

Mycoses profondes Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 15/12/2016

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, infections opportunistes : candidoses, cryptococcoses, aspergilloses, pneumocystose,
- les mycoses profondes tropicales avec formes de dissémination (histoplasmoses, coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose, blastomycose, sporotrichose, pénicilliose) ou sous-cutanées (chromomycoses, mycétomes fongiques, zygomycoses).

1.2. 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.

1.3. Le diagnostic mycologique actuel

Les méthodes de diagnostic mycologique des mycoses profondes reposent sur le diagnostic direct classique (isolement, colorations spéciales [hémateïne 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 employé seul, l'association amphotéricine B + 5 FC est synergique.

Tableau I. Médicaments antifongiques systémiques*

Dénomination internationale	commune	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 antifongiques sont efficaces chez l'homme : ravuconazole, isavuconazole, emfumafungine.

2. Etude 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. *Candida albicans* est une levure commensale des muqueuses digestive et vaginale. Ce sont des agents opportunistes qui n'expriment leur pouvoir pathogène qu'en présence de facteurs de risque : antibiothérapie à large spectre, cathéters veineux, épuration extra-rénale, chirurgie du tube digestif, maladies malignes, iatrogènes, diabète, infection à VIH/Sida. Les principales portes d'entrée sont les effractions vasculaires (ex : cathéters) et le tube digestif.

2.1.1.2. Formes cliniques

On distingue les candidoses non invasives et les candidoses invasives :

2.1.1.2.1. Parmi les candidoses non invasives qui sont en rapport avec un facteur de risque, on cite :

- la candidose oro-pharyngée : muguet, perlèche,
- la candidose digestive : œsophagite à candida entraînant dysphagie, douleurs rétro-sternales, de diagnostic endoscopique,
- la candidose péritonéale secondaire à une contamination à partir du tube digestif (perforation, intervention chirurgicale),
- la candidose pancréatique au cours d'une pancréatite nécrosante,
- la candidose biliaire : cholécystite alithiasique, cholangite,
- la candidose urinaire, diagnostic trop souvent porté par excès par la mise en évidence d'une candidurie, dont la valeur doit être discutée chez les porteurs d'une sonde urinaire, mais qui peut-être chez les patients de réanimation témoin potentiel d'une candidose profonde,
- la candidose pulmonaire par colonisation des voies aériennes chez le patient en ventilation assistée,

2.1.1.2.2. Les candidoses invasives et les candidoses disséminées ont des signes cliniques peu spécifiques : fièvre résistante aux antibiotiques, choc septique avec des manifestations cutanées (maculo-papules), cardiaques (endocardite), cérébro-méningées, ostéo-articulaires (ostéomyélites, spondylodiscites), oculaires (choriorétinite, endophtalmie avec vitréite), hépatospléniques, ... chez des malades de réanimation, d'onco-hématologie (aplasies), dans les transplantations d'organes, les grands brûlés, ...

Les aspects particuliers de l'infection à VIH/Sida sont les candidoses oro-pharyngée et œsophagienne.

2.1.1.3. Diagnostic

Le diagnostic de candidose profonde doit être précoce et mettre en évidence l'espèce en cause et la sensibilité aux antifongiques. Il est difficile. Il est actuellement basé sur :

- un prélèvement de qualité, superficiel (peau), à partir d'un liquide biologique ou d'un tissu profond,
- l'examen direct des prélèvements superficiels soit directement à l'état frais, soit en utilisant un colorant comme le noir de chlorazol et un agent clarifiant comme le Calcofluor® ; examen direct des prélèvements profonds (LBA, liquide pleural, articulaire, urines, LCR, biopsies tissulaires,...). Les frottis sont fixés par la chaleur ou l'alcool, puis colorés par le MGG ou par le Gomori-Grocott.
- l'examen anatomo-pathologique des prélèvements tissulaires colorés par le PAS ou le Gomori-Grocott,
- les cultures à partir des mêmes prélèvements sur milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol et de gentamycine ou sur milieux chromogéniques qui confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce,
- les hémocultures utilisent des milieux spécifiques favorisant la croissance fongique,
- l'identification des levures fait appel à de nombreux tests, comme les tests de diagnostic rapide pour l'identification des principales espèces, et à de nouvelles méthodes d'identification comme la spectrométrie de masse et l'amplification et le séquençage de l'ADN,
- la détermination de la sensibilité aux antifongiques (antifongigramme),,
- la détection des anticorps et des antigènes circulants candidosiques, en particulier recherche d'antigènes galactomannane et (1-3) bêta-D-glucane, d'intérêt limité car pouvant être mise en défaut chez l'immunodéprimé.

2.1.1.4. Traitement

Le traitement des candidoses oropharyngées chez le VIH positif est le fluconazole 100 mg/j per os pendant 7 jours, le traitement des candidoses œsophagiennes chez le VIH positif est 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 œsophagiennes.

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

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 jusqu'à 18% en Afrique et en Asie du sud-est des patients infectés par le VIH sévèrement immunodéprimés. Il y a 1 million de nouveaux cas par an dans le monde et 700 000 décès parmi ces cas. Parmi les facteurs de risque, on note l'infection à VIH/Sida, les autres immunodépresseurs 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.

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, *néoformans* : 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 cryptocoques 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,
- l'examen direct : levures sphériques de 4 à 8 µ entourées d'un halo clair (coloration à l'encre de Chine),
- la détection de l'antigène soluble polysaccharidique (Ags) : agglutination de particules de latex (sérum, LCR) ou techniques ELISA,
- 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),
- la détermination de la sensibilité aux antifongiques : ne fait pas encore partie de l'arbre décisionnel,
- l'identification des souches par PCR (laboratoires spécialisés) n'a pas actuellement sa place en routine.

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 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 VIH positif :

- fluconazole 400 mg/j.

Protocole de traitement chez le sujet 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, si la pression d'ouverture du LCR à la PL est supérieure à 25 cm H2O, des ponctions lombaires évacuatrices dont le but est de

ramener la pression à la normale. En cas d'échec ou si l'hypertension est majeure (plus de 40 cm H2O), il faut envisager une dérivation du LCR.

Dans la cryptococcose chez un 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 due 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 candida 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 malade est mis sous trithérapie. La prophylaxie réduit la fréquence de l'incidence de l'infection, mais il n'y a pas de 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. terreus* (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 de l'incidence depuis 20 ans en Afrique au cours de l'infection à VIH/Sida (CD4 < 50 mm³) ou de la tuberculose.

2.1.3.2. Clinique

On décrit trois formes cliniques :

- l'aspergillose pulmonaire intra-cavitaire : masse mycélienne (aspergillome) 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. et dont 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,

2.1.3.3. Diagnostic : il est basé sur

- la radiographie pulmonaire et le scanner pulmonaire,

- l'examen mycologique : examen direct (filaments mycéliens), cultures sur milieu de Sabouraud ou milieux gélosés au malt,
- l'examen anatomopathologique : filaments mycéliens septés de « type aspergillaire » ,
- le sérodiagnostic indirect : détection des anticorps à partir d'antigènes d'*A.fumigatus* (dépistage par HAI, confirmation par IEF); sérodiagnostic direct : détection d'antigènes (antigène galactomannane
- biologie moléculaire (RT-PCR) : test sanguin de dépistage de l'aspergillose invasive, bonne valeur prédictive qui permet d'exclure un diagnostic plutôt que de le renforcer.

Chez les patients neutropéniques, le diagnostic précoce peut être obtenu par la combinaison du scanner thoracique et la recherche de l'antigénémie 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. C'est actuellement le traitement de première intention. La caspofungine est recommandée en traitement de seconde intention. L'association voriconazole et echinocandine 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 itraconazole.

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 une des étiologies essentielles des affections pulmonaires au cours du sida. Sa rareté, signalée dans le sida africain dès 1983, n'était qu'apparente, liée à des difficultés d'examen complémentaires (recueil du LBA, colorations spéciales).

Chez un 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/mm³ et les enfants ayant moins de 450 CD4/mm³. 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). La colonisation de l'homme par *P. jirovecii* est de connaissance récente, combinant la positivité d'une PCR sur un prélèvement respiratoire à la négativité de l'examen microscopique sur ce prélèvement et à l'absence de signes clinico-radiologiques de pneumocystose. 90% des enfants ont rencontré *P. jirovecii* avant l'âge de 5 ans. Les femmes enceintes, les patients traités par corticoïdes ou immunodéprimés et ceux qui souffrent d'une BPCO peuvent aussi être colonisés par *P. jirovecii*. Des formes nosocomiales sont suspectées.

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. 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 extrapulmonaires sont exceptionnelles.

2.1.4.3. Diagnostic : il est basé sur

- la coloration de Gomori-Grocott du LBA qui montre des kystes formant des conglomerats 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,
- les anticorps monoclonaux spécifiques de *Pneumocystis jirovecii* détectent le parasite,
- 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 détecter au plus tôt les malades et instaurer un traitement.

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

2.1.4.5. Prophylaxie

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 dépourvu 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/mm³.

2.2. Les mycoses profondes tropicales avec formes de dissémination

2.2.1. Les histoplasmoses

Il existe deux formes d'histoplasmoses :

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

2.2.1.1. L'histoplasmoses américaine (syn : histoplasmoses à petites formes)

2.2.1.1.1. Epidémiologie

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'histoplasmoses disséminées a été rapporté à La Réunion en 2010 chez une transplantée rénale sous traitement immunosuppresseur.

2.2.1.1.2. Clinique

On décrit trois stades à l'histoplasmoses américaine, comparant son évolution clinique à celle de la tuberculose : le stade I de primo-infection, le stade II de dissémination (forme disséminées par voie hématogène), le stade III de réinfection endogène ou exogène.

Avec les auteurs américains, on décrit actuellement, à côté de l'histoplasmoses asymptomatique, trois formes cliniques : l'histoplasmoses pulmonaire aiguë et chronique et leurs complications et l'histoplasmoses disséminées.

- **L'histoplasmoses 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 compression bronchique, oesophagienne, vasculaire.

- Des manifestations cliniques inflammatoires : **péricardite, syndromes rhumatologiques** sont rapportés chacune dans 10% des cas. Leur évolution est favorable sous traitement antiinflammatoire.

- Il faut isoler la **forme nodulaire ou pseudotumorale 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. 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/mm³. Elle se caractérise par une atteinte marquée de l'état général, des localisations diffuses : pulmonaires (syndrome interstitiel ou réticulomicronodulaire), 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, panophtalmie), une pancytopenie, une insuffisance surrénalienne,

Elle réalise au cours du sida la forme septicémique polyviscérale. L'évolution spontanée est mortelle. L'histoplasmose disséminée est, avec la tuberculose et la candidose œsophagienne, l'infection opportuniste la plus fréquente au cours du sida en Guyane française

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

Infection asymptomatique	% du total 50-90%
Infection symptomatique	10-50%
	% des formes symptomatiques
Histoplasmose pulmonaire aiguë	60%
Rhumatismes	10%
Péricardite	10%
Histoplasmose pulmonaire chronique	10%
Histoplasmose disséminée	10%
Histoplasmosme	<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, intramacrophagiques, 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 réactions croisées avec d'autres mycoses à champignons dimorphiques et disponible seulement aux USA.

- 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 (200mg, 2 fois/j). Seules les formes symptomatiques sont traitées. L'histoplasmosse pulmonaire aiguë est traitée si la durée des symptômes dépassent 4 semaines par l'itraconazole ou si la symptomatologie est d'emblée sévère par l'AmB desoxycholate pendant 1 à 2 semaines, suivie de l'itraconazole pendant 12 semaines. L'histoplasmosse pulmonaire chronique est traitée par l'itraconazole pendant 18 à 24 mois, vu le risque de rechute. Les complications médiastinales ne nécessitent un traitement antifongique que si les symptômes nécessitent une corticothérapie. L'histoplasmosse 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/mm³.

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'Histoplasmosse américaine

Symptomatologie	Traitement médical	Commentaires
Histoplasmosse 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 desoxycholate (0,7-1mg) ou AmB liopsomiale 3-5 mg), 1 à 2 semaines puis Itraconazole 200 mg 2 fois/j, 12 semaines	
Histoplasmosse 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)?
Broncholithiase	abstention	Extraction endoscopique ou chirurgicale
Nodule pulmonaire	abstention	Chirurgie pour diagnostic
Histoplasmosse 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 liopsomiale (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/mm³ dans les régions d'endémie où l'incidence de l'histoplasmosse est supérieure à 10 cas pour 100 personnes /années.

La prophylaxie par l'itraconazole peut être mise en œuvre dans des circonstances spécifiques chez d'autres malades immunodéprimés.

2.2.1.2. L'histoplasmosse à *histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (syn : histoplasmosse à grandes formes, histoplasmosse africaine)

2.2.1.2.1 Epidémiologie

C'est une maladie de l'Afrique intertropicale, du Sahara à l'Afrique du sud, rapportée à Madagascar. Elle est due à un champignon dimorphique *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*, 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.

C'est 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'histoplasmosse africaine.

2.2.1.2.2. Clinique

La maladie peut être localisée ou disséminée :

- localisée à la peau (papules ombiliquées, nodules, abcès, gommages, 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 malade,
- 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).

L'aspect histologique est identique.

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.

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 coccidioïdomycose ou maladie de Pasadas et Wernicke

Elle est due à un champignon dimorphique, *Coccidioides 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 USA où l'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 coccidioïdomycose aiguë.

La contamination se fait par inhalation.

La maladie évolue sous 2 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.
- Pas de traitement de la primo-invasion si le sujet est sain; 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 paracoccidioïdomycose ou blastomycose sud-américaine ou maladie de Lutz-Splendore-Almeida

Elle est due à un champignon dimorphique *Paracoccidioides brasiliensis*. 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 peut présenter 2 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 (papulopustules, 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 paracoccidioïdomycose/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 levuriforme 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 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

Elle est 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, d'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 μ m, 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. 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.

Elle existe en Amérique centrale et du sud, en Afrique du sud, au Soudan, en Inde, en Nouvelle-Calédonie, au nord de l'Australie. Onze cas ont été rapportés à Madagascar (2001-2003), où la maladie avait été décrite de 1909 à 1923 et oubliée.

Après une incubation variable de quelques jours à 3 semaines, elle débute par un nodule au point d'inoculation, le chancre sporotrichosique, dur, indolore, suivi d'une lymphangite gommeuse très caractéristique, le complexe cutané-lymphatique. Cette forme lympho-cutanée, la plus fréquente, siège aux membres, surtout aux membres supérieurs.

Une forme cutanée, fréquemment asymptomatique, reste fixe 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*),
- culture sur milieu de Sabouraud à 27°C ou sur gélose au sang à 37°C,
- examen histologique avec à la coloration à l'HES : corps astéroïde caractéristique (complexe antigènes-anticorps) mais non spécifiques.
- la PCR nichée n'est pas utilisée en routine.

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. Si 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*.

Elle est due à un champignon dimorphique *Penicillium marneffei*. 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. C'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, isolé du sol, de terriers de rat de bambou, seul hôte connu de *P. marneffei* en dehors de l'homme. Le mode de transmission est inconnu. La contamination directe avec le sol serait le facteur de risque de la pénicilliose.

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 compétrer 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 traitement des formes disséminées fait appel à l'AmB durant 2 semaines, suivie d'une prévention secondaire par itraconazole, sous traitement antirétroviral. 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.

3. Les mycoses profondes sous-cutanées

3.1. La chromomycose

C'est une mycose profonde cosmopolite, connue dans toute l'Amérique latine (Venezuela, Brésil), l'Afrique noire (Gabon), le Japon et surtout à Madagascar.

Il y a 5 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* lié 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 (due à la coupure d'une plante *Achranthes eschscholzii* ou *Zerba 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,...) et 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 «choux-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 récives qu'il faut traiter par l'association itraconazole + 5 FC ou itraconazole + terbunafine, 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 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 [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.

Les 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, 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 réfléchitifs.

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.

Le diagnostic des mycétomes fongiques est clinique et mycologique par la mise en évidence des grains noirs (*Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Leptosphaeria senegalensis*, ...) ou blancs (*Pseudallescheria boydii*, ...), par l'examen direct [filaments], la culture sur milieu de Sabouraud, l'anatomie pathologique, la PCR.

Il faut différencier les mycétomes fongiques à grains blancs des mycétomes actinomycosiques à grains clairs (blancs ou jaunes), le traitement et le pronostic étant différents. Les actinomycétomes, dus à des bactéries, en particulier *Actinomyadura madurae*, réalisent des placards truffés d'innombrables fistules, donnant des grains blancs, jaunes ou rouges. Le traitement actinomycétomes fait appel au sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Dans les mycétomes fongiques, un bilan d'extension doit rechercher une atteinte ganglionnaire et osseuse. Il existe des mycétomes osseux primitifs. Les radiographies osseuses montrent des lésions destructrices (aspect géodique confluent et ostéosclérose réactionnelle). L'échographie et le scanner précisent l'extension.

Le traitement des formes débutantes nodulaires bien limitées des mycétomes fongiques est la chirurgie exérèse. Les autres formes nécessitent un traitement antifongique : itraconazole 400 mg/j en dose d'attaque, puis 200 mg/j pendant 12 à 24 mois. Si la réponse au traitement antifongique est médiocre, voire nulle, il faut faire un acte chirurgical le plus complet possible, entouré par le traitement antifongique.

Des séries de mycétomes fongiques et actinomycosiques ont été publiées en 2013 en Tunisie et au Maroc.

3.3. Les zygomycoses

3.3.1. Classification : les zygomycoses comprennent

3.3.1.1 Les entomophthoromycoses : conidiobolomycose et basidiolobomycose

- **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 cutanéomuqueuse due à *C. coronatus* : elle entraîne 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 », 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-épidermique 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.

3.3.1.2. 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.

3.3.1.3. 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).

3.3.1.4. On cite pour mémoire, la mucormycose, due à *Rhizopus oryzae*, qui est une infection cosmopolite, présente dans les pays tropicaux. *Rhizopus oryzae* est isolé du sol, des fruits légumes et céréales (riz). Elle atteint le massif rhino-orbitaire réalisant une sinusite invasive fulminante avec risque d'extension cérébrale. Elle entraîne une forte mortalité chez les immunodéprimés et les diabétiques mal équilibrés. Une mucormycose rhinosinusienne a été publiée en 2012 en Tunisie. L'isavuconazole est prescrit en cas de résistance à l'amphotéricine B.

3.3.2. Diagnostic

Le diagnostic des zygomycoses est porté sur les biopsies cutanées.

Le diagnostic histologique des entomophthoromycoses, conidiobolomycose et basidiolobomycose, repose sur la mise en évidence d'un granulome inflammatoire, centré sur les filaments mycéliens, par l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott. La coloration HES permet de mettre en évidence au pourtour des filaments un épais manchon constitué de dépôts amorphes éosinophiles qui correspond au phénomène de Splendore-Hoepli. Les techniques de biologie moléculaire permettent l'identification directe des champignons, mais elles nécessitent un laboratoire spécialisé.

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.

Le diagnostic de la lobomycose est apporté par la mise en évidence de l'agent pathogène par examen direct (corps lévuliformes arrondis de 5 à 15 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 »).

3.3.3. Traitement

Il est médicochirurgical pour la conidiobolomycose et la basidiolobomycose : traitement médical par azolés (itraconazole 100 à 200 mg/j) à prolonger plusieurs mois pour éviter les récives, chirurgie en appoint dans les formes localisées et chirurgie réparatrice dans la conidiolobomycose.

La rhinosporidiose est traitée par l'itraconazole.

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. (auteurs péruviens).

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.
- Supparatpiyo 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, 288-290.
- 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 (chromoblastomycoses). *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. Méd. 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. *Infect. Dis. Clin. N. Am.*, 2003, 17, 1-19.
- Maslin J., Morand J.J., Ménard G., Camparo P. Aspergillose. *Med. Trop.*, 2004, 64, 11-17.
- Maslin J., Develoux M. Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. *Encycl. Méd. Chir.*, Maladies infectieuses, 2004, 8-603-A-20, 7 p.
- Receveur M.C., Roussin C., Mienniel B. et coll. Entomophthoromycose 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 fongiques 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 the management of patients with histoplasmosis : 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. 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'importation : le point sur la paracoccidioidomycose. *Méd. Mal. Inf.*, 2007, 37, S210-S214.
- Clyti E., Salgado C-G. Lobomycose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) . Maladies infectieuses, 8-608-A-10, 2007.
- Sangaré A., Yoboué P., Ahogo C. et coll. Histoplasmosis 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. Aspergillose. *Rev. Prat.*, 2008, 58, 933-938.
- Persat F., Ranque S. Intérêts et limites du sérodiagnostic fongique. *La lettre de l'inféctiologue*, 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'histoplasmosis 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 basidiobolomycose chez un jeune rural togolais traitée avec succès 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 (Elsevier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-603-A-20, 2011
- Chabasse D. Mycoses à champignons noirs : chromoblastomycose et phaeophycomycoses. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-605-A-10, 2011.
- Develoux M., Dannaoui E., Huerre M. Mycétomes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-606-A-10, 2011
- Kombaté 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 jirovecii* : biologie et clinique. EMC-Maladies infectieuses 2013;10(3):1-8 [Article 8-590-A-10]

- Herbrecht R., Lotschez-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 levures. 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].
- Shoan 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., Bohlmeier 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.