MEDECINE TROPICALE
Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Mycoses profondes

Actualités 2024

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 2611/2024.
www.medecinetropicale.com

1. Généralités

1.1. Les mycoses profondes occupent une place de plus en plus importante dans la pathologie infectieuse dans tous les pays du monde.

On distingue :
- les **mycoses profondes cosmopolites** qui sont des infections opportunistes : candidoses, cryptococcoses, aspergilloses, pneumocystose ;
- les **mycoses profondes tropicales** avec formes de dissémination (histoplasmoses, coccidioïdomycose, pararacoccidioïdomycose, blastomycose, sporotrichose, pénicilliose) ou sous-cutanées (chromomycoses, phaeohyphomycoses, mycétomes fungiques, zygomycoses).

L'organisme hôte et les facteurs le modifiant

Le tableau clinique des mycoses profondes diffère selon l'immunité du sujet. Le rôle de l'immunodépression a été reconnu d'abord dans les hémopathies malignes et les transplantations d'organes, puis chez les héroïnomanes (syndrome de candidose grave en 1980-1985) et depuis 1981 dans l'infection à VIH/Sida, cause d'infections opportunistes fongiques, en particulier les cryptococcoses et la pneumocystose. Actuellement, la Covid-19, associée au diabète, est cause d'une épidémie d'une mycose rare et grave, la mucormycose, en Inde.

Le diagnostic mycologique

Les méthodes de diagnostic mycologique des mycoses profondes reposent sur le diagnostic direct classique (isolement, colorations spéciales [hématéine éosine safran (HES), bleu alcian, PAS, Gomori-Grocott] et la culture sur milieu de Sabouraud. Les autres méthodes de diagnostic sont d'une part le diagnostic indirect immunologique : recherche d'anticorps, détection d'antigènes solubles polysaccharidiques (en particulier pour les cryptococcoses) et d'autre part le diagnostic direct par amplification génique (PCR ou RT-PCR). L'histopathologie permet de mettre en évidence au niveau cellulaire et tissulaire des aspects spécifiques.

1.4. Les stratégies thérapeutiques actuelles

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été faits dans la prise en charge des infections fongiques invasives, grâce notamment à l'arsenal thérapeutique disponible. Si l'amphotéricine B désoxycholate reste le médicament de référence malgré sa toxicité rénale, l'amphotéricine B liposomiale, les azolés (itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole), la terbinafine par voie orale, puis les échinocandines (caspofungine, anidulafungine, micafungine) par voie intraveineuse ont modifié les indications thérapeutiques des mycoses profondes. La 5-fluorocytosine [5 FC] ou flucytosine ne doit pas être employée seule, l'association amphotéricine B + 5 FC est synergique.

Tableau I. Médicaments antifongiques systémiques*

Dénomination commune internationale	**Nom générique**	**Formes galéniques**	**Posologie/jour (adulte)**
Amphotéricine B désoxycholate Amphotéricine B liposomiale Flucytosine	FUNGIZONE® AMBISOME® ANCOTIL®	Poudre injectable 50 mg Flacon 50 mg Comprimé 500 mg, solution injectable à 1% ;	1mg/kg en IV 3 mg/kg 100 mg/kg
Itraconazole	SPORANOX®	Gélules 100 mg Solution orale (10 mg/ml)	400 à 600 mg
Fluconazole	TRIFLUCAN®	Gélules 50, 100 et 200 mg Solution orale Flacon IV 100 ou 200 mg	50 à 800 mg
Voriconazole	V-FEND®	Gélules à 50 et 200 mg Solution pour perfusion IV à 200 mg	400 mg à J1, 200 mg ensuite 6mg/kg toutes les 12 heures pendant 24 heures, puis 4mg/kg toutes les 12 heures
Posaconazole	NOXAFIL®	Suspension buvable 40 mg/ml	800 mg/j
Terbinafine	LAMISIL®	Comprimés 250 mg	500 mg à 1 g/j
Caspofungine	CANDIDAS®	Flacons de 70 et 50 mg par voie IV	70 mg/j le premier jour, puis 50 mg/j les jours suivants
Micafungine	MYCAMINE®	Poudre 50 mg pour solution IV	50 mg/j (1 mg/kg) en prophylaxie, 100-200 mg (2-4mg/kg/j en curatif)
Anidulafungine	ECALTA®	Flacon de poudre de 100 mg	200 mg le premier jour, puis 100 mg/j en curatif

* De nouveaux antifungiques sont efficaces chez l'homme : ravuconazole, isavuconazole, emfumafungine.

Les infections fongiques invasives compliquant les états d'immunodépression ont vu leur incidence croître de manière significative. Le pronostic de ces infections est sévère et nécessite l'utilisation combinée d'approches conventionnelles et de la détection de biomarqueurs. Le diagnostic conventionnel comprend l'examen direct et la culture, les biomarqueurs disponibles l'antigène, l'acide désoxyribonucléique [ADN] et le β-(1-3)-D-glucane qui peuvent être détectés dans différents produits pathologiques [LBA, sérum, LCR…]. Le diagnostic de certitude reste problématique, car il ne distingue pas, dans nombre de cas, avec certitude, les patients infectés des patients non infectés.

2. Étude des différentes mycoses profondes

2.1. Les mycoses profondes cosmopolites opportunistes

2.1.1. Les candidoses profondes.

2.1.1.1. Généralités

Elles sont dues à des levures. *Candida albicans* est la levure le plus souvent impliquée, mais les espèces non albicans sont de plus en plus souvent rapportées dans les infections disséminées. *C. albicans* est une levure commensale des muqueuses digestive et vaginale.

Les Candida sont des agents opportunistes qui n'expriment leur pouvoir pathogène qu'en présence de facteurs de risque : facteurs locaux (chirurgie digestive, matériel intravasculaire, ventilation mécanique, toxicomanie IV) ; facteurs iatrogéniques (cytotoxiques, corticothérapie, immunosuppresseurs, antibiothérapie à large spectre) ; facteurs généraux (âges extrêmes, néoplasies, transplantation d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques, hémopathies malignes, infection à VIH, diabète).
Les principales portes d'entrée sont les effractions vasculaires (ex : cathéters) et le tube digestif.
Les souches non albicans représentent la moitié des Candida chez les enfants atteints de candidose invasives.

2.1.1.2. Formes cliniques

On classe les candidoses en candidoses superficielles (candidoses cutanées, onchomycoses), muqueuses et profondes.

Les candidoses muqueuses, non invasives :
- les candidoses oropharyngées, 10 à 20 % des adultes sont porteurs de *Candida* sp. dans leur cavité orale, sans manifestation clinique. Les manifestations cliniques sont le muguet buccal (VIH); les candidoses hyperplasiques chroniques (tabac) ; la perlèche ou chéilite angulaire,
- les candidoses digestives : l'œsophagite à *Candida*, entraînent une dysphagie au cours du sida (CD4 <150 / mm^3)
- les candidoses génitales : candidose vulvovaginale chez la femme jeune, fréquente (un épisode chez 75 % des femmes au cours de leur vie) ; balanite ou balanoposthite chez l'homme, qui peut être sévère chez le diabétique.

Note : Chez la femme, le risque est la candidose vulvo-vaginale récidivante avec au moins trois épisodes de vulvo-vaginite par an dont le traitement par le fluconazole par voie orale est à la fois curatif et préventif. Une nouvelle option est l'otéséconazole oral, qui serait 2 000 fois plus sélectif que le fluconazole.

Les candidoses profondes, invasives, sont les formes graves, potentiellement mortelles. Elles représentent la première cause d'infection fongique invasive en pathologie humaine. Les principales manifestations cliniques sont :
- les candidémies, isolées ou associées à une candidose disséminée profonde ;
- les candidoses systémiques :
  - candidoses oculaires, parmi les plus fréquentes : endophtalmies, choriorétinite, vitrite, hyalite, panophtalmie ;
  - candidoses cutanées secondaires : papulopustules ± purpuriques, abcès, ulcérations nécrotiques, cellulites nécrosantes, folliculite de l'héroïnomane ;
  - candidose intraabdominale : abcès, péritonites, pancréatites, infections biliaires (cholécystites, cholangites, obstructions des voies biliaires) ;
  - candidoses hépatospléniques (après une neutropénie prolongée) ;
  - candidoses urinaires et rénales, à différencier d'une candidurie asymptomatique, avec cystites, insuffisance rénale chronique, bézoard fongique au niveau des voies urinaires supérieures chez le diabétique ;
  - et plus rarement, candidoses ostéo-articulaire (ostéomyélites), cardiaques (endocardites, péricardites, embols), pulmonaires (pneumopathies, abcès), neurologiques (méningites, abcès, lésions vasculaires).

Le diagnostic des candidoses systémiques fait appel aux hémocultures, et selon la localisation, aux biopsies, à la ponction lombaire, aux examens radiologiques, aux examens d'imagerie médicale non invasifs (échographie, scanner, IRM).

2.1.1.3. Diagnostic

2.1.1.3.1. Il est mycologique :

- examen microscopique direct à l'état frais mise en évidence de levures arrondies ou ovalaires d'environ 5 à 8 µm de long, de pseudomycélium et/ou de filaments mycéliens, examen de faible sensibilité ;
- examen direct après coloration de May-Grunwald-Giemsa (levures colorées en violet) ou la coloration de Gram (levures à Gram positif) ou avec utilisation d'agents fluorescents et observation de la paroi fongique en microscopique à fluorescence ;
- examen anatomopathologique sur biopsies tissulaires avec colorations spécifiques : coloration à l'acide périodique de Schiff ou coloration par imprégnation argentique de Gomori-Grocott, de sensibilité réduite ;
- culture microbiologique sur milieu gélosé de Sabouraud, additionné de chloramphénicol et de gentamycine, isolement des *Candida* à partir d'hémocultures, examen de référence, de faible sensibilité, à compenser par la réalisation de plusieurs prélèvements d'un volume optima, de l'utilisation de méthodes de cultures automatisées ;
- identification : actuellement par la spectrométrie de masse MALDI-TOF, méthode de choix ;
- tests de sensibilité in vitro aux antifongiques : antifongigramme.

2.1.1.3.2. Les outils de diagnostic « non culturaux »

- la détection de biomarqueurs fongiques :
  - les mannanes (polysaccharide composé principalement de monomères de mannose, appartenant à la famille des hémicelluloses, élément composant la paroi des cellules végétales), retrouvés spécifiquement chez les *Candida*, dosage sérique par ELISA, associé au dosage sérique des anticorps anti-mannanes,
  - les 1,3-β-D-glucanes, retrouvés chez la plupart des champignons,
- la recherche d'acides nucléiques fongiques : PCR, PCR multiplex,
- la sérologie : recherche des anticorps antifongiques.

2.1.1.3.3. Stratégie du diagnostic

- dans les candidoses muqueuses : examen microscopique direct, culture-identification, antifongigramme) ;
- dans les candidoses profondes :
  - diagnostic présomptif chez les patients hospitalisés : bilan de colonisation par prélèvements superficiels (biopsies) sur plusieurs sites, biomarqueurs et/ou sérologies positives → traitement présomptif ;
  - diagnostic de certitude : candidémie (hémocultures positives), candidoses disséminées par la mise en évidence de *Candida* dans les prélèvements profonds (biopsies), antifongigramme → traitement ciblé.

2.1.1.4. Traitement

Chez le patient VIH positif :
- le traitement des candidoses oropharyngées repose sur le fluconazole : 100 mg/j per os pendant 7 jours.
- le traitement des candidoses œsophagiennes repose sur le fluconazole : 200 mg/j pendant 14 à 21 jours.

Les échinocandines sont indiquées en première intention dans le traitement des candidémies et des candidoses invasives : la caspofungine dans le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques fébriles ; l'anidulafungine dans le traitement des candidoses invasives des patients non neutropéniques ; la micafungine dans la prophylaxie des candidoses systémiques, le traitement des candidémies et des candidoses oesophagiennes.

L'amphotéricine (AmB) désoxycholate, l'AmB liposomiale, le fluconazole, le voriconazole sont utilisés en première intention en zones tropicales, vu le prix élevé des échinocandines.
Le pronostic des candidoses profondes est toujours réservé.

2.1.1.5. Prophylaxie

La prévention est indiquée chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée (leucémies aiguës, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). La caspofungine affiche les meilleures performances pour la prévention des candidoses invasives. Le voriconazole semble le meilleur choix pour les patients avec greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le posaconazole dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

Note : un nouveau Candida, *Candida auris*, détecté en 2009 au Japon, a été identifié dans les cinq continents. En 2022, l'OMS l'a classé en priorité absolue dans la liste des 19 agents fongiques pour le risque qu'il représente en santé publique. La symptomatologie comporte une fièvre modérée, des courbatures et une fatigue. Les infections peuvent être superficielles (cutanées) ou invasives. Le plus souvent, les infections se développent chez des patients hospitalisés et spécialement en USI. La transmission peut s'opérer par contact direct ou par contact indirect (draps, surfaces ou dispositifs médicaux contaminés). Le séquençage et le technique MALDI-TOF sont nécessaires au diagnostic. *C. auris* est multirésistant aux antifongiques classiques.

2.1.2. La Cryptococcose

2.1.2.1. Généralités

La cryptococcose reste un enjeu majeur de santé publique dans les pays du Sud n'ayant pas accès aux antirétroviraux. La prévalence de la cryptococcose atteint 18 % en Afrique et en Asie du sud-est des patients infectés par le VIH sévèrement immunodéprimés avec 1 million de nouveaux cas par an dans le monde et environ 700 000 décès. Parmi les facteurs de risque, on note l'infection à VIH/Sida, les autres immunodépressions et les nouveaux immunosuppresseurs responsables d'une immunodépression cellulaire.
C'est l'infection à VIH/Sida qui est devenue le principal facteur favorisant de la cryptococcose et qui a modifié l'épidémiologie de la cryptococcose dans le monde. La cryptococcose extra-pulmonaire est une infection définissant le stade sida, souvent révélateur de l'infection par le VIH. Elle est relativement rare chez l'enfant où elle survient sur un terrain immunodéprimé (VIH/Sida, malnutrition). La cryptococcose est plus fréquente en Afrique centrale et orientale qu'en Afrique de l'ouest. 152 000 cas de méningite à cryptoccoque surviennent chaque année dans le monde avec 112 000 décès (chiffres de 2020).
Dans les pays développés, cette mycose opportuniste liée au sida est devenue rare grâce à la disponibilité du TARV. Les infections à cryptoccoque sont de plus en plus diagnostiquées chez des patients non infectés par le VIH, patients immunodéprimés, mais aussi immunocompétents. Dans une étude rétrospective menée, entre 2015 et 2019 en Australie en Nouvelle-Zélande, sur 475 patients, 90 % des cas de cryptococcose sont survenus chez des patients non infectés par le VIH. 60,8 % avaient une immunodépression sous-jacente connue : cancer, transplantation d'organe, autre affection.

La cryptococcose est due à une levure encapsulée, *Cryptococcus neoformans,* avec 3 variétés : *neoformans, grubii* et *gattii* de répartition géographique différente :

- *grubii et néoformans* : cosmopolites (*grubii* : USA, *neoformans* : Europe), retrouvées dans les déjections de pigeons, les fruits, le lait ;
- *gattii :* régions tropicales, isolées dans les pollens d'eucalyptus, les déjections de koalas en Australie.

La prévalence est élevée : 80 % des sujets ont des anticorps anti-*C. neoformans*, en l'absence de cryptococcose.
La porte d'entrée est habituellement pulmonaire, une porte d'entrée cutanée est possible,

2.1.2.2. Clinique

L'atteinte est le plus souvent disséminée avec lésions inaugurales intéressant les méninges ou les poumons :
- méningo-encéphalite avec quelques particularités : fièvre et signes méningés inconstants ; LCR classiquement clair, hypertendu, paucicellulaire, lymphocytaire avec hypoglycorachie et hyperprotéinorachie, parfois normal ; voire méningite asymptomatique ;
- pulmonaire avec toux, dyspnée et à la radiographie : pneumopathie interstitielle bilatérale, mais aussi lésions nodulaires ou abcédées et pleurésies,
- autres localisations : cutanée (papules ou nodules ombiliqués aux régions découvertes), oculaire, sinusienne, médullaire, ganglionnaire, splénique, digestive, urogénitale, plus rarement osseuse ou cardiaque, localisations plus ou moins associées, réalisant la forme disséminée.

La méningite à cryptoccoques est la principale cause de décès des sujets VIH + dans le monde (650 000 décès par an).

2.1.2.3. Diagnostic : il est basé sur

- les prélèvements : LCR, mais aussi LBA, liquides de drainage (sinus), urines, sang (hémocultures chez les patients VIH positifs),
- l'examen direct : levures sphériques de 4 à 8 µ entourées d'un halo clair (coloration à l'encre de Chine, de sensibilité évaluée à 50 - 70 %),
- la détection de l'antigène capsulaire cryptococcique (glucuronoxylomannane) par technique ELISA dans le sérum et le LCR,
- la mise en culture systématique sur milieu de Sabouraud (LCR, broyats de biopsies, sang) [examen de référence,]
- l'examen cytologique et anatomopathologique :
  - cytologie des liquides (LCR, LBA) ou des ponctions (ganglions, …) : coloration à l'encre de Chine (capsule autour des levures de 4 à 8 µ de diamètre sous forme d'un halo clair) ou MGG, PAS, bleu Alcian (réaction granulomateuse avec macrophages contenant des levures encapsulées),
  - histologie des biopsies (peau…) : granulome avec présence de levures encapsulées (coloration HES, PAS, Gomori-Grocott),
- l' identification des souches par spectrométrie de masse MALDI-TOF,
- la détection de l'ADN, du β-(1-3)-glucane de médiocre performance,
- la détermination de la sensibilité aux antifongiques.

2.1.2.4. Traitement

Les protocoles de traitement sont résumés dans l'encadré 1.

Encadré 1

- Protocole de traitement d'une méningo-encéphalite à cryptocoques chez un patient VIH positif :
- traitement d'induction : amphotéricine B 0,7 à 1 mg/kg/j + 5 fluorocytosine 100 mg/kg/j pendant 15 jours si activité clinique et biologique (LCR) ou fluconazole : 400 à 800 mg/j ;
- - traitement de consolidation : fluconazole 400 mg/j pendant 8 à 10 semaines ;
- traitement d'entretien : fluconazole : 200 mg/j.

- Protocole de traitement d'une cryptococcose extra-méningée chez un patient VIH positif :
- fluconazole : 400 mg/j.
- Protocole de traitement chez le patient VIH négatif :
- l'association amphotéricine B + 5 fluorocytosine est prescrite, pendant 6 à 10 semaines, suivie d'un traitement de consolidation par le fluconazole pendant 8 à 10 semaines.

En cas de cryptococcose extra-méningée, une ponction lombaire est indispensable pour mettre en évidence une méningo-encéphalite asymptomatique.
Dans la méningo-encéphalite, il faut associer au traitement antifongique, des ponctions lombaires évacuatrices dont le but est de ramener la pression à la normale si la pression d'ouverture du LCR à la PL est supérieure à 25 cm d'eau. En cas d'échec ou si l'hypertension est majeure (plus de 40 cm d'eau), il faut envisager une dérivation du LCR.
Dans la cryptococcose du sujet VIH positif, le traitement ARV ne doit pas être débuté avant un traitement antifongique de 4 à 6 semaines et avant la négativation des cultures au contrôle. De même, il faut avoir la preuve mycologique de l'absence de cryptococcose avant de débuter un traitement par les ARV.

Le syndrome de restauration immunitaire (IRIS) dans la cryptococcose survient soit à la mise en route du traitement antirétroviral et est alors dû à une infection non diagnostiquée et de révélation précoce : c'est *l'immasking IRIS*, soit tardivement jusqu'à 8 mois après le début du traitement : *c'est l'IRIS réaction paradoxale* qui traduit une réaction immunologique extrêmement vigoureuse vis-à-vis du cryptoccoque dans un contexte d'infection contrôlée et qui se manifeste par une aggravation des symptômes initiaux.

2.1.2.4. Prophylaxie secondaire

La prophylaxie à vie est envisageable en cas d'infection à VIH/Sida par le fluconazole 200 mg/j, sauf si le patient est sous trithérapie. La prophylaxie réduit la fréquence de l'incidence de l'infection, mais sans bénéfice sur la survie.

2.1.3. Les aspergilloses

2.1.3.1. Généralités

Les aspergilloses sont dues à des champignons filamenteux saprophytes cosmopolites du sol, opportunistes, produisant des spores, disséminées par voie aérienne et donc inhalées.
Les espèces les plus fréquentes sont : *Aspergillus fumigatus* (ubiquitaire), *A. flavus,* le plus souvent tropical (cultures céréalières, plantations d'arachides), *A. niger* et *A nidulans* (cosmopolites) et *A. terrens* (régions chaudes tropicales : greniers à grains, exploitations de coton).
L'aspergillose invasive est une infection opportuniste rencontrée chez les patients immunodéprimés, plus particulièrement chez les patients neutropéniques.
On note une augmentation son incidence depuis 20 ans en Afrique en raison de l'infection à VIH/Sida (CD4 < 50 mm^3) ou de la tuberculose.

2.1.3.2. Clinique

Trois formes cliniques sont décrites :

- l'aspergillose pulmonaire intra-cavitaire : masse mycélienne (aspergillome ou aspergillose pulmonaire chronique) dans une cavité broncho-pulmonaire (tuberculose, abcès, bulle d'emphysème, cavité séquellaire de pneumocystose), unique ; siégeant au lobe supérieur, latente ou révélée par des hémoptysies et une image en grelot à la radiographie pulmonaire,

- l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), pathologie immunologique liée à une hypersensibilité à *A. fumigatus*. Sa physiopathologie repose sur trois éléments : une

inhalation de spores d'*Aspergillus* spp., un hôte avec un terrain génétique particulier prédisposant à l'apparition de la maladie, et l'intervention d'une réponse immunitaire innée et cellulaire. Le diagnostic s'appuie sur la présence d'immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'*A. fumigatus* et l'élévation des IgE totales sériques. Le traitement est basé sur les antifongiques et sur la corticothérapie par voie générale, avec le risque de complications, en particulier de tuberculose en zone d'endémie tuberculeuse.

- l'aspergillose pulmonaire invasive du malade neutropénique (chimiothérapie, greffe de moelle, sida, corticothérapie ou immunosuppresseurs au long cours, …) : fréquence des hémoptysies, lésions radiologiques nodulaires avec flou péri-lésionnel en verre dépoli ; autres localisations : cérébrale, ophtalmologique, sinusienne, osseuse, endocardique observée en particulier chez les transplantés d'organe (en particulier de moelle osseuse).
L'aspergillose pleurale est toujours secondaire à une fistule broncho-pleurale et le principal symptôme est l'hémoptysie.

Les infections respiratoires virales causées par le virus de la grippe ou par le SARS-CoV-2 présentent un risque élevé de SDRA sur lequel peut se greffer une aspergillose pulmonaire invasive (et une candidémie) chez les patients sous ventilation mécanique, d'où la nécessité d'une surveillance active des pathogènes fongiques chez ces patients.

2.1.3.3. Diagnostic : il est basé sur

- ✓ La radiographie pulmonaire et le scanner pulmonaire,
- ✓ Les prélèvements (tissus, liquides biologiques, sécrétions broncho-pulmonaires) pour rechercher la présence du champignon par : l'examen mycologique (examen direct ou après coloration au microscope (filaments mycéliens, têtes aspergillaires), ; cultures sur milieu de Sabouraud ou milieux gélosés au malt ;
- ✓ l'examen anatomopathologique : filaments mycéliens septés de « type aspergillaire » ;
- ✓ détection de la souche par la spectrométrie de masse MALDI-TOF,
- ✓ détection d'antigènes circulants d'ADN *d'Aspergillus* par RT-PCR (sérum, plasma, sang total et LBA), et détection du galactomannane par ELISA.

Chez les patients neutropéniques, le diagnostic précoce peut être obtenu par la combinaison du scanner thoracique et la recherche de l'antigènémie aspergillaire, éventuellement associés aux techniques de biologie moléculaire.

2.1.3.4. Traitement

Parmi les azolés, le voriconazole a montré une supériorité sur le traitement conventionnel par l'AmB dans la prise en charge des aspergilloses invasives. Il est actuellement le traitement de première intention.
La caspofungine est recommandée en traitement de seconde intention.
L'association voriconazole et échinocandine donne de meilleurs résultats que le voriconazole seul.
Un nouvel antifongique, l'isavuconazole (Cresemba®), est actuellement recommandé.
Le traitement conventionnel reste l'AmB désoxycholate (1 à 1,7 mg/kg/j, dose totale : 1,5 à 4 g) ou l'AMB lioposomiale [Ambisome] 5 mg/kg/j. pendant 2 semaines, puis 3 mg/kg. Le posaconazole est indiqué en cas d'échec des autres traitements
Le pronostic reste redoutable chez les immunodéprimés.

2.1.3.5. Prophylaxie secondaire

Si aspergillose invasive : AmB ou posaconazole.

2.1.4. La pneumocystose

2. 1.4.1. Généralités

Pneumocystis jirovecii (anciennement *P. carinii*) est un champignon de la famille des *Ascomycètes*. La pneumocystose, qui a révélé l'infection à VIH/Sida aux USA en 1981, est l'une des étiologies essentielles des affections pulmonaires au cours du sida. Avant l'apparition de l'épidémie de sida, la pneumocystose était le fait des nourrissons et des patients atteints de cancer et de déficit primaire de l'immunité. Avec le sida, le nombre de cas a augmenté de façon majeure dans les années 1980, puis a baissé grâce à la mise au point des TARV. Le nombre de cas liés au sida est actuellement en deuxième position après les maladies hématologiques et les déficits immunitaires primitifs. Sa rareté, signalée dans le sida africain dès 1983, n'était qu'apparente, liée à des difficultés d'examens complémentaires (recueil du LBA, colorations spéciales).

La pneumocystose est actuellement l'infection opportuniste la plus fréquente qui classe les patients infectés par le VIH au stade de Sida. Le nombre de pneumocystose ne cesse de croître dans la population immunodéprimée non infectée par le VIH.

Chez le sujet immunocompétent, *P. jirovecii* est rapidement détruit par les macrophages. La maladie touche donc les sujets immunodéprimés atteints d'immunodépressions congénitales ou acquises ou sous traitements immunosuppresseurs. La pneumonie à *P. jirovecii* est une complication actuelle du traitement par le rituximab, plus particulièrement en cas de chimiothérapie cytotoxique ou de corticothérapie associées.
La pneumocystose atteint les adultes VIH positifs avec moins de 200 CD4/mm^3 et les enfants ayant moins de 450 CD4/mm^3. La pneumocystose est fréquente chez l'enfant africain.
Le réservoir de germes est l'homme, la transmission interhumaine, la porte d'entrée respiratoire (transmission aérienne par inhalation).

Des études de séroprévalence ont d'abord rapporté l'acquisition d'anticorps anti-*Pneumocystis* chez 65 à 100 % des enfants avant l'âge de 2 à 4 ans et la persistance de ces anticorps chez 95 % des adultes sains. Puis, une étude menée en Europe a montré que *P. jirovecii* n'était pas détecté par PCR dans les poumons de personnes immunocompétentes asymptomatiques. Par contre, dans les pays de l'hémisphère sud, des études ont montré la présence de *P. jirovicii* chez plus de la moitié des adultes en population générale. Les résultats des études de séroprévalence doivent être réinterprétés, la présence d'anticorps pouvant être due à des contacts répétés avec le champignon et non à la présence de stades latents pulmonaires. La pneumocystose chez l'immunodéprimé résulterait soit de l'acquisition de novo de *P. jirovecii*, soit de l'aggravation d'un état de colonisation qui pourrait correspondre alors à une phase d'incubation de l'infection.

Les femmes enceintes, les patients traités par corticoïdes ou immunodéprimés et les porteurs de BPCO peuvent aussi être colonisés par *P. jirovecii*. Des formes nosocomiales sont suspectées.

Il existe actuellement différentes pneumonies à *Pneumocystis jiroveci* selon la pathologie sous-jacente. Le nombre croissant de patients soumis à des traitements immunosuppresseurs, les nouvelles biothérapies pour les hémopathies malignes, les transplantations d'organes solides où les maladies inflammatoires à médiation immunitaire (IMD) font le lit des infections fungiques pulmonaires opportunistes. Les ¾ des cas de pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* sont diagnostiquées actuellement chez des patients VIH-négatifs, dans les pays à revenu élevé.

2.1.4.2. Clinique

La forme typique est marquée par la triade fièvre, toux sèche, dyspnée d'aggravation progressive évoluant depuis 3 semaines à 1 mois. L'auscultation est habituellement normale contrastant avec l'importance des anomalies radiologiques. La radiographie pulmonaire est l'examen clé dans l'évaluation diagnostique. L'aspect radiologique est celui d'un infiltrat

interstitiel bilatéral diffus, parfois associé à des images kystiques, un aspect en rayon de miel, voire à un pneumothorax.
Les signes cliniques peuvent être plus discrets et évoluer sur plusieurs semaines ou mois. La radiographie pulmonaire peut alors être normale dans 5 à 30 % des cas.
A l'opposé, les formes graves avec aspect de « poumons blancs » sont décrites. Les formes extra-pulmonaires sont exceptionnelles.

2.1.4.3. Diagnostic

Le diagnostic est basé sur la mise en évidence de *P. jirovicii* dans les échantillons respiratoires des patients.
- l'examen direct : la coloration de Gomori-Grocott du LBA qui montre des kystes formant des conglomérats très denses, colorés en brun ou en noir sur fond vert, de 3,5 à 5 µm de diamètre, avec une morphologie arrondie ou en cupule ; le diagnostic microscopique est relativement aisé en cas d'infection massive, mais est classiquement négatif chez un patient non infecté par le VIH, vu la faible charge fongique présente dans les alvéoles pulmonaires.
- l'amplification génique par PCR : les techniques de biologie moléculaire permettent de mettre en évidence le parasite dans le LBA et dans le liquide de rinçage oropharynx (LROP), ce qui évite la fibroscopie bronchique qui peut être de réalisation difficile, en particulier chez l'enfant.
Le diagnostic moléculaire est performant en terme de sensibilité et pertinent en terme d'interprétation dans la pneumocystose. Parmi les mycoses profondes, la pneumocystose est celle pour laquelle la RT-PCR est indispensable pour une détection et un traitement précoces.
- les marqueurs sériques non spécifiques : le dosage du β-(1-3)-D-glucane sérique dont les taux sont en règle très élevés chez les patients VIH positifs.

2.1.4.4. Traitement

Il fait appel au cotrimoxazole associant triméthoprime et sulfaméthoxazole, 20 mg/kg/j de TMP et 100 mg/kg/j de SMX, par voie orale ou 15 mg/kg/j de TMP et 75 mg/kg/j de SMX par voie IV, en 4 prises ou en 4 perfusions courtes pendant 21 jours. Cette thérapeutique entraîne de nombreux effets secondaires : fièvre, signes cutanés d'intolérance, agranulocytose. Ces effets secondaires sont particulièrement fréquents chez les sujets atteints de sida.
Des alternatives TMP / dapsone, clindamycine / primaquine sont plus rarement utilisées

Chez les patients non VIH, la diminution de la dose de triméthoprime dans l'association TMP/SMX pour traiter une pneumonie à *P. jirovecii* (PPJ) est efficace et permet de diminuer les effets indésirables. Le traitement à faible dose (TMP < 10-15 mg/kg) et le traitement progressif avec le TMP-SMX sont des options thérapeutiques efficaces pour la PPJ non associée au VIH.

2.1.4.5. Prophylaxie

La prophylaxie demeure essentielle dans les deux types de population : VIH positifs et VIH négatifs. La prophylaxie primaire consiste en une prise de cotrimoxazole (160 mg de TMP et 800 mg de SMX) sous forme de Bactrim® forte tous les jours ou trois fois par semaine, prévention de faible coût, de grande acceptabilité et d'efficacité reconnue, mais non dépourvue d'effets secondaires.
La prophylaxie secondaire peut être arrêtée chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent un traitement ARV et dont les CD4 sont remontés et restent > 200 / mm^3.

2.2. Les mycoses profondes tropicales avec formes de dissémination

2.2.1. Les histoplasmoses

Il existe deux formes d'histoplasmose :

- l'histoplasmose américaine à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* ou histoplasmose à petites formes ou maladie de Darling,
- l'histoplasmose africaine à *Histoplasma capsulatum v*ariété *duboisii* ou histoplasmose à grandes formes.

2.2.1.1. L'histoplasmose américaine (ou histoplasmose à petites formes)

2.2.1.1.1. Épidémiologie

Il s'agit d'une mycose profonde cosmopolite due à un champignon dimorphique encapsulé : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (forme levure non infectante chez l'homme infecté, forme mycélienne infectante dans le milieu extérieur et en culture).
Le champignon est sur le sol, dans les fientes d'oiseaux et le guano des chauves-souris (grottes). La contamination est respiratoire par inhalation des spores présentes dans le sol contaminé.
Il s'agit d'une infection opportuniste au cours du sida. Les zones d'endémie sont l'Amérique du nord (centre et sud-est des USA), l'Amérique centrale et du sud, les Antilles, l'Afrique tropicale et l'Afrique du sud, l'Asie et l'Océanie (Nouvelle-Calédonie). Le premier cas d'histoplasmose disséminée a été rapporté à La Réunion en 2010 chez une transplantée rénale sous traitement immunosuppresseur.

2.2.1.1.2. Clinique

Auparavant, on décrivait trois stades à l'histoplasmose américaine, comparant son évolution clinique à celle de la tuberculose : le stade I de primo-infection, le stade II de dissémination (forme disséminée par voie hématogène), le stade III de réinfection endogène ou exogène.
Les auteurs américains décrivent actuellement, à côté de l'histoplasmose asymptomatique, trois formes cliniques : l'histoplasmose pulmonaire aiguë et chronique et leurs complications et l'histoplasmose disséminée.
- L'histoplasmose asymptomatique est la plus fréquente : 50 à 90 % des cas, découverte rétrospectivement par une IDR à l'histoplasmine (IDR-H) positive et/ou par des calcifications pulmonaires ou spléniques sur une radiographie du thorax ou de l'abdomen sans préparation.
- L'histoplasmose pulmonaire aiguë représente 60 % des infections symptomatiques. Sa symptomatologie varie avec l'importance de l'exposition au champignon (faible ou fort inoculum). La radiographie thoracique montre des infiltrats nodulaires plus ou moins diffus et des adénopathies médiastinales.
- L'histoplasmose pulmonaire chronique représente 10 % des infections symptomatiques. Elle se voit chez des sujets présentant une pathologie pulmonaire sous-jacente. La radiographie thoracique montre des condensations parenchymateuses excavées (forme cavitaire) avec des adénopathies médiastinales, associées ou non à une réaction pleurale.
Dans les régions où l'histoplasmose américaine est endémique, on décrit de rares **complications médiastinales** avec des signes de compressions bronchiques, œsophagiennes, vasculaires.
- Des manifestations cliniques inflammatoires : **péricardite, syndromes rhumatologiques** sont rapportés chacune dans 10 % des cas. Leur évolution est favorable sous traitement anti-inflammatoire.
- Il existe également une **forme nodulaire** ou **pseudo-tumorale** ou **histoplasmosme** (1 % des formes symptomatiques) qui se voit chez le sujet apparemment sain et qui se traduit par une ou plusieurs opacités arrondies, homogènes, de 1 à 4 cm de diamètre sans adénopathie satellite. Cette forme est bien connue chez les militaires servant en Guyane française et faisant de nombreux exercices en forêt profonde. Les formes symptomatiques d'histoplasmose pulmonaire nodulaire sont peu fréquentes chez le sujet immunocompétent, ce qui rend son diagnostic d'autant plus difficile. Il faut éliminer les autres étiologies des opacités rondes pulmonaire (diagnostic différentiel avec un cancer broncho-pulmonaire, une tuberculose...).

- **L'histoplasmose disséminée** est une infection opportuniste chez un sujet immunodéprimé. Chez le sujet VIH positif, elle définit le stade sida. Le taux des CD4+ est inférieur à 100/mm^3. Elle se caractérise par une atteinte marquée de l'état général, des localisations diffuses : pulmonaires (syndrome interstitiel ou réticulo-micronodulaire), neurologiques (méningite), digestives (entérite ou entérocolite), hépatiques, cutanées (papules ombiliquées avec tendance à l'ulcération), muqueuses (ulcérations de la langue, du palais), musculaire (myosite), cardiaque (endocardite), oculaire (uvéite, pan-ophatlmie), une pancytopénie, une insuffisance surrénalienne. Elle réalise au cours du sida la forme septicémique polyviscérale. L'évolution spontanée est mortelle. L'histoplasmose disséminée est en Guyane française, avec la tuberculose et la candidose œsophagienne, l'infection opportuniste la plus fréquente au cours du sida.

Tableau III. Fréquence des manifestations cliniques de l'histoplasmose américaine

Type d'infection	**% du total**
Infection asymptomatique	50-90 %
Infection symptomatique	10-50 %
	% des formes symptomatiques
Histoplasmose pulmonaire aiguë	60 %
Rhumatismes	10 %
Péricardite	10 %
Histoplasmose pulmonaire chronique	10 %
Histoplasmose disséminée	10 %
Histoplasmome	< 1 %
Médiastinite fibreuse	< 1 %

2.2.1.1.3. Diagnostic

Il est mycologique :

- prélèvements : recherche de champignons dans l'expectoration, le LBA, le sang, la moelle osseuse, les frottis ou les biopsies des lésions cutanées ou muqueuses, les biopsies (ganglions, foie, rate, tube digestif), liquides biologiques (LCR, urine).
- examen direct : à la coloration de Giemsa, présence de petits éléments lévuriformes, réfringents, apparaissant limités par une pseudo-capsule, intra-macrophagiques, ovalaires ou ronds, de 3 à 4 µ de diamètre,
- culture sur milieu de Sabouraud avec hotte de haute sécurité (spores) : filaments caractéristiques portant des spores de développement lent en 10 à 30 jours,
- diagnostic anatomopathologique : cytologie (coloration de Giemsa), histologie : granulome tuberculoïde avec des levures apparaissant en noir au Gomori-Grocott chez l'immunocompétent, granulome histiocytaire riche en levures chez l'immunodéprimé.

Dans la forme disséminée, le diagnostic se fait par la mise en évidence des histoplasmes intramacrophagiques dans le sang périphérique par coloration au MGG.

- sérologie : détection des anticorps utile au diagnostic, même si ces anticorps sont parfois absents chez un malade avec sida, surtout détection d'antigène circulant polysaccharidique d'*H. capsulatum* (sang, urines), technique la plus spécifique et très sensible, mais avec des réactions croisées avec d'autres mycoses à champignons dimorphiques et disponible seulement aux États-Unis.
- identification moléculaire : PCR de grand intérêt chez les immunodéprimés

2.2.1.1.4. Traitement

Il est basé sur les recommandations de l'IDSA 2007 : AmB desoxycholate (0,7 à 1 mg) ou itraconazole (200 mg, 2 fois/j). Seules les formes symptomatiques sont traitées.
L'histoplasmose pulmonaire aiguë est traitée par l'itraconazole si la durée des symptômes dépasse 4 semaines ou si la symptomatologie est d'emblée sévère par l'AmB désoxycholate pendant 1 à 2 semaines, suivie de l'itraconazole pendant 12 semaines.
L'histoplasmose pulmonaire chronique est traitée par l'itraconazole pendant 18 à 24 mois, en raison du risque de rechute. Les complications médiastinales ne nécessitent un traitement antifongique que si les symptômes nécessitent une corticothérapie.
L'histoplasmose disséminée au cours de l'infection à VIH/Sida est traitée par l'AmB desoxycholate ou l'AmB liopsomiale (formes sévères, méningite) jusqu'à amélioration clinique, puis par l'itraconazole en traitement de consolidation et en traitement d'entretien tant que les CD4+ sont < 150/mm^3.
Il ne faut pas administrer un traitement par ARV avant que l'infection fongique soit contrôlée, soit après au moins 4 semaines de traitement antifongique.

Tableau IV. Recommandations pour le traitement de l'Histoplasmose américaine

Symptomatologie	**Traitement médical**	**Commentaires**
Histoplasmose pulmonaire aiguë - peu sévère - sévère	 Si symptômes < 4 semaines : abstention Si symptômes > 4 semaines : Itraconazole : 200 mg 2 fois/j, 6 à 12 semaines AmB désoxycholate (0,7-1mg) ou AmB liposomiale 3-5 mg), 1 à 2 semaines puis Itraconazole 200 mg 2 fois/j, 12 semaines	
Histoplasmose pulmonaire chronique	Itraconazole 200 mg, 1 à 2 fois/j, 12 mois, voire 18 à 24 mois vu le risque de rechute	
Péricardite - peu sévère - sévère	 AINS Itraconazole 200 mg 1 à 2 fois/j, 6 à 12 semaines seulement si des corticoïdes sont prescrits : prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j à dose dégressive, 1 à 2 semaines	 Ponction(s) du péricarde
Atteinte articulaire	AINS	
Lymphadénite médiastinale	Symptômes < 4 semaines : abstention, sauf si symptômes justifiant un traitement par prednisone 0,5 à 1 mg/kg/j à dose dégressive, 1 à 2 semaines: Itraconazole 200 mg 1 à 2 fois/j , 6 à 12 semaines Symptômes > 4 semaines : Itraconazole 200 mg 1 à 2 fois/j , 6 à 12 semaines	
Granulome médiastinal	Asymptomatique : abstention Symptomatique : Itraconazole 200 mg 1 à 2 fois/j, 6 à 12 semaines	+ Biopsie(s)
Fibrose médiastinale	Traitement antifongique non indiqué, mais, si impossible de différencier granulome et fibrose : Itraconazole 200 mg 1 à 2 fois/j, 6 à 12 semaines	+ Biopsie(s)?
Broncho-lithiase	abstention	Extraction endoscopique ou chirurgicale
Nodule pulmonaire	abstention	Chirurgie pour diagnostic
Histoplasmose disséminée - peu sévère - sévère	 Itraconazole 200 mg, 2 fois/j , 12 semaines AmB desoxycholate (0,7-1mg) ou AmB liopsomiale (5 mg), 1 à 2 semaines, puis Itraconazole, 200 mg, 2fois/j., 12 mois	
Méningite	AmB liposomiale (5 mg), 4 à 6 semaines, , puis Itraconazole 200 mg, 2 à 3 fois/j, 12 mois	

2.2.1.1.5. Prophylaxie

La prophylaxie avec itraconazole (200 mg/j) est recommandée chez les patients infectés par le VIH qui ont des CD4+ < 150/mm^3 dans les régions d'endémie où l'incidence de l'histoplasmose est supérieure à 10 cas pour 100 personnes /année.
La prophylaxie par l'itraconazole peut être mise en œuvre dans des circonstances spécifiques chez d'autres malades immunodéprimés.

2.2.1.2. L'histoplasmose à *histoplasma capsulatum* var. *duboïsii* (ou histoplasmose à grandes formes ou histoplasmose africaine)

2.2.1.2.1 Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie de l'Afrique intertropicale, du Sahara à l'Afrique du sud, également rapportée à Madagascar. Elle est due à un champignon dimorphique *Histoplama capsulatum var. duboïsii*, dont l'épidémiologie reste inconnue. Le champignon n'a pas été isolé dans la nature, sauf dans le sol de grottes et le guano au Nigeria.
Il s'agit d'une maladie rare : 300 cas avaient été rapportés dans la littérature en 2000. Elle reste exceptionnelle chez les patients infectés par le VIH et n'est pas considérée comme une infection opportuniste de l'infection à VIH/Sida. Cependant, des cas sont actuellement rapportés chez des patients VIH+ : il faut donc pratiquer une sérologie VIH devant toute suspicion d'histoplasmose africaine.

2.2.1.2.2. Clinique

La maladie peut être localisée ou disséminée :

- Localisée à la peau (papules ombiliquées, nodules, abcès, gommes, ulcérations), aux os entraînant des lésions lytiques (vertèbres, crâne, tibia, fémur), aux ganglions (adénopathies volontiers fistulisées), ces trois localisations pouvant être associées chez le même patient.
- Disséminée avec, associées aux localisations cutanée, osseuse et ganglionnaire, des atteintes viscérales : pulmonaire (évoquant la tuberculose pulmonaire), digestive (atteinte de la langue, de l'intestin grêle), hépatosplénique, chez des sujets VIH négatifs ou sur un terrain d'immunodépression, évoluant spontanément vers la mort.

2.2.1.2.3. Diagnostic

Les prélèvements examinés sont essentiellement des biopsies cutanées, ganglionnaires, osseuses et des ponctions d'abcès.
L'examen direct est primordial. Il montre des levures de grande taille, intracellulaires, de 8 à 15 µ de diamètre, avec une paroi épaisse et très réfringente (aspect pseudo encapsulé en verre de montre). Cet aspect est retrouvé dans les cultures avec l'association de levures ovalaires en citron de grande taille (8 à 15 µ), qui sont les plus nombreuses et de formes plus petites (de 2 à 5 µ).

2.2.1.2.4. Traitement

Il n'y a pas de schéma thérapeutique. L'itraconazole est prescrit à la dose de 200 à 400 mg/j pendant 12 mois. Dans les formes graves : traitement d'attaque par l'AmB desoxycholate pendant quatre semaines et relais par l'itraconazole.
La terbinafine a été utilisée avec succès dans de rares observations.
Le fluconazole à fortes doses (1 600 mg en quatre prises quotidiennes pendant 2 mois associé aux ARV) a entraîné la guérison d'une histoplasmose africaine disséminée chez un sujet infecté par le VIH. L'exérèse chirurgicale des lésions est parfois nécessaire, car le processus nécrotique peut conduire à la formation d'abcès ou de fongosités rendant le traitement médical seul inefficace.
Les rechutes sont fréquentes, nécessitant une surveillance prolongée après la fin du traitement.

2.2.2. La coccioïdomycose ou maladie de Pasadas et Wernicke

Elle est due à un champignon dimorphique, *Coccidioïdes immitis*, présent dans le sol des régions chaudes, sèches, désertiques et semi-désertiques du continent américain (atmosphère poussiéreuse et vents de sable).
Elle pose un problème de santé publique dans certains états des États-Unis dans lesquels on dénombre 100 000 nouveaux cas par an. C'est une infection opportuniste du sida : jusqu'à 10 % des séropositifs peuvent développer, en zone d'endémie, une coccioïdomycose aiguë.
La contamination se fait par inhalation.

La maladie évolue sous deux formes :
- primaire, inapparente dans 60 % des cas (IDR positive) ou syndrome grippal (40 %) ou atteinte pulmonaire (nodule),
- disséminée : pulmonaire (miliaire), méningée, cutanée et sous cutanée avec lésions fistulisées chez les sujets immunodéprimés, les femmes enceintes, certains groupes ethniques (noirs, indiens).
Le diagnostic est mycologique : prélèvements (LBA, pus, sang, biopsies cutanées) ; colorations (PAS, HES, Gomori-Grocott) et sérologique (électrosynérèse). Des méthodes de PCR pour le diagnostic rapide de la coccidioïdomycose ont été développées.
On ne traite pas la primo-invasion si le sujet est sain. Par contre, si le terrain est à risque ou la symptomatologie sévère : itraconazole ou fluconazole 200 à 400 mg/j pendant 3 à 6 mois. En cas d'insuffisance respiratoire : AmB et relais par l'itraconazole.

2.2.3. La paracoccioïdomycose ou blastomycose sud-américaine ou maladie de Lutz-Splendore-Almeida

Elle est due à un champignon dimorphique *Paracoccidioides brazilensis.* C'est une maladie du continent américain (Amérique centrale et du sud, à l'exception du Chili), touchant en particulier les zones forestières et humides du Brésil et les zones productrices de café. Le champignon vit dans le sol et la contamination se fait le plus souvent par voie aérienne. C'est une infection opportuniste du sida. La maladie peut être asymptomatique.

Elle se présente sous deux formes cliniques :
- une forme chronique : atteinte pulmonaire avec toux, grandes opacités à la radiographie, atteinte cutanée et buccale, la plus courante,
- une forme aiguë, mortelle dans 3 à 5 % des cas, avec atteinte de la peau (papulo-pustules, lésions nodulaires végétantes, placards infiltrés), atteinte muqueuse (bouche, amygdales, larynx, conjonctive, nez, anus), atteinte multiviscérale : ganglions, rate, foie, intestin, surrénales, cœur, os, appareil génito-urinaire, méninges.

Le diagnostic différentiel se pose avec la tuberculose, mais l'association para-cocciodomycose et tuberculose est fréquente (15 à 20 % des cas) en zone d'endémie.
Le diagnostic de certitude est mycologique :
- prélèvement : peau, muqueuses, expectoration, biopsies,
- examen direct : élément lévuriforme arrondi de 2 à 10 µ (peut atteindre 50 µ) avec bourgeonnement caractéristique en « roue de timonier » ou « roue de gouvernail »,
- culture sur milieu de Sabouraud.
La PCR nichée (*nested-PCR*) est positive dans les tissus chez les sujets atteints de paracoccidioïdomycose et est négative chez ceux atteints de leishmaniose, d'où son intérêt en Amérique latine.
Le traitement est basé sur les dérivés azolés : itraconazole 100 à 300 mg/j pendant 6 à 12 mois ou voriconazole (si atteinte méningée).

2.2.4. La blastomycose ou blastomycose nord-américaine ou maladie de Gilchrist

Due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis,* elle est endémique en Amérique (USA, Canada, Mexique) ; sporadique en Afrique du nord (Tunisie, Maroc), en Afrique centrale et australe (Zimbabwe), en Inde, au Moyen-Orient (Liban, Israël, Arabie Saoudite).
Le champignon se trouve dans le sol et la contamination se fait par inhalation, mais aussi par inoculation cutanée, les animaux pouvant être atteints (chiens, chats, …) et transmettre la maladie (morsure, piqûre, égratignure).
En Amérique du nord, l'atteinte pulmonaire secondaire à l'inhalation est la forme la plus fréquente. En Afrique, l'atteinte osseuse est prédominante. L'atteinte cutanée isolée est exceptionnelle.
L'atteinte disséminée fait la gravité de la maladie (dissémination hématogène) avec chez l'immunodéprimé une grande fréquence des miliaires aiguës pulmonaires, des atteintes multiviscérales et du système nerveux central.

Le diagnostic est mycologique :
- prélèvement : pus prélevé au niveau des lésions, LBA, urines,
- examen direct : levure ovoïde ou sphérique de 8 à 15 µm, avec paroi épaisse et réfringente, pouvant donner une image de double contour,
- culture sur milieu de Sabouraud, seul élément formel pour le diagnostic,
- histologie : granulome sans caséum, levures de grande taille, soit extracellulaire, soit à l'intérieur des macrophages,

La PCR semi-nichée est utilisée pour la détection moléculaire de *B. dermatitidis* dans les produits pathologiques.
Le traitement est l'itraconazole 200 mg/j pendant 6 à 12 mois dans les formes pulmonaires ou disséminées modérées, l'AmB dans les formes pulmonaires ou disséminées sévères à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j ou 3 à 5 mg/kg/j pour la forme liposomiale pendant 1 à 2 semaines et relais par l'itraconazole pendant 6 à 12 mois. En cas d'atteinte neuroméningée : AmB liposomiale 5 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines et relais par l'itraconazole 200 à 600mg/j.

2.2.5. La sporotrichose

Elle est due à un champignon dimorphique, *Sporothrix schenckii*, parasite des végétaux et des bois. *Sporothrix schenckii* est un complexe d'espèces ; il existe des variations en termes d'épidémiologie, de virulence et de sensibilité aux antifongiques in vitro entre ces espèces. La contamination résulte généralement d'un traumatisme par du bois ou des végétaux infestés, plus rarement d'une griffure d'animal ou même d'une piqûre d'arthropode, ce qui explique la localisation fréquente aux membres supérieurs et aux parties découvertes.
C'est une infection prédominante en zone rurale, Mais, dans certains foyers, la maladie est urbaine, comme à Rio de Janeiro, épicentre d'une très large épidémie liée aux chats, par morsures ou griffures. La maladie est connue en Europe (Italie, Espagne, Portugal), dans toute l'Amérique centrale et du sud, en particulier au Brésil, en Asie (Japon, Chine, Inde) en Australie, en Nouvelle-Calédonie, en Afrique du Sud. Quelques cas ont été rapportés à Madagascar depuis 1999, où la maladie avait été décrite de 1909 à 1923 puis oubliée.

Après une incubation variable de quelques jours à trois semaines, elle débute par un nodule au point d'inoculation, le chancre sporotrichosique, dur, indolore, suivi d'une lymphangite gommeuse très caractéristique, le complexe cutanéo-lymphatique. Cette forme lympho-cutanée, la plus fréquente, siège aux membres, surtout aux membres supérieurs.
Une forme cutanée fixe, fréquemment asymptomatique, reste fixée au point d'inoculation. Une forme cutanée disséminée caractérisée par des lésions disséminées sur le corps sans atteinte autre que cutanée se voit chez les sujets immunodéprimés et immunocompétents.

Une atteinte multiviscérale peut se voir en cas d'immunodépression, et notamment en cas de sida, réalisant une atteinte ostéo-articulaire, pulmonaire, méningée, oculaire ou viscérale (par dissémination hématogène).

Le diagnostic est mycologique :
- prélèvement : pus des lésions, squames, croûtes, ponctions, biopsies
- examen direct, après coloration de Gram ou au MGG : forme levure appelée « corps en cigare» (*cigar-bodies*).
- examen histologique avec à la coloration à l'HES : corps astéroïdes caractéristiques (complexe antigènes-anticorps) mais non spécifiques.
- culture sur milieu de Sabouraud avec ou sans cycloheximide à 27 °C (filaments) ou sur milieu au sang à 37 °C (forme levures) entre 18 et 35 °C, mode de diagnostic définitif le plus fréquent. En cas de culture positive, l'identification précise de la souche repose sur le séquençage de différentes régions génétiques.

Le traitement des formes cutanées est l'itraconazole 200 mg/j chez l'adulte et 6 à 10 mg/kg/j chez l'enfant, à poursuivre 2 à 4 semaines après la disparition des lésions ; ou la terbinafine si l'itraconazole est contre-indiqué. Le fluconazole est réservé aux patients ne tolérant pas les deux premiers traitements, à la dose de 400 à 800 mg/j. En cas de sporotrichose ostéo-articulaire : itraconazole, 200 mg/j pendant 12 mois minimum ; si atteinte pulmonaire sévère ou forme disséminée : AmB liposomiale en première intention, itraconazole en relais, pendant un an minimum; si sporotrichose méningée : AmB liposomiale, 5 mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines, puis itraconazole 200 mg deux fois par jour pendant un an.

2.2.6. La pénicilliose ou infection à *Penicillium marneffei.*

La pénicilliose est une maladie de l'Asie. Les pays les plus à risque sont le Vietnam, la Thaïlande, le Cambodge, Hong Kong, le Myanmar, la Malaisie, l'Indonésie, le Laos, l'Inde du Nord-Est et la Chine du Sud.

Décrite pour la première fois en 1956 chez le rat de bambou au Vietnam. La première description chez l'homme date de 1959. Les premières descriptions chez les sujets infectés par le VIH datent de 1988. La pénicilliose, maladie rare, a émergé en Asie du sud-est, en Chine du sud et en Inde avec le sida. Elle est en Thaïlande, la troisième IO après la tuberculose extra-pulmonaire et la cryptococcose neuroméningée ; au Vietnam, la troisième cause derrière la tuberculose et les candidoses, devant la cryptococcose. Elle survient chez des sujets très immunodéprimés.

Elle est due à un champignon dimorphique, *Penicillium marneffei,* isolé du sol, de terriers de rat de bambou, seul hôte connu de *P. marneffei* en dehors de l'homme. *P. marneffi* a été récemment reclassé dans le genre Talaromyces et la pénicilliose est donc une infection à *Talaromyces (Penicillium) marneffi*. La porte d'entrée demeure incertaine, mais il est probable que la voie respiratoire est la plus commune, une voie transcutanée ou digestive est également probable. La clinique se caractérise par une atteinte de l'état général, une fièvre persistante, une anémie et des lésions cutanées très évocatrices (papules à centre nécrotique et ombiliqué de la face, du tronc, des membres inférieurs). Une toux, des lésions réticulo-nodulaires diffuses à la radiographie pulmonaire, des manifestations systémiques : hépato-splénomégalie, adénopathies peuvent compéter la symptomatologie.
Le diagnostic est mycologique : éléments lévuriformes arrondis ou ovalaires avec cloisons transversales caractéristiques (coloration PAS), culture sur milieu de Sabouraud (sang, biopsie de moelle, lésions cutanées, expectoration) montrant des conidies caractéristiques. La PCR (*nested-PCR*) peut être utile au diagnostic.
Le diagnostic définitif repose sur la culture dont la sensibilité est de 100 % pour la moelle, 76 % pour les hémocultures, 90 % pour les biopsies cutanées. Les normes de sécurité biologique sont de type PS3.

Le traitement des formes disséminées fait appel à l'AmB durant deux semaines, suivie de 12 semaines d'itraconazole. Le taux de réponse à la 12ème semaine est proche de 100 %, mais à l'arrêt du traitement, un quart des patients infectés par le VIH présentent une rechute. L'itraconazole ou le voriconazole peuvent être utilisés dans les formes moyennement sévères. La prophylaxie par itraconazole est à vie chez le sidéen non traité par ARV. L'arrêt de la prophylaxie secondaire est possible dès lors que les marqueurs de l'immunité (CD4, charge virale) sont favorables.

3. Les mycoses profondes sous-cutanées

3.1. La chromomycose ou chromoblastomycose

Il s'agit d'une mycose profonde cosmopolite, connue dans toute l'Amérique latine (Venezuela, Brésil), l'Afrique noire (Gabon), le Japon et surtout à Madagascar. Elle fait partie des mycoses à champignons noirs.
Il existe cinq espèces de champignons responsables, regroupés en quatre genres. Madagascar représente l'un des principaux foyers mondiaux de chromomycose, avec deux écosystèmes géographiques différents :
- au nord et à l'est, l'espèce en cause est *Fonsecaea pedrosoi* et la maladie est associée à la déforestation, avec une prévalence de 1/ 4 000,
- au sud et au sud-ouest (climat semi-désertique), l'espèce en cause est *Cladophialophora carrionii* liée aux épineux et au sisal, avec une prévalence de 1/ 2 500 à 1/ 3 000.
Des cas sporadiques de chromomycose ont été signalés à l'île de la Réunion (dus à la coupure d'une plante *Achrantes espera* ou *Zerbe jeune*), aux Comores, à Mayotte, dans l'île tanzanienne de Pemba et à Djibouti. Il s'agit toujours d'infections à *F. pedrosoi.*
Les champignons sont des filaments qui parasitent les végétaux (bois, épineux, sisal, cactus...). La contamination se fait par piqûres, essentiellement au niveau des pieds et des jambes (trois quart des cas), dues à la marche pieds nus.
C'est donc généralement après un traumatisme avec des végétaux ou des débris de bois, qu'apparaissent progressivement des placards hyperkératosiques verruqueux d'aspect tumoral en «chou-fleur», des nodules ou des plaques d'aspect cicatriciel. Des lésions satellites peuvent survenir par auto-inoculation. Si la dissémination lymphatique (adénopathie, éléphantiasis) ou par contiguïté (musculaire, articulaire ou osseuse) ou encore par voie hématogène (atteinte viscérale habituellement mortelle) est possible, elle reste rare.
La surinfection bactérienne est fréquente. L'évolution carcinomateuse de type épidermoïde est décrite *à fortiori* sur les zones exposées au soleil ou aux traumatismes. L'histologie est par conséquent toujours souhaitable.

Le diagnostic repose sur :
- prélèvement : croûtes, squames, pus, lésions suintantes
- examen direct : présence de corps dématiés, corpuscules bruns (d'où le préfixe chromo), sphériques, à paroi épaisse, de 5 à 12 µ de diamètre isolés ou en chaînettes, appelées cellules fumagoïdes ou *sclerotic cells*. Leur présence permet le diagnostic.
- culture sur milieu de Sabouraud : l'aspect des colonies ne permet pas de différencier les agents en cause,
- examen histologique : mise en évidence de cellules fumagoïdes spécifiques au sein d'un granulome.
Le traitement est la chirurgie en cas de lésions débutantes. Si les lésions sont plus importantes : traitement antifongique par terbunafine 500 mg/j, voire 1 g/j (traitement de référence en 2003 à Madagascar) pendant un an minimum ou itraconazole 400 mg/j pendant 12 mois minimum. Il faut plusieurs mois de traitement pour affirmer la guérison, vu les risques de récidives qu'il faut traiter par l'association itraconazole + 5 FC ou itraconazile + terbinafine, ou par posaconazole.

La destruction de la forêt primaire (75 %) est la cause essentielle de la haute prévalence de la chromomycose à Madagascar.

3.2. Les phaeohyphomycoses

Les phaeohyphomycoses correspondent à des mycoses provoquées par de nombreux types de champignons noirs, appelés dématiés. Elles se distinguent des autres mycoses à champignons foncés (chromoblastomycose et mycétomes à grains fongiques noirs) par l'absence de lésions histopathologiques spécifiques. Elles sont caractérisées dans les tissus par des filaments septés sur un seul plan, plus ou moins dilatés ou avec des éléments globuleux à paroi épaisse et foncée, sans les cellules fumagoïdes de la chromomycose. Elles peuvent être provoquées par de nombreuses espèces de champignons noirs dont les espèces de *Bipolaris, Cladophialophora, Cladosporium, Exophiala, Fonsecaea, Phialophora, Ochronosis, Rhinocladiella* et *Wangiella*. Elles sont observées sur tous les continents.

Les phaeohyphomycoses occasionnent un vaste spectre d'atteintes cliniques, superficielles et profondes. Les phaeohyphomycoses superficielles (épidermiques, cutanées, sous-cutanées et oculaires) font suite à un traumatisme ou à une blessure d'origine tellurique. La forme la plus caractéristique est le kyste phaeohyphomycosique qui siège au niveau des extrémités (mains ou pieds) et se présente comme un nodule faisant saillie sous la peau sans y adhérer. Il n'est pas douloureux et ne s'ulcère pas. Les phaeohyphomycoses peuvent être cause de kératites, de sinusites. Les atteintes viscérales ou systémiques sont rares, survenant habituellement chez le sujet immunodéprimé. La porte d'entrée est rarement cutanée, le plus souvent respiratoire. Les phaeohyphomycoses sont redoutables par leurs localisations cérébrale et neuro-méningée (encéphalite, méningite, abcès cérébral) ; pulmonaire (nodule, infiltrat mal systématisé) ; cardiaque, (endocardite) ; péritonéale (dans le cadre d'une dialyse péritonéale) ; ostéoarticulaire (ostéite compliquant une atteinte sinusienne) ou par leur dissémination.

Le diagnostic est celui des champignons filamenteux : prélèvement, examen direct, culture. Il repose sur l'isolement et l'identification du champignon responsable, l'identification de l'espèce en cause (il existe 150 espèces). Le diagnostic moléculaire est fiable et rapide.

Le traitement médical est mal codifié : amphotéricine B, terbinafine, azolés (itraconazole, voriconazole, posaconazole). La chirurgie d'exérèse est efficace quand elle est possible.

3.3. Les mycétomes fongiques

Dans la zone sud et sud-ouest de Madagascar où sévit la chromomycose à *C. carrionii*, on trouve des mycétomes à *Madurella mycetomatis*, mycose des zones tropicales sèches (Asie, Amérique [en particulier Mexique], Afrique sahélienne, Inde, Madagascar), en rapport avec la climatologie : pluviométrie annuelle de 50 à 800 mm, longue saison sèche.
Un cas de mycétome à *Exophiala janselmei* a été rapporté à Mayotte, découverte originale à la fois par la situation géographique et les conditions climatiques de Mayotte.
Des champignons - *Madurella mycetomatis* est le plus fréquemment rencontré - vivent sur le sol et les végétaux et l'inoculation se fait par effraction, en particulier au niveau des membres inférieurs (réalisant le Pied de Madura) chez les cultivateurs, les éleveurs. Ce sont des mycoses de l'homme de 20 à 40 ans (80 % des cas).
Les mycétomes fongiques sont des tuméfactions sous-cutanées d'évolution chronique et fistulisées. Les fistules émettent du « pus » contenant des grains noirs ou blancs parfois visibles à l'œil nu. L'émission de « pus » est intermittente. Les mycétomes fongiques extra-podaux, même fistulisés, ont des aspects cliniques moins évocateurs que ceux des pieds. A côté des formes fistulisées, il existe, en effet, des formes nodulaires non fistulisées, d'où l'intérêt de l'échographie qui montre des cavités uniques ou multiples à parois épaisses sans renforcement acoustique, les grains produisant des échos réflectifs.

Les mycétomes fongiques à grains noirs, nombreux, «pointant leur nez par l'orifice des fistules», sont facilement reconnus, les grains noirs étant spécifiques aux mycétomes fongiques.
Il existe une forme encapsulée non fistulisée peu évolutive. Une autre forme clinique est le mycétome osseux primitif, exceptionnel, sans porte d'entrée cutanée, le tableau clinique est celui d'une tumeur osseuse.
Le diagnostic des mycétomes fongiques est clinique et mycologique par la mise en évidence des grains noirs (*Madurella mycetomatis, Madurella grisea, Leptosphaeria senagalensis...*) ou blancs (*Pseudallescheria boydii, ...*), par l'examen direct [filaments], la culture sur milieu de Sabouraud, l'anatomie pathologique, la PCR.

Il est difficile de différencier cliniquement les mycétomes fongiques et les mycétomes actinomycosiques, dus à des bactéries, sauf en cas de grains noirs dus à des espèces fongiques ou de grains rouges dus à des actinomycétomes.
Les actinomycétomes sont plus inflammatoires, plus envahissants, d'évolution plus accélérée. En fait, seul le mycétome à grains rouges du à *Actinomadura pelleteri*, (Sénégal) peut être individualisé. Il se caractérise par son aspect très inflammatoire avec des nodules à la surface desquels se trouvent des fistules très productives; les localisations extra-podales sont plus communes qu'avec les autres espèces, les métastases ganglionnaires et les localisations osseuses également. Il est difficile de différencier les mycétomes fongiques à grains blancs des mycétomes actinomycosiques à grains clairs, blancs ou jaunes. Le diagnostic biologique est délicat en dehors des laboratoires bien équipés.

Dans les mycétomes fongiques, un bilan d'extension doit rechercher une atteinte ganglionnaire et osseuse. Les radiographies osseuses montrent des lésions destructrices (aspect géodique confluent et ostéosclérose réactionnelle). L'échographie et le scanner précisent l'extension. Mais, c'est l'IRM qui est l'imagerie la plus performante pour explorer un mycétome, mais elle n'est le plus souvent pas disponible en zone d'endémie. L'aspect caractéristique est celui d'une masse infiltrante avec des petites logettes ayant des cloisons fines, avec des éléments punctiformes centro-lésionnels en hyposignal sur toutes les séquences, particulièrement en T2 : c'est le « *dot in circle* » des anglo-saxons qui peut être retrouvé en échographie, qui est l'examen le plus adapté aux pays d'endémie.

Le traitement de première intention d'un mycétome fongique nécessite un traitement antifongique : itraconazole 400 mg/j pendant 3 mois, puis 200 mg pendant 9 mois, avec un traitement chirurgical le plus complet possible des lésions : exérèse, débridements suivant itératifs, amputation suivant l'importance des lésions. Un suivi régulier pendant au moins 3 ans est impératif en raison des récidives.
Rappelons que le traitement des actinomycétomes est la sulfamethoxazole-triméthoprime 80/400 mg/j pendant au minimum un an, voire 2 à 3 ans, associée, en cas de mauvaise réponse ou de risque d'envahissement, à l'amikacine IM ou IV 15 mg/kg/j en 2 prises pendant 3 semaines.

À la demande de la 69ème Assemblée mondiale de la Santé en mai 2016, l'OMS a inclus le mycétome dans la liste des maladies tropicales négligées. De décembre 2016 à avril 2017, l'OMS a réalisé une enquête dans le monde, sauf dans la Région européenne où seuls des cas sporadiques ont été signalés, en général chez des sujets immunodéprimés. Le nombre de nouveaux cas signalés était de 840 en 2016, contre 823 en 2015 et 1 014 en 2014 (en moyenne 892 cas par an). Les pays ayant le plus notifiés de cas étaient le Soudan (2 330 cas), le Sénégal (264 cas) et le Salvador (53 cas). Aucun cas n'a été signalé dans la Région de l'Asie du Sud-Est et la Région du Pacifique occidental. Mais, le taux de réponse à l'enquête a été faible.

Quatre-vingt-deux cas de mycétomes extrapodaux (de l'extrémité céphalique à la cheville) ont été diagnostiqués au Sénégal de 2000 à 2020. Ils représentent 39 % des cas de

mycétomes. 59 étaient localisés au tronc, 47 au membre inférieur, 9 au membre supérieur, 1 au cuir chevelu, 1 au cou. L'étiologie était fongique dans 31 cas (38 %), actinomycosique dans 38 cas (46 %). L'atteinte osseuse est survenue après 5 ans, sans lien avec l'étiologie. et exclusivement due au retard de diagnostic.

3.4. Les zygomycoses

3.4.1. Classification : les zygomycoses sont des maladies fongiques polymorphes aux multiples étiologies produites par les zygomycètes. Elles comprennent les entomophtoromycoses et les mucormycoses.

3.4.1.1. Les entomophtoromycoses : conidiobolomycose et basidiolobomycose

Les entomophtoromycoses sont des mycoses chroniques à localisation cutanée ou cutanéo-muqueuse, qui font habituellement suite à une piqûre ou à une blessure passée inaperçue. Elles ne sont pas considérées comme opportunistes. Elles sont contractées essentiellement en zone tropicale. On distingue deux types d'entomophtoromycoses : la conidiobolomycose ou entomophtoromycose rhinofaciale ou rhinophycomycose et la basiodiobolomycose ou entomophtoromycose sous-cutanée.

- La conidiobolomycose à *Conidiobolus,* dont *C. coronatus* et *C. incongruus*, est une mycose des régions tropicales d'Amérique, d'Asie, d'Afrique, dont Madagascar et Mayotte. C'est une maladie de l'adulte jeune.
Elle est due à un champignon saprophyte du sol, retrouvé dans l'humus et le terreau (maladie du «fumier») et la contamination se fait par inhalation de spores aérosolisées qui ensemencent les cavités sinusiennes.

On distingue une forme superficielle ou cutanéo-muqueuse due à *C. coronatus* qui touche le nez et la face et peut entraîner une atteinte sous-cutanée de la face et de la région naso-sinusienne : éléphantiasis du nez et de la lèvre supérieure, réalisant le «museau d'hippopotame» ou « groin de tapir », dont les premiers symptômes sont une gêne respiratoire avec sensation de nez bouché et une rhinorrhée ; et des formes disséminées dues à *C. incongruus.*

- La basidiolobomycose à *Basidiobolus ranarum*, est une mycose tropicale d'Afrique noire, d'Inde, d'Extrême-Orient, d'Amérique latine, du sud des USA. Elle affecte les enfants et les adolescents, avec un maximum entre 6 et 10 ans. La contamination se fait par contact cutané direct avec le sol.
Elle se traduit par une tuméfaction dermo-hypodermique extensive, froide et indolore, de consistance cartonnée, siégeant notamment aux régions scapulo-humérales ou coxo-fémorales.
Une revue générale parue en 2012 résume 172 cas de basidiobolomycose dans le monde (Asie, Afrique tropicale, Amérique du nord et du sud, Europe, Australie). 70 % des patients étaient âgés de moins de 15 ans, Le sex ratio est de H/F 2,1. La clinique est faite de placards dermo-hypodermiques fermes, très nettement circonscrits, généralement froids et indolores, devenant chauds et douloureux par poussées. Cette mycose peut provoquer, une pathologie invasive de la sphère digestive ou même être disséminée.

Le diagnostic des entomophthoromycoses, conidiobolomycose et basidiolobomycose, repose sur le mise en évidence au sein de lésions tissulaires de filaments mycéliens caractéristiques des zygomycètes (larges et peu septés) et entourés d'une réaction riche en matériel éosinophile (phénomène de Splendore-Hoeppli). Les techniques de biologie moléculaire permettent l'identification directe des champignons, mais elles nécessitent un laboratoire spécialisé.

Le traitement médical des entomophthoromycoses repose sur les antifongiques triazolés (itraconazole 100 à 200 mg/j), à prolonger plusieurs mois pour éviter les récidives. Le traitement chirugical s'impose, en complément du traitement médical, dans les formes licalisées et dans la conidiolobomycose en vue d'une chirurgie réparatrice.

3.4.1.2. Les mucormycoses sont des mycoses dues à une contamination par des champignons filamenteux de l'ordre des Mucorales, du genre *Rhizopus, Mucor, Lichtheimia, Rhizomucor, Cunninghamella.* Ces champignons sont présents dans l'environnement et contaminent les sols et les végétaux. Les mucormycoses surviennent dans des contextes précis : neutropénie sévère, immunodépression profonde, corticothérapie, diabète mal équilibré, plaie ou brûlure. De nombreux cas ont été décrits à la suite de l'épidémie de COVID 19, essentiellement chez les patients diabétiques ou traités par corticoïdes.
Les spores sont transportées par l'air, la porte d'entrée est respiratoire, ce qui explique les localisations privilégiées naso-sinusiennes et pulmonaires. Les mucormycoses atteignent généralement le visage par le nez et les sinus, et les champignons peuvent se propager de manière agressive aux os du visage, aux yeux, avec un risque d'extension cérébrale. Ils entraînent au niveau du visage des nécroses tissulaires qui provoquent une couleur foncée, d'où le nom de « champignons noirs ».

Les mucormycoses sont des maladies toujours redoutables, entraînant une forte mortalité chez les immunodéprimés et les diabétiques. Alors qu'on en dépiste en France un cas pour 1 million d'habitants par an, on dépiste en Inde 140 cas par million d'habitants : c'est la plus forte incidence au monde

Quatre formes cliniques primitives ont été individualisées : rhino-orbito-cérébrales, qui sont les plus fréquentes, pulmonaires, cutanées et gastro-intestinales. D'autres formes localisées (infections du système nerveux central, ostéomyélites, endocardites, abcès rénaux…) ont été rapportées. Des formes disséminées peuvent être consécutives à chacune des formes primitives, surtout dans les formes pulmonaires sur des terrains d'immunodépression profonde.

Le diagnostic repose sur l'examen direct (filaments mycéliens courts), la culture sur milieu de Sabouraud, les techniques d'identification moléculaire (PCR sur sang, liquide de LBA ou tissu) et l'histopathologie. Spectrométrie et séquençage facilitent l'identification du genre et d'espèce.

Le traitement antifongique fait appel à l'amphotéricine B liposomiale, au posaconazole, à l'isavuconazole. Il est associé à une exérèse chirurgicale la plus large possible selon la localisation de l'infection et à un traitement du terrain (diabète, neutropénie, immunodépression).

Depuis 2021, les médecins indiens ont alerté sur un nombre croissant de malades atteints par les mucormycoses dans leur pays : près de 15 000 cas à la fin mai. Le point commun des malades est d'avoir été contaminés par le SARS-CoV-2, agent de la COVID-19, quelques semaines auparavant et d'être diabétiques. Depuis le printemps 2021, l'Inde, qui est un des pays les plus touchés au monde par le diabète, est atteinte par une violente épidémie de la COVID-19. De plus, les traitements à base de corticoïdes favorisent l'apparition et le développement de maladies fongiques.

En France, 114 cas de mucormycose pulmonaire, dont 40 % de formes disséminées, ont été répertoriés entre 2008 et 2019, donc avant l'épidémie de Covid 19. Les patients atteins de neutropénie ont présenté plus fréquemment une infection disséminée tandis que les patients sans neuropénie ont présenté une maladie localisée et des lésions non spécifiques ou cavitaires. La qPCr sérique a été plus contributive chez les patients atteints de neutropénie

et le LBA chez les patients sans neutropénie. Les biopsies pulmonaires sont hautement contributives en cas de LBA non contributif.

3.5. La rhinosporidiose due à *Rhinosporidium seeberi.* Elle est connue en Inde, au Sri Lanka, en Asie. La contamination se fait à partir d'une eau douce stagnante.
C'est classiquement une atteinte de la muqueuse nasale (lésion polypoïde) ou des conduits auditifs. Elle est rare en Afrique : une atteinte conjonctivale a été rapportée en 1999 au Burkina-Faso et une atteinte endonasale en 2002 au Congo.
Le diagnostic de la rhinosporidiose est basé sur la mise en évidence de sphérules ou sporanges de 10 à 500 µm de diamètre, à paroi épaisse, contenant des endospores de 6 à 9 µm de diamètre.
La rhinosporidiose est traitée par l'itraconazole.

3.6. La lobomycose ou Maladie de Jorge-Lobo ou lacaziose, due à *Lacazia loboi*, est strictement américaine (zones forestières du Brésil, Guyane, Amérique centrale, Caraïbes). C'est une affection cutanée, chronique, indolente, qui simule une chéloïde. L'infection se fait par griffures (végétaux) ou piqûres (arthropodes). Il existait en décembre 2013, 550 cas publiés dans le monde, dont plus de 400 l'ont été au Brésil. On a note une recrudescence des cas ces dernières années en Guyane française, en rapport avec l'activité d'orpaillage. Le diagnostic de la lobomycose est apporté par le mise en évidence de l'agent pathogène par examen direct (corps lévuliformes arrondis de 5 à15 µm groupés en chaînettes) ou histopathologique (granulome inflammatoire diffus à évolution fibrosante, constitué d'histiocytes et de nombreuses cellules géantes qui renferment des « cellules lévuriformes »).
La lobomycose relève dans les formes localisées de l'exérèse chirurgicale. Plusieurs molécules ont été utilisées sans succès dans le traitement médical, dont les azolés. Cependant, le posaconazole serait efficace (d'après les auteurs péruviens).

3.7. La fusariose

La fusariose est une mycose causée par une infection à *Fusaruium spp*, champignon filamenteux qui peut être à l'origine de lésions localisées dues à des traumatismes pénétrants chez des personnes en bonne santé, jusqu'à des infections aiguës invasives ou disséminées chez des patients immunodéprimés. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont la fièvre réfractaire aux antimicrobiens, la pneumonie, les lésions cutanées métastatiques d'une infection disséminée et la sinusite. Le taux de mortalité va de 40 à 70 %. L'amphotéricine B et le voriconazole sont les médicaments de premier choix.

Références

- Kamanfu G, Mlika-Cabanne N., Girard P.M. *et coll*. Pulmonary complications of HIV infection in Bujumbura, Burundi. *Am. Rev. Respir. Dis*., 1993, 147, 658-663.
- Supparatatpiyo K. Khamwan C., Baosoung V., Nelson K.E., Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffi* infection in southeast Asia. *Lancet*, 1994, 344, 110-113.
- Esterre P., Andriantsimahavandy A., Raharisolo C. Histoire naturelle des chromoblastomycoses à Madagascar et dans l'Océan Indien. *Bull. Soc. Path. Exot*, 1997, 90, 312 – 317
- Marty P., Brun S., Gari-Toussaint M. Les mycoses profondes tropicales. *Med. Trop*., 2000, 60, 28&-290.
- Maslin J., Morand J.J., Civatte M. Les eumycétomes (mycétomes fungiques à grains noirs ou blancs). *Med. Trop*., 2001, 61, 111-114.
- Maslin J., Morand J.J., Civatte M. Les chromomycoses (chromoblastomlycoses). *Med. Trop*. 2001, 61, 459-461.
- Maslin J., Morand J.J., Civatte M. La sporotrichose. *Med. Trop*., 2002, 62, 9-11.
Maslin J., Morand J.J., Ménard G., Camparo P. Les cryptococcoses. *Med. Trop.,* 2002, 62, 480-484.

- Yao N.A., Ngoran N., de Jaureguiberry J.P., Bérard H., Jaubert D. Immunodépression et infections pulmonaires. *Bull . Soc. Path. Exot.*, 2002, 95, 257-261.
- Maslin J., Morand J.J., Ménard G., Claude V. Histoplasmoses. Méd. Trop., 2002, 62, 589-593.
- Fisk D. T., Meshnick S., Kazanjian P.H. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients in the developing world who have acquired immunodeficiency syndrome. *CID*, 2003, 36, 70-78.
- Morand J.J, Maslin J. Sporotrichose. *Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-604-A-10, 2003, 8 p.
- Maslin J., Morand J.J., Camparo P. Zygomycoses et Blastomycoses. Méd. Trop., 2003, 63, 23-27.
- Develoux M., Dieng M.T., Kane A., Ndiaye B. Prise en charge des mycétomes en Afrique de l'ouest. *Bull. Soc. Path. Exot.,* 2003, 96, 376-382.
- Wheat L.J., Kauffmann C.A. Histoplasmosis. I*nfect. Dis. Clin. N. Am.*, 2003, 17, 1-19.
- Maslin J. Morand J.J., Ménard G., Campro P. Aspergilloses. *Med. Trop.,* 2004, 64, 11-17.
- Maslin J., Develoux M. Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. *Encycl. Med. Chir.,* Maladies infectieuses, 2004, 8-603-A-20, 7 p..
- Receveur M.C., Roussin C., Mienniel B. *et coll*. Entomophthromycose rhinofaciale. A propos de deux nouveaux cas diagnostiqués à Mayotte. *Bull. Soc. Path. Exot.,* 2005, 98, 350-353.
- Dendievel J., Aubry P. Mycétome fongique à *Exophiala janselmei* : à propos d'un cas dépisté à Mayotte. *Bull. Soc. Path. Exot.,* 2006, 99, 72-77.
- Charles D., Loulerque P., Viard J.P., Drauer F., Lortholary O. Infections fungiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl. Méd. Chir., Maladies infectieuses,* 8-002-C-10, 2007.
- Wheat L.J., Freifeld A.G., Kleiman M.B., Baddley J.W., McKinsey D.S., Loyd J.E., Kauffman C.A. Clinical practice guidelines for tne management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infec. Dis., 2007, 45, 807-825.
- Paugam A. Actualités sur le posaconazole. *Médecine et maladies infectieuses,* 2007,37, 71-76.

- Lopez Martinez R, Mendez Tovar L.J. Chromoblastomycosis. *Clinics in Dermatology*, 2007, 25,188-194.
- Bousquet A., Dussart C., Drouillard I., Charbel E.C., Boiron P. Mycoses d'importatation : le point sur la paracoccidioidomycose. Méd. Mal. Inf., 2007, 37, S210-S214.
- Sangaré A., Yoboué P., Ahogo C. et coll. Histoplasmose due à *Histoplasma capsulatum var. duboisii* à localisation cutanée et associée au sida. A propos d'un cas à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Pathol. Exot.,* 2008, 101, 5-7.
- Guidelines in cryptococcosis-2008. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 2008, 41, 524-544.
- Bourée P., Bisero F. Aspergilloses. Rev. Prat., 2008, 58, 933-938.
- Persat F., Ranque S. Intérêts et limites du sérodiagnostic fongique. *La lettre de l'infectiologue,* 2009, 24, 8-18.
- Queiroz-Telles F., Esterre Ph., Perez-Blanco M. et coll. Chromoblastomycosis : an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med. Mycol.*, 2009, 47, 3-15.
- Kauffmann C.A. Histoplasmosis. *Clin. Chest Med.*, 2009, 30, 217-225.
- Schlossmacher P., Martinet O., Jaffar-Bandjee MC., Rivière JP., Gaüzère BA. Premier cas d'hisrtoplasmose disséminée à *Histoplasma capsulatum* à La Réunion chez une transplantée rénale *Méd. Trop.,* 2010, 70, 391-394.
- Saka B., Kombaté K., Mouhari-Touré A et coll. Probable basidiolobomycose chez un jeune rural togolais traitée avec succés par du kétoconazole. *Bull. Soc. Pathol. Exot*., 2010, 103, 293-295.
- Ndiaye M., Diagne N.R., Seck L.B. et coll. Cryptococcose neuroméningée chez l'enfant : à propos de 3 cas. *Méd. Trop*., 2011, 71, 176-178.
- Develoux M. Traitement des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes . EMC (Elsevvier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-603-A-20, 2011
- Chabasse D. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycose et phaehyphomycoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-605-A-10, 2011.

- Develoux M., Dannaoui E., Huerre M. Mycétomes. EMC (Elsevvier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-606-A-10, 2011
- Kombate K., Saka B., Mouhari-Touré A. Basidiobolomycose : revue générale. *Méd. Santé Trop*., 2012, 22, 145-152.
- Epelboin L., Woessner J., Roussin C. et al. Actinomycétome du genou à *Nocardia otitidiscaviarum* aux Comores. Ann. Dermato. Vénéréo., 2011, 140, 287-290.
- Bihloul M., Tounsi A., Chaari A et coll. Mucormycose rhinocérébrale compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique : une observation tunisienne. *Méd. Santé Trop*., 2012, 22, 210-212.
- Damiani C., Legal S., Nevez G., Totet A. Infections à Pneumocystis jerovicii : biologie et clinique. EMC-Maladies infectieuses 2013;10(3):1-8 [Article 8-590-A-10]
- Herbrecht R., Lotshez-Brer V., Chabasse D. Zygomycoses (1) : généralités et mucormycoses. EMC-Maladies infectieuses 2013;10(3):1-10 [Article 8-614-B-10]
- Aubry P. Cryptococcose, pp. 261-279. Chromomycose, pp. 339-359; Histoplasmoses, pp. 455-479. In Mycologie médicale. Sous la direction de Christian Ripert. Lavoisier Paris, 2013, 600 p.
- Dupont B. Blastomycose. EMC-Maladies infectieuses 2013; 10(4): 1-6 [Article 8-607-A-15].
- Develoux M., Bretagne S. Candidoses et autres levuroses. EMC-Maladies infectieuses 2014; 11(2): 11-13 [Article 8-602-A-10].
- Dupont B. Histoplasmoses. EMC-Maladies infectieuses 2014; 11(2): 1-10 [Article 8-607-A-10].
- Shoai Tehrani M., Charlier-Woerther C., Lortholary O. Cryptococcose. EMC-Maladies infectieuses 2014; 11(2): 1-12 [Article 8-613-A-10].
- Caillot,D., Chretien M.L., Legouge C. et al. Aspergilloses invasives. EMC-Maladies infectieuses 2014; 11(2): 1-6 [Article 8-600-A-20].
- Pihet M., Chabasse D. Zygomycoses (II). Entomophthoromycoses tropicales : basidiobolomycose et conidiobolomycose. EMC-Maladies infectieuses 2014 ; 11(3) : 1-11 [Article 8-614-B-11].
- Aguilar C., Jullien V., Alanio A., Bretagne S., Frange P., Lanternier F., Lortholary G. Antifongiques. EMC - Maladies infectieuses, 2015 :1-22 [Article 8-006-N-20]
- Franco-Parades C., Womack T., Bohlmeyer T. et coll. Management of Cryptococcus gattii meningoencephalitis. Lancet Infect. Dis., 2015, 15, 348-355.
- Zijlstra EE, van de Sande WW, Welsh O et coll. Mycetoma : a unique neglected tropical disease. Lancet Infect Dis 2016; 16 :100-102.
- Mandengue Ebenye C, Takuefou Mfangan B, Nouédoui C, Atangana PJA. Histoplasmose disséminée traitée par bolus de fluconazole. Med Santé Trop 2015 ; 25 : 110-111.
- Barthes N, Morin F, Pommier de Santi V, Bruiolant S. Un nodule pulmonaire en Guyane chez un sujet immunocompétent. Med Santé Trop 2017 ; 27 : 26-28.
- Buot G, Develoux M, Hennequin C. Sporotrichose. EMC – Maladies infectieuses 2017 ; 14(3) :1-10 [Article 8-604-A-10].
- Benmostefa A, Hennequin C. Infections à « Penicillium ». EMC – Maladies infectieuses 2017 ; 14 (3) :1-7 [Article 8-580-A-11].
- Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. Lancet Infect Dis 2017 ; 17 : e367-e377.
-Chabasse D, Esterre P. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycoses et phaeohyphomycoses. EMC – Maladies infectieuses 2018 ; 15 (1) : 1-15 [Article 8-605-A-10].
- OMS. Résultats de l'enquête mondiale de l'OMS sur le mycétome, 2017. REH 2018 ; 93 : 423-428.
- Maubon D, Morio F. Résistance des micromycètes aux antifongiques. EMC – Maladies infectieuses 2019 ; 16(1) : 1-14 [Article 8-004-O-10]. (Candida, Aspergillus).
- Inagaki K, Bkackshear C, Hobbs C. Pneumocystis infection in children. National trends and characteristics in the United States, 1997-2012. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 241-247
- Develoux M. Mycétomes. EMC – Maladies infectieuses 2019 ; 1- (3) : 1-12 [Article 8-606-A-10].

- Chabasse D, Esterre P. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycoses et phaeohyphomycoses. EMC – Maladies infectieuses 2018 ; 15 (1) : 1-15 [Article 8-605-A-10].
- OMS. Résultats de l'enquête mondiale de l'OMS sur le mycétome, 2017. REH 2018 ; 93 : 423-428.
- Inagaki K, Bkackshear C, Hobbs C. Pneumocystis infection in children. National trends and characteristics in the United States, 1997-2012. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 241-247.
- Sarr L, Diouf A, Diongue K et coll. Métastase pulmonaire d'un mycétome du genou au Sénégal. Bull Soc Pathol Exot 2019, 112 : 129-132.
- Bigot J, Senghor Y, Guitard J, Hennequin C. Mycoses de l'immunodéprimé : diagnostic. Maladies infectieuses 2021 ; 38(1) : 1-6 [Article 8-602-8-15).
- Raut A, Tien Huy N. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19 : another challenge for India amidst the second wave? Lancet Respir Med 2021. doi : 10.1016/S2213-2600(21)00265-4.
- Totet A, Damiani C., Le Gal S., Nevez G. Infections à *Pneumocystis jerovicii* : biologie et clinique. EMC-Maladies infectieuses 2021 ; 38 (2) : 1-8 [Article 8-590-A-10].
- Basmaciyan L, Dalle F. Candidoses et lévuroses diverses. EMC-Maladies infectieuses 2021 ; 38 (3) : 1-18 [Article 8-602-A-10).
- Zarif A, Thomas A, Vayro A. Chronic pulmonary aspergillosis. A bref review. Yale J Biol Mes, 2021; 94 : 673-679.
- Sobel JD, Nyirjesy P. Oteseconazole: an advance in treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. Future Microbiol 2021; 16 : 1453-1461.
- Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A et coll. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave : the French multicentre MYCOVID dtufy. Lancet Respir Med 2022 ; 10 ;180-190.1
- Diadie S, Ndiaye M, Diop K et coll. Les mycétomes extra-podaux au Sénégal : études épidémiologique, clinique et étiologique de 82 cas diagnostiqués de 2000 à 2020. http:// revue mtsi. societe-mtsi.fr 2022, 1-8.
- Totet A, Damiani C., Le Gal S., Nevez G. Infections à Pneumocystis jerovicii : biologie et clinique. EMC-Maladies infectieuses 2021 ; 38 (2) : 1-8 [Article 8-590-A-10].
- Basmaciyan L, Dalle F. Candidoses et lévuroses diverses. EMC-Maladies infectieuses 2021 ; 38 (3) : 1-18 [Article 8-602-A-10).
- Geremia N ; Brugnaro P, Solinas M et al. Candida auris as an emergent public health problem : a current update on European outbreaks and cases. Healthcare (Basel) 2023 : 11 : 425.
- Coussement J, Heath CH, Roberts MB et al. Current epidemiology and clinical features of Cryptococcus infection in patients without HIV infection : a multicentre study in 46 hospitals from Australia and New Zealand. Clin Infect Dis 2023 ; 77 : 976-986.
- Gangneux J-P. et coll. Biologie et diagnostic des infections à Aspergillus. EMC – Maladies infectieuses 2023 ; 40(3) : 1-14 [Article 8-600-A-10].
- Denis J, Ledoux M-P, Herbrecht R. Mucormycoses. EMC - Maladies infectieuses 2023; 40 (4): 1-10 [Article 8-614-B-10].
- Coste A, Conrad A, Porcher R et al. Improving diagnosis of pulmonary mucormycosis: leads from a contemporary national study of 114 cases. Chest 2023; 104 : 1097-1107.
- Nagai T, Matsui H, Fujioka H et al. Low-dose vs conventionnal-dose trimethoprin-sulfametnoxazole treatment for pneumocystis pneumonia in patients not infected with HIV. A multicenter retrospective observational cohort study. Chest 2024; 165 : 58-67.
- Demonchy J, Biard L, Clerte-Jehl R et al. Multicenter retrospectve study of invasive Fusariosis in intensive care units, France. Emerg Infect Dis 2024; 215-224.
- Murphy CR, Teoh Z, Whitehurst D et al. Disseminated disease after candidemia in children and young adults epidemiology. Diagnostic evaluation and risk factors. Pediatr Infect Dis J 2024; 43 : 328-332.
- Chang C t al. Lignes directrices mondiales pour le diagnostic et la prise en charge de la cryptococcose : une initiative de l'ECMM et de l' ISHAM en coopération avec l'ASM. Lancet Infect Dis 2024 août ; 24 (8) : e495 à e 495 à e512.

- Cryptococcose neuro-méningée chez un patient VIH négatif à Bamako, Mali. 2024, SFMTSI, 593, 1-8.
- Lecuyer R, Issa N, Camou F et al. Pneumocystis study group. Characteristics and prognosis factors of Pneumocystis jirovici pneumonia according to underlying disease. A retrospectve multicenter study. Chest 2024 June : 165 (6) 1319-1329.