

Mycoses Tropicales

Stéphane Ranque

Parasitologie-Mycologie

IHU Méditerranée Infection

stephane.ranque@ap-hm.fr



Mycoses Tropicales

- Mycoses présentes en zones tropicales (« mycoses exotiques, endémiques »)
- Généralement non-endémiques en France métropolitaine (Europe)= Mycoses d'importation
- Niche écologique
 - Sol : ex : histoplasmoses
 - Végétaux : ex : sporotrichose
 - Homme : ex : dermatophytose anthropophile
- Diagnostiquées chez les voyageurs, les résidents à l'étranger, les migrants

Généralités

- Agents = vrais pathogènes : infectent des sujets sains
- Niches écologiques fréquentées par voyageurs :
 - Ex : grottes/histoplamose
 - Ex : Nord Thaïlande/pénicilliose
- Activités à risque :
 - Ex : spéléologues : histoplasmose
 - Ex : sable, poussière : coccidioïdomycose
 - Ex : travail en laboratoire

Contagion

-Principaux agents = telluriques

- Contamination par inhalation

 - Conidies facilement dispersées et inhalées

 - Primo-infection = pulmonaire

- Contamination par inoculation

 - Traumatisme, piquûre végétale

 - Mycose cutanée/sous cutanée

- Contamination de laboratoire, transplantation d'organe

- Pas de transmission interhumaine

Mycoses pulmonaires

- Primo-infections pulmonaires discrètes ou latentes
- Primo-infection patente + risque de dissémination
 - Fort inoculum
 - Déficit immunitaire (cellulaire +++): réactivations parfois TARDIVES
 - Corticoïdes
 - VIH, transplanté d'organe
 - Nourrisson, vieillard
 - Absence de traitement adapté (diagnostic non évoqué)
- Complications locales : BPCO, emphysème

Champignons dimorphiques

- Agents de nombreuses « mycoses exotiques »
- Existent sous deux formes (= di-morphes)
 - Forme filamenteuse
 - Dans le milieu extérieur; forme infectante = conidies
 - Obtenue en culture sur milieu usuel
 - Forme levure
 - Présente dans les lésions humaines ou animales
 - Obtenue en culture sur milieux spéciaux
- Deux formes pas présentes simultanément dans lésions (*≠ Candida, Malassezia*)
- Dimorphisme : adaptation à environnement
 - température, substrat énergétique

Champignons dimorphiques pathogènes pour l'homme

- Histoplasmoses : *Histoplasma capsulatum*
- Blastomycose : *Blastomyces dermatitidis*
- Coccidioïdomycose : *Coccidioïdes immitis*
- Talaromycose : *Talaromyces* (ex. *Penicillium*) *marneffe*
- Paracoccidioïdomycose : *Paracoccidioïdes brasiliensis*
- Sporotrichose : *Sporothrix schenkii*
- Chromoblastomycose : divers champignons dématiés

Mycozes tropicales

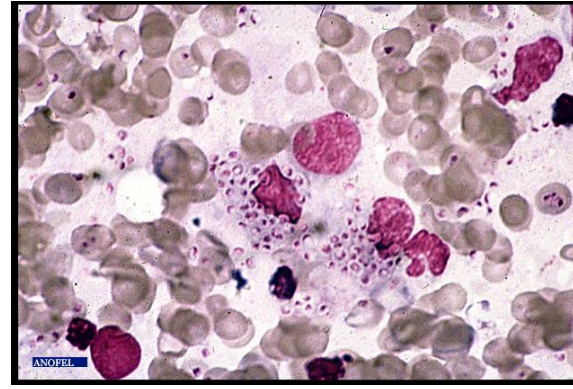
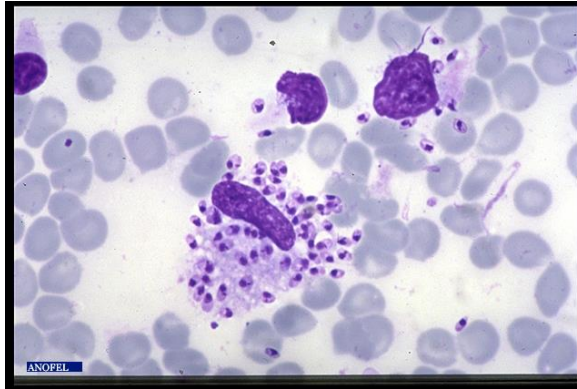
- Champignons dimorphiques +++
- Mycétomes fongiques
- Cryptococcose
- Zygomycoses :
 - Rhinomycozes
 - Basidiobolomycoze
- Rhinosporidiose
- Maladie de Lobo
- Dermatophyties anthropophiles

Histoplasmose

à Histoplasma capsulatum

Historique

- 1906 (JAMA) : Darling (Panama) => découverte de corps principalement intracellulaires ; protozoaire ?



- Diagnostic différentiel de *Leishmania* : pas de kinétoplaste chez *Histoplasma capsulatum*
- 1912 : da Rocha-Lima : levure et pas protozoaire
- 1934 : croissance comme filamenteux à T° ambiante ; levure à 37°C
- 1940-1960 : test cutané à partir de phase filamenteuse ; découverte d'une forte prévalence dans certaines régions des USA ; diagnostic différentiel de la tuberculose

Epidémiologie

Rapportée dans de nombreuses régions du monde sauf
Antarctique

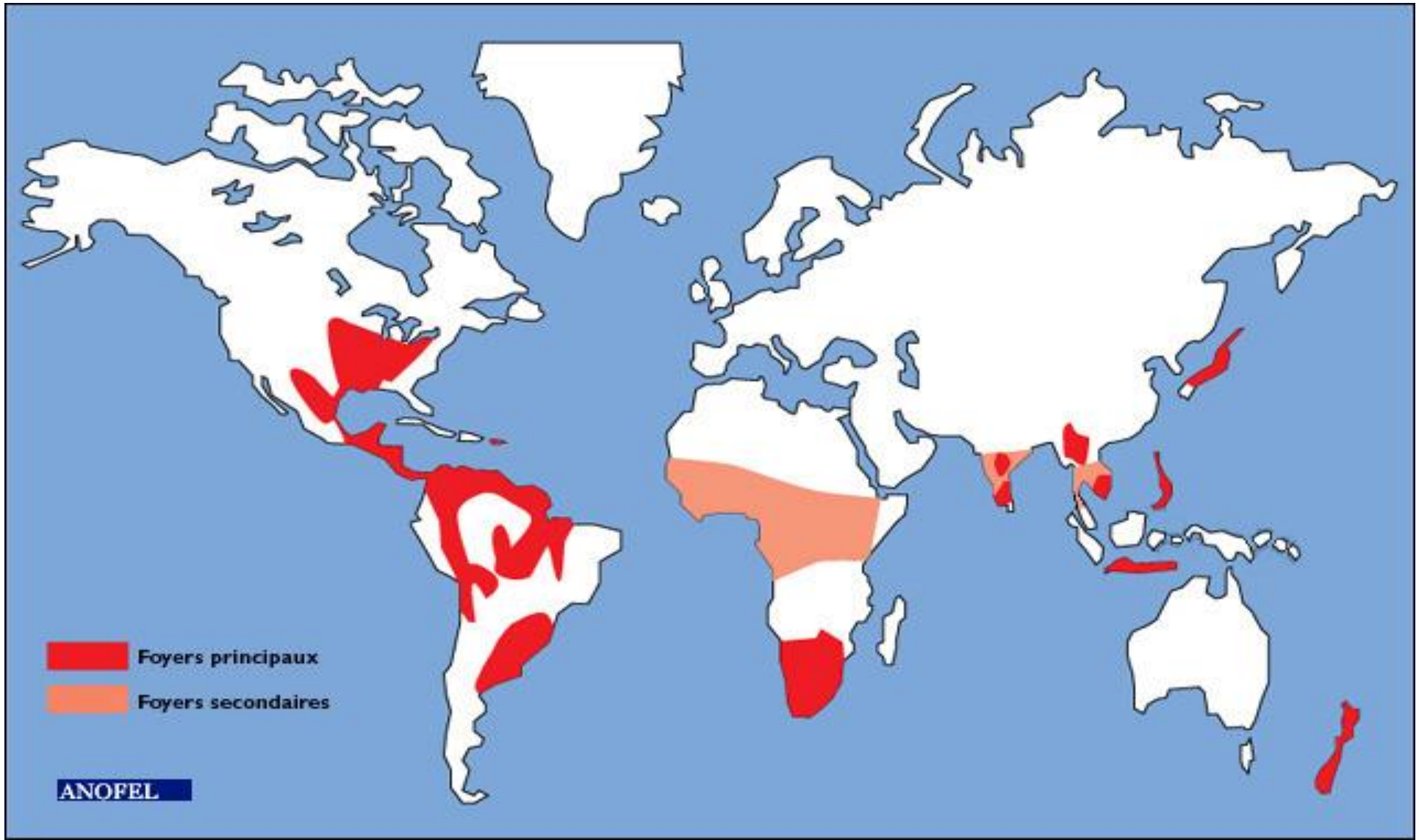
Endémique

- Continent américain (vallée de l'Ohio et du Mississipi aux Etats-Unis) : 80% sujets ont rencontré *H. capsulatum*
 - Amérique Latine
 - Haïti
 - Antilles
 - Guyane

Également

- Afrique équatoriale
- Afrique du Sud
- Asie du sud-est

H. capsulatum var. *capsulatum* répartition géographique



Écologie d'*H. capsulatum*

Isolé à partir de sols acides, riches en azote, enrichis en déjections d'oiseaux ou chauve-souris :

- croissance entre 22 et 29°C ; croissance nécessite fer
- certaines conditions d'humidité et de précipitations annuelles

Oiseaux non-porteurs ; chauve-souris portent champignon dans tube digestif

Physiopathologie de l'histoplasmosse à *H. capsulatum*

- Porte d'entrée respiratoire
 - inhalation de spores jusqu'aux alvéoles pulmonaires
- Facteurs de risque :
 - Travaux d'excavation ou de construction ;
 - tremblement de terre
 - spéléologues
 - agriculteurs
- Pas de transmission interhumaine (sauf greffe d'organe)
- Prédominance (4/1) des hommes ; pas de prédominance ethnique

Clinique de l'histoplasmosse à *H. capsulatum*

Symptomatologie proche de la tuberculose.

Primo-infection pulmonaire

- incubation = 7 à 21 jours (méd. 14 j)
- asymptomatique $\geq 90\%$ des cas
 - pouvant se manifester par pneumopathie aiguë d'allure virale + douleurs thoraciques ; résolution < 10 j.
 - parfois arthralgies \pm érythème noueux \pm érythème polymorphe \pm péricardite
 - pauvreté de l'examen clinique + biologie de routine
 - radio : pneumopathie virale + ganglions \pm péricardite
- chez immunodéprimé, âges extrêmes ou inoculation massive :
 - forme fulminante avec miliaire
 - insuffisance respiratoire aiguë

Histoplasmose pulmonaire cavitaire

Forme chronique : < 10%

- plus souvent hommes, > 50 ans
- atteinte préexistante du tractus respiratoire (emphysème)
- aggravation de dyspnée + fièvre + toux + perte de poids ± hémoptysies, sueurs, douleurs thoraciques
- infiltrats pulmonaires bilatéraux apicaux évoluant vers cavitation sans gg
- résolution spontanée dans 10 à 60% des cas

Granulome médiastinal +/- fibrose

- rétraction des voies respiratoires lors de la fibrose ganglionnaire
- dilatation des bronches, compression de l'œsophage et de la VCS, ± fistules
- réaction aux antigènes d'*H. capsulatum*, facteurs d'hôtes ?
- au pire médiastinite fibrosante

Histoplasmosse disséminée

réinfection ou réactivation ?

- forme aiguë rare chez l'immunocompétent,
- principalement chez sujets âgés > 54 ans et enfants
- immunodéprimés
- notamment ceux infectés par le VIH (incidence = 25% en zones endémiques avant 1996)
- transplantés rénaux (2,1% à Indianapolis)
- hémopathies malignes lymphoïdes
- mortalité spontanée proche de 100%

Histoplasmose aiguë

Histoplasmose disséminée aiguë

Chez l'immunodéprimé

- fièvre, AEG
- pneumopathie interstitielle diffuse
- ulcérations de muqueuse oropharyngée
- lésions cutanées
- hépato-splénomégalie ± cholestase
- polyadénopathie cervicale, insuffisance surrénalienne
- pancytopénie $\geq 80\%$
- méningo-encéphalite
- parfois tableau de choc avec CIVD, SDRA, MOF, SAM

Diagnostic de l'histoplasmosse

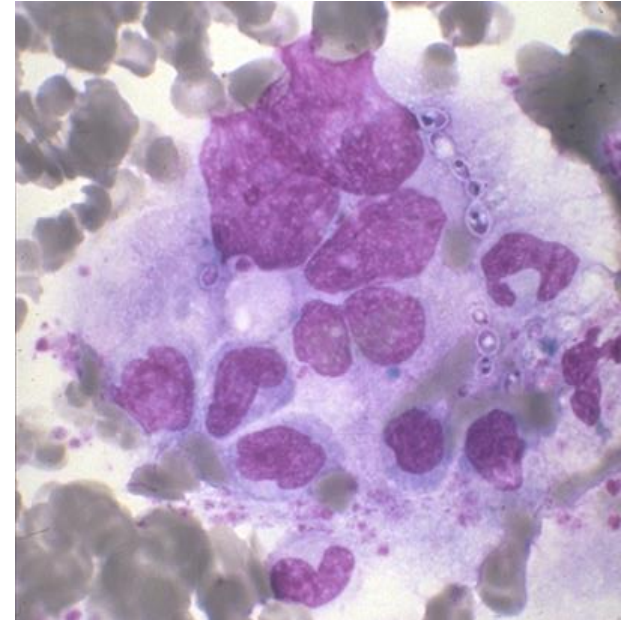
- Prélèvements :
 - d'origine pulmonaire : lavage broncho alvéolaire
> aspiration bronchique > expectoration.
 - superficiels (champignons saprophytes des muqueuses peuvent gêner)
 - sang
 - frottis sanguin (exceptionnel)
 - couche leucocytaire par leucocytoconcentration (55% à 90% au cours du SIDA).

Prélèvements

- moëlle par ponction sternale ou biopsie (rentabilité 70-75%)
- frottis ou biopsies de lésions de muqueuse buccale, pharyngée ou
- laryngée
- biopsies diverses : ganglionnaire, hépatique, splénique, intestinale,
- surrénalienne...
- fluides divers : LCR, liquide gastrique, urine...

Colorations de l'histoplasmosse

- frottis + lames de cytocentrifugation
 - MGG ou équivalent
- coupes histologiques
 - Hémalun-éosine-safran (HES)
 - Acide Périodique-Schiff (PAS)
 - imprégnation argentique type Gomori Grocott



Diagnostic de l'histoplasmose

Anomalies biologiques fréquentes

Pancytopénie dans 55% des cas

Hépatique : augmentation phosphatases alcalines + transaminases

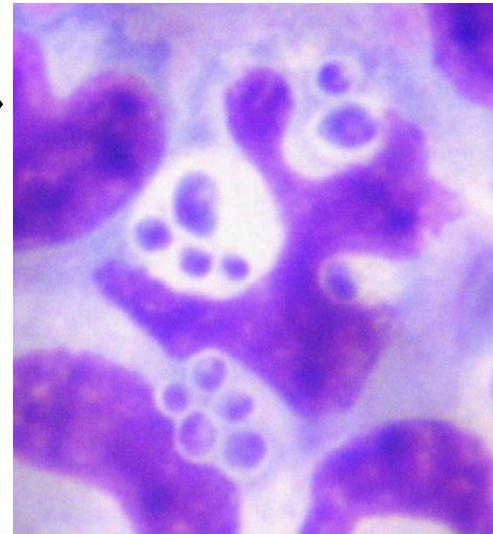
Syndrome activation macrophagique : augm LDH + ferritine + TG

Examen direct :

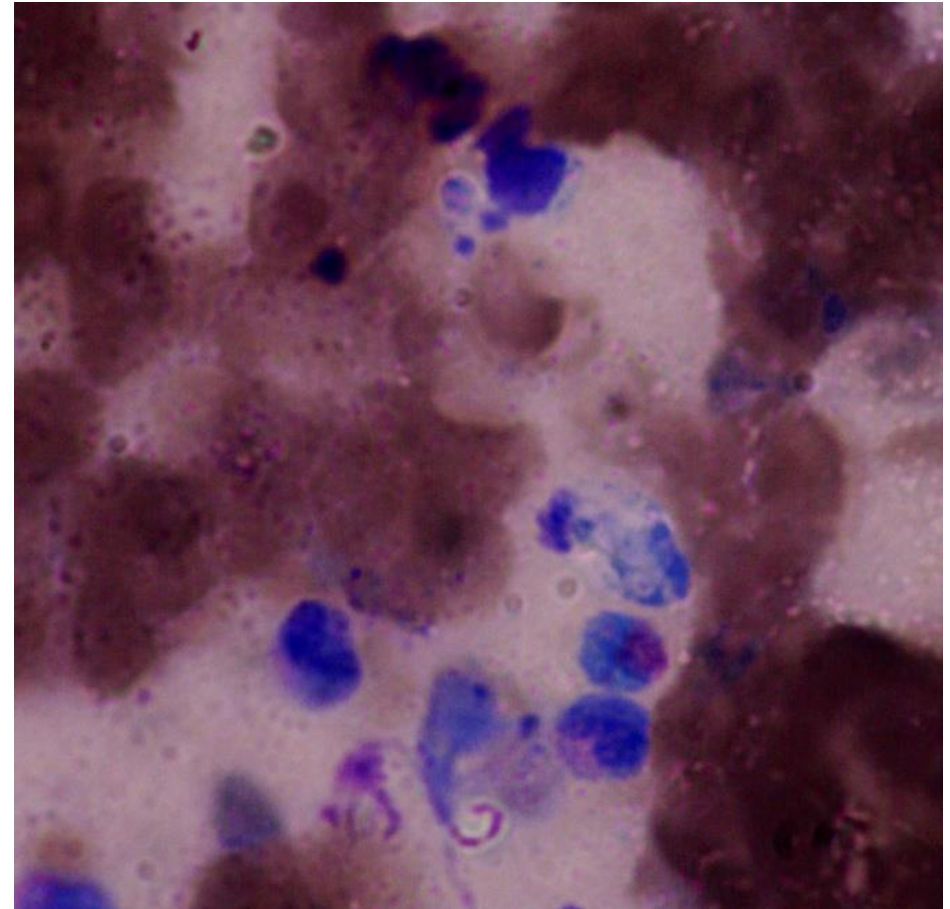
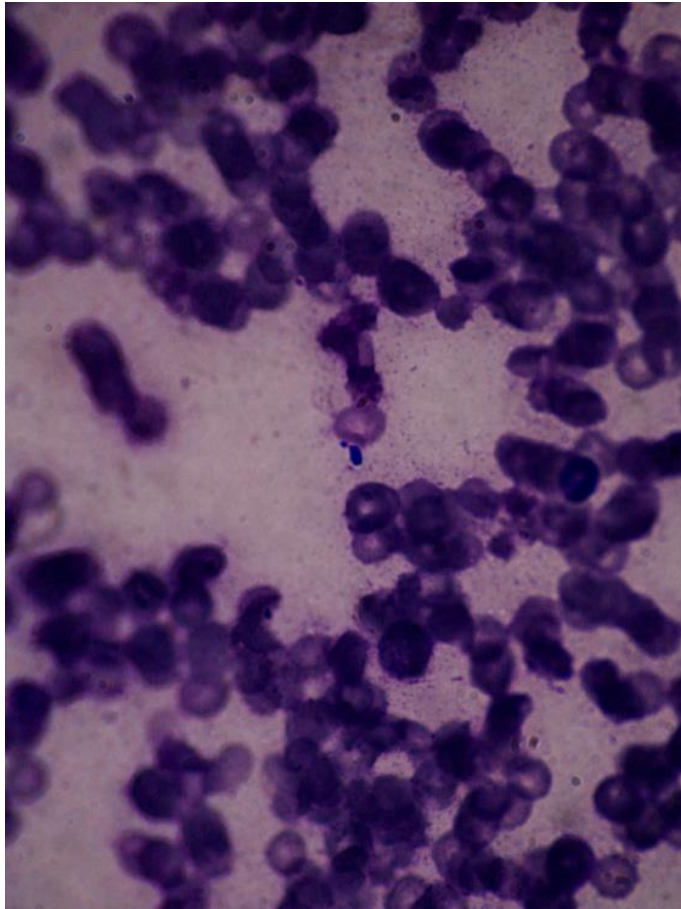
- Mise en évidence des formes levures ± facile ; fonction de :
 - Charge fongique
 - état immunitaire (immunité cellulaire)
 - du produit pathologique étudié

Examen direct d'*H. capsulatum*

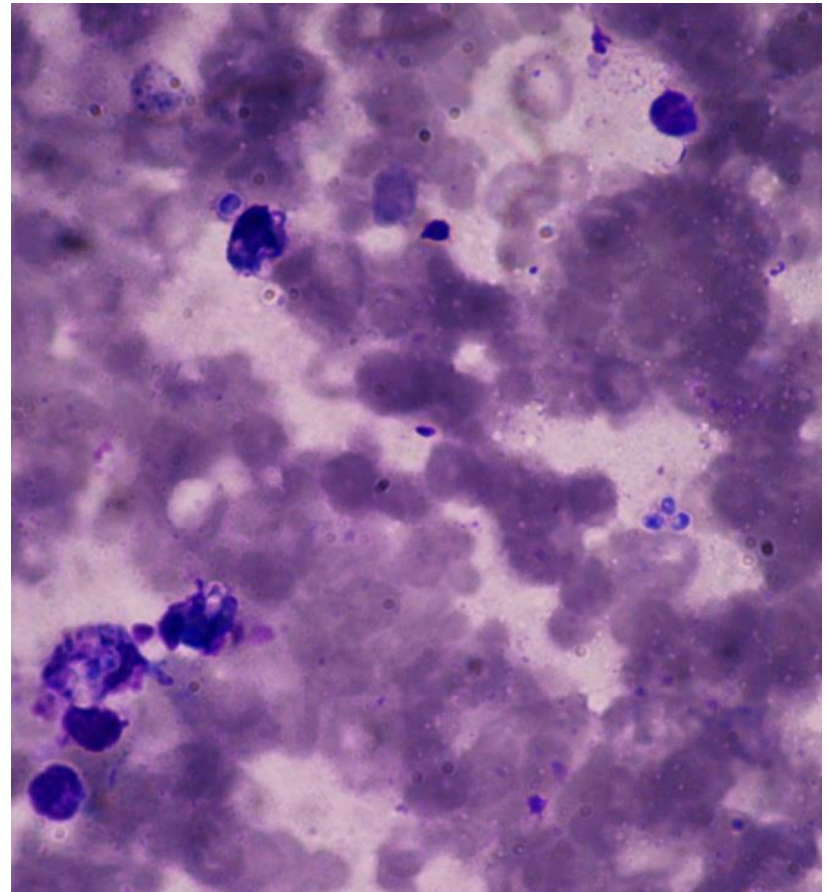
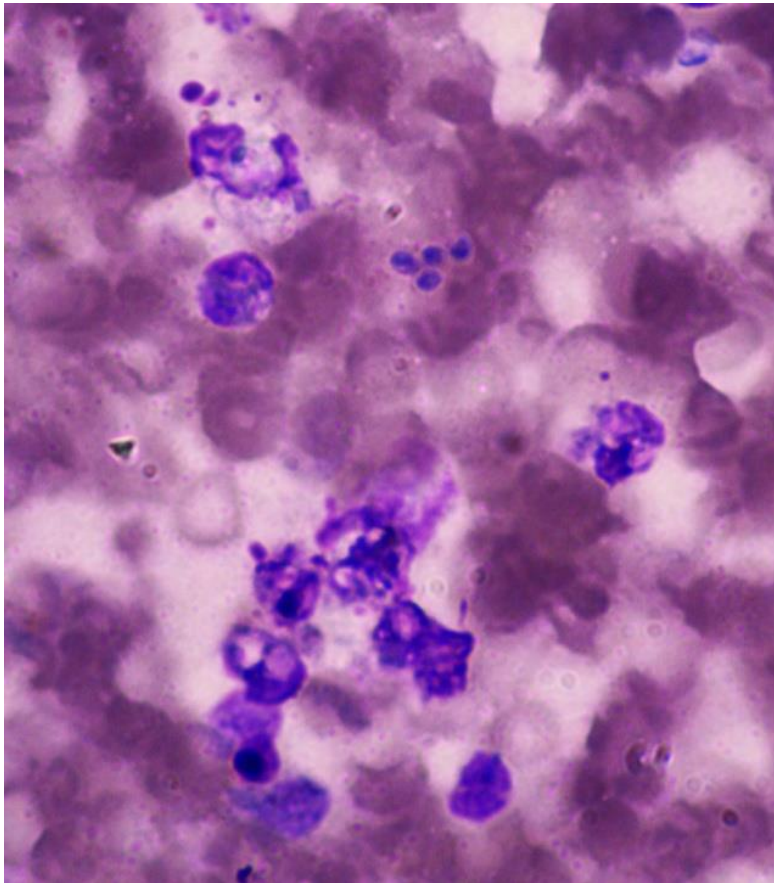
- levures de petite taille (2-4 μ m / 1-3 μ m), ovalaires intracellulaires (histiocytes ou macrophages)
 - cytoplasme coloré, repoussé en croissant par grande vacuole + paroi épaisse non colorée
- = halo clair autour de levure ou « pseudo-capsule »
- bourgeonnement polaire à base étroite



Ex. direct d'une ulcération linguale



Ex. direct d'une ulcération linguale



Anapath de *H. capsulatum*

- mêmes éléments ovalaires, colorés en rose (HES, PAS) ou brun noir (argent)
- réaction tissulaire
 - *immunocompétent* :
 - infiltrat lympho-histiocytaire + granulomes épithélioïdes et géantocellulaires + nécrose centrale + faible nombre de levures
 - *immunodéprimé* :
 - réponse cellulaire faible + granulomes faits de macrophages inactifs + nombreuses levures + nécrose variable
 - formes chroniques et séquellaires = fibrose + microcalcifications

Culture d'*H. capsulatum*

- forme mycélienne d'*H. capsulatum* obtenue par culture à température du laboratoire ou 30°C (meilleure technique d'hémoculture = lyse-centrifugation (Isolator[®]))
- manipulation des souches
 - danger potentiel d'infestation par inhalation des spores (nombreux cas) = hotte à flux laminaire,
 - cultures en tubes (grand nombre)

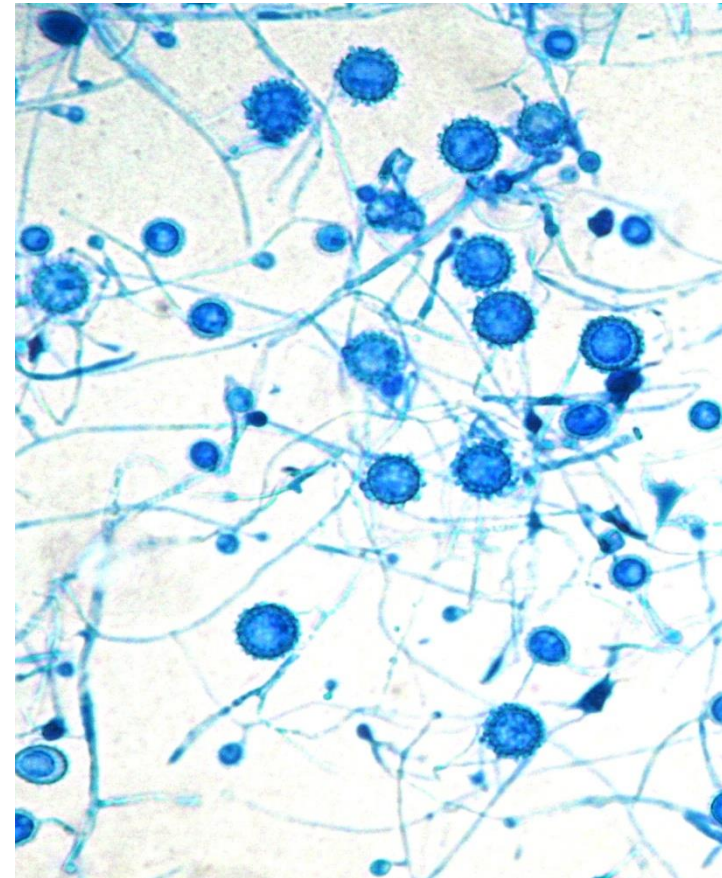
Mise en culture

- *milieux* : Sabouraud, gélose glucosée à la pomme de terre (PDA), gélose coeur-cerveau (BHI agar), gélose à l'extrait de levure + phosphate (YEP agar) + antibiotiques (chloramphénicol 50 mg/ml) et de l'actidione (0,5 mg/ml).
- *tubes* gardés ≥ 1 mois : surveillance régulière des cultures
- *morphologie* caractéristique du genre *Histoplasma* => identique à celle d'*H. duboisii*
- développement : 10 à ≥ 30 jours d'une *colonie* duveteuse blanche, puis ocrée, à recto marron; plane puis à centre surélevé

Aspect microscopique des cultures d' *H. capsulatum*

aspect microscopique : les filaments septés portent 3
sortes de spores :

- microconidies rondes ou piriformes à base tronquée (microaleuries), de 2 à 3 m, formées directement sur le filament ou sur un court pédoncule -> contamination
- macroaleuries, de 10 à 25 m, à paroi épaisse et lisse
- macroaleuries, de 10 à 25 m, à paroi épaisse et échinulée ou tuberculée (10% des spores)

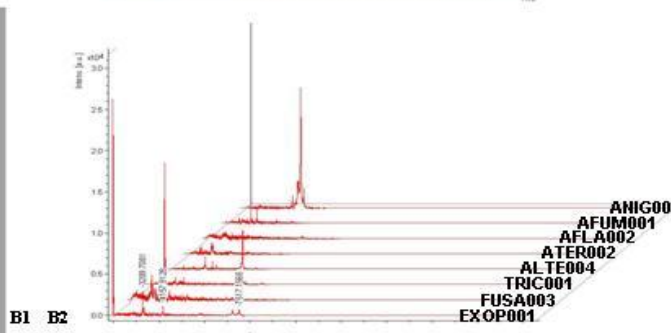
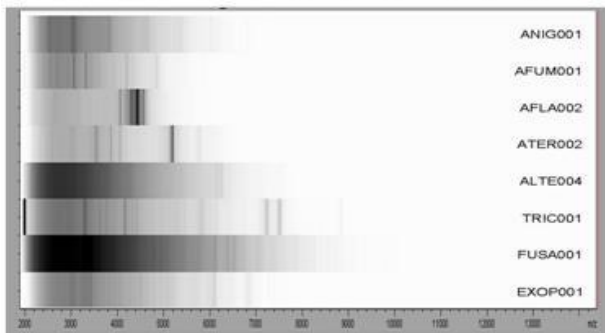
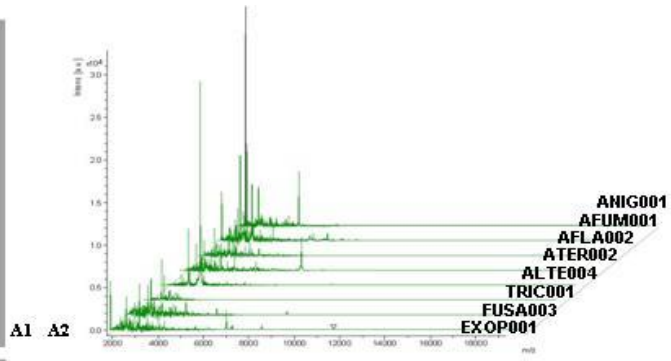
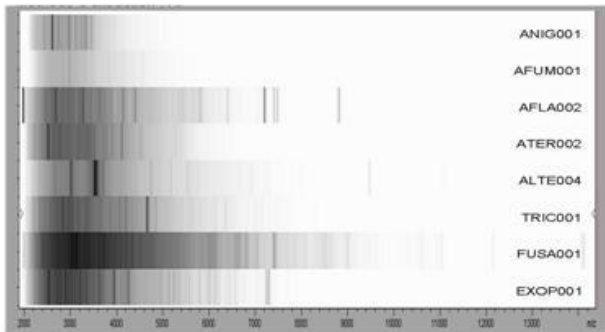


Identification : méthodes classiques

- *confirmation de l'identification de la souche* recherchée par deux tests :
 - test de l'uréase, réalisé sur milieu Urea-Agar Base (Difco): fortement positif en 48 heures (différencie *H. capsulatum* d'*H. duboisii* = très faiblement positif ou négatif).
 - identification des exo antigènes : réalisé par les laboratoires de référence,
 - recherche formation en immuno-diffusion de lignes de précipitation spécifiques H et/ou M (entre un filtrat de culture concentré de souche et antisérum spécifique)

Identification : méthodes modernes

- *Séquençage de l'ADN* :
 - Régions D1-D2 du 28S ou ITS de l'ARNr
- *Spectrométrie de masse MALDI-TOF* :
 - Spectres de référence présents dans la base de donnée



Forme levure d'*H. capsulatum*

- *forme levure*

- produits pathologiques

- forme mycélienne = utiliser des milieux riches : milieux au sang (BHI agar additionné de 8 à 10% de sang de cheval stérile par exemple), milieu de Kurung et Yegian, milieu synthétique de Pine et Drouhet.

Incubation à 37°C, humidité = 100 %

Atmosphère riche en CO₂

Repiquage /4 j

Aspect macroscopique = colonies blanchies à brunes

Aspect microscopique = levures petite taille

Inoculation à l'animal

bon moyen d'obtention du champignon à partir de prélèvements polymicrobiens (tellurique ou autre).

- intra-testiculaire : cobaye,
- intra-péritonéal : hamster doré ou souris.



Diagnostic moléculaire

PCR histoplasmosse

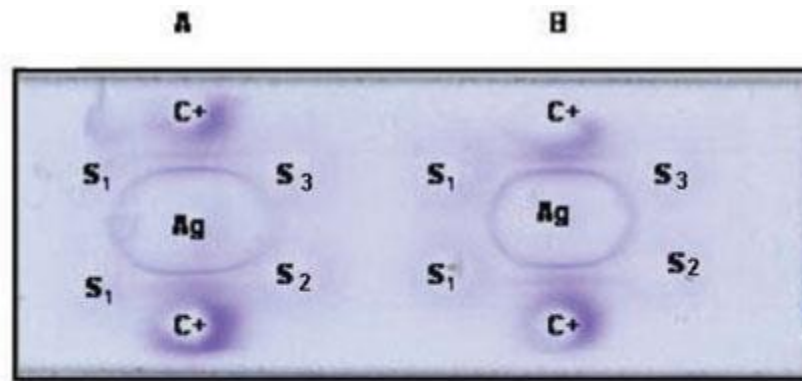
Difficulté + lenteur des moyens diagnostiques classiques ⇒
développement des techniques PCR dans laboratoires de
référence

Permet d'éviter la culture en labo non-NSB3

Sérologie d'*H. capsulatum*

Détection des anticorps

Peu utile en pratique dans notre expérience



THE IMPORTANCE OF SEROLOGICAL ASSAYS IN DIAGNOSING ACUTE PULMONARY HISTOPLASMOSIS

Freitas RS (1), Carvalho-Vivi JO (2), Zamboni IM (2), Assis CM (3), Costa-Martins JE (1, 4), Vicentini-Moreira AP (2)

Détection d'Ag d'*H. capsulatum*

Antigènes spécifiques circulants :

- Positive même chez les sujets immunodéprimés et réalisable à partir de tous les liquides biologiques (sérum, urines)
- Dans laboratoire de référence aux Etats-Unis
- Nouveau test '*Histoplasma* Antigen EIA' chez IMMY

•Antigènes Galactomannanes circulants :

- Réaction croisée avec l'antigénémie « *Aspergillus* » (Kit Platellia- *Aspergillus* de BioRad) utile pour le diagnostic des formes disséminées (moins sensible que Ag spécifique)

Traitement : *H. capsulatum* de l'immunocompétent

Primo-infection: habituellement pas de traitement
(itra/fluco utilisables)

Indications du traitement:

- formes pulmonaires chroniques
- formes disséminées ou endovasculaires
- formes neurologiques

Traitement : *H. capsulatum* de l'immunocompétent

Histoplasmose pulmonaire chronique :

Amphotéricine B

- 75% d'efficacité (pendant 6 semaines - 4 mois)
(Goldman, 1994).

Traitement : *H. capsulatum* de l'immunocompétent

Histoplasmose pulmonaire chronique:

Itraconazole (Dismukes, Am J Med 1992):

- Efficacité : 65% dans les formes cavitaires; 100% dans les formes parenchymateuses nodulaires
- Posologie recommandée : 200 à 400 mg/j
- Durée médiane de traitement : 9 mois

Fluconazole : non recommandé IDSA

Traitement : *H. capsulatum* de l'immunocompétent

Histoplasmosse disséminée

Amphotéricine B

- Forme disséminée : rechutes = 5 à 23 % (atteintes endovasculaires)

Traitement : *H. capsulatum* de l'immunocompétent

Histoplasmosse disséminée :

Itraconazole:

- 100% de réponses ou de guérison ; 50 à 100 mg/j, 6 mois (Grant, 1989)
- 97% d'amélioration, 31% de guérison ; 50 à 100 mg/j, 6m (Negroni, 1989)
- 100% d'efficacité ; 200 à 400 mg/j, 9 mois (Dismukes, 1992)
- Efficacité chez l'enfant (7,2 mg kg/j \geq 3 mois (Tobon 1996)

Fluconazole (Mc Kinsey CID 1996)

- Efficacité dans 71 % des cas
- 200 - 800 mg/j pendant une médiane de 11 mois.

Traitement de l'histoplasmosse méningée

- Rechutes dans 50% (surveillance prolongée)
- Place de l'itraconazole et du fluconazole non précisée
- Surveillance du LCR pendant 1 an après la guérison

Traitement de l'histoplasmosse chez VIH+

- Le traitement comporte une phase d'attaque et une prophylaxie secondaire
- L'amphotéricine B reste le traitement de référence des formes sévères (hypotension, hypoxie, troubles neuro-psychiatriques, myosite, CIVD).
- L'itraconazole est le traitement de choix pour les formes non menaçantes et la prophylaxie secondaire

Traitement d'attaque : *H. capsulatum* /VIH+

Amphotéricine B (ou dérivé liposomal):

- 80% de rémissions obtenues rapidement (Wheat, 1990)
- Posologie: 1 mg/kg/j pendant 14 jours, puis relais par itraconazole

Traitement d'attaque /VIH+

Itraconazole

- Réponses dans 84% des cas à 600 mg/j pendant 3j puis 400 mg/j pendant 3 mois (Wheat, 1992)
- Rémission chez 7/12 patients (Sharkey, 1993)
- Rapidité d'efficacité moindre qu'avec l'Ampho B
- Surveillance des taux sériques et des interférences médicamenteuses

Fluconazole : non recommandé IDSA 2007

Prophylaxie secondaire / VIH+

Rechutes sans traitement = 35 à 80%, traitement à vie
(Wheat, 1990; Sarosi, 1992)

IDSA 2007 :

- arrêt si restauration de l'immunité par ART
- reprise si $CD4 < 150/mm^3$

Amphotéricine B

- Toutes les semaines ou tous les 15 jours : efficacité de 80 à 95% contre 50% avec le kétoconazole (McKinsey, 1989, 1992)
- Contre-indiquée si atteinte neurologique initiale
- Infections des voies veineuses centrales fréquentes

Prophylaxie secondaire / VIH+

Itraconazole

- Efficacité = 95% (200 mg \pm x 2/j) après induction par Ampho B ; médiane de survie = 109 semaines (Wheat, 1993)
- Efficace dans l'endocardite (Obs pers ; recul = 18 mois) et dans les formes neurologiques (Wheat, 1994)
- Prophylaxie secondaire de choix (N Engl J Med, 1993); possibilité d'interruption si CD4 > 150/mm³, 1 an (Goldman, ICAAC 2003)

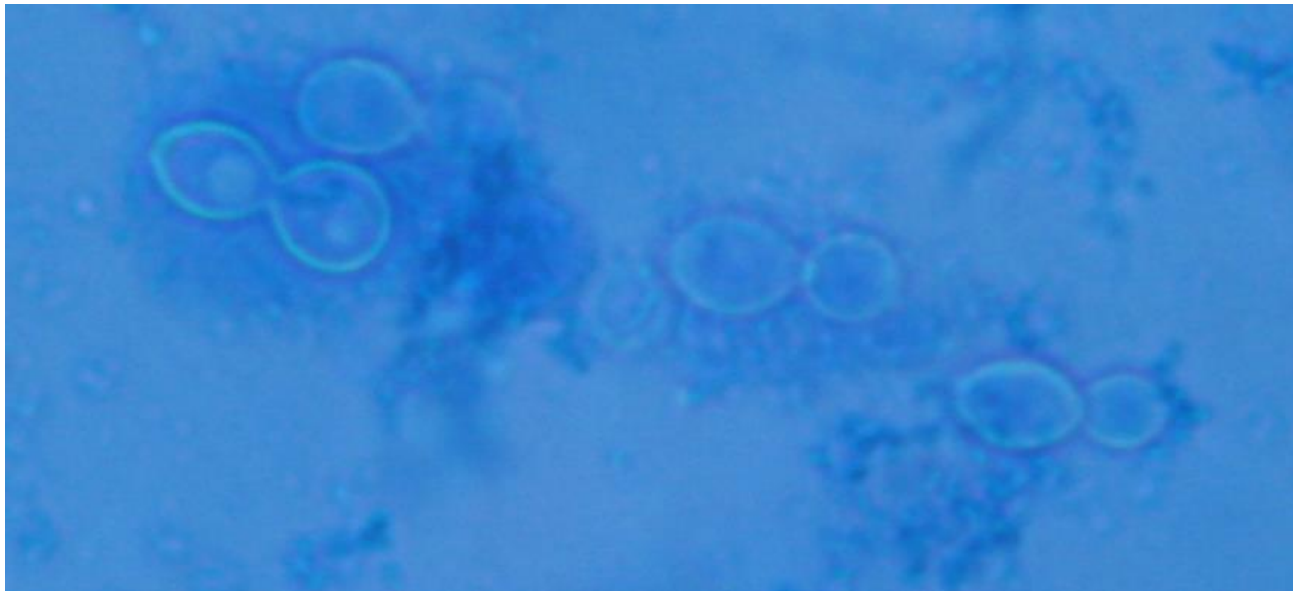
Fluconazole : non recommandé IDSA

Prophylaxie primaire : *H. capsulatum* chez VIH+

- Efficacité de l'itraconazole (200 mg/j) vs placebo à Indianapolis, Kansas City, Memphis et Nashville (Mc Kinsey, CID 1999).
- Pas de diminution de l'incidence sous fluconazole (Nightingale, 1992)
- FCZ en prophylaxie des mycoses : pas d'effet sur histoplasmosse (Powderly, NEJM 1995).

Histoplasmose africaine

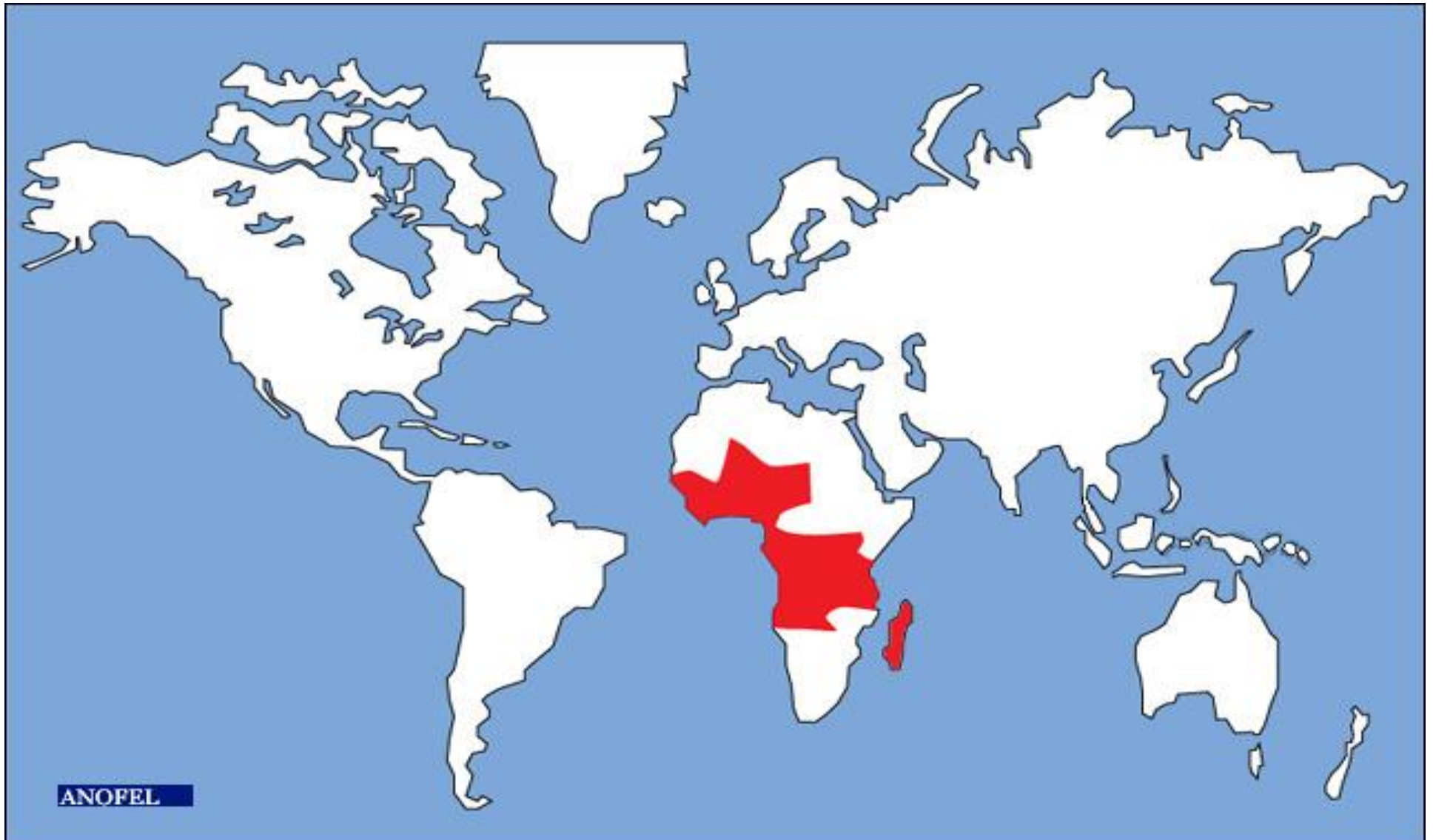
à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii*



Epidémiologie de *H. duboisii*

- *Histoplasma capsulatum* var *duboisii* : Afrique centrale et de l'ouest (Ouganda, Nigéria, RD Congo, Sénégal)
- principalement chez immunocompétent
- rarement décrite chez VIH+
- Champignon isolé chez homme et singe (uniquement babouins ou cynocéphales), très rarement dans sol
- Infection contractée par voie respiratoire, digestive, cutanée ?

H. capsulatum var. *duboisii* répartition géographique



Clinique de l'histoplasmose africaine

Tableau clinique constitué d'un triade avec :

- atteinte **cutanée** : papules, pseudo-*molluscum contagiosum*, prédominant à face et tronc, ulcères, nodules pseudo-abcès froids
- **osseuse** (50%) : crâne, côtes, vertèbres avec destruction kystique (atteintes x)
- **ganglionnaire**
- pulmonaire et atteinte disséminée plus rares (SIDA)

Diagnostic direct d'*H. duboisii*

Agent pathogène

Histoplasma capsulatum var *duboisii* est un champignon dimorphique

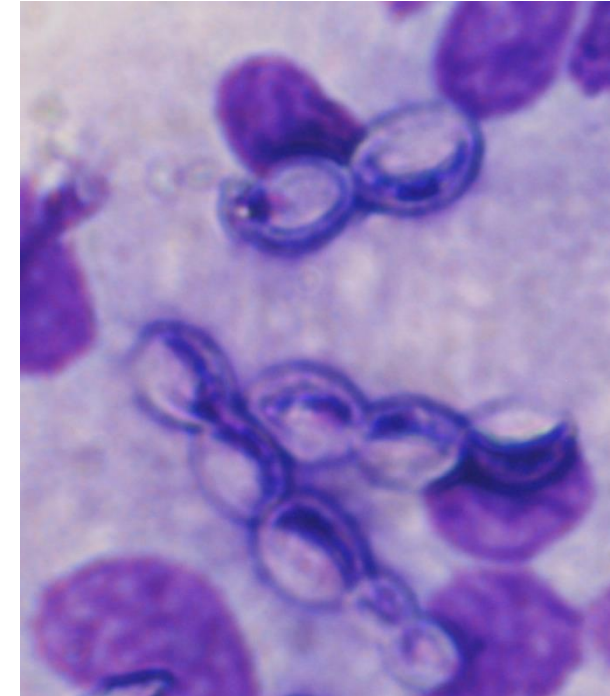
Prélèvements

- frottis ou biopsie de lésions cutanées,
- biopsie ou ponction ganglionnaire,
- ponction d'abcès paraosseux ou biopsie osseuse
- prélèvements pulmonaires

Formes parasitaires levures d'*Histoplasma duboisii* = grande abondance dans les tissus

Examen direct : *H. duboisii*

- Frottis sont examinés à frais, levures faiblement colorées par MGG
- Coupes colorées au PAS ou Grocott :
 - éléments de grande taille (8-15 μm / 4-6 μm), ovalaires “ citron ” + paroi épaisse à double contour, souvent un ou deux globules graisseux intra-cellulaires + bourgeonnement polaire ou bipolaire en courtes chaînettes à base étroite.
 - levures dans granulomes inflammatoires, libres ou incluses dans le cytoplasme de plasmodes ou cellules géantes



Culture de *H. duboisii*

- Mêmes exigences et critères que ceux de la recherche d'*H. capsulatum*
- Forme mycélienne
 - obtenue par culture à température du laboratoire ou 30°C, identique morphologiquement à celle d'*H. capsulatum* et caractéristique du genre *Histoplasma*.
- Forme levure
 - obtenue par culture à 37°C
 - association de levures ovalaires en citron à bourgeonnement polaire ou bipolaire de grande taille (8 à 15 µm), les plus nombreuses, et de petites levures (2 à 5 µm).

Diagnostic de *H. duboisii*

Inoculation à l'animal

Recherche des levures sur coupes histologiques (petites levures puis après 3 à 4 semaines, grandes levures)

Diagnostic indirect

Techniques sérologiques classiques, utilisant mêmes réactifs que *H. capsulatum* = peu valables

Faible spécificité (réactions croisées avec autres champignons dimorphiques) Faible sensibilité (30 à 50 % de faux négatifs).

PCR *Histoplasma*

Examen de 1^{ère} ligne pour le diagnostic, actuellement

Traitement de l'histoplasmosse à *H. duboisii*

Amphotéricine B : dose cumulative de 2 g

Itraconazole

Efficacité dans quelques cas en 6 à 12 mois dans des formes résistantes évoluant depuis plusieurs années (Dupont, 1987; Marchou, 1992)

Fluconazole : rares observations

Chirurgie

Rechutes parfois tardives : “rémission”

Coccidioïdomycose

Coccidioïdomycose

- Mycose potentiellement très grave due à un champignon dimorphique : *Coccidioides immitis*
- Sphérulé, très virulent exclusivement américain
- Endémie exclusivement américaine
 - Sud-Ouest USA : Californie ++ (San Joaquin Valley), Arizona ++, Nevada, New Mexico, Texas
 - Nord Mexique
 - Foyers : Amérique Centrale et du Sud
- Zones semi-désertiques, sol alcalin, été chaud, hiver froid, peu d'eau
- Rares contaminations de laboratoire (danger ++)

Épidémiologie

- *C. immitis* est tellurique : conidies et arthrospores véhiculées par poussière, vent de sable, tremblement de terre, excavation : épidémies +++
- Environ 100 000 infections/an USA
- Plusieurs millions de retraités/an en zone endémique : pathologie émergente
- ↑population active, retraités non immuns, touristes
- Risque↑: ↓immunité cellulaire, grossesse, ethnie

Coccidioïdomycose : primo-infection

- Primo-infection pulmonaire par inhalation
- 40% des infectés = symptomatiques
 - Syndrome grippal, toux, fièvre, sueurs profuses
 - Asthénie, anorexie, douleur thoracique
 - Manifestations de sensibilisation :
 - Arthralgies (« rhumatisme du désert »)
 - Érythème noueux, érythème polymorphe
 - RX Pulm : normale : 50% des pts symptomatiques
 - Infiltrat + ganglion hilare
 - guérison spontanée : 2 – 3 semaines
 - complications

Coccidioïdomycose : primo-infection

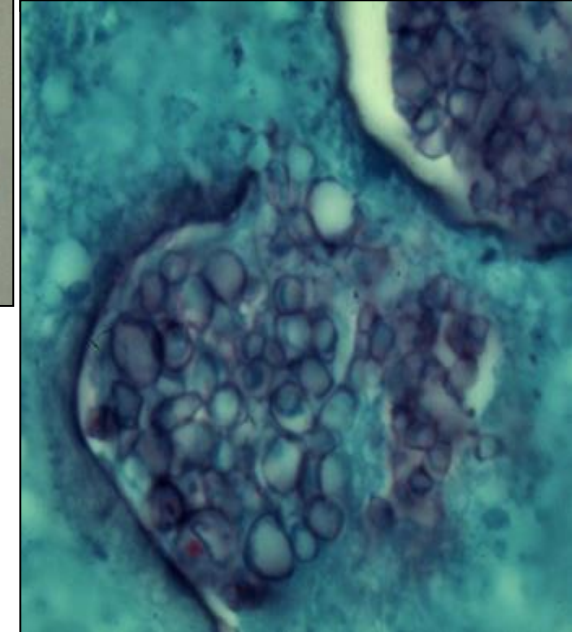
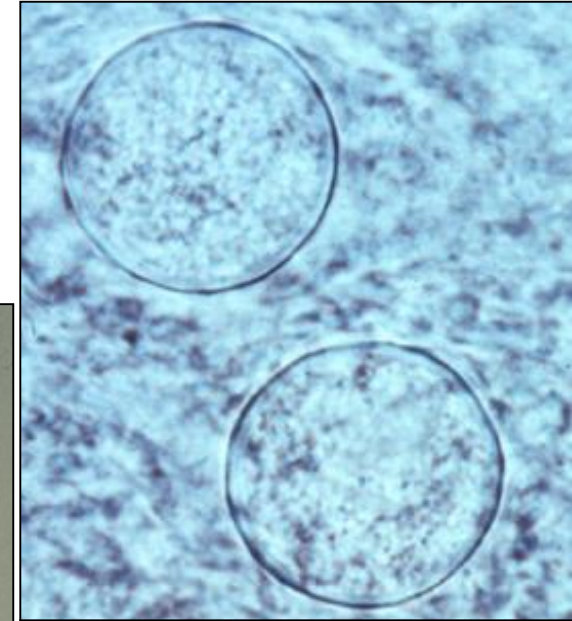
- Nodule solitaire post primo-infection (5%)
 - Problème étiologique : ponction aspiration [30% (+)]
- Cavité post primo-infection (5%)
 - Solitaire, juxta pleurale, à paroi fine
 - Risque pneumothorax/hydropneumothorax
 - 50% régression spontanée en 2 ans
- Pneumopathie diffuse parfois sévère
 - Immuno-déprimé, fort inoculum
 - Dissémination hématogène au poumon
 - = image diffuse réticulo nodulaire
- Rare coccidioïdomycose pulmonaire chronique fibro cavitaire

Coccidioïdomycose : localisations extra-thoraciques

- Dans les mois qui suivent la primo-infection
 - Méningite basilaire, chronique granulomateuse (200 cas/an) menace le pronostic vital
 - Syndrome méningé
 - Obnubilation
 - Paralyse des nerfs crâniens
 - LCR : lymphocytaire, ↓glucose, ↑protides, éosinophilie (70%)
 - ± hydrocéphalie (scanner/IRM) ± abcès cérébral, cérébelleux
 - Non méningées
 - Peau : la plus fréquente, polymorphe
 - Papules, plaques verruqueuses, ulcération, lésion granulomateuse
 - Fistulisation d'ostéite
 - Os :
 - Vertèbres (disque respecté) + abcès (froid); autres
 - Lésions lytiques à l'emporte-pièce
 - Articulations :
 - Genou +++ (mono-articulaire)
 - Autres organes

Coccidioïdomycose : diagnostic

- Culture :
 - Facile, rapide < 7 j
(dangereuse)
- Examen direct
 - Apposition, histologie
 - Sphérules + endospores
- Sérodiagnostic
- Détection d'antigènes, PCR

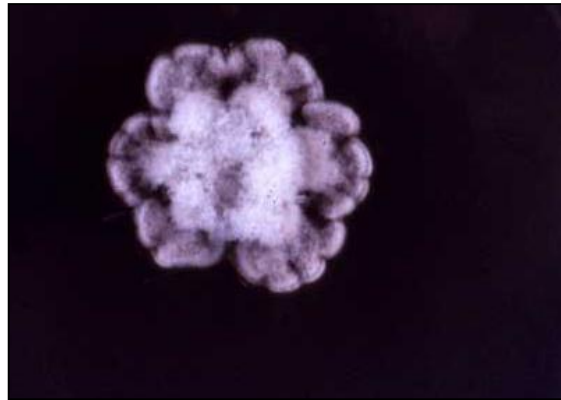


Coccidioïdomycose : traitement

- Primo-infection :
 - Rien,
 - Traitement systématique,
 - Traitement si risque: fort inoculum, sévérité, ID
 - = itra (fluco) 400 mg x 3 m
- Nodule :
 - Rien si ↓ ou si exérèse complète
 - = itraconazole, fluconazole si immunodépression
- Cavité :
 - Résection si ↑ vol, si > 2 ans , si pneumothorax
 - = chirurgie + itraconazole, fluconazole
- Pneumopathie diffuse :
 - sévère = amphotericin B IV → itra x 3 m
 - modérée = itra (fluco) x 3 m
- Autres localisations extra méningées (os):
 - itra (fluco) ≥ 6 m ; posaconazole: dans localisations extra-méningées
 - ± drainage, parage chirurgical
- Méningite
 - amphotericin B IV peu/pas efficace
 - amphotericin B IT (0,01 → 0,5 mg) 1/j puis x ≥ 6 m
 - + fluco 800 mg/j à vie

Paracoccidioides brasiliensis

- Micromycète opportuniste, dimorphique, *Paracoccidioides brasiliensis*
- se développant sur le sol ce micromycète infecte occasionnellement l'Homme
- la contamination résulte de l'inhalation de spores libres ou d'une lésion cutanée (traumatisme infectant).



Paracoccidiodomycose

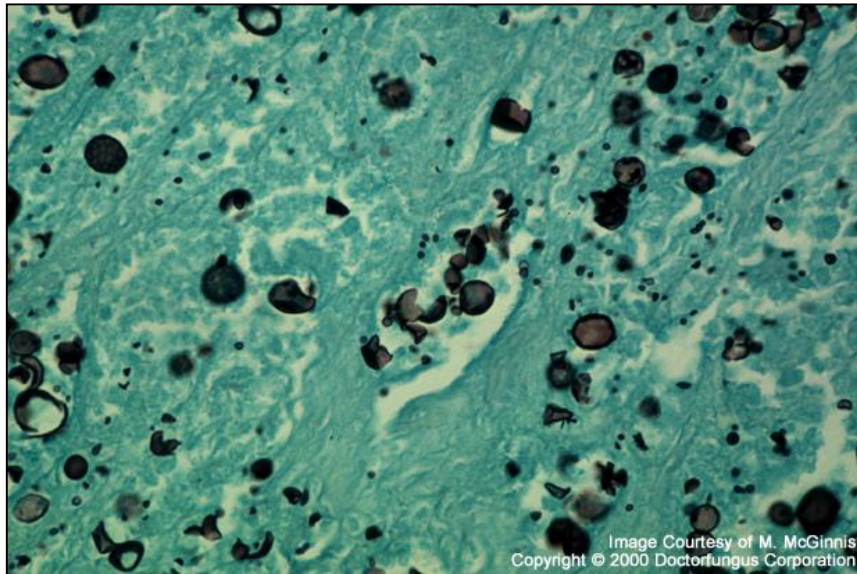


Paracoccidioïdomycose

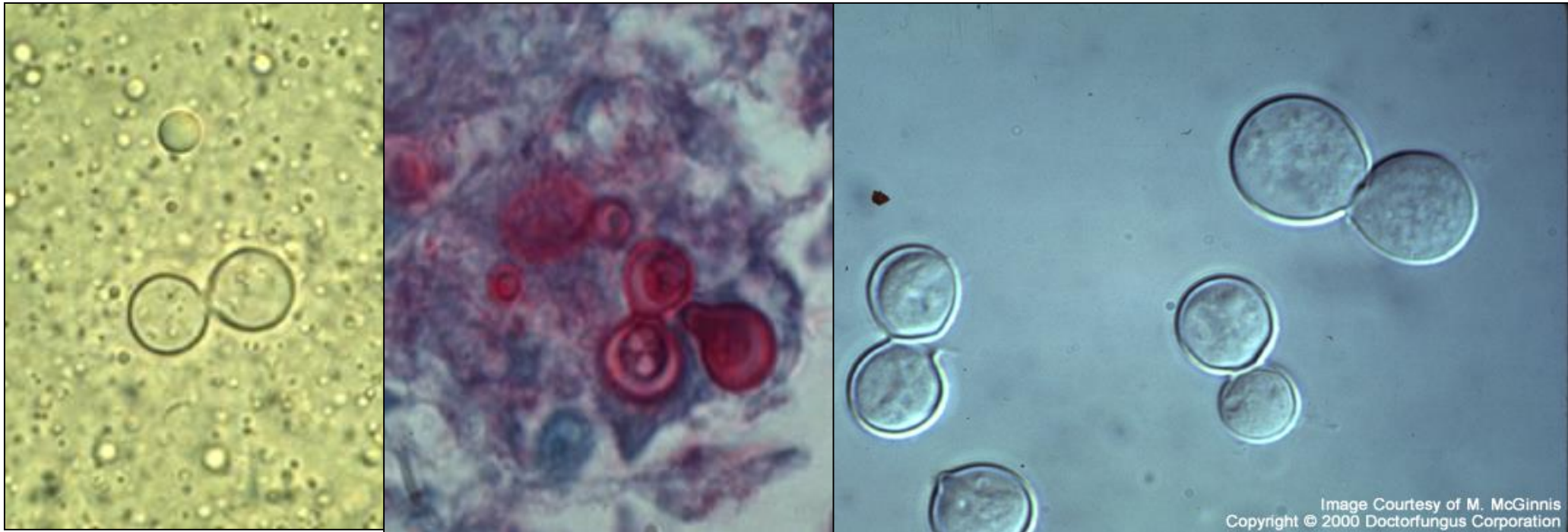
- Mycose pulmonaire sévissant en Amérique centrale, aux Antilles et en Amérique du sud
- L'infection débute dans la cavité buccale sous forme de papules granulomateuses, verruqueuses, végétantes, parfois ulcérées. L'extension des lésions peut être superficielle, sur la peau du visage, ou profonde, avec atteinte ganglionnaire sousmaxillaire ou cervicale et destruction locale des tissus sousjacents.
- On décrit des formes pulmonaires de primo-infection muette, révélée par un infiltrat bilatéral alvéolo-interstitiel 8 fois sur 10, et des disséminations multi viscérales aux os et même au cerveau et aux méninges.

Diagnostic

- Le diagnostic de paracoccidioïdomycose est porté sur la présence de levures à double contour multibourgeonnantes en roue de timonier au sein d'un granulome, et sur l'isolement du champignon en culture



Blastomycose



Blastomycose : épidémiologie

- Zones endémiques

- Centre et Sud des USA remonte au Nord jusqu'aux Grands Lacs canadiens =
Mississippi et Ohio + affluents
- Canada :
 - région des Grands Lacs
 - Province du Québec, le long du St Laurent

- Sporadique

- Amérique Centrale et Sud
- Afrique du Nord (Maroc, Tunisie)
- Afrique sub-sahélienne
- Moyen Orient
- Inde

Blastomycose : épidémiologie

- Niche écologique : mal connue
 - Zones boisées humides, présence d'eau
 - Rares isolats du sol : humide, débris végétaux, pH acide
- Cas groupés : humains, animaux (chien)
 - Activités en forêt
 - Camp de scouts
 - Travaux d'excavation
- IDR (+) 30 – 61% de la population en zone très endémique (formes inapparentes +++)

Blastomycose : physiopathologie

- Champignon tellurique
- Primo-infection pulmonaire (inhalation)
- Première ligne de défense : macrophages alvéolaires
- Immunité cellulaire : réaction inflammatoire granulomateuse suppurative à polynucléaires neutrophiles
- Chez l'immunodéprimé (VIH): pas d'↑ de fréquence, mais > dissémination et gravité

Evolution de la pneumopathie :

- → résolution
- → blastomycose pulmonaire chronique
- → dissémination (peau +++)
- → réactivation tardive

Blastomycose : primo-infection

- Incubation : 30 à 45 jours
 - Pneumopathie d'allure grippale ou bactérienne
 - Parfois absence de signes fonctionnels pulmonaires
 - Fièvre, frissons, toux , expectoration, hémoptysie
 - Radiologie :
 - Infiltrat alvéolaire d'allure bactérienne (# 50%)
 - Infiltrat pseudo néoplasique (#30%)
 - Parfois aspect miliaire ou réticulo-nodulaire
 - Rarement image excavée ou pleurésie; pas d'adénopathie
- résolution lente sur un mois
- évolution chronique sur plusieurs mois avec ↓ état général :
- atteinte à distance peut faciliter le diagnostic

Blastomycose : localisations extra-pulmonaires

- 25 à 40% des patients (80% dans une étude)
- Sites métastatiques les plus fréquents :
 - Peau +++ : rarement primitive par inoculation (labo, vétérinaire) = suppuration (main) + adénopathie.
 - Le plus souvent secondaire à une pneumopathie inapparente ou méconnue, (pas d'adénopathie)
 - Lésion verruqueuse, kératosique centrifuge avec bordure périphérique active (micro abcès) surtout visage et membres
 - Ulcération, rare fistulisation cutanée d'une ostéite
 - Os : 3ème localisation (~15%)
 - Ostéomyélite avec abcès : vertèbres +++ (30%), côtes, crâne, os longs ...
 - Altération état général, fièvre
 - Radio = lyse osseuse non spécifique; lésions pulmonaires ou cutanées ± associées
 - Diagnostic par examen du pus

Blastomycose : localisations extra-pulmonaires

- Appareil génito-urinaire
 - 4ème localisation la plus fréquente
 - Prostatite, orchi-épididymite, rarement endométrite, abcès tubo-ovarien
 - Lésion pulmonaire souvent associée (pseudo tuberculeuse), parfois cutanée
- SNC : 2 – 5% (↑VIH)
 - Méningite, abcès cérébral
 - Diagnostic difficile en l'absence d'autre foyer
- Autres localisations : anecdotiques ... (ORL)

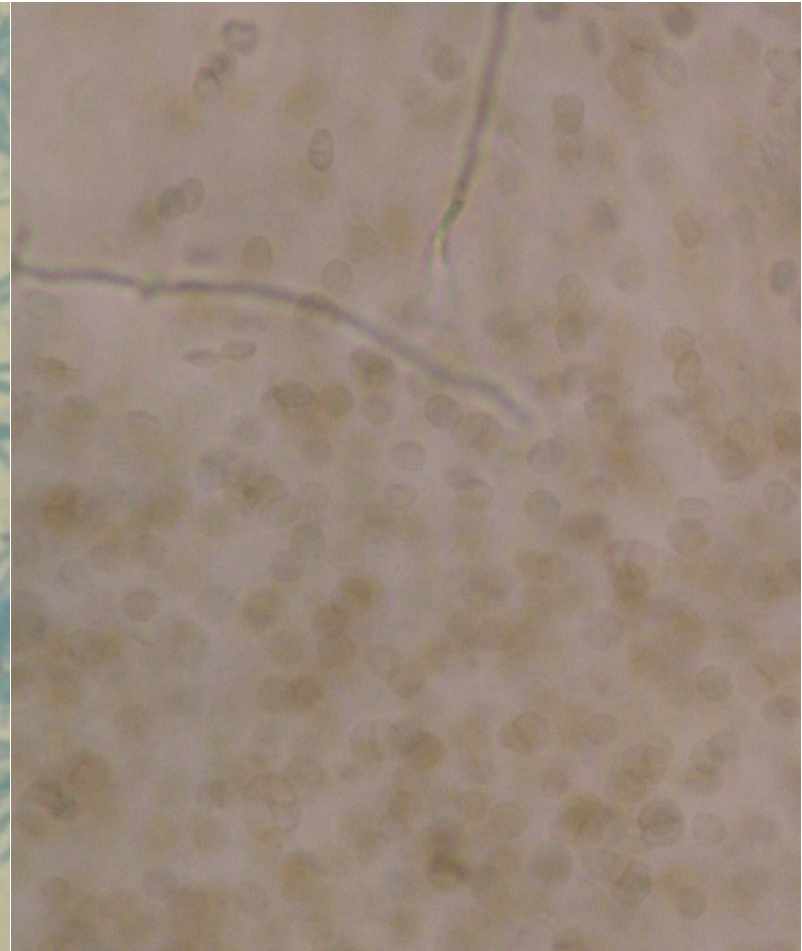
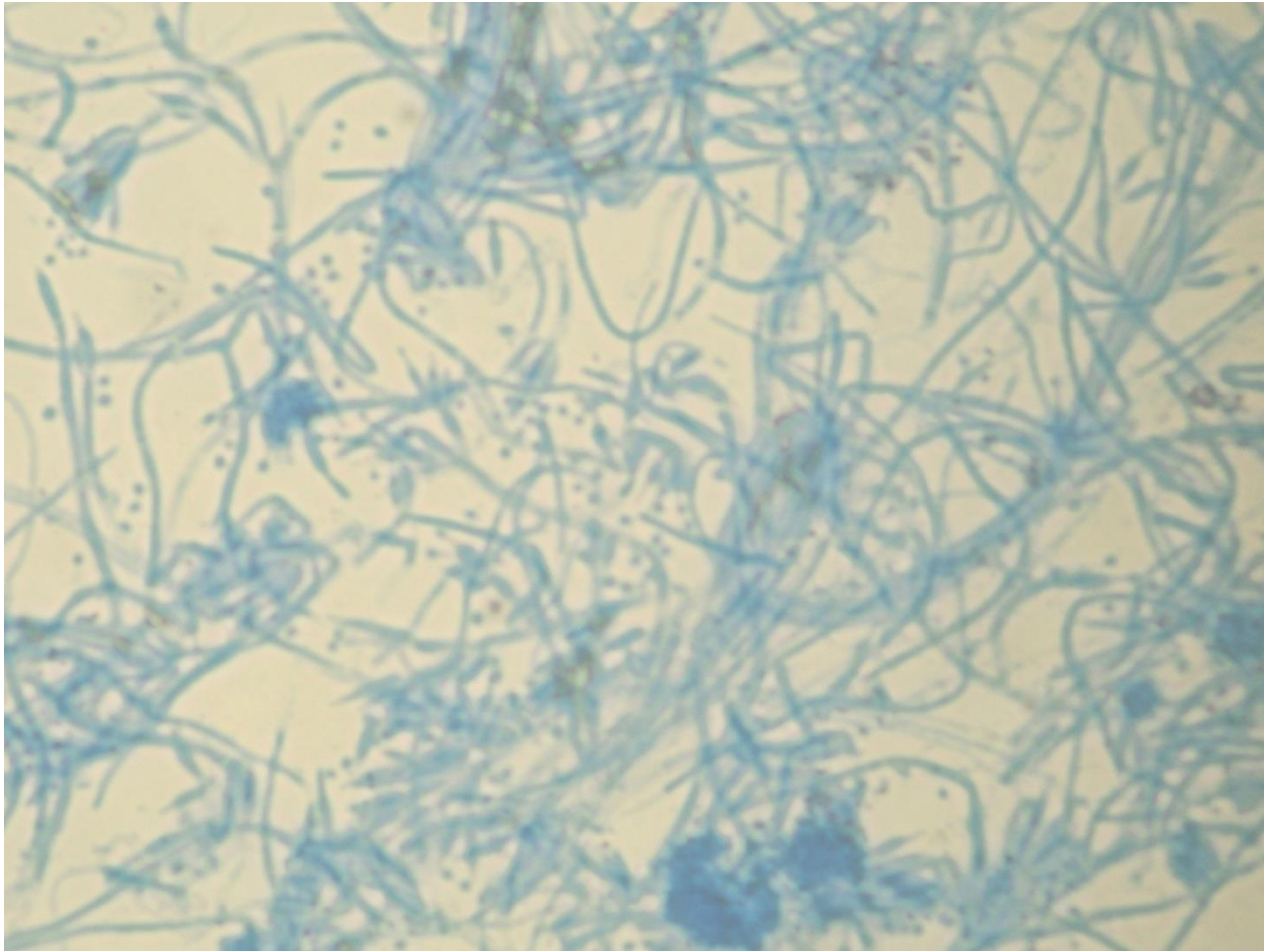
Blastomycose : diagnostic

- Visualisation du champignon +++
 - Expectoration, LBA, grattage dermique, pus, urine (massage) apposition de biopsie, biopsie ...
 - = grande levure ronde (8 – 15 μm), paroi bi-réfringente, gros bourgeon avec une large base d'implantation
 - Colorations spécifiques
- Cultures : 2 – 4 semaines [NB: hémoc (-)]
- Sérologie : peu satisfaisante, peu spécifique
- IDR peu fiable
- Histologie : - suppuration, granulome sans caséum, rares levures intra/extra cellulaires

Blastomycose : traitement

- Primo-infection pulmonaire peut guérir spontanément
- Toutes les autres formes doivent être traitées.
- Deux principaux traitements = ampho B, itraconazole
 - Forme sévère : ampho B IV : 0,7 – 1 mg/kg/j x 15 jours, puis itraconazole (200 – 400 mg/j) x 6 mois
 - Forme modérée : itracono per os 200 – 400 mg x 6 mois
- NB :
 - Méningite : ampho B → fluco ou itra
 - Femme enceinte : ampho B
 - Expérience limitée avec ampho lipidiques et itra IV
 - VIH : ampho B → itra (long cours)

Talaromyces marneffe
formes filamenteuse et levure



Talaromyose à *Talaromyces marneffe*

- Champignon décrit par G. Segretain (1959)
 - Souches isolées de 3 rats de bambou sur les hauts plateaux du Vietnam
 - Nommé *marneffe* en hommage à Hubert Marneffe, Directeur de l'Institut Pasteur en Indochine
 - Inoculation cutanée accidentelle (G. Segretain)
- Infection décrite chez les immunodéprimés (1973) puis au cours du SIDA (1988)

Talaromyces marneffe : épidémiologie

- Zone endémique géographiquement limitée
 - Nord Thaïlande, Sud Chine, Vietnam, Laos, Taïwan, Indonésie, Hong-Kong, (Inde)
 - Altitude modérée, bambous + rats de bambou
 - ✓ Le champignon semble tellurique
 - Mode de contamination : respiratoire (?)
 - Rôle des rats (?)
 - Cas locaux +++ et importés (VIH)

Talaromycose



Talaromycose : clinique

- La majorité des malades ont une immunodépression cellulaire (SIDA)
- Des sujets apparemment sains peuvent être malades
- Nord Thaïlande (*Supparatpinyo et al Lancet 1994*) : 15 – 20% des VIH contractent la maladie
 - Fièvre (constante), altération EG (↓ poids (76%))
 - Infiltrats pulmonaires
 - Lésions cutanées (papulo nécrotiques, nodulaires) (71%)
 - Hépatosplénomégalie (> 50%)
 - Adénopathies (58%)
 - Diarrhée (31%)
 - Anémie (78%)
 - pancytopénie (< 100 CD4/mm³)



Talaromycose : diagnostic

Direct : buffy coat, moelle osseuse, pus, apposition, LBA ...

= levures septées

= levures sans bourgeon : 2-3/2 µm avec septum : division par fission

Culture : hémoculture, tout produit pathologique,

= champignon filamenteux + **pigment rouge** (48h)

- sang 76%
- peau 90%
- moelle osseuse 100%
- expectoration 34%
- ganglion 100%
- autres 5-15%

Histologie : levures

Autres : Immunofluorescence,

Ag Galactomannane (Platelia *Aspergillus*)



Talaromyose : traitement

- Evolution spontanée mortelle
- Formes localisées peuvent guérir
- Formes graves : menaçant le pronostic vital
 - amphi B IV 0,6 – 1 mg/kg/j x 15 jours
 - Puis itraconazole : 200 – 400 mg/j x 2,5 m
- Ailleurs : itraconazole : 200 – 400 mg/j
- Traitement « à vie » chez ID = itraco : 200 mg/j
- Prévention primaire : itraconazole 200 mg/j

Mycoses exotiques en résumé

- Présentation clinique polymorphe
 - Asymptomatique
 - aiguë +/- grave
 - chronique « tuberculose-like »
- Diagnostic
 - méthodes variables selon les laboratoires (culture, PCR)
- Traitements antifongiques
 - Uniquement formes « graves »
 - Aiguë : AMB puis itraconazole (fluconazole)
 - Chronique : traitement per os (surtout itraconazole)