35-37°C, croissance rapide
Colonies cotonneuses grises ou brunes → repérage à œil nu assez facile
Examen des fructifications : diagnostic d'espèce difficile.

IV. Traitement

Doit être précoce, mortalité élevée.
Chirurgie : pour les formes rhino cérébrale
Amphotéricine B : avec les formulations lipidiques

HISTOPLASMOSES

I. Histoplasma capsulatum

Mycoses exotiques, champignons dimorphiques : parasite sous forme de levure, saprophyte (en culture) sous forme filamenteuse. Il en existe 2 variétés

II. H. capsulatum var capsulatum

Géographie : Variété américaine (des USA à l'Argentine en passant par la Guyane Française) mais aussi retrouvé en Afrique, Asie et Océanie. En Europe, cas sont importés.
Champignons : saprophytes des excréments d'oiseaux et de chauve souris.
Contamination :

- Inhalations des conidies (grottes, poulaillers)
- Pas de contagion interhumaine
- Nombreux porteurs asymptomatiques (70% dans certaines états des USA) mais maladie opportunistes (problème : émergence du SIDA, réactivation d'un foyer pulmonaire)

A. Formes cliniques

Forme pulmonaire primaire : syndrome pseudo-grippal (possible visualisation par image radiographique), guérison spontanée
Evolution :

- Forme pulmonaire chronique
- Forme disséminée aiguë : foie, rate, MO
- Chroniques : présence d'ulcérations buccales

B. Diagnostic biologique

Examen direct : sang, LBA, MO, biopsies → mise en évidence de la forme levure (épineuses, 3-5 µm intracellulaire)
Recherche d'aG, PCR
Culture :

- Sabouraud + chloramphénicol à 27 °C : forme filamenteuse en colonies blanches cotonneuses avec des macroconidies échinulées (10-25µm)
- Milieu cœur –cerveau : 37°C, donne forme levure
- Inoculation possible à animal (hamster, cobaye)

C. Traitement

Formes graves : Amphotéricine B IV (15jours) puis relais à itraconazole
Formes modérées : Itraconazole
Prophylaxie secondaire : Itraconazole chez Sidéens.

III. H. capsulatum var duboisii

Exclusivement africaine, forme levure de grande taille 5 à 20 µm
Contamination aérienne, jamais isolé dans la nature
Signes : surtout cutanées, d'évolution lente (cas pulmonaire et osseux ont aussi été décrits)
Pas plus fréquent chez les sidéens mais provoque évolution de la lèpre et de la tuberculose → diagnostic différentiel difficile
Diagnostic biologique : spores à épine, même principe que pour autre variété
Traitement : Amphotéricine B, itraconazole

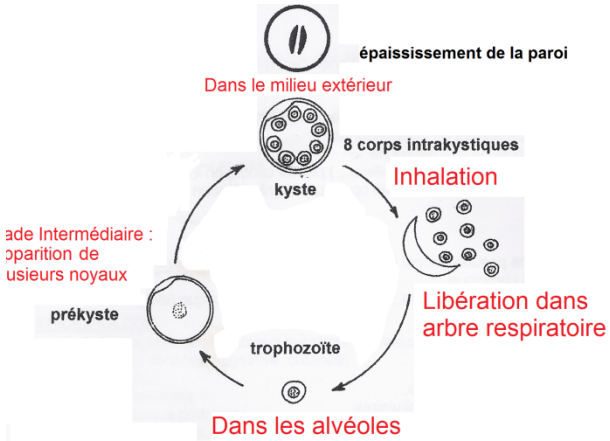
PNEUMOCYSTOSE

I. Définition

Maladie pulmonaire opportuniste provoquée par un micro organisme classé aujourd'hui parmi les champignons (avant protistes) : Pneumocystis jirovecii
Même champignons que P. carinii isolés chez les rongeurs mais grande spécificité entre parasite et hôte.
P. jirovecii : pas zoonose, contamination est interindividuelle
Manifestations graves chez les immunoD (SIDA)

II. Agents pathogènes

Trophozoïte : 1-2µm se multipliant par division binaire dans les alvéoles pulmonaires
Kyste : 5µm refermant à maturité 8 corps intrakystiques (=spores) qui sont libérés par déhiscence du kyste.



Epaississement de la paroi caractéristique à la coloration argentique : aspect en parenthèse

III. Epidémiologie

Contamination : aérienne (par kyste mûrs ?)
Transmission inter humaine : Spécificité étroite : P. carinii var. hominis, P. jirovecii
Immunocompétent : portage asymptomatique, assez fréquent
Facteurs favorisant : immunodépression. Il n'y a pas de réactivation d'une infection latente. Si maladie, elle est issue d'une nouvelle infection. ↘ des PNN chez immunoD permet au champignon de se multiplier dans les alvéoles.

- Nourrissons, prématurés
- SIDA
- Traitement : greffe, hémopathie

↳ Dans ces cas, il faut faire LBA dès qu'on a signes pulmonaires.

IV. Rôle pathogène

Multiplication des trophozoïtes à la surface des pneumocystes : pneumonie à la surface des pneumocystes : pneumonie avec remaniement de l'épithélium et production d'un exsudat alvéolaire.
Relation étroite entre cellule épithélium et champignons par ramification (=filopodes)
Aspects cliniques :

- Apparition progressive : fièvre, toux, dyspnée
- Evolution par paliers vers insuffisance respiratoire aiguë (liée à réaction alvéolaire et remaniement épithélium)
- Images radiologiques associées montrent poumons blancs
- Formes extrapulmonaires : Invasives (pour SIDA, par exemple). Avant, pneumocystose était la maladie opportuniste n°1.
- Evolution : mortelle sans traitement

V. Diagnostic biologique

Recherche dans le LBA

- Colorations :
  - MGG (pour les formes végétatives)
  - Imprégnation argentique Gomori-Grocott (β-glucanes des kystes ont affinité pour la coloration argentique)
- Mab fluorescent
- PCR : faite quand coloration donne résultat négatif pour être sure qua pathologie est absente.

Sérologie : recherche des aC. Intérêt en épidémiologie, plus que dans la mise en évidence de la pathologie.

VI. Traitement

Membrane plasmique n'a pas d'ergostérol : azolés et antifongiques classiques sont non utilisables
Cotrimoxazole : Bactrim (triméthoprime – sulfaméthoxazole) L1, voie orale ou IV
Iséthionate de pentamine (Pentacarinat). L1, voie IV (inhalation pas possible car déplace parasite vers les bords des poumons)
Atavaquone (Wellvone) : L1, voie orale → AMM pour pneumocystose

VII. Prophylaxie

Chez les immunoD à haut risque : Bactrim ou Pentarinat.

LES MICROSPORIDIOSES

Souvent chez les immunodéprimés. Pas opportunistes mais liés au SIDA.
Classement : par typage moléculaire, rangées avec les champignons zygomycètes mais ne ressemble à un champignon.
Forme de dissémination : le spore, qui contient le parasite endocellulaire, est inoculé dans la cellule hôte perforée par filament polaire qui se dévagine.
Taille : 1-2 µm
Cycle de Nosema apis : parasite de abeille mais ressemble beaucoup à parasite humains. Se développe jusqu'à éclatement.
Homme : rare jusqu'à l'émergence du SIDA. (mais beaucoup trouvé chez invertébré, quelques uns chez les mammifères)
Clinique : essentiellement parasites intestinaux → diarrhées chroniques. Signes plus important chez immunoD. Jamais chez sujets sains.
Parasites :

- 1985 Enterocytozoon bieneusi
- 1992 Enterocytozoon intestinalis

D'autres espèces sont responsables d'infections non intestinales.
Diagnostic : recherche de spores (1µm) sur frottis de selles colorés au trichrome.
Traitement : Difficile chez immunoD. Les deux espèces sont sensibles à la fumagilline. E. intesinalis est sensible à l'albendazole