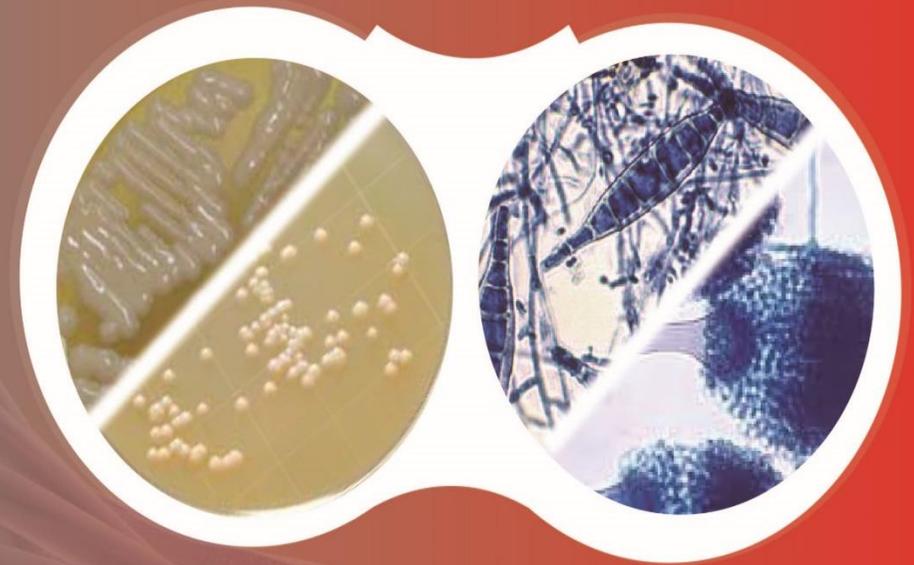




# Affections mycosiques



Collège des enseignants-chercheurs  
de Parasitologie-Mycologie africains

Affections mycosiques



## **PRÉFACE**

C'est un honneur et un privilège pour moi de préfacier le tout premier livre de Parasitologie-Mycologie de la Société Africaine de Parasitologie (SoAP).

Nos pères fondateurs l'avaient déjà rêvé dans les années 90.

A leur suite, le bureau actuel de la SoAP a tout mis en œuvre pour satisfaire ce désir exprimé par tous les enseignants-chercheurs de Parasitologie-Mycologie africains, celui de rendre disponible pour les étudiants en médecine et en pharmacie ainsi que les autres professionnels de la santé, un ouvrage de spécialité qui intègre les réalités épidémiologiques de l'Afrique, ainsi que les nouvelles stratégies développées par les programmes nationaux de lutte contre les maladies parasitaires et fongiques.

La structuration de ce formidable ouvrage est faite de trois (3) tomes qui mettent en exergue la transition épidémiologie avec l'émergence et la réémergence de plusieurs pathologies parasitaires.

Ce livre présente entre autres, des données sur l'Afrique, permettant ainsi d'apprécier et de mesurer l'importance des endémies qui mettent à mal la santé de nos populations. Ses approches de diagnostic clinique et biologique induisent une meilleure prise en charge et des stratégies de prévention adéquates.

Cet évènement inédit me réjouit tout particulièrement, d'autant que la paternité de ce livre revient à tous les enseignants-chercheurs de la SoAP, et avant tout, à nos maîtres qui ne sont plus, et à qui nous rendons un hommage à travers cet ouvrage.

**Professeuse Dorothée KINDE GAZARD**

**Présidente de la SoAP**

## AVANT-PROPOS

Cet ouvrage, composé de 3 tomes, est destiné à la formation de base en parasitologie et mycologie des étudiants des sciences médicales et des sciences pharmaceutiques des universités d'Afrique subsaharienne. Son contenu est conforme aux maquettes de cours élaborées dans ces institutions francophones.

Le tome 1 traite des maladies parasitaires endémiques en Afrique et le tome 2 des affections mycosiques. Le plan des leçons dans ces deux tomes est identique et a été conçu et validé par les professeurs titulaires de parasitologie et mycologie des pays membres du CAMES (Conseil Africain et Malgache pour l'Enseignement Supérieur). Le tome 3 est consacré d'une part au diagnostic biologique des parasitoses et mycoses, et d'autre part à l'étude des animaux et champignons venimeux et vénéneux.

Les différents chapitres ont été rédigés par les professeurs titulaires et maîtres de conférences agrégés de parasitologie et de mycologie membres de la Société Africaine de Parasitologie (SoAP). Chaque chapitre, rédigé par un enseignant, a été relu et corrigé par au moins deux autres enseignants. Avec les données épidémiologiques évoluant rapidement grâce à l'impact de la lutte contre les maladies les plus endémiques, et les nouvelles méthodes de diagnostic en développement, nous prévoyons une actualisation périodique de cette première édition de cet ouvrage.

**Professeur Hervé MENAN**

**Vice-Président de la SoAP**

**Responsable de l'équipe de coordination**

## REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier très sincèrement tous les rédacteurs et les relecteurs des différentes leçons. Les uns et les autres ont su donner de leur temps pour que cette première édition soit une réalité.

Nous avons souhaité, dans cet ouvrage, utiliser une iconographie provenant de nos laboratoires africains. Ce sera le défi de la 2<sup>ème</sup> édition. Mais déjà pour cette édition, des efforts ont été faits pour certains cycles biologiques et schémas des parasites et champignons qui ont été réalisés par les Maîtres de Conférences Agrégés (MCA) Vanga, Konaté, Seck ainsi que le MCA Kassi Fulgence qui a assuré la coordination de l'édition des 3 tomes de cet ouvrage avec le MCA Kiki-Barro Pulchérie. Nous leur adressons nos sincères remerciements pour tous les sacrifices consentis.

**Professeur Hervé MENAN**

## LISTE DES REDACTEURS ET REVIEWERS

ADOUBRYN Koffi Daho	(Côte d'Ivoire)
BADIANE Aïda Sadikh	(Sénégal)
BAMBA Sanata	(Burkina Faso)
BOUYOU Marielle	(Gabon)
DABO Abdoulaye	(Mali)
DIALLO Mouctar	(Mali)
DIENG Thérèse	(Sénégal)
DIENG Yemou	(Sénégal)
DJIMDE Abdoulaye	(Mali)
DJOHAN Vincent	(Côte d'Ivoire)
DOLO Amagana	(Mali)
DORKENOO Améyo Monique	(Togo)
DOUMBO Ogobara	(Mali)
DOUMBO Safiatou Naré	(Mali)
EBOUMBOU Moukoko Carole	(Cameroun)
FAYE Babacar	(Sénégal)
GAYE Oumar	(Sénégal)
GUIGUEMDE Robert	(Burkina Faso)
HOUNTO Aurore	(Bénin)
KASSI Kondo Fulgence	(Côte d'Ivoire)
KIKI BARRO Pulchérie Christiane	(Côte d'Ivoire)
KINDE-GAZARD Dorothée	(Bénin)
MENAN Hervé	(Côte d'Ivoire)
MOYOU-SOMO Roger	(Cameroun)
NDIAYE Daouda	(Sénégal)
NDIAYE Jean Louis Abdourahim	(Sénégal)
NDIAYE Mouhamadou	(Sénégal)
N'DIR Oumar	(Sénégal)
NZENZE Solange	(Gabon)
SAME EKOBO Albert Legrand	(Cameroun)
SANGARE Ibrahim	(Burkina Faso)
SISSINTO Savi de Tove Yolande	(Bénin)
THERA Mahamadou	(Mali)
TINE Roger	(Sénégal)
TRAORE Boubacar	(Mali)
YAVO William	(Côte d'Ivoire)

## HOMMAGES

Les auteurs de ce manuel de la Société Africaine de Parasitologie (SoAP) saisissent l'occasion de cette publication pour rendre un vibrant hommage aux Maîtres et Pères Fondateurs de la SoAP. L'enseignement et la guidance de qualité qu'ils ont donnés avec générosité ont permis de produire cet ouvrage, un précieux héritage pour les générations à venir. L'apport des Maîtres soutient l'adage selon lequel « pour se laver, le corps ne saurait bénéficier de toute l'eau du bain ». Qu'ils trouvent ici, l'expression de leur sincère reconnaissance.

Hommages aux Professeurs Kossivi AGBO, Martin AKOGBETO, Feu Ndri ASSALE, Aka ASSOUMOU, Isabella BAH, Feu Samba DIALLO, Feu Oumar Talla DIAW, Yemou DIENG, Feu Ogobara K. DOUMBO, Oumar FAYE, Ousmane FAYE, Oumar GAYE, Arona GUEYE, Robert Tinga GUIGUEMDE, Maryvonne KOMBILA, Feu Moussa KONE, Achille MASSOUGBODJI, Roger MOYOU-SOMO, Oumar NDIR, Jean OUHON, Jean Louis PANGUI, Feu Benoît Christophe SADELER, Albert SAME EKOBO, Bhen Sikina TOGUEBAYE, Yéya Tiemoko TOURE et Feu Seydil Moctar TOURE.

**Sommaire**

<b>1 GENERALITES SUR LA MYCOLOGIE .....</b>	<b>13</b>
<b>2 CANDIDOSES.....</b>	<b>22</b>
<b>3 CRYPTOCOCCOSE .....</b>	<b>51</b>
<b>4 DERMATOPHYTOSES.....</b>	<b>77</b>
<b>5 MALASSEZIOSES .....</b>	<b>110</b>
<b>6 PNEUMOCYSTOSE .....</b>	<b>126</b>
<b>7 MICROSPORIDIOSES .....</b>	<b>144</b>
<b>8 MYCETOMES.....</b>	<b>155</b>
<b>9 ASPERGILLOSES .....</b>	<b>184</b>
<b>10 HISTOPLASMOSES .....</b>	<b>205</b>
<b>11 BLASTOMYCOSE .....</b>	<b>219</b>
<b>12 CHROMOMYCOSE .....</b>	<b>235</b>
<b>13 SPOROTRICHOSE .....</b>	<b>251</b>
<b>14 COCCIDIOIDOMYCOSE .....</b>	<b>272</b>
<b>15 PARACOCIDIOIDOMYCOSE.....</b>	<b>282</b>
<b>16 ZYGOMYCOSES .....</b>	<b>291</b>
<b>17 MOISSISSURES ET LEVURES EMERGENTES.....</b>	<b>307</b>

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1. 1 : Arbre phylogénique de Woese .....14  
Figure 1. 2 : Cycle de vie du champignon. ....15  
Figure 1. 3 : Différents aspects du thalle végétal chez les micromycètes .....16  
Figure 1. 4 : Mode de production des spores chez les Mucorales et les Entomophthorales ..19

Figure 2. 1 : Aspect microscopique des levures ((forme blastospores) .....24  
Figure 2. 2 : Aspect microscopique des levures (blastospores et pseudofilaments) .....25  
Figure 2. 3 : Levures assemblées bout à bout simulant un filament mycélien : pseudo mycelium = fausse filamentation Biologie.....25  
Figure 2. 4 : Pérynyxis et Onyxis à *Candida* .....30  
Figure 2. 5 : Onycholyse à *Candida* .....30  
Figure 2. 6 : Leuchonychie à *Candida* .....30  
Figure 2. 7 : Détermination de la CMI par diffusion en milieu gélosé : bandelette de E test déposée à la surface de la géloseensemencée par une souche de *Candida*.....37  
Figure 2. 8 : Lecture de la CMI. Ici, la souche est sensible aux 2 antifongiques : Amphotéricine B (AP) et Fluconazole (FL) .....37  
Figure 2. 9 : *Candida Sp.* Aspect macroscopique des colonies de levure en culture .....38  
Figure 2. 10 : Aspect des colonies de *Candida albicans* sur milieux chromogène.....38  
Figure 2. 11 : Test de blastèse. Blastospores avec tubes germinatifs .....39  
Figure 2. 12 : Chlamydo-spores de *C.albicans* au microscope optique X40 .....40

Figure 3. 1 : *Cryptococcus neoformans* (Présence d'un bourgeon) : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine. (x 1000) .....57  
Figure 3. 2 : *Cryptococcus neoformans* (sans bougeons) : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine.....64  
Figure 3. 3 : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 48 heures sur milieu de Sabouraud en tube à 27°C .....65  
Figure 3. 4 : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 5 semaines sur milieu de Sabouraud en tube à 27°C .....65  
Figure 3. 5 : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 72 heures sur milieu de Pal modifié en boîte de Pétri à 27°C .....65  
Figure 3. 6 : *Cryptococcus neoformans* using a light India ink staining preparation .....66  
Figure 3. 7 : Aspect des levures de *Cryptococcus neoformans* au microscope optique après 72 heures d'incubation sur milieu de Sabouraud à 27°C .....66  
Figure 3. 8 : Mode opératoire du test Crypto Ag Lateral Flow Assay .....68  
Figure 3. 9 : Cryptocoques après coloration au mucicarmin .....69

Figure 4. 1: Schéma des différents types de parasitisme pileaire .....	81
Figure 4. 2 : <i>Epidermophytie circinée du visage</i> .....	84
Figure 4. 3 : Epidermophytie étendue : thorax, fesses, bras, plis axillaires .....	84
Figure 4. 4 : Epidermophytie plantaire .....	85
Figure 4. 5 : Intertrigo interdigitopalmair dermatophytique .....	85
Figure 4. 6: Dermatophytie interdigito-plantaire .....	86
Figure 4. 7: Intertrigo dermatophytique du 4 <sup>ème</sup> espace inter orteil .....	86
Figure 4. 8 : Intertrigos des grands plis (plis inguinal) .....	87
Figure 4. 9 : Lésions d'épidermophytie étendue avec intertrigo du pli inguinal droit .....	87
Figure 4. 10 : Epidermophytie sous-mammaire bilatérale .....	87
Figure 4. 11 : Onyxis des orteils .....	88
Figure 4. 12 : Onychomycose sous unguéo-distale du gros orteil .....	88
Figure 4. 13 : Teigne microsporique .....	89
Figure 4. 14 : Teigne trichophytique .....	90
Figure 4. 15 : Teigne favique .....	90
Figure 4. 16 : Kérion de Celse .....	91
Figure 4. 17 : Kérion de Celse .....	91
Figure 4. 18 : Sycosis .....	92
Figure 4. 19 : Eczéma dyshidrosique .....	92
Figure 4. 20 : Filaments mycéliens arthrosporés à l'examen direct .....	94
Figure 4. 21 : Filaments mycéliens arthrosporés à l'examen direct d'un prélèvement de lésion d'onychomycose des orteils .....	95
Figure 4. 22 : Parasitisme endo-ectothrix.....	95
Figure 4. 23 : Parasitisme endothrix.....	95
Figure 5. 1 : Pityriasis versicolor du dos, étendu .....	115
Figure 5. 2 : Aspect clinique de <i>Pityriasis capitis</i> .....	115
Figure 5. 3 : Aspect de dermatite à <i>Malassezia</i> associé à un psoriasis .....	116
Figure 5. 4 : Pseudo-acné à <i>Malassezia</i> .....	116
Figure 5. 5 : Aspect de pseudoacné et de folliculite à <i>Malassezia</i> .....	117
Figure 5. 6 : Atteinte rétro auriculaire à <i>Malassezia</i> : présence d'inflammations, de papules, de pustules et desquamation .....	117
Figure 5. 7 : Scotch test : Présence de spores en amas, associées à des filaments.....	118
Figure 5. 8 : Prélèvement, technique du Scotch-test.....	119
Figure 5. 9 : Scotch test cutané positif : Spores en « grappe de raisin ».....	120
Figure 5. 10 : Examen direct d'un Scotch test sur lésion de pityriasis versicolor : présence de blastospores en grappes, et de courts filaments mycéliens (tête des flèches).....	120
Figure 5. 11 : Levures du genre <i>Malassezia</i> sur milieu Sabouraud Chloramphénicol .....	121

Figure 6. 1 : Trophozoïte de <i>Pneumocystis</i> au microscope électronique à transmission .....	129
Figure 6. 2 : Prékyste (ou sporocyste) à 6 corps intra-kystiques de <i>Pneumocystis</i> au microscope électronique à transmission.....	129
Figure 6. 3 : Kyste mûr ou asque de <i>Pneumocystis</i> .....	130
Figure 6. 4 : Kyste vide de <i>Pneumocystis jirovecii</i> au microscope électronique à transmission .....	130
Figure 6. 5 : Cycle biologique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	132
Figure 6. 6 : Amas de trophozoïtes de <i>P. jirovecii</i> dans un LBA à l'examen à l'état frais. ....	136
Figure 6. 7 : Kystes de <i>P. jirovecii</i> dans un LBA : examen à l'état frais .....	136
Figure 6. 8 : Coloration au Giemsa de <i>Pneumocystis jirovecii</i> d'un LBA.....	137
Figure 6. 9 : Coloration de Mutso de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	137
Figure 6. 10 : Coloration au bleu de toluidine O de <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	138
Figure 6. 11 : Kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> visualisés par immunofluorescence directe.	138
Figure 6. 12 : Biopsie pulmonaire montrant des infiltrats alvéolaires au cours d'une pneumocystose .....	139
Figure 7. 1 : Représentation schématique de la spore microsporidienne .....	147
Figure 7. 2 : Cycle biologique des microsporidies .....	149
Figure 8. 1 : <i>Madurella mycetomatis</i> (x40) .....	159
Figure 8. 2 : <i>Falciformispora senegalensis</i> (x40) .....	159
Figure 8. 3 : Prévalence et nombre de cas déclarés de mycétome .....	164
Figure 8. 4 : Mycétomes du pied (A) et de la main (B) à grains noirs .....	166
Figure 8. 5 : Actinomycétome du pied du à <i>Actinomadurella pelletieri</i> .....	166
Figure 8. 6 : A. Grain de <i>M. mycetomatis</i> x 40 – B. Grains type <i>Nocardia</i> x 160.....	168
Figure 8. 7 : Grains d' <i>Actinomadura pelletieri</i> (x180).....	168
Figure 8. 8 : Culture sur Milieu de Sabouraud chloramphénicol et Pomme de terre-carotte (PC) de <i>Madurella mycetomatis</i> .....	172
Figure 8. 9 : A-Sclérote de <i>Madurella mycetomatis</i> . B-Asques de <i>Leptosphaeria senegalensis</i> .....	172
Figure 8. 10 : Examen anatomopathologique : .....	174
Figure 8. 11 : Examen anatomopathologique : .....	174
Figure 8. 12 : Examen anatomopathologique <i>S. somaliensis</i> (H&E x 100) .....	174
Figure 9. 1 : Tête aspergillaire uni et bisériée .....	187
Figure 9. 2 : Prévalence mondiale de l'aspergillose pulmonaire chronique .....	190
Figure 9. 3 : Filament d' <i>Aspergillus</i> , coloration au bleu lactique X40 .....	194
Figure 10. 1 : Petits éléments ovoïdes d' <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> au MGG, grossissement × 1 000 .....	212
Figure 10. 2 : <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>duboisii</i> à l'examen direct au G × 400 .....	212
Figure 10. 3 : Schéma d'un filament mycélien d' <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	213

Figure 11. 1 : Carte de distribution mondiale de la blastomycose .....	226
Figure 11.2 : Opacité du lobe inférieur du poumon gauche.....	227
Figure 11.3 : Lésion cutanée verruqueuse.....	227
Figure 11. 4 : Lésion osseuse.....	227
Figure 11. 5 : Aspect typique de <i>B. dermatitidis</i> après éclaircissement au KOH .....	228
Figure 11. 6 : a et b : Colonies de <i>B. dermatitidis</i> (27°C).....	229
Figure 11. 7 : a et b : Aspect des microconidies de <i>B. dermatitidis</i> .....	230
Figure 11. 8 : Levures de <i>B. dermatitidis</i> poussant à 37°C .....	230
Figure 11. 9 : Levure dans un micro-abcès (HES) .....	231
Figure 11. 10 : Levure bourgeonnante et non bourgeonnante de <i>B. dermatitidis</i> (PAS) .....	231
Figure 12. 1 : Aspect en « chou fleur » pathognomonique: lésions sanguinolentes, suintantes et purulentes (20 ans d'évolution) .....	239
Figure 12. 2 : Nodules lisses, disséminées sur le membre inférieur (10 ans d'évolution) .....	240
Figure 12. 3 : Nodules verruqueux du membre supérieur gauche- 35 ans d'évolution. ....	240
Figure 12. 4 : Association de nodules lisses et d'une tumeur verruqueuse suintante. Elephantiasis with mossy- foot (20 ans) .....	240
Figure 12. 5 : Plage(s) à centre cicatriciel, dyschromique à bords nets surelevés papillomateux. Evolution : 2 à 3 ans .....	241
Figure 12. 6 : Transformation maligne : tumeur pédiculée surmontant un placard granuleux et suintant .....	241
Figure 12. 7 : Cellules fumagoïdes pathognomoniques de la chromomycose) - coupe histologique .....	242
Figure 12. 8 : Présence d'une cellule fumagoïde brune, isolée, septée dans prélèvement éclairci par KOH à 30%.....	242
Figure 12. 9 : Aspect microscopique d'une cellule fumagoïde germinative. ....	243
Figure 12. 10 : Colonies noires, veloutées de <i>Fonsecaea pedrosoi</i> sur milieu de Sabouraud chloramphénicol.....	243
Figure 12. 12 : Effacement et cicatrisation de quelques nodules verruqueux chez la patiente photo 3 traitement >2 ans par terbinafine puis itraconazole. ....	247
Figure 13. 1 : Forme saprophytique du complexe de <i>Sporothrix schenckii</i> .....	254
Figure 13. 2 : Corps en « cigare » ou en « navet » correspondant à la forme levure du complexe de <i>Sporothrix schenckii</i> .....	255
Figure 13. 3 : Répartition géographique de la sporotrichose .....	257
Figure 13. 4 : Aspect microscopique des colonies de la culture sur gelose au sang à 37°C (Aspect blanchâtre devenant brunâtre) .....	261
Figure 13. 5 : Macroconidie en bouquets (mesurant de 2,5 à 4µm) ou en goutte ou en triangulaires en toupie et de coloration brune placées en manchon autour des filaments sur milieu de Sabouraud à 25-27°C.....	262
Figure 13. 6 : Blastospores solitaires .....	262
Figure 13. 7 : Corps en « cigare » ou en « navet » correspondant à la forme levure du complexe <i>Sporothrix schenckii</i> (Gomori X100), sa forme est variable suivant l'axe de la coupe .....	262

Figure 13. 8 : Section d'une lésion cutanée fixe indiquant les formes levures du complexe <i>Sporothrix schenckii</i> après coloration au Gomori-Grocott .....	264
Figure 13. 9 : Corps astéroïde une forme ronde, étoilée ou massuée mesurant jusqu'à 10µm de diamètre, "corps astéroïdes" (phénomène de Splendore-Hoeppli) .....	265
Figure 14. 1 : Forme levure de <i>Coccidioïdes sp</i> .....	274
Figure 14. 2 : Forme filamenteuse de <i>Coccidioïdes sp</i> .....	274
Figure 15. 1 : Levure de <i>Paracoccidioïdes sp</i> .....	284
Figure 15. 2 : Forme filamenteuse de <i>Paracoccidioïdes sp</i> .....	284
Figure 16. 1 : Mode de production des spores chez les Mucorales et les Entomophthorales	293
Figure 16. 2 : Hinoentomophthoromycose .....	298
Figure 16. 3 : Patient photo avant la maladie.....	298
Figure 16. 4 : Rhinoentomophthoromycose Plus de 24 mois d'évolution .....	298
Figure 16. 5: Patient photo 16. 2 avant la maladie .....	298
Figure 16. 6 : Examen direct du prélèvement cutané du patient photo 16. 1: Présence de filament large non septé, et ramifications à angle droit.....	299
Figure 16. 7 : Aspect macroscopique d'une mucorale .....	300
Figure 16. 8 : Colonies glabres, plissées de <i>Basidiobolus ranarum</i> .....	301
Figure 16. 9 : Colonies de <i>Coniobolus coronatus</i> .....	301
Figure 16. 10 : Réaction scléro inflammatoire autour d'éléments fongiques Coloration H.E.S .....	302
Figure 16. 11 : Hyphe fongique, Coloration Gomorit- Grocott .....	302
Figure 16. 12 : Après 18 mois de traitement chez patient photo 16. 13.....	303
Figure 16. 13 : Patient avant traitement.....	303
Figure 17. 1 : Aspects macroscopique et microscopique (x40) de <i>Fusarium solani</i> (A et B), <i>Fusarium oxysporum</i> (C et D) et <i>Fusarium lichenicola</i> (E et F) .....	311
Figure 17. 2 : <i>Scedosporium apiospermum</i> (a) conidiophores et conidies, (b) culture et (c) corémies (stade <i>Graphium</i> ) .....	316
Figure 17. 3 : <i>Trichosporon sp.</i> (a) culture sur gélose de Sabouraud et (b) examen microscopique montrant des blastoconidies, des arthroconidies et éléments en « club de golf » (bout de la flèche).....	319
Figure 17. 4 : Piedra blanche des poils pubiens .....	320
Figure 17. 5 : Examen direct montrant des filaments irréguliers et des microconidies (flèches noires) de <i>Fusarium</i> dans des squames (a), et un filament arthrosporé au sein de leucocytes d'un pus (b) .....	322

Liste de tableaux

Tableau 3. 1 : Ancienne et nouvelle dénomination des espèces du complexe <i>C. neoformans</i> / <i>C. gattii</i> .....	56
Tableau 3. 2 : Formules antigéniques des sérotypes de <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	58
Tableau 3. 3 : Variétés de <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	62
Tableau 4. 1 : Clés d'identification des dermatophytes.....	98
Tableau 8. 1 : Revue des principaux agents étiologiques des mycétomes .....	158
Tableau 8. 2 : Caractères morphologiques des quelques agents de mycétomes .....	160
Tableau 8. 3 : Principaux caractéristiques des agents de mycétomes fongiques .....	169
Tableau 8. 4 : Caractéristiques des principaux agents de mycétomes actinomycosiques. ....	170
Tableau 9. 1: Critères d'identification des espèces les plus fréquentes .....	196
Tableau 12. 1 : Les différents types de fructifications asexuées (anamorphes) des agents de chromomycose .....	244
Tableau 16. 1 : Caractéristiques microscopiques permettant le diagnostic de genre des principales mucorales .....	301

# **1 GENERALITES SUR LA MYCOLOGIE**

---

*Rédigé par Pr Djimé Abdoulaye (Mali), Relu par Pr Ndiaye Daouda (Sénégal) et  
Pr Niaré Safiatou Doumbo (Mali)*

## Introduction

Le champignon encore appelé mycète est un organisme eucaryote, hétérotrophe, uni- ou pluricellulaire, dépourvu de chlorophylle et qui se nourrit par absorption.

Les champignons comptent parmi les êtres les plus abondants sur le globe terrestre. Il y aurait plus de 1.200.000 espèces dans le monde. Les méthodes d'études modernes permettent d'identifier de nouvelles espèces dans les biotopes de la terre. Quelques 400 espèces sont impliquées en pathologie humaine et plus d'une cinquantaine sont isolées couramment en pratique médicale.

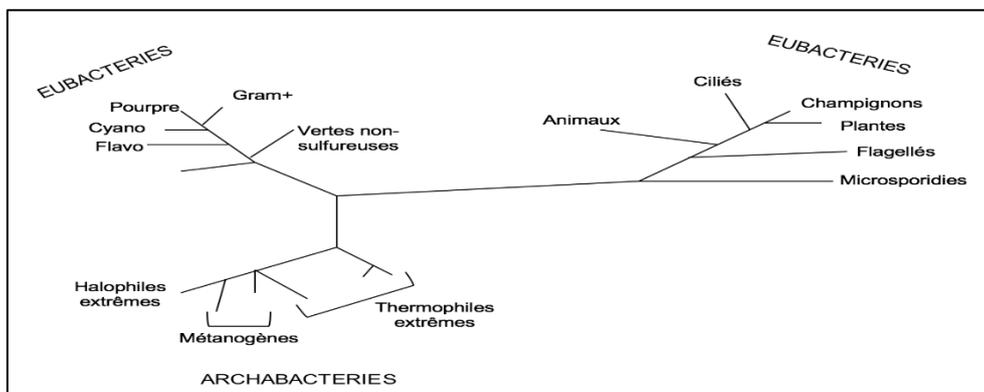
Les champignons sont des organismes cosmopolites que l'on retrouve sur tous les continents, dans divers endroits comme la terre, l'air, les roches, le milieu marin, etc. En plus des champignons classiquement pathogènes, de nombreuses espèces sont des opportunistes dont le caractère pathogène ne se manifeste que chez les immunodéprimés (VIH/SIDA, immunosuppression iatrogène, etc.).

## I. Place des champignons dans la systématique du vivant

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le père de la systématique Carl von Linné classait les champignons parmi les végétaux en raison de leur morphologie, de leur comportement immobile et de leur nutrition qui semblait se faire à travers des « racines ».

En 1969 Wittaker propose 5 règnes : les Monomères (bactéries), les Protistes, les Végétaux, les Champignons et les Animaux.

En 1976, l'avènement de la Biologie Moléculaire permet l'introduction de la phylogénie moléculaire. La comparaison des séquences des gènes codant pour l'ARN ribosomal (ARNr 16S ou 18S) permettait une nouvelle classification. En 1977, Woese propose un arbre généalogique simple avec 3 branches : les Archabactéries, les Eubactéries et les Eucaryotes (Figure 1. 1).



(source K. Diongue, adapté de D. Chabasse, ed. Masson)

Figure 1. 1 : Arbre phylogénique de Woese

## II. Caractères généraux des champignons

Les champignons se développent par un système de filaments ou **hyphes** plus ou moins ramifiés et souvent cloisonnés appelé **thalle ou mycélium**. Il n'y a pas d'organisation sous forme de tissus ou d'organes distincts. On distingue un **thalle végétatif** et un **thalle reproducteur**. Le thalle peut couvrir une grande surface et est doté d'une forte capacité d'absorption de nutriments. Les champignons se reproduisent par des **spores** qui représentent des éléments de résistance, de multiplication et de dissémination du champignon dans l'environnement (Figure 1. 2).

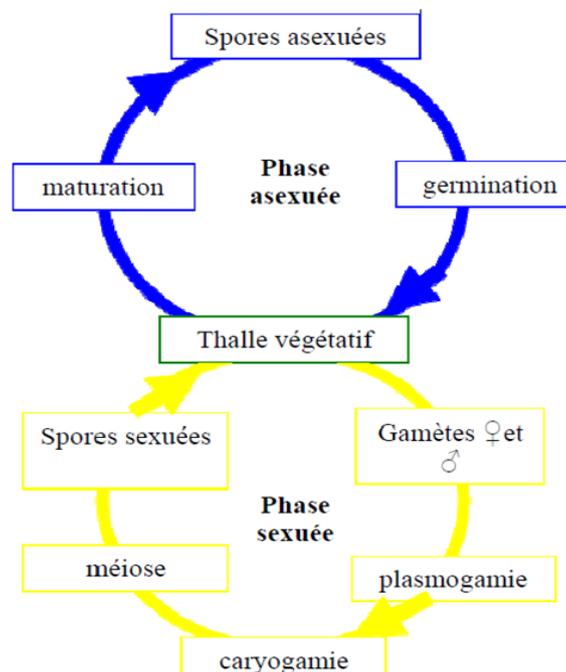


Figure 1. 2 : Cycle de vie du champignon. (Source S. Ranque)

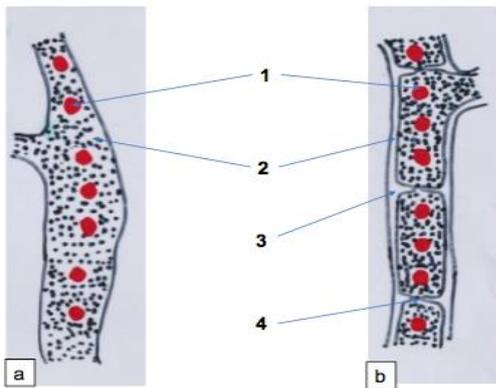
### A. Thalle végétatif

Le thalle végétatif naît d'une spore qui se fixe sur un substrat nutritif. La spore grossit et émet un filament qui est le tube germinatif. Le thalle devient le plus souvent filamenteux mais il peut être unicellulaire chez les levures. Les filaments ou hyphes se ramifient pour constituer le thalle (Figure 1. 3).

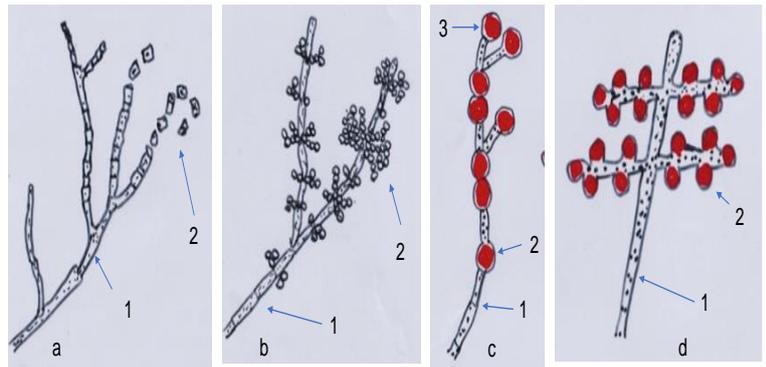
Les hyphes peuvent être tubulaires, à diamètre régulier et présenter des cloisons internes régulières appelées septa chez les septomycètes (Ascomycètes, Basidiomycètes et Deutéromycètes). Ils peuvent aussi être irréguliers, dilates, de

diamètre plus large et peu septés. Ce type de hyphe est qualifié de coenocytique ou siphonné et se retrouve chez les Siphomycètes (Zygomycètes).

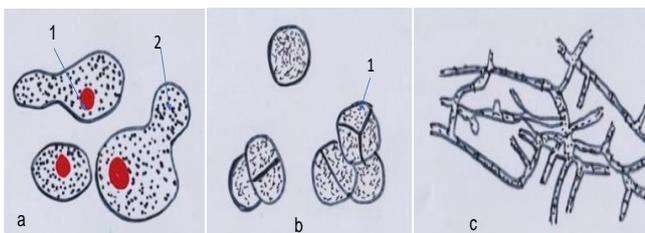
Le thalle peut être unicellulaire avec des cellules isolées (ex. *Saccharomyces cerevisiae*) ou sous forme de pseudomycelium avec des levures qui s'allongent puis bourgeonnent en restant collés (ex. genre *Candida*) (Figure 1. 3).



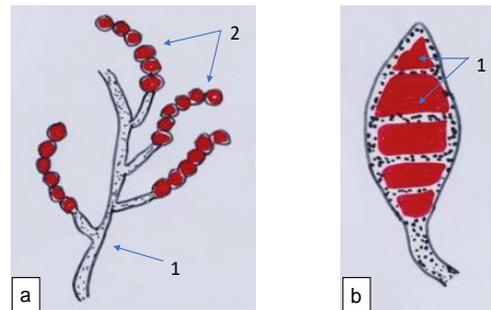
Thalle filamenteux des champignons  
a. thalle coenocytique ou siphonné ;  
b. thalle cloisonné  
1. noyaux ; 2. cytoplasme ; 3. cloison ;  
4. Pore



Les thallospores  
filament) ; a (2. arthrospore) ; b (2.  
blastospores) ; c. chlamydo-spores (1:  
terminale, 2: intercalaire);  
d=aleurio-spores (2 : aleuries en acladium)



Thalle non filamenteux  
thalle levuriforme (1 : noyau ; 2 :  
cytoplasme) ; b. thalle fumagoïde (cellule  
cloisonnée dans les 3 axes) ; c. thalle en  
grain (filaments mycéliens enchevêtrés)



Les conidiospores  
a (1. filament ; 2. microconidies) ; b.  
macroconidie (1=logettes)

Figure 1. 3 : Différents aspects du thalle végétal chez les micromycètes.

Source : MC. Seck, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, FMPO – Université CAD - Dakar

## **B. Thalle reproducteur**

Les champignons peuvent se reproduire par bouturage ou par formation de spores.

### **1. Reproduction par bouturage**

Le thalle végétatif se fragmente en articles contenant des noyaux. Ces articles se dispersent, se fixent à de nouveaux substrats. Ces articles demeurent cependant fragiles dans l'environnement.

### **2. Reproduction par formation de spores de reproduction**

Les spores contribuent à la survie de l'espèce et à la dissémination du champignon dans la nature. La reproduction peut être asexuée (stade anamorphe) ou sexuée (stade téléomorphe).

#### **a. Reproduction asexuée (stade anamorphe)**

Il y a production de spores asexuées par division de la cellule fongique par simple mitose. Il y a conservation totale du matériel génétique. Selon les champignons, les spores pourront être des endospores issus de sporange (Zygomycètes), des conidies issues de conidiophores (Entomophthorales) ou formés directement sur le thalle (Deutéromycètes) (Figure 1. 4).

#### **b. Reproduction sexuée (stade téléomorphe)**

Ce processus permet le brassage des gènes et la ségrégation des caractères parentaux. Le processus général comporte la fusion de cellules ou d'articles spécialisés (plasmogamie) puis la fusion des noyaux (caryogamie) suivie d'une méiose et d'une mitose. Plusieurs variantes existent en fonction des familles, genres ou espèces de champignons.

### III. Classification des champignons

La taxonomie fongique est assez complexe et en changement constant. Cela en raison de :

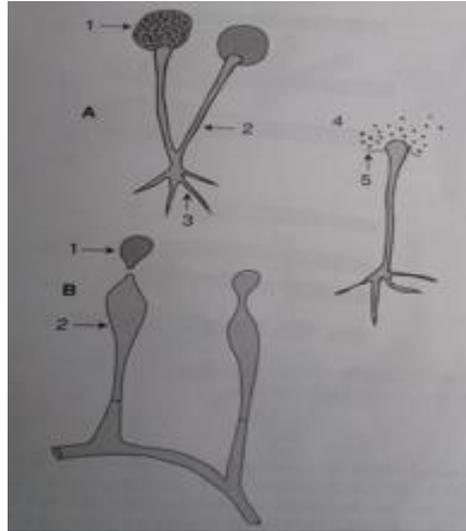
- L'alternance de cycles sexués et asexués en fonction des conditions extérieures ;
- L'existence de champignon sous forme anamorphe ou « mitosporic » (cycle asexué), téléomorphe ou « méiosporic » (cycle sexué) ou encore holomorphe (téléomorphe + anamorphe) ;
- La présence presque exclusive des formes anamorphes dans les produits pathologiques.

Whittaker (1969) divise le monde du vivant en cinq règnes :

- Le règne des Monomères ou procaryotes (bactéries)
- Le règne des Protistes Eucaryotes uni ou pluricellulaires (protozoaires, algues etc.) ;
- Le règne des Plantes ou végétaux chlorophylliens ;
- Le règne des Animaux ;
- Le règne des Champignons ou Fungi.

Le règne des Fungi comporte 5 Phyla :

- *Chytridiomycota* ou **chytridiomycètes** : espèces aquatiques dont les spores portent un flagelle. On les considère comme les ancêtres de tous les autres champignons ;
- *Zygomycota* ou **zygomycètes** : espèces à spores non flagellées dont les cellules ne sont pas séparées par des cloisons ;
- *Ascomycota*, ou **ascomycètes** : les spores sont produites à l'intérieur de sacs (les asques) et sont projetées, à maturité, à l'extérieur par ouverture de l'asque ;
- *Basidiomycota* ou **basidiomycètes** : les spores se développent à l'extrémité de cellules spécialisées (les basides) et sont dispersées par le vent à maturité ;
- *Glomeromycota* autrefois classés dans les Zycomycota ils sont maintenant considérés comme constituant une division à part.



A) Mucorales : 1. Sporange ; 2. Sporangiofores ; 3) Rhizoïde ; 4. Rupture d'un sporocyste ; 5. Collerette. B) Entomophthorales : 1. Ballistospore ; 2. Conidiophore.

Figure 1. 4 : **Mode de production des spores chez les Mucorales et les Entomophthorales** (Source D. Chabasse)

## IV. Physiologie des champignons

Les champignons sont des Eucaryotes, immobiles, hétérotrophes et osmotrophes. Leur nutrition se fait par absorption. Ils stockent le sucre sous forme de glycogène, se développent en formant un thalle et se reproduisent par des spores. Contrairement aux végétaux, leur paroi contient de la chitine. Sur le plan génétique, le triplet UGA code pour la synthèse du tryptophane. Ils n'ont pas de chlorophylles et nécessitent donc pour se développer une source de carbone qui proviendra de matières organiques en décomposition (saprophytes) ou d'êtres vivants (parasites).

## V. Notions de mycologie médicale

Les mycoses sont des maladies causées par des champignons microscopiques appelés micromycètes à mode de nutrition parasitaire. Leur symptomatologie est très variée et comporte :

- les allergies fongiques respiratoires et cutanées ;
- les mycotoxicoses causées par l'ingestion de divers aliments envahis par des champignons sécréteurs de mycotoxines.

Les intoxications par des champignons macroscopiques (macromycètes) relèvent plutôt de la toxicologie que de la mycologie médicale.

## A. Définition des mycoses

La dénomination de mycose dérive souvent de l'agent causal en ajoutant le suffixe « ose », parfois des caractéristiques des champignons en cause, ou de la localisation de la pathologie ou encore de noms traditionnels. On distingue :

- Phaeohyphomycose : mycose causée par un champignon filamenteux pigmenté ;
- Hyalohyphomycose : mycose causée par un champignon filamenteux hyalin ;
- Dermatomycose : mycose de la peau ;
- Mycose disséminée : impliquant au moins 2 organes profonds et/ou la peau.

## B. Classification des champignons d'intérêt médical

### 1. Levures

Ce sont des champignons unicellulaires avec une contamination interhumaine prépondérante. Le thalle se réduit à un état unicellulaire de forme ronde et ovale, de petite taille (généralement moins de 10µm). Certaines levures peuvent donner naissance par bourgeonnements successifs à un pseudo mycélium (ex: *Candida*)

### 2. Champignons filamenteux

Champignons pluricellulaires avec une aérocontamination prépondérante. Ils se développent sur leur substrat nutritif par un système filamenteux plus ou moins ramifié dénommé thalle ou mycélium constitué de filaments cloisonnés ou non. On distingue :

- Les dermatophytes : kératinophiles, adaptés à la peau et aux phanères de l'homme ;
- Les moisissures du sol au comportement opportuniste (*Aspergillus*).

### 3. Les Dimorphiques

Ils se présentent dans l'environnement sous une forme filamenteuse, produisant des spores mais sous forme de levures dans les tissus parasités de l'homme ou de l'animal.

## **C. Habitat des champignons et mode de contamination**

Beaucoup de champignons sont présents dans le milieu extérieur (moisissures) ou font partie de la flore fongique normale de la peau et des muqueuses. Si l'organisme humain est affaibli (immunodépression ou immunosuppression), ces champignons peuvent devenir pathogènes (caractère opportuniste).

La contamination peut être :

- aérienne, traumatique... pour les champignons de l'environnement ;
  - à partir de notre propre flore pour les champignons saprophytes ou commensaux de notre organisme ;
- Quelques champignons sont parasites obligatoires de l'Homme (et parfois animaux), ne font pas partie de la flore normale et entraînent des signes cliniques ;
- directe ou indirecte à partir d'un individu parasité (ou animal, éventuellement sol).

## **2 CANDIDOSES**

---

*Rédigé par Pr Hounto-Ogouyemi Aurore (Bénin), Relu par Pr Menan Hervé (Côte d'Ivoire),  
Pr Dolo Amagana (Mali), Pr Nzenze Solange (Gabon) et Pr Sissinto Savi de Tové Yolande  
(Bénin)*

## Introduction

### Définition

Les candidoses sont des manifestations pathologiques liées à la présence pathogène des levures du genre *Candida*. Ces micromycètes levuriformes provoquent des affections aux aspects symptomatiques polymorphes. Deux grandes localisations s'opposent du point de vue de leur fréquence et de leur pronostic vital. Il s'agit :

- des candidoses superficielles : cutané-unguéales et muqueuses qui sont fréquentes et qui, en général, n'engagent pas le pronostic vital ;
- des candidoses profondes, septicémiques notamment, plus rares mais graves car se développant sur des terrains particuliers, et dont l'issue peut être fatale en cas de retard du diagnostic.

### Intérêt

- Les levures du genre *Candida* sont responsables de plus de 80% des infections à levures chez l'Homme et *C. albicans* est incriminé dans 90% des cas. Cette fréquence s'est accrue avec l'avènement du VIH /Sida. En effet, ces levures commensales du tube digestif (présentes dans le tube digestif chez 10 à 50% des individus en dehors de toute manifestation pathologique), profitent de toute défaillance passagère ou durable (immunodépression) de l'hôte pour se multiplier.
- La candidose des muqueuses digestives est une affection classant le SIDA selon le type d'atteinte c'est-à-dire la localisation.
- Les candidoses génitales sont des infections de la femme en période d'activité génitale. C'est un motif fréquent de consultation en gynécologie, qui peut affecter 8,8 à 63% des femmes (Jindal et al. 2007 ; Malazy et al. 2007). Les récurrences des candidoses génitales peuvent faire le lit à d'autres infections sexuellement transmissibles graves comme le VIH.
- Des études effectuées au Gabon avaient trouvé que les candidoses oropharyngées occupaient la première place parmi les infections opportunistes avec 37%, et que la candidose orale était retrouvée chez 88% des personnes infectées par le VIH (Okome Nkoumou et al. 2000 ; Okome Nkoumou et al, 2006). Toujours dans le même pays, des fréquences respectives de 79,8% et 72% ont été retrouvées sur la même cible en 2002, et en 2007 (Nzenze-Afène et al. 2010). Une étude effectuée à Abidjan en Côte d'Ivoire a montré que les candidoses étaient retrouvées dans 84,6% des onychomycoses avec l'espèce *albicans* dans 30,8% des isolats (Konaté et al. 2017).

# I. Epidémiologie

## A. Agent pathogène

### Taxonomie

Sur le plan de la reproduction sexuée (qui donne lieu à la forme téléomorphe du champignon), le genre appartient au phylum des *Ascomycotina*, à la classe des Saccharomycètes, à l'ordre des *Saccharomycétales*, à la famille des *Saccharomycetaceae*. En Pratique médicale courante, l'identification du champignon se fait à partir des formes asexuées isolées en culture. Ainsi, le genre *Candida* appartient du point de vue asexué à la division des *Deuteromycotina*, à la classe des Blastomycètes, à l'ordre des *Cryptococcales* à la famille des *Cryptococcaceae*.

Plus d'une centaine d'espèces ont été décrites mais *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent incriminée (70 à 80%) dans les candidoses digestives et génitales. Au Gabon, *C. albicans* est incriminée dans 70,2% des vulvo-vaginites (Nzenze-Afène et al. 2012).

D'autres espèces sont également retrouvées à savoir : *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. africana*.

### Morphologie

Ce sont des éléments fongiques unicellulaires appelés blastospores (car leur bourgeonnement est de type blastique) (Figure 2. 1) qui mesurent 3 à 6 µm de diamètre, ronds à ovalaires, bourgeonnant ou pas et produisant ou pas un pseudo filament (faux filament) ou un filament vrai. Ils présentent une paroi mince, une membrane cytoplasmique avec à l'intérieur une grande vacuole, un noyau, des mitochondries et un appareil de Golgi.



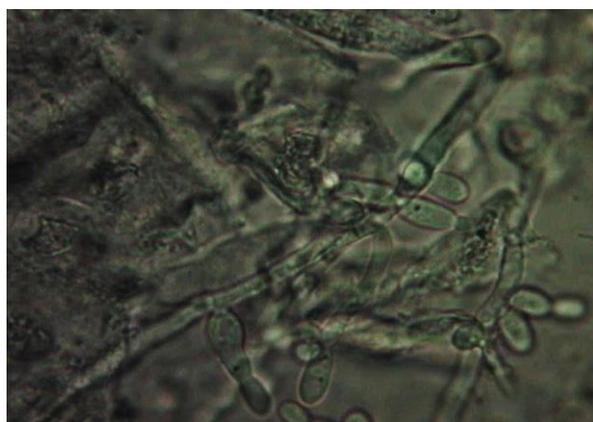
Source: Photothèque laboratoire de mycologie, Université des sciences de la santé, Libreville Gabon.

Figure 2. 1 : Aspect microscopique des levures (forme blastospores)

## Candidoses

**Un pseudo filament** ou pseudo mycélium est une structure filamenteuse produite par une cellule-mère donnant naissance à une cellule fille très allongée, cylindrique qui bourgeonne à son tour en restant attaché à la cellule qui lui a donné naissance. Cela aboutit à une structure filamenteuse plus ou moins longue et ramifiée présentant des étranglements au niveau des contacts intercellulaires. Des bouquets de blastospores se développent ensuite au niveau de ces zones d'étranglement, ce qui donne au pseudo mycélium un aspect buissonnant (Figures 2. 2 et 2. 3).

**Le mycélium vrai** peut s'observer avec *C. albicans* ainsi qu'avec quelques autres espèces (*C. dubliniensis*, *C. tropicalis*) où l'on rencontre l'association blastospores et vrai mycélium.



Source: Photothèque laboratoire de mycologie, Université des Sciences de la Santé, Libreville Gabon.

**Figure 2. 2 : Aspect microscopique des levures (blastospores et pseudofilaments)**



Source : <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt>

**Figure 2. 3 : Levures assemblées bout à bout simulant un filament mycélien : pseudo mycelium = fausse filamentation Biologie**

Les levures du genre *Candida* sont des champignons opportunistes commensaux du tube digestif qui profitent d'un dysfonctionnement du système immunitaire ou

d'autres facteurs favorisant pour s'exprimer. Elles puisent pour leur croissance des nutriments en particulier le fer fixé sur les protéines de l'hôte. Ce sont des champignons microscopiques (micromycètes) hétérotrophes dont la reproduction asexuée se fait par bourgeonnement.

### Pathogénie

Elle fait appel aux mécanismes qui font que la levure commensale passe de la commensalité (phénomène physiologique où la levure est présente dans le site en équilibre avec la flore locale) à la pathogénicité. Deux stades sont à différencier :

-multiplication-colonisation : où la levure se multiplie en quantité plus importante qu'habituellement grâce à des conditions locales favorables ;

-l'infection proprement dite ou candidose : la levure se multiplie en prenant sa forme filamenteuse (pseudomycélium) devenant pathogène, capable d'adhérence aux cellules, puis d'invasion tissulaire.

## B. Habitat

Les levures du genre *Candida* sont ubiquitaires fréquemment isolées de l'environnement (air, sol, fruits, produits alimentaires, produits laitiers, céréales). Chez l'Homme, elles colonisent de nombreux sites et vivent à l'état commensal au niveau des muqueuses digestives, aériennes supérieures et génito-urinaires, également sur le revêtement cutané.

## C. Mode de contamination

### Candidose génitale

**Source endogène** : la contamination se fait par prolifération au niveau vaginal des levures endogènes (*Candida albicans*) commensales, à la faveur d'un déséquilibre entre l'hôte et le champignon.

**Source exogène** : le tractus gastro intestinal est une source de contamination exogène de *Candida* incriminée par certains auteurs, surtout lors de candidoses vulvo vaginales Récurrentes (CVVR). En effet, l'ensemencement vaginal peut se faire par la zone périnéale adjacente. La contamination exogène peut également se faire à partir des objets et mains souillés, le nouveau-né et le nourrisson peuvent ainsi être contaminés par la mère ou le personnel soignant. L'origine sexuelle est une voie probable de contamination mais qui reste accessoire.

### Candidoses cutanées et unguéales

- En ce qui concerne les onychomycoses et intertrigos interdigitoplantaires candidosiques, la contamination se fait via des fragments de kératine infectés essaimés dans la salle de bains ou dans le lit. En dehors de la famille, la contamination peut avoir lieu en piscine, salle de gymnastique, à l'hôtel, etc. Le réservoir de champignons est vaste. Concernant les grands plis, ceux situés à proximité des orifices de muqueuses sont les plus concernés (plis inguinaux, pli interfessier).
- Ces intertrigos sont observés au cours ou à la suite d'une candidose de ces muqueuses, dont l'orifice est proche du ou des plis affectés.

## D. Facteurs favorisants

Il est exceptionnel de retrouver une mycose en dehors des facteurs déclenchants. Ceux-ci sont importants à connaître car ils expliquent la fréquence élevée de ces mycoses chez certains groupes de sujets, mais aussi parce qu'il est impératif d'en tenir compte pour le traitement et la prévention. Ces facteurs se répartissent en deux groupes : exogènes (iatrogènes) et endogènes tenant à l'hôte lui-même.

### Facteurs endogènes

- **Physiologiques :**
  - Age : prévalence élevée du muguet buccal chez le nouveau-né et particulièrement le prématuré, à cause de l'immaturité du système immunitaire associée au développement encore incomplet de la microflore orale ;
  - Vieillesse, principalement chez le sujet âgé porteur de prothèse dentaire ou présentant un dysfonctionnement de la motricité œsophagienne ;
  - Grossesse : le déséquilibre hormonal observé au cours de la grossesse entraîne une modification de l'épithélium vaginal et une baisse du pH vaginal, permettant l'implantation des levures du genre *Candida* ;
  - Période prémenstruelle (rôle des hormones).
- **Pathologiques**
  - Immunodépression acquise : au cours des leucémies, des lymphomes, du VIH ;
  - Désordres endocriniens : diabète qui, par le biais d'une concentration salivaire élevée en glucose, favorise la candidose oropharyngée. Par ailleurs, quand le diabète est fortement déséquilibré, il entraîne une diminution de la capacité d'élimination des levures du genre *Candida* par les polynucléaires neutrophiles ;
  - Hyperparathyroïdies, hypothyroïdismes ;
  - Malnutrition.

## Facteurs exogènes

### Facteurs médicamenteux

- Corticothérapie locale ou généralisée, immunosuppresseurs, radiothérapie ;
- Antibiothérapie : les antibiotiques en inhibant la flore entérique à gram négatif et la flore lactique, favoriseraient la colonisation intestinale par *C. albicans*. Ils favorisent également la colonisation vaginale par destruction de la flore normale protectrice à lactobacillus ;
- La contraception orale : pilules fortement dosées en œstrogène.

### Facteurs professionnels

- Contacts répétés avec l'eau (ménagères, plongeurs de restaurants, poissonniers) et avec le sucre (pâtisseries) ;
- Manipulation de produits caustiques ;
- Manucure intempestive ;
- Port de chaussures de sécurité, bottes.

### Facteurs locaux

- Effet occlusif des vêtements serrés ;
- Microtraumatisme ;
- Conditions d'hygiène précaire ;
- Modification du pH par des produits d'hygiène intime ;
- Tampons vaginaux internes pouvant entraîner une irritation locale ;
- Partenaire contaminé ;
- Humidité, macération (intertrigo des grands plis).

## E. Répartition géographique

Les levures du genre *Candida* sont cosmopolites, rencontrées dans le monde sous tous les climats aussi bien en zone tempérée qu'en zone tropicale. La plupart des données épidémiologiques récentes, concernant les candidémies et la répartition des espèces, varie selon les zones géographiques étudiées. Aux Etats-Unis, au Canada et en Europe, *C. albicans* demeure l'espèce majoritairement isolée avec 41 à 60% des isolats cliniques tandis que les espèces non *albicans* prédominent sur le continent latino-américain (Pfaller et al. 1999). De manière générale, on assiste à une diminution de la prévalence de *C. albicans* au profit des espèces non *albicans*.

**Candidoses génitales :** Au Bénin, avec une prévalence de 39,5% elle constitue la première cause d'infection génitale basse avant les bactérioses à Cotonou (Ogouyèmi-Hounto et al. 2014). Au Maroc, une prévalence de 26% a été trouvée (Benchellal et al. 2011) tandis qu'au Gabon, Nzenze-Afène a rapporté une prévalence de 46,4% (Nzenze-Afène et al. 2012).

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic

Il s'agit d'un sujet immunodéprimé ou non présentant :

- **Une candidose digestive** : plusieurs formes cliniques sont décrites
  - **Candidose buccale, qui se manifeste soit par**
    - ✓ un muguet caractérisé par un enduit blanchâtre au niveau de la langue, des gencives et de la face interne des joues ;
    - ✓ une candidose atrophique où la langue est rouge luisante et décapillée, souvent douloureuse ;
    - ✓ une candidose pseudo tumorale avec des lésions d'allure bourgeonnante, végétantes situées à la face interne des joues ;
    - ✓ la perlèche caractérisée par une fissuration bilatérale avec un fond croûteux au niveau des commissures labiales, gênant de ce fait l'ouverture de la bouche.
  - **Candidose œsophagienne** caractérisée par une dysphagie douloureuse, un pyrosis et une sensation de brûlure au passage des aliments.
  - **Candidose gastro intestinale** avec les selles abondantes généralement liquides et habituellement inodores avec flatulence et crampes abdominales.
  - **Candidose anale ou anite candidosique** caractérisée par un prurit anal souvent féroce avec une sensation de brûlure anale au passage des selles.
- **Une candidose génitale** évoquée chez une femme en période d'activité génitale devant un prurit vulvaire intense (signe le plus constant) associé à des pertes vaginales (leucorrhées) plus ou moins abondantes épaisses et grumeleuses à aspect de lait caillé sans odeur nauséabonde. Chez l'homme, l'atteinte génitale est beaucoup plus rare et se traduit par une balanite caractérisée par un érythème prurigineux du gland avec de discrètes érosions superficielles et des pustules. Les lésions sont blanchâtres dans les formes aiguës envahissant le sillon balano-préputial.
- **Une candidose cutanée** dont le siège de prédilection est le pli (intertrigo). Qu'il s'agisse des grands plis (axillaires, sous-mammaires, abdominaux, inguinaux et interfessier) ou petits plis (commissures labiales, espaces interdigitopalmaires localisation plus fréquente que les espaces interdigitoplantaires) l'intertrigo candidosique débute au fond du pli et s'étend de part et d'autre de ce dernier. Au niveau des grands plis particulièrement aux plis inguinaux, la lésion est caractéristique. Il s'agit de lésions constituées de papules prurigineuses vésiculo-squameuses siégeant sur peau plus ou moins érythémateuse. Dans certains cas le fond du pli est fissuré et recouvert d'une pellicule blanchâtre. L'intertrigo candidosique ne présente pas de limites nettes ni de bords surélevés comme l'intertrigo dermatophytique. En effet, au-delà de la périphérie de la lésion on peut observer des lésions papulo-vésiculo-

## Candidoses

squameuses isolées. Macération et hyperkératose sont souvent présentes au niveau des plis inter digito plantaires.

- **Une candidose unguéale ou onychomycose candidosique** : On note une atteinte préférentielle des mains chez les femmes présentant des facteurs de risque locaux. L'onychomycose débute par une atteinte des tissus péri-unguéaux (périonyxis) sous forme d'une tuméfaction érythémateuse parfois douloureuse, entourant la tablette unguéale suivie secondairement d'une atteinte de l'ongle par le bord proximal qui gagne ensuite le bord libre (Figure 2. 4).

D'autres aspects tels que l'onycholyse (décollement de la tablette unguéale de son lit : Figure 2. 5), la leuconychie (taches blanchâtres à bords nets confluent en nappe, sur la face dorsale de la tablette unguéale : Figure 2. 6) peuvent être observés dans la candidose unguéale.



Figure 2. 4 : Périonyxis et Onyxis à *Candida*



Figure 2. 5 : Leuchonychie à *Candida*



Figure 2. 6 : Onycholyse à *Candida*

Source : Photothèque laboratoire de mycologie, Université des sciences de la santé, Libreville Gabon.

**Une candidose systémique** sera évoquée chez un patient à risque, devant une fièvre irrégulière résistante aux antibiotiques accompagnée d'une altération de l'état général.

## B. Les modifications biologiques non spécifiques

Les candidoses ne provoquent pas de modifications biologiques non spécifiques.

## C. Diagnostic mycologique

La clé du diagnostic repose sur un examen mycologique bien conduit dont l'interprétation des résultats doit tenir compte des données de l'examen direct, de la culture (nombreuses colonies de *Candida* en culture), de la symptomatologie et/ou de l'état immunitaire du patient. La démarche du diagnostic mycologique comporte 4 étapes importantes :

- le prélèvement ;
- l'examen direct ;
- l'isolement : ensemencement et culture sur milieux appropriés ;
- l'identification des champignons isolés et éventuellement la réalisation d'un antifongigramme.

### Les prélèvements

Ils doivent être réalisés avant tout traitement spécifique. Le matériel utilisé aussi bien pour le prélèvement que pour le recueil de ce dernier doit être stérile. Le succès de l'examen mycologique et la qualité des résultats obtenus dépendent en grande partie des conditions dans lesquelles les prélèvements ont été effectués. Ils doivent être effectués à distance de toute thérapeutique antifongique et acheminés rapidement au laboratoire pour ensemencement immédiat afin d'éviter les risques de résultats faussement négatifs, consécutifs à une dessiccation (surtout lorsqu'il s'agit de prélèvements humides comme les écouvillons) souvent préjudiciable à la viabilité des levures. Il existe également un risque d'envahissement par la flore bactérienne saprophyte susceptible de gêner la mise en évidence de l'agent fongique. Si l'examen mycologique n'est pas fait dans l'immédiat, le prélèvement sera conservé 24 h à 48 h à + 4°C.

Le site du prélèvement est guidé par le siège de l'atteinte mycosique.

- **Prélèvements oro-pharyngés**: ils doivent être toujours effectués avant un repas. On utilise deux écouvillons, le prélèvement se fera par écouvillonnage plus ou moins appuyé au niveau des lésions. Un des écouvillons servira pour l'examen direct, l'autre pour la mise en culture.
- **Prélèvement péri-anal** : l'écouvillonnage est également réalisé pour les lésions péri anales.
- **Prélèvement de selles** : les selles sont prélevées en cas de candidose intestinale.
- **Prélèvement de biopsies œsophagiennes** (plus rarement gastriques) : candidose œsophagienne ou gastrique.
- **Prélèvement génital** : chez la femme, les prélèvements par écouvillonnage sont réalisés au niveau du vagin et des culs de sac vaginaux. Les écouvillons doivent être rapidement examinés et ensemencés non seulement pour éviter l'altération des éléments fongiques, mais aussi pour détecter d'éventuels formes végétatives de *T. vaginalis*. Chez l'homme, l'exsudat est prélevé à l'écouvillon sur le gland et dans le sillon balano préputial.
- **Prélèvement de peau et ongles** : gratter les lésions avec une curette ou une lame de bistouri ou un vaccinostyle. Pour les ongles, couper des fragments d'ongle au niveau des zones affectées et gratter l'ongle dans le cas des lésions de leuconychie au niveau des zones blanchâtres pour la culture, puis prélever de la poudre au niveau du lit de l'ongle pour l'examen direct. En cas de périonyxis, presser le bourrelet érythémateux, et prélever les sérosités à l'écouvillon.
- **Candidose systémique** : prélèvement de sang dans les conditions rigoureuses d'asepsie.

## Techniques

- **Examen direct** : c'est la première étape au laboratoire. On peut distinguer l'examen direct des prélèvements superficiels et celui des prélèvements profonds.

- **Examen direct des prélèvements superficiels**

Il s'effectue soit directement à l'état frais dans un liquide non coloré (sérum physiologique stérile), soit en utilisant un colorant (permettant de visualiser les éléments fongiques (blastospores, filaments ou pseudo-filaments) à l'aide d'une solution au lugol à 2%, du bleu de toluidine, du bleu de lactophénol ou du noir chlorazole. L'examen direct des ongles nécessite un éclaircissement préalable, dans la potasse (KOH à 30%) ou autre éclaircissant.

- **Examen direct des prélèvements profonds**

Les étalements, les appositions sur lames de fragments de biopsie ainsi que les spots de cyto centrifugation sont réalisés à partir des prélèvements de sites profonds (LBA, Liquide pleural, articulaire, urines, LCR, produit de raclage de cavité et de biopsie tissulaire). Les frottis sont fixés à la chaleur ou à l'alcool puis colorés par le May Grünwald-Giemsa ou traités par imprégnation argentique (technique de Gomori Grocott ou de Musto).

• **La culture**

- **Milieux standards**

Le milieu gélosé de Sabouraud additionné de chloramphénicol et/ou de gentamycine est le plus utilisé. On y associe parfois la cycloheximide (actidione®) qui empêche la croissance de nombreuses moisissures susceptibles de contaminer les cultures. Mais ce produit peut inhiber ou freiner aussi la pousse de certaines espèces de levures du genre *Candida* telles que *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. famata*. La culture consiste à ensemercer les différents prélèvements sur ce milieu dans des boîtes de Pétri qui offrent une surface d'ensemencement plus importante comparativement aux tubes.

- ✓ Pour les produits biologiques liquides, l'ensemencement se fait de façon stérile, par épuisement progressif du liquide sur la gélose. La calibration de l'inoculum permet de dénombrer les levures.
- ✓ Les produits biologiques plus épais tels que le liquide bronchique, gastrique ou synovial, les crachats doivent être préalablement fluidifiés à l'aide d'un mucolytique.
- ✓ Le sang est ensemercé le plus souvent directement dans des flacons d'hémoculture.
- ✓ Les sondes ou les cathéters sont directement placés dans un milieu de Sabouraud liquide et incubés à 37°C.

La température optimale de croissance dépend du site de prélèvement. Pour les prélèvements superficiels, les boîtes sont incubées à 27°C. Pour les prélèvements profonds, les cultures sont incubées à 37°C. Une durée d'incubation de 24 à 48 heures est généralement suffisante pour isoler la majorité des levures pathogènes appartenant au genre *Candida*.

- **Milieux chromogéniques**

Ces milieux confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration variable en fonction de l'espèce et sont particulièrement indiqués pour le diagnostic des levures du genre *Candida*. En effet, la détection sélective de *C. albicans* est possible à l'aide de milieux d'isolement contenant, outre des antibiotiques, un substrat chromogénique (ou fluorogénique pour les milieux fluorogéniques) d'une enzyme spécifique de

l'espèce que l'on souhaite isoler. L'hydrolyse de cette enzyme entraîne l'apparition d'une coloration (ou d'une fluorescence) au niveau de la colonie elle-même. Plusieurs milieux chromogéniques ont été développés ; ils permettent d'identifier directement *C. albicans* dont la couleur des colonies varie en fonction des milieux utilisés. CHROM ID Candida® (Biomérieux), CHROM-Agar® (Becton-Dickinson), Candi-Select® 4 (Bio Rad).

### - Milieux fluorogéniques

Le milieu fluoroplate Candida® (Merck) permet, en 24 à 48 heures d'incubation, la pousse de colonies de *C. albicans* lorsque les boîtes sont observées sous lumière ultraviolette à 366 nm.

### - Milieux pour hémocultures

Pour les hémocultures, il est recommandé d'utiliser un milieu spécifique favorisant la croissance fongique avec un système de lecture automatisée fondée sur la mesure du CO<sub>2</sub> libérée au cours de la croissance de la levure (automates Bactec®, Bact/ALERT®). La détection de la croissance fongique repose sur des mesures colorimétriques (Bact/ALERT®) ou fluorimétriques (Bactec®) automatiques. A défaut de ces milieux spécifiques, les hémocultures pour la bactériologie peuvent être utilisées pour les levures en particulier les flacons destinés aux bactéries aérobies (car les flacons mis en anaérobiose ne sont pas adaptés à la croissance des levures).

### • Identification

Il convient d'identifier les levures à partir de colonies bien individualisées. Par ailleurs, même si un diagnostic de présomption existe déjà, l'identification de la levure (genre et espèce) est recommandée. En pratique de laboratoire, l'identification fait appel à des caractères morphologiques, physiologiques, et parfois immunologiques grâce à des tests fondés sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux.

### **Identification de *C. albicans***

*C. albicans* étant la levure la plus isolée et la plus impliquée dans les processus pathologiques, il convient de chercher à l'identifier en priorité.

- **Tests de germination ou de filamentation** en sérum encore appelé test de blastèse. Il est basé sur le fait que *C. albicans*/*C. dubliniensis*/*C. africana*) sont capables de développer dans du sérum, à 37°C en 2 à 4 heures, des tubes germinatifs à partir d'une blastospore. Il est réalisé à partir des colonies isolées sur milieu Sabouraud chloramphénicol.
- **Test de chlamydo sporulation** : sur les milieux RAT (Riz Agar Tween) ou PCB (Pomme de terre, Carotte, Bile), *C. albicans* est capable de produire en 24 à 48 h à 25-28°C des chlamydo spores (grosses spores arrondies à paroi épaisse) à l'extrémité des pseudo-mycéliums.

- **Tests d'agglutination** au latex (Bichrolatex® albicans). Le principe repose sur une co-agglutination sur lame. Les particules de latex (colorées en rouge) en suspension dans un contre colorant vert sont sensibilisées par un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène pariétal de *C. albicans*.
- **Test d'Immunochromatographie sur Membrane (ICM)**. C'est le seul test qui permet de distinguer *C. albicans*, de *C. dubliniensis*, grâce à deux anticorps monoclonaux, l'un spécifique de la phase filamenteuse de *C. albicans*, le second du binôme *C. albicans* - *C. dubliniensis*.

#### **Identification des espèces non albicans**

- **Tests immunologiques**. Ces tests sont fondés sur le principe d'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal.
- **Tests enzymatiques**. Le test glabrata RTT® de réalisation simple, permet d'identifier rapidement *C. glabrata* par son aptitude à hydrolyser le tréhalose et non le maltose.
- **Etude des caractères physiologiques**

Elle repose sur l'étude de l'assimilation des carbohydrates (auxanogramme) et de la fermentation (zymogramme) recherchée en routine grâce à des galeries miniaturisées et standardisées : *Api Candida*, *Api 20C AUX* ou *ID32 C*. Dans le cadre de l'auxanogramme, la levure est placée en anaérobiose en présence d'une source d'azote. La source de carbone est fournie par un hydrate de carbone, déjà distribuée sous forme lyophilisée au fond de chaque cupule. Le nombre de sucres testés varie selon la galerie commercialisée. Lorsque la levure assimile le sucre, celle-ci se multiplie, ce qui se traduit par un trouble dans la cupule. Dans le cas du zymogramme, les cupules sont placées en anaérobiose et l'assimilation par la voie fermentative entraîne un virage de l'indicateur de pH en raison de la production de métabolites acides.

La discrimination entre *C. albicans* et *C. dubliniensis* sur les galeries d'identification n'est pas déterminante. De même, des caractères physiologiques obtenus avec certaines galeries peuvent être identiques pour 2 espèces voisines. La biologie moléculaire pourrait aider dans ces cas à identifier l'espèce en cause. L'identification des levures nécessite de prendre en compte aussi les caractères macroscopiques et microscopiques des levures.

- **Détermination de la sensibilité aux antifongiques**

- **Indications**

La réalisation d'un antifongigramme à partir d'un isolat issu d'un produit pathologique est proposée dans les situations suivantes :

- ✓ lorsque la levure est isolée d'une hémoculture ou d'un site profond ;
- ✓ lorsque la levure est isolée d'un site superficiel, notamment cavitaire, en cas de récurrence ou d'échec thérapeutique ;

- ✓ lorsqu'il s'agit de patients fragilisés (sévèrement atteints), notamment immunodéprimés ou soumis à une forte pression de sélection par les antifongiques utilisés en prophylaxie. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées.

- **Méthode par diffusion**

Cette méthode est comparable à l'antibiogramme bactérien. Des disques imprégnés d'une concentration connue d'antifongique sont déposés à la surface d'une gélose, préalablement ensemencée (avec l'isolat de la levure à étudier) par inondation ou écouvillonnage. A partir des disques, l'antifongique va diffuser dans la gélose et créer une zone d'inhibition de croissance de la levure autour du ou des antifongique(s) testé(s). En fonction de la valeur du diamètre de la zone d'inhibition de croissance autour de chaque disque, les souches de levures à étudier sont classées en sensibles, intermédiaires ou résistantes à l'antifongique testé. Le milieu de Casitone est indiqué pour les azolés et les polyènes.

- **Méthodes par dilution**

**Dilution en milieu solide.** Pour un antifongique donné, une gamme de dilution est établie, puis incorporée dans un milieu gélosé avant coulage en boîte de Pétri. L'ensemencement des souches à tester se fait à l'aide de l'appareil de Steer, qui est un multiensemencement permettant de repiquer, en une fois 36 souches sur le même milieu.

### **Dilution en milieu liquide ou semi-solide.**

- En milieu liquide : Le *National Committee of Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) a proposé en 1992 une macrométhode en tube avec détermination visuelle des CMI. Pour pallier la lourdeur de la mise en œuvre de cette technique, le NCCLS a proposé une méthode avec lecture spectrophotométrique des CMI. Elle est bien corrélée avec la macrométhode.
- En milieu semi-solide : il existe plusieurs méthodes en milieu semi-solide commercialisées sous forme de galerie (fungitest<sup>R</sup>, ATB<sup>R</sup> fungus2) qui permettent de tester la sensibilité des levures du genre *Candida* dans des conditions très proches des techniques de microdilution en milieu liquide. La galerie Fungitest<sup>R</sup> permet de tester la sensibilité à 6 antifongiques : 5-FC (5 Fluoro-Cytosine), amphotéricine B (AmB), fluconazole, itraconazole, kétoconazole et miconazole. Ces antifongiques sont testés à deux concentrations différentes, ce qui permet de fournir une CMI. La galerie ATB<sup>R</sup> fungus 2, pour sa part, teste 4 molécules : 5 FC, AmB, fluconazole et itraconazole, avec une gamme de concentration croissante de 6 à 10 valeurs. Elle permet aussi le calcul des CMI.

**Méthode par dilution-diffusion.** Il s'agit de la méthode E-test, qui repose sur l'utilisation de bandelettes imprégnées d'un gradient exponentiel prédéfini d'antifongique. Elle consiste à déposer sur la surface d'une gélose ensemencée avec

l'isolat de la levure à tester, une bandelette pour chacun des antifongiques (Figure 2. 7). Les CMI sont directement lues sur l'échelle de la bandelette à leur intersection avec l'ellipse de la zone d'inhibition (Figure 2. 8). Cette méthode, plus simple d'utilisation que les méthodes de dilution en milieu liquide, est bien corrélée avec celle du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Etats-Unis).



Figure 2. 7 : Dtermination de la CMI par diffusion en milieu gélosé : bandelette de E test déposée à la surface de la gélose ensemencée par une souche de *Candida*



Figure 2. 8 : Lecture de la CMI. Ici, la souche est sensible aux 2 antifongiques : Amphotéricine B (AP) et Fluconazole (FL)  
Source : <http://www.eanofel.fr/fr/mycologie-medicale>

## Résultats

**Examen direct :** Lors de la suspicion d'une candidose, l'examen microscopique direct a pour but de mettre en évidence dans les prélèvements, la présence parasitaire du micromycète sous forme de blastospores associés ou non à des pseudofilaments encore appelés pseudohyphes. Lorsqu'il s'agit de prélèvements de muqueuses (digestive et génitale essentiellement), la seule présence de quelques blastospores ne peut orienter vers une infection, car les levures sont commensales de ces muqueuses.

## Candidoses

Ainsi chez un sujet immunocompétent, l'abondance des levures à l'examen direct et principalement la présence de pseudofilaments sont des éléments qui permettent d'évoquer le caractère pathogène des levures. Par contre, la mise en évidence de levures sur des lésions d'onychomycose ou dans les prélèvements profonds normalement stériles, plaide en faveur du caractère pathogène de ces dernières.

**Culture** : elle permet d'apprécier l'aspect macroscopique des colonies.

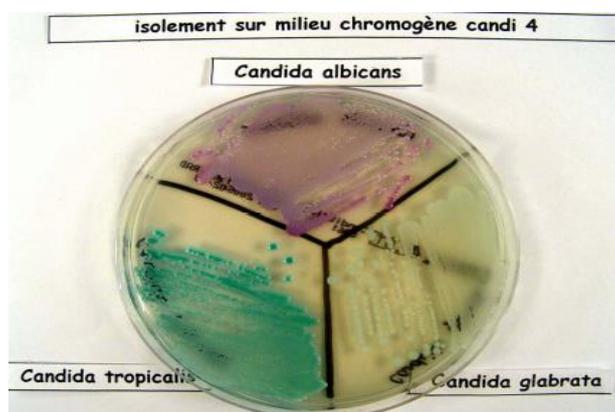
- **Sur Sabouraud chloramphénicol** : *Candida* donne des colonies blanchâtres bombées lisses crémeuses (Figure 2. 9).



Source : <http://www.eanofel.fr/fr/mycologie-medicale>

Figure 2. 9 : ***Candida Sp.*** Aspect macroscopique des colonies de levure en culture

- **Sur milieu chromogénique** : *C. albicans* se colore en bleu sur Candida ID®2, en vert sur CHROM-agar® ou encore en Rose violet sur Candi-select® et Candi 4® (Figure 2. 10).



Source : <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt>

Figure 2. 10 : Aspect des colonies de ***Candida albicans*** sur milieux chromogène

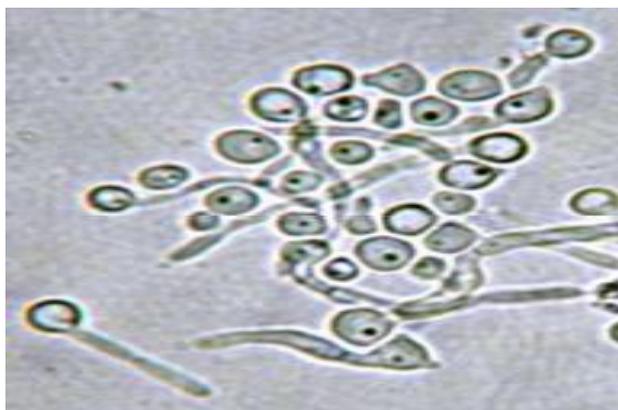
## Candidoses

*C. dubliniensis* et *C. africana* développent également une coloration verte sur CHROM-agar® de même que sur les milieux Candi-select® et CHROM ID Candida®. Ces espèces très proches de *C. albicans* présentent les mêmes caractéristiques que cette dernière. Les milieux chromogéniques ne peuvent donc pas différencier ces trois espèces. Sur ces milieux, l'aspect et la couleur des colonies d'espèces non *albicans* telles que *C. krusei*, *C. tropicalis* et *C. glabrata* permettent également l'identification présomptive de ces trois espèces.

- **Sur milieux fluorogéniques** : la pousse des colonies de *C. albicans* présente une fluorescence bleutée.

### Identification

- **le test de germination ou de filamentation** en sérum permet d'observer les tubes germinatifs qui sont des fins tubes émis par la levure, sans constriction à la base et caractéristiques de l'espèce *C. albicans* (Figure 2. 11).



Source : <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt>

Figure 2. 11 : **Test de blastèse. Blastospores avec tubes germinatifs**

- **Test de chlamydosporulation** : sur les milieux RAT et PCB, on note la formation de chlamydospores qui sont de grosses spores terminales (ou intercalaires) à paroi épaisse biréfringente, à l'extrémité du pseudomycélium ; elles sont caractéristiques de l'espèce *C. albicans* (Figure 2. 12). *C. dubliniensis* produit en nombre plus important des Chlamydospores, disposés par paire ou par triple.



Source : <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt>

Figure 2. 12 : Chlamydospores de *C.albicans* au microscope optique X40

- **Des tests d'agglutination** au latex (Bichrolatex albicans®). Dans le cas de colonie de *C. albicans*, on observe des agglutinats rouges sur fond vert. Ce test réagit aussi avec *C. dubliniensis*.

### Interprétation

Le caractère pathogène de la levure doit être discuté dans un contexte clinique et épidémiologique, en particulier lorsqu'elle est isolée de sites superficiels normalement colonisés (peau, bouche, trachée, selle, vagin) ou qu'elle provient de prélèvement pouvant être contaminés (lavages bronchiolo-alvéolaires, urines...)

L'interprétation doit, en effet, tenir compte de nombreux facteurs tels que l'espèce isolée, l'abondance des levures en culture pure, l'isolement à plusieurs reprises de la même espèce (souche), ainsi que des données de l'examen direct qui est très contributif lorsqu'il est positif.

Le terrain : un sujet immunodéprimé (VIH en particulier), une maladie sous-jacente (diabète en particulier), sont aussi à prendre en compte. Quelques exemples :

- Dans les sites cutanés ou les sites cavitaires, la présence de levures peut correspondre à une simple colonisation. L'interprétation ne se fera qu'après identification de l'espèce et la confrontation avec les données cliniques. Dans les situations où cela est possible, la numération des levures est très contributive au diagnostic. Par exemple, la présence de plus de 10 colonies par cm<sup>2</sup> de surface oro-pharyngée écouvillonnée, ou par ml de solution de rinçage buccal, ou encore par gramme de selles, est en faveur du caractère pathogène de la levure isolée.
- L'isolement de levure du genre *Candida* dans les selles témoigne le plus souvent d'une simple colonisation. Celle-ci doit cependant être prise en compte dans la surveillance des patients à risque, en réanimation, et en onco-hématologie.

## Candidoses

- La présence de levures du genre *Candida* dans une urine peut être fortuite, et sa responsabilité ne sera démontrée que devant une culture pure, abondante et en l'absence de sonde. Toutefois, il convient de noter que la présence de levures dans les urines doit être interprétée avec prudence. Une souillure issue des voies urinaires basses (urètres) n'est pas rare. Dans ce cas, on s'attachera à dénombrer le nombre de colonies. Ainsi, une candidurie supérieure à  $10^4$ UFC, (Unité Formant Colonies) par ml, chez un patient non sondé, est en faveur d'une infection urinaire.
- La présence des levures dans un prélèvement des voies aériennes (expectoration, aspiration bronchique, lavage broncho alvéolaire) est parfois d'interprétation difficile en raison d'une colonisation fréquente de la voie aérienne supérieure oro-pharyngée. Seule la biopsie (rarement pratiquée) est contributive au diagnostic d'une levurose pulmonaire.
- Pour les prélèvements profonds (normalement stériles) comme pour les hémocultures, l'identification d'un seul isolat suffit à porter le diagnostic et à instaurer un traitement antifongique adapté à l'espèce et, éventuellement, à l'antifongogramme. Leur sensibilité demeure décevante (en général inférieur à 50%, selon les souches), malgré l'amélioration des milieux spécifiques. Il est donc important de répéter les prélèvements chez tout patient à risque et, de préférence au moment des pics fébriles. Dans l'attente des résultats de l'identification de la levure isolée d'une hémoculture ou d'un prélèvement profond (normalement stériles), il convient de communiquer rapidement au clinicien les données de l'examen direct pour une prise en charge thérapeutique adaptée du patient.

Pour résumer, deux situations sont à considérer en pratique de laboratoire :

- **Cas des levures isolées d'un produit biologique normalement stérile (liquide, tissu) :** l'isolement des levures à partir de tels prélèvements présente une haute valeur diagnostique, si les mêmes espèces sont isolées en grand nombre, sans autres germes associés.
- **Cas des levures isolées d'un conduit naturel ou de la peau et des phanères habituellement non stériles :** il convient en raison du caractère commensal de certaines levures et d'une souillure possible du prélèvement, de tenir compte :
  - des résultats de l'examen direct : la présence de pseudofilaments à l'examen direct est associée au caractère pathogène des levures;
  - de l'abondance des levures en culture.

### III. Diagnostic Immunologique

Il est surtout utile dans les localisations profondes des candidoses. L'impossibilité d'avoir recours, pour l'isolement et l'identification des levures, à des procédures invasives, a conduit au développement des méthodes immunologiques pouvant mettre en évidence les anticorps et/ou les antigènes marqueurs d'une infection fongique invasive.

#### Recherche des anticorps

En pratique, la sérologie des levures est limitée au diagnostic des candidoses. Plusieurs tests commercialisés sont à disposition :

- L'IFI (immunofluorescence indirecte) utilisant des blastospores de *C. albicans*, déposés sur des lames prêtes à l'emploi ;
- L'HAI (hémagglutination indirecte), détectant préférentiellement des anticorps de type IgM ;
- L'immuno-électrophorèse et électrosynérèse, détectent les anticorps précipitants, principalement pendant la phase parasitaire de la levure ;
- L'ELISA (Enzyme-linked ImmunoSorbent Assay) met en évidence des anticorps dirigés contre les mannanes.

En raison du caractère commensal de *C. albicans* au niveau du tube digestif, il est recommandé d'associer 2 ou 3 techniques. Un patient peut présenter un taux résiduel d'anticorps anti-Candida. Un taux élevé, notamment en ELISA, plaide en faveur du caractère pathogène de la levure. Chez l'immunodéprimé, en raison de la colonisation accrue de *Candida* chez ces patients et de la faible production d'anticorps, l'utilisation répétée (bi-hebdomadaire) est nécessaire afin de suivre l'évolution cinétique des anticorps. Son ascension plaide en faveur d'une infection récente. Utilisant aussi des techniques ELISA, la détection combinée des anticorps anti-mannane et de l'antigène mannane, couplée à la répétition des examens, révèle tout son intérêt pour le dépistage précoce des candidoses profondes.

#### Recherche des antigènes circulants

La séro-immunologie des levures reste limitée en pratique aux seules candidoses profondes chez les patients immunocompétents. Mais malgré des avancées techniques récentes, cette sérologie peut souvent être mise en défaut chez l'immunodéprimé du fait de l'évolution rapide de l'infection, du faible taux d'anticorps produits et, parfois de leur saturation par les antigènes fongiques circulants. Dans ces situations, la détection des antigènes circulants ou de métabolites fongiques dans le sang, mais aussi dans les urines, le liquide céphalorachidien, le lavage broncho-alvéolaire, peuvent pallier à ces inconvénients.

Actuellement, on distingue 3 tests commercialisés pour la détection des antigènes mannanes de *Candida* :

- Test Pastorex® Candida. Il consiste en l'agglutination des particules de latex sensibilisés par un anticorps monoclonal anti-Candida de type IgM et présente une excellente spécificité. Mais sa sensibilité est mauvaise, ne dépassant pas 30% ;
- Test Platelia Candida Ag®. Il détecte les mannanes circulants par une technique ELISA sandwich en microplaque. Même si sa spécificité est excellente, sa sensibilité n'excède pas 50%. De plus, comme pour le test précédent d'agglutination, il reconnaît de façon inconstante les mannanes pariétaux des blastospores de *Candida* non *albicans* (*C. krusei*, *C. kefyr* et *C. parapsilosis*). Son utilisation est recommandée avec la recherche combinée des anticorps anti-mannanes utilisant la même méthode (ELISA). Ces tests Platelia permettent de réaliser un diagnostic de candidoses systémiques en 4 jours en moyenne, avant la positivité des hémocultures ;
- Test Serion ELISA antigen Candida®. Ce test est voisin du précédent, basé sur la détection des antigènes mannanes par une technique ELISA sur microplaque.

## IV. Principes thérapeutiques

### A. But

- Détruire l'agent pathogène
- Guérir le malade
- Éviter les complications

### B. Moyens : ce sont des moyens essentiellement médicamenteux

- Nystatine : mycostatine® présenté en suspension buvable de 100.000UI/ml et en comprimés enrobés à 500.000UI.
- Amphotéricine B : fungizone® présenté en suspension buvable de 100mg/ml, en gélule de 250 mg, en poudre injectable de 50mg et en lotion pour application locale.
- Amphotericine B liposomale : Ambisome® : elle ne représente pas une efficacité supérieure, mais permet une meilleure tolérance lors des perfusions et une moindre toxicité rénale. Par ailleurs, ces formulations peuvent être administrées

plus rapidement et à de plus fortes posologies (3 à 5 mg/kg/j) alors que pour l'amphotericine B conventionnelle, la dose maximale journalière est de 1mg/kg/j.

- Les dérivés azolés

- Fluconazole : Triflucan® gélule de 50, 100 et 200mg, suspension buvable, solution pour perfusion à 2mg/ml. Il possède une excellente biodisponibilité aussi bien par voie orale indépendante de l'acidité gastrique, que générale. Il est contre indiqué chez la femme enceinte et est actif sur toutes les levures du genre *Candida* à l'exception de *C. krusei* et *C. glabrata* pour lesquelles son activité est dose dépendante.
- Kétoconazole : Il est présenté sous une forme locale (crème, gel, pommade) et orale Nizoral® (comprimés à 200mg et suspension buvable à 20mg/ml). L'inconvénient majeur de cette molécule est sa toxicité hépatique. Par ailleurs, sa biodisponibilité dépend de l'acidité gastrique et est donc perturbée par les antiacides, les antiH1et l'atropine.
- Itraconazole : sporanox®. C'est un triazolé dont l'absorption varie d'un individu à un autre, ce qui est son inconvénient majeur. Sa biodisponibilité per os est variable et son absorption est maximale lorsque le produit est ingéré après le repas. Il est contre-indiqué chez la femme enceinte. Comme les autres azolés, il présente un risque hépatique et de nombreuses interactions médicamenteuses. L'itraconazole est présenté sous forme de gélule à 100mg ou de suspension buvable.
- Voriconazole : Vfend®. Il est efficace également sur *C. glabrata* et *C. krusei*. Il possède les mêmes contre-indications que le fluconazole et l'itraconazole. Une surveillance des fonctions hépatiques et rénales s'impose. Le voriconazole se présente sous forme de comprimés à 50 et 200mg, suspension buvable de 40mg/ml et sous forme injectable (ampoules de 30ml=200mg à diluer avant perfusion).
- Posaconazole : Noxafil®. Il est présenté sous forme de suspension buvable à 40mg/ml (avec cuillère-doseuse graduée).
- Econazole : Gyno-Pevaryl® 150mg, boîte de 3 ovules, Gyno-Pevaryl®LP, 150mg, 1 ovule, Crème pour application locale.
- Miconazole : Daktarin® gel buccal, Gyno Daktarin® comprimé gynécologique dosé à 400mg, crème pour application locale.

- Les Echinocandines

Cette nouvelle classe d'antifongiques fait partie des polypeptides

- Capsosungine : Cancidas®. Elle a une action fongistatique et fongicide. Des réactions allergiques sont décrites ainsi que les phlébites au point d'injection.

- Solutions ou savons bicarbonatés, antiseptiques aqueux (dérivés iodés, chlorhexidine)

## C. Indications

Il convient, dans tous les cas, de rechercher les facteurs favorisant et de les maîtriser à défaut de pouvoir les éradiquer. Les résultats de l'antifongogramme permettent de mettre en place le traitement approprié.

### Candidose digestive

- Candidoses oropharyngées sans atteinte œsophagienne
  - En cas de lésions débutantes ou peu avancées, il convient de prescrire en première intention un traitement local comme la nystatine ou l'amphotéricine B par voie orale, ou un azolé comme le miconazole gel buccal. L'application doit être faite en dehors des repas 3 à 4 fois par jour et les produits doivent rester en contact de la muqueuse buccale au moins 2 à 3 mn. Une durée de 7 à 15 jours est préconisée.
  - En cas de rechute ou lésions avancées, prescrire du fluconazole 50 à 100mg par jour pendant 7 à 14 jours.
  - En cas d'association de perlèche, faire une application locale d'antifongique tel qu'amphotéricine B.
- Œsophagite candidosique : kétoconazole, itraconazole, fluconazole sont efficaces à bonne dose (100 à 200mg/j pendant 15 jours).  
Mycose gastrique : mycostatine (4 à 6 comprimés par jour en dehors des repas pendant 7 à 10 jours) ou amphotéricine B (4 à 6 gélules par jour en dehors des repas pendant 7 à 20 jours).
- Formes digestives basses : amphotéricine B sous forme gélule. Si candidose péri anale, associer un antifongique local.

### Candidose des muqueuses génitales

- **Candidose vulvo vaginale aiguë en dehors de la grossesse**
  - Le traitement est local avec Gyno Daktarin®LP à raison de 1 comprimé dans le vagin le soir au coucher associé à une application locale vulvaire de Daktarin® crème pendant 2 à 4 semaines, ou Gyno-Pevaryl® 150, un ovule/j pendant 3 jours, ou Gyno-Pevaryl® LP (un ovule LP en dose unique le soir, ou éventuellement répété le lendemain matin) associé à une application locale de la crème pendant 4 semaines pour le traitement vulvaire. Bien que la candidose vulvo vaginale ne soit pas une maladie sexuellement

transmissible, le traitement du partenaire est conseillé surtout s'il présente des signes cliniques associés (balanite).

- On peut associer, en cas de candidoses génitales récidivantes ou chroniques caractérisées par au moins 3 épisodes de candidose génitale identifiées cliniquement et mycologiquement en l'espace de 12 mois, un traitement par voie générale comme fluconazole 150mg en une prise ou 50mg /jour pendant 3 jours.
- **Candidose génitale au cours de la grossesse** : Seules les formes locales non absorbées sont autorisées. Le traitement doit éviter les traitements généraux.
- **Balanite** : un traitement local sous forme de crème est prescrit. Le traitement de la partenaire s'impose aussi.  
Dans tous les cas, pour le traitement du sujet contact les mêmes molécules sont prescrites.

### Candidoses des plis ou intertrigos candidosiques

Après toilette, le traitement consiste à appliquer sur les lésions cutanées, une crème, lait ou lotion d'un antifongique (azolé, cyclopiroxolamine ou amphotéricine B en solution). La durée du traitement sera d'environ 15 jours à 3 semaines. Il convient de lutter contre les facteurs favorisants comme l'humidité et la macération.

### Candidose unguéale ou onychomycose candidosique

- Lutter contre les facteurs locaux susceptibles d'entretenir les lésions (macération): séchage des doigts.
- Lutter également contre la surinfection : application de solution antiseptique comme la chlorhexidine.
- Après un bain antiseptique, les ongles des doigts atteints sont massés plusieurs fois par jour par un topique antifongique local (gel, lotion), imidazolé ou ciclopiroxolamine (Mycoster®). Sur le périonyxis, on peut utiliser de l'amphotéricine B en lotion ou un imidazolé en crème avec une application par jour, en alternance avec un antiseptique. En cas de sites multiples (plusieurs ongles atteints simultanément), un traitement par voie générale peut être entrepris. On utilisera le Nizoral® per os pendant 4 à 6 mois pour les ongles de la main, 9 à 12 mois pour les ongles des pieds, ou le sporanox® à 200mg matin et soir, une semaine par mois donc de manière séquentielle (pulsethérapie) pendant 3 à 6 mois voire plus en fonction de l'évolution des lésions. Le fluconazole (Triflucan®), excellent anti-candidosique, pourra être administré pendant 6 mois à raison d'une prise hebdomadaire de 300 à 400mg, le même jour de la semaine (pulsethérapie).

## Candidose systémique

- **Mesures générales**

Le consensus actuel, devant la gravité des candidoses et le risque de dissémination avec localisations secondaires, est de traiter préventivement et la stratégie est celle retenue par la conférence de consensus de Paris en 2004 (Reignier et al. 2004). Le choix du traitement dépend d'un certain nombre de facteurs liés au patient lui-même: existence ou non d'une neutropénie, présence d'une voie veineuse centrale, état stable ou non du sujet, espèce de *Candida* en cause et existence ou non d'une prophylaxie anti-*Candida* antérieure. Avant de traiter, il faut s'assurer aussi qu'il s'agit d'une véritable infection à *Candida* et non d'une colonisation. Mais devant la gravité des infections systémiques à *Candida* dont la mortalité peut atteindre 60% des cas dans certaines séries, la décision est de traiter précocement. Toute hémoculture positive à *Candida* suffit à décider de la mise en route immédiate du traitement.

- **Traitement des candidoses invasives chez le non neutropénique**

L'amphotéricine B déxosycolate (0,1 à 1mg/kg en IV par jour) ou le fluconazole est le traitement de choix en première intention et avant identification précise de l'espèce. L'état de la fonction rénale, si elle est dégradée (créatinémie supérieure à 1,5 fois la normale), fera préférer en première intention le fluconazole à l'amphotéricine B conventionnelle. Le voriconazole (dose de charge 6mg/kg toutes les 12 heures pendant les premières 24 heures puis 4mg/kg deux fois par jour) peut être également utilisé. Lors de l'identification de l'espèce, le traitement sera ajusté selon la sensibilité des levures aux antifongiques.

- **Traitement des candidoses invasives chez le neutropénique**

Avant l'identification de l'espèce, en première intention, un consensus international préconise, en fonction de l'état de la fonction rénale, soit l'amphotéricine B conventionnelle, soit la caspofungine ou encore l'amphotéricine liposomale.

Après l'identification de l'espèce, le choix sera fonction de la fonction rénale, en raison des risques néphrotoxiques (toxicité moindre des formulations lipidiques de l'amphotéricine B). La caspofungine est aussi efficace que l'amphotéricine B, mais mieux tolérée. Le choix sera fonction de la souche et le fluconazole peut être indiqué en cas d'isolement d'une souche sensible.

## V. Prévention

### A. But : réduire la colonisation et empêcher l'infection

### B. Les moyens

- Traitement antifongique
- Le traitement de certaines affections comme le diabète, le VIH
- La recherche et le traitement des facteurs de risque (foyer digestif par exemple)
- L'observance des mesures d'asepsie rigoureuse dans les centres hospitaliers (du matériel de ponction veineuse, des sondes, des cathéters, des mains par le lavage minutieux et le port de gants stériles)

### C. Indications

#### Candidose systémique

**D'une façon générale**, Les mesures d'hygiène dans les services de réanimation (unités de soins intensifs) doivent être rigoureuses. Le lavage des mains avant tout contact avec un patient est à rappeler afin d'éviter les transmissions croisées à l'intérieur d'un service. L'efficacité du lavage des mains à la chlorhexidine est démontrée. La pose et la manipulation des cathéters doivent être très rigoureuses.

- **Sujet neutropénique**

- Parmi les antifongiques actifs et bien tolérés, le fluconazole est recommandé par certaines équipes.
- Le posaconazole est également indiqué dans la des infections fongiques invasives.
- Le traitement empirique à base d'amphotéricine B avec sa formulation liposomale (compte tenu du risque aspergillaire) est habituellement utilisé chez les patients neutropéniques en hématologie.

- **Sujet non-neutropénique**

Chez les sujets non-neutropéniques, en particulier en réanimation, aucune prophylaxie systématique n'est recommandée.

#### Candidoses superficielles

- Chez les sujets infectés par le VIH, les candidoses digestives étant des maladies opportunistes, surveiller le taux de CD4 et mettre en place un traitement

## Candidoses

antirétroviral selon les recommandations de l'OMS concernant la prise en charge des PVVIH.

- Chez le sujet diabétique, équilibrer le diabète et mettre en place un traitement antidiabétique.
- Candidose vulvovaginale récidivante, rechercher et traiter un foyer digestif.

## Conclusion

- Les candidoses sont des infections opportunistes dues à des champignons levuriformes, du genre *Candida* dont l'espèce *albicans* est responsable de la plupart des manifestations pathologiques chez l'Homme.
- *Candida albicans* existe à l'état commensal sur les muqueuses digestives et génitales. Un certain nombre de conditions favorisent le passage de la levure du stade commensal à un stade pathogène.
- Les infections candidosiques les plus fréquentes sont muqueuses, et apparaissent le plus souvent sous l'effet de facteurs favorisants. Par ailleurs, *C. albicans* est toujours pathogène lorsqu'il est isolé d'une lésion cutanée.
- Le diagnostic de candidose repose sur l'examen clinique avec confirmation par l'examen mycologique.
- La prévention et le traitement des candidoses ne se réduisent pas à leur seul traitement par voie locale ou générale mais doivent faire rechercher et traiter les facteurs favorisants, particulièrement en cas de formes récidivantes.

## Bibliographie

- Anofel : parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, édition Masson, 3<sup>ème</sup> édition
- Christian Ripert : mycologie médicale, édition Lavoisier, mai 2013.
- Marc Gentilini : Médecine Tropicale, édition Lavoisier, 6<sup>ème</sup> édition, 2012.
- D Chabase, CI Guiguen, N. Contet- Audonneau : Mycologie Médicale : Edition Masson, 1<sup>ère</sup> édition, Paris 1999.
- Benmezdad A : Candida et candidoses: définition, épidémiologie et manifestations cliniques. <http://univ.encyeducation.com/uploads/1/3/1/0/13102001/parasito3an-candidoses2.ppt>.
- Coulibaly S.O., M'Bras F., Sourou F., Paré J.L., Guiguemdé T.R.
- La part des levures dans les étiologies des leucorrhées en consultation de Gynécologie-Obstétrique à l'hôpital de Ouagadougou, Burkina Faso. Journal de Mycologie Médicale, 1994, 4:237-238.
- Sangaré I, Sirima C, Bamba S, Zida A, Cissé M, Bazié WW, Sanou S, Guiguemdé TR  
Prevalence of vulvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso  
Journal de mycologie médicale 28, 2018 (1), 186-192
- Sawadogo PM, Zida A, Sangaré I, Guiguemdé TK, Sanfo A, Idani M.  
Genetic mutations conferring resistance to candida albicans to antifungal drugs: a global perspective and regional implications  
J Infectiology, 2019, 2 (4), 6-12
- Sawadogo PM, A Zida A, Soulama I, Sermé SS, Guiguemdé KT, Junior R.  
Genotype Analysis of Clinical Candida albicans Isolates Using PCRs Targeting 25S rDNA and ALT Repeat Sequences of the RPS and Antifungal Susceptibility in Ouagadougou (Burkina Faso)  
Infection and Drug Resistance, 2019, 12, 3859
- Zida A, Bamba S, Yacouba A, Ouedraogo-Traore R, Guiguemdé RT  
Anti-Candida albicans natural products, sources of new antifungal drugs: A review  
Journal de mycologie médicale, 2017 27 (1), 1-19
- Zida A, Issiaka S, Bamba S, Sanou S S, Sangaré I, Sawadogo M, Guiguemdé T, Guiguemdé TR.  
25S rDNA genotype and antifungal susceptibility of clinical *Candida albicans* in Ouagadougou (Burkina Faso)  
Medical mycology, 2018, 56 (7), 907-910
- Zida A, Yacouba A, Bamba S, Sangare I, Sawadogo M, Guiguemde T, Guiguemdé TR.  
*In vitro* susceptibility of Candida albicans clinical isolates to eight antifungal agents in Ouagadougou (Burkina Faso)  
Journal de mycologie médicale, 2017, 27 (4), 469-475

### **3 CRYPTOCOCCOSE**

---

*Rédigé par Pr Adoubryn Koffi Daho (Côte d'Ivoire), Relu par Pr Bamba Sanata (Burkina Faso), Pr Diallo Mouctar (Mali), Pr Ndiaye Daouda (Sénégal) et Pr Kassi Fulgence (Côte d'Ivoire)*

## Introduction

### Définition

La cryptococcose est une mycose cosmopolite, à évolution subaiguë ou chronique, due à un champignon levuriforme encapsulé, *Cryptococcus neoformans*, au comportement opportuniste très marqué. En effet, elle est favorisée par l'immunodépression à médiation cellulaire consécutive à une infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), à un lymphome, à une maladie systémique, à une corticothérapie au long cours ou à des thérapeutiques immunosuppressives, à la sarcoïdose, au diabète insulino-dépendant, à l'insuffisance rénale chronique, à la cirrhose hépatique, et à la tuberculose. La manifestation la plus fréquente et la plus grave est l'atteinte du système nerveux central réalisant une méningo-encéphalite.

La mise en évidence de la levure dans un prélèvement biologique implique la recherche d'autres localisations et la mise en route rapide du traitement.

### Intérêts

L'étude de la cryptococcose revêt un intérêt quadruple.

Au plan épidémiologique, on estime à 80%, la prévalence de l'exposition à *C. neoformans* avec des sujets porteurs des anticorps anti-*C. neoformans* en l'absence de cryptococcose. Cependant, la maladie est relativement rare et survient, le plus souvent sur un terrain de déficit profond de l'immunité cellulaire.

Jusque dans les années 1980, l'incidence de la cryptococcose était faible dans les pays développés (200 à 300 cas aux États-Unis et 25 cas par an en France), mais l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a totalement modifié l'épidémiologie de cette infection, puisqu'elle est actuellement le principal facteur favorisant la cryptococcose.

Jusqu'à l'arrivée des traitements antirétroviraux hautement actifs en 1996, la cryptococcose survenait dans les pays industrialisés chez 1 à 10% des patients infectés par le VIH.

Dans les pays en voie de développement, Kadjo et al enregistraient une prévalence globale de la cryptococcose neuroméningée (CNM) à 0,6% en Côte d'Ivoire de 2006 à 2009 en milieu hospitalier.

Au CHU de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso, Bamba et al. estimaient cette prévalence à 1,8% (61/5129) de 2002 à 2010.

Actuellement, l'avènement des antirétroviraux a contribué à la baisse de la prévalence de la cryptococcose neuroméningée. Bamba et al. au CHU de Bobo-Dioulasso notaient

une tendance à la baisse de cette prévalence de 3,1% en 2002 à 0,2% en 2010 corrélée à l'augmentation du nombre de patients sous antirétroviraux.

Chez les patients non infectés par le VIH, le nombre de cas répertoriés reste stable au cours du temps. L'incidence annuelle est estimée aux États-Unis à 0,8 cas pour 100 000, soit à un niveau comparable à celui de la méningite à méningocoques dans cette population.

**Au plan clinique**, la cryptococcose est une affection cosmopolite qui connaît une recrudescence avec l'avènement du VIH-sida dont elle est une affection classant le sida, amenant à rechercher une coïnfection par le VIH chez tout sujet atteint de cryptococcose.

La cryptococcose se présente le plus souvent sous la forme d'une méningo encéphalite disséminée dont la mortalité aiguë est de 100% en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée, et de l'ordre de 20% malgré les traitements antifongiques, y compris chez les patients sans facteur de risque sous-jacent.

La cryptococcose extrapulmonaire est une infection définissant le stade syndrome de l'immunodéficience humaine (sida), souvent révélateur de l'infection par le VIH. Elle survient à un stade avancé de l'immunodépression (médiane des lymphocytes CD4+ < 50/mm<sup>3</sup>).

Par ailleurs, dans certains pays d'Afrique subsaharienne ou en Asie du Sud-Est, la cryptococcose complique encore l'évolution de la maladie chez près d'un tiers des patients infectés par le VIH. C'est actuellement la première cause de méningite aiguë de l'adulte dans de nombreux pays africains. Cependant, les raisons de ces différences d'incidence, indépendantes du traitement de l'infection par le VIH elle-même, ne sont pas connues mais on peut évoquer par exemple des différences d'exposition ou une susceptibilité génétique particulière.

En Thaïlande, la cryptococcose extrapulmonaire a été identifiée chez 36% des patients séropositifs suivis dans un centre hospitalier près de Bangkok, avec, comme facteurs de risque, le sexe masculin, un âge inférieur à 33 ans, la sévérité de l'immunodépression et un sous-type particulier du VIH (forme CRF01-AE ou sous-type E).

Le diagnostic du genre *Cryptococcus* est facile mais il faut différencier *Cryptococcus neoformans* avec le sérotype A (génotype VNI et VNII), qui est l'espèce la plus impliquée dans la maladie, des autres espèces de cryptocoques. La mise en évidence de la levure dans un prélèvement biologique implique la recherche d'autres localisations et la mise en route rapide du traitement.

Au plan thérapeutique, le traitement est une urgence, mais malgré les médicaments, des difficultés thérapeutiques existent occasionnant une létalité de 20 à 30% dans les pays développés et de l'ordre de 50 à 80% dans les pays sous-développés.

La prise en charge thérapeutique (choix des antifongiques, traitement de l'hypertension intracrânienne, ou chirurgie éventuelles) dépend de la gravité des localisations et du terrain sous-jacent.

Par ailleurs, la mise sous un traitement antirétroviral de toutes les personnes vivant avec le VIH permettra la réduction de l'incidence de cette maladie.

### **Historique**

**En 1833**, le genre *Cryptococcus* a été créé par Kützing avec *Cryptococcus mollis* une espèce aujourd'hui rejetée du fait d'une description d'origine insuffisante.

Anciennement dénommée blastomyose européenne, torulose ou maladie de « Busse-Buschke », la cryptococcose a été décrite pour la première fois en **1894**. Otto Busse et Abraham Buschke en effet, deux médecins allemands, isolent un microorganisme à partir d'une lésion tibiale chez une jeune femme de 31 ans. La même année, en Sardaigne, Francesco Sanfelice isole la levure qu'il découvre capsulée dans une culture de jus fermenté de pêche. Il nommera cette souche *Saccharomyces neoformans*.

**En 1895**, il démontre sa pathogénicité en inoculant la souche à des animaux de laboratoire.

**En 1896**, le français Ferdinand Curtis décrit un nouveau cas de cryptococcose. Il renommra cette souche isolée d'une lésion de la hanche *Saccharomyces subcutaneous tumefaciens*.

Après sa découverte, environ 50 synonymes ont été utilisés pour désigner le champignon. Vuillemin **en 1901** lui donne son nom définitif, *Cryptococcus neoformans* sans donner une nouvelle description du genre.

**En 1914**, l'atteinte neuroméningée a été rapportée en 1914 par Verse.

**En 1935**, les variétés *C. neoformans neoformans* et *C. neoformans gattii* ont été identifiées par Bernham.

Dans les années **1950**, Neil et Evans prouvent que la capsule de *C. neoformans* est sérologiquement réactive et décrivent 3 sérotypes (A, B et C).

**En 1951**, Emmons isole la levure du sol en Virginie.

**En 1968**, Wilson décrit le sérotype D.

**En 1975**, l'obtention de la forme sexuée (téléomorphe) par Kwong-Chung le fait classer parmi les Basidiomycètes (la reproduction des spores se fait par bourgeonnement externe), et il prend alors le nom de *Filobasidiella neoformans*. Mais du fait de l'importance médicale et historique de *Cryptococcus neoformans*, le genre est maintenu avec cette espèce comme néophyte.

# I. Épidémiologie

## A. Agent pathogène

### 1. Taxonomie

Le genre *Cryptococcus*, comme le genre *Candida*, est encore très hétérogène.

*Cryptococcus neoformans* appartient au règne des *Fungi*, au groupe des Eucaryotes, au sous-groupe des Mycophytes, au phylum des *Basidiomycota*, au sous-phylum des *Agaricomycota*, à la classe des Tremellomycètes, à l'ordre des Tremellales, à la famille des *Tremellaceae* et au genre *Filobasidiella/Cryptococcus*.

Les travaux de phylogénie sur la base d'analyse de séquences des acides nucléiques ont permis de retenir plus de 34 espèces de *Cryptococcus* puis plus de 80 espèces dont la grande majorité n'est pas pathogène. Outre *Cryptococcus neoformans* qui est la seule espèce pathogène, 4 autres espèces peuvent être isolées de prélèvements d'origine humaine : *Cryptococcus albidus*, *Cryptococcus laurentii*, *Cryptococcus terreus* et *Cryptococcus uniguttulatus*.

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études phylogénétiques ont rapporté des différences phénotypiques et génotypiques au niveau de *Cryptococcus*. Les résultats de ces études remettent fortement en cause le concept de deux espèces précédemment admis. Depuis 2015, deux complexes d'espèces sont admis : le complexe d'espèces *C. neoformans* et le complexe d'espèces *C. gattii* comprenant 7 espèces et 13 génotypes. La relation entre espèces et génotypes est présentée dans le tableau 3. I.

Tableau 3. 1 : Ancienne et nouvelle dénomination des espèces du complexe *C. neoformans* / *C. gattii* [Hagen *et al.*, 2015]

Ancienne dénomination	Génotypes PCR- RFLP / AFLP	Nouvelle dénomination
	VNI / AFLP1	
<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	VNII / AFLP1A / VNB	<i>C. neoformans</i>
	VNII / AFLP1B	
<i>C. neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	VNIV / AFLP2	<i>C. deneoformans</i>
Hybride inter variété de <i>C. neoformans</i>	VNIII / AFLP3	Hybride <i>C. neoformans</i> x <i>C. deneoformans</i>
	VGI / AFLP4	<i>C. gattii</i>
	VGIII / AFLP5	<i>C. bacillisporus</i>
<i>C. gattii</i>	VGII / AFLP6	<i>C. deuterogattii</i>
	VGIV / AFLP7	<i>C. tetragattii</i>
	VGIV / VGIIIc, AFLP10	<i>C. decagattii</i>
Hybride <i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i> x <i>C. gattii</i> AFLP4/VGI	AFLP8	Hybride <i>C. deneoformans</i> x <i>C. gattii</i>
Hybride <i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i> x <i>C. gattii</i> AFLP4/VGI	AFLP9	Hybride <i>C. neoformans</i> x <i>C. gattii</i>
Hybride <i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i> x <i>C. gattii</i> AFLP6/VGII	AFLP11	Hybride <i>C. neoformans</i> x <i>C. deuterogattii</i>

**AFLP : Amplification sélective de fragments de restriction génomique.**

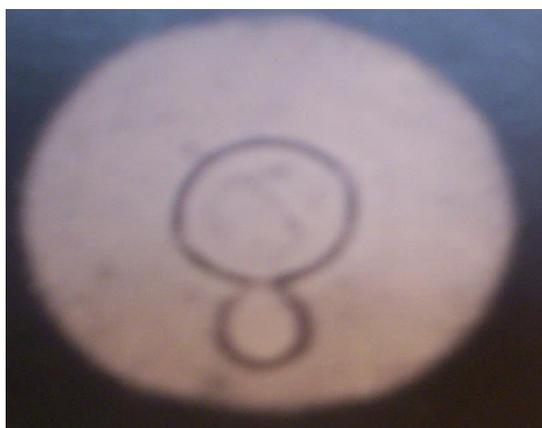
**RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction.**

En plus des 7 espèces et de l'hybride AD (VNIII), trois hybrides interspécifiques ont été décrits : *C. neoformans* var. *neoformans* x *C. gattii* (sérotypage BD, génotype AFLP8, *C. neoformans* var. *grubii* x *C. gattii* (sérotypage AB, génotype AFLP9 ; et *C. neoformans* var. *grubii* x *C. gattii* (sérotypage AB, génotype AFLP11).

## 2. Morphologie

Les cryptococques apparaissent comme des micro-organismes unicellulaires, réfringents. Ce sont des levures rondes **sphériques ou ovoïdes de 3 à 7µm** de diamètre en moyenne avec une paroi épaisse, mais qui peuvent atteindre 15 à 20 µm suivant les milieux avec un cytoplasme granuleux et des vacuoles lipidiques. Elles sont entourées d'une capsule mucilagineuse, caractéristique (**Bourée *et al.*, 1985**). Cette capsule est plus ou moins épaisse selon les souches, leur environnement *in vivo*, la nature du milieu de culture. Dans les conditions habituelles, on n'observe ni mycélium, ni

pseudomycélium. La levure se multiplie par bourgeonnement, généralement unique mais parfois multipolaire. Les bourgeons sont reliés à la levure-mère par un col étroit et peuvent former exceptionnellement des pseudofilaments.



*Bourée et al., 1985*

Figure 3. 1 : *Cryptococcus neoformans* (Présence d'un bourgeon) : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine. (x 1000). [Bourée et al., 1985]

La capsule mucilagineuse, de nature polyosidique, est constituée de deux macromolécules : le galactoxylomannane (GalXM) qui représente environ 12% des polyosides et le glucuroxylomannane (GXM) qui représente 88% du matériel osidique total. Cette capsule polyosidique est un facteur de protection contre le milieu environnant et la phagocytose et constitue surtout le facteur majeur de la virulence de la levure. Le glucuroxylomannane détermine la spécificité antigénique déterminant 5 sérotypes.

*Cryptococcus neoformans* existe sous 3 formes :

- *C. neoformans* var. *neoformans* correspondant au sérotype D ;
- *C. neoformans* var. *grubii* correspondant au sérotype A ;
- Hybride des sérotypes A et D ;
- *C. neoformans* var *gattii* correspond aux sérotypes B et C.

### 3. Biologie

*Cryptococcus neoformans* a été considéré pendant longtemps comme exclusivement exosaprophyte mais les études ont prouvé une existence endosaprophytique dans le jabot du pigeon. Son développement s'arrête à + 39°C, et il ne peut pas se multiplier dans le tractus du pigeon où la température se situe entre + 41°C et 43°C. Le pH du jabot, entre 6,3 et 6,8, est un pH favorable à la levure. De plus, la température du jabot est plus basse que la température corporelle. Ainsi, les jabots offrent des conditions

plus favorables à la survie de *Cryptococcus neoformans* que le reste du tube digestif et constitueraient le principal biotope du champignon dont la dissémination se ferait à partir des fientes.

Sa température de développement est de 27°C à 37°C. Il peut résister dans le sable pendant 16 mois et dans la terre humide et ombragée pendant 2 ans. Il peut survivre pendant 10 ans dans des conditions favorables.

Du point de vue reproduction, la multiplication des cryptocoques se fait de façon asexuée par bourgeonnement multilatérale. A partir d'une levure (cellule mère), il y a bourgeonnement à l'un des pôles de la levure puis la levure va se scinder en deux et on aura des cellules filles. On aura alors des nouvelles levures.

Les formes parfaites *Filobasidiella neoformans* (sérotypes A – D) et *Filobasidiella bacillispora* (sérotypes B – C) résultent de la reproduction sexuée.

### **Caractères antigéniques**

La capsule polysaccharidique, composée de glucuronoxylomannane, de galactotomannane et de nanoprotéines, est le facteur majeur de virulence et permet le diagnostic rapide à l'examen direct à l'encre de Chine. Elle présente également 11 facteurs antigéniques parmi lesquels 8 permettent la différenciation des sérotypes [Ikeda et al. 1982].

Le tableau 3. 2 ci-après présente les formules antigéniques des différents sérotypes.

Tableau 3. 2 : **Formules antigéniques des sérotypes de *Cryptococcus neoformans*** [Ikeda et al. 1982].

Sérotypes	Facteurs antigéniques	Variété
A	1,2,3,7	<i>grubii</i>
B	1,2,4,5	<i>gattii</i>
C	1,4,6	<i>gattii</i>
D	1,2,3,8	<i>neoformans</i>
A-D	1,2,3,7,8	hybride <i>neoformans-grubii</i>

Le kit "Crypto Check latron", longtemps utilisé pour identifier les sérotypes des isolats cliniques de *C. neoformans* et dont la production a été interrompue en 2004, ne contenait que les facteurs sériques sélectionnés contre les 5 facteurs antigéniques nécessaires au sérotypage. Les sérums contre les facteurs 2, 3 et 4 n'étant pas indispensables à la détermination des sérotypes.

## 4. Pathogénie

La pathogénicité de ce champignon repose sur plusieurs facteurs correspondant pour les uns aux caractéristiques basiques nécessaires à la contamination de l'hôte, à la survie et à la multiplication de la levure ; pour d'autres, à des facteurs de virulence regroupant les différentes productions du cryptocoque. La capsule est la clé de la pathogénicité à travers le glucuronoxylomannane qui possède des effets délétères sur les mécanismes de défense de l'hôte. Les différents effets sont : l'invasion des tissus de l'hôte, le tropisme du champignon pour le cerveau, sa protection de la destruction des radicaux libres, l'induction d'un œdème cérébral et d'un granulome inflammatoire fonction de l'état immunitaire du sujet.

## B. Habitat

*C. neoformans* var. *neoformans* et *C. neoformans* var. *grubii* ont été retrouvés à l'état libre dans la nature en saprophyte. Ils abondent dans le sol enrichi en matières organiques, dans les fientes de pigeons, de moineaux, de canaris, de perroquets, de perdrix, de poulets, les débris de bois (*Eucalyptus*) et dans la poussière domestique des patients ayant une comorbidité cryptococcose-sida. La présence de la levure a été également démontrée dans l'eau de boisson et l'air environnant des pigeons. Les fruits (jus) et les produits laitiers peuvent aussi le véhiculer.

Cependant, *C. laurentii*, *C. albidus* et *C. uniguttulatus* sont des exosaprophytes dont on ne connaît pas l'habitat de façon précise.

Autrefois, on retrouvait le complexe d'espèce *C. gattii* uniquement dans les creux d'arbres d'*Eucalyptus*. Cependant, des auteurs de récentes études l'ont isolé à partir d'une cinquantaine d'autres arbres et même à partir du sol et une variété d'animaux comme les chats, les chiens et les chèvres dans des niches écologiques très diverses.

## C. Mode de contamination

La porte d'entrée de *Cryptococcus neoformans* dans l'organisme est essentiellement pulmonaire par inhalation de poussières infectieuses. Elle est inévitable mais la primo-infection pulmonaire est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Elle peut ensuite être disséminée par la voie sanguine ou lymphatique et être responsable d'une forme neuroméningée, et/ou septicémique.

La porte d'entrée cutanée par inoculation directe après un traumatisme cutané est rare. Chez les sujets immunocompétents, les lésions sont circonscrites à la zone du traumatisme. Chez l'immunodéprimé, l'atteinte cutanée survient dans 10% des cas et témoigne de la dissémination de l'infection.

Il existe une possibilité de contamination interhumaine d'homme à homme (en dehors de greffons infectés) ou d'animal à animal.

## D. Facteurs favorisants

Le cryptocoque étant ubiquitaire, l'inhalation du champignon est fréquente et probablement inévitable. Il existe une résistance naturelle importante à cette infection et la majorité des sujets fait une infection latente, comme en témoigne la présence d'anticorps spécifiques chez 90% des sujets normaux.

La maladie se greffe sur des terrains préférentiels. Le principal facteur prédisposant est **le sida**. La cryptococcose survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 150/mm<sup>3</sup> et révèle l'infection pour près du tiers des patients, ce qui implique de rechercher systématiquement une coïnfection par le VIH en cas de diagnostic de cryptococcose. La cryptococcose atteint également les patients porteurs d'une lymphopénie CD4 idiopathique et ceux porteurs d'un déficit de l'immunité à médiation cellulaire.

En l'absence de sida, l'un des facteurs suivants est habituellement retrouvé : le traitement immunosuppresseur, la corticothérapie au long cours, les hémopathies lymphoïdes, la transplantation d'organes et plus rarement, le diabète insulino-dépendant, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose et la tuberculose. Mais pour un quart des patients atteints de cryptococcose sans infection par le VIH associée, aucun facteur de risque n'est retrouvé.

## E. Répartition géographique

La présence de *Cryptococcus neoformans* dans le sol est ubiquitaire mais la distribution n'est pas uniforme, correspondant à de petits foyers en particulier dans l'entourage de cas cliniques. Le sérotypage des souches a permis de constater qu'il y a une distribution géographique et humaine des différents sérotypes. Le sérotypage représente un marqueur épidémiologique pour la distribution géographique :

- **Les sérotypes A et D** sont prévalents et sont isolés des cas humains, du sol, des fientes d'oiseaux, aux Etats-Unis d'Amérique, au Canada, en Amérique du Sud, en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Japon, en Asie du Sud Est, en Afrique et en Europe. Le sérotype A est le plus commun.
- *C. neoformans* var. *neoformans* a été isolé de cavités d'arbres en décomposition. Cette variété n'apparaît pas associée à un arbre particulier mais plutôt à une niche spécialisée résultant de la biodégradation naturelle du bois qui fournit un substrat favorable à sa croissance.
- **Les sérotypes B et C** ne sont isolés qu'à partir de cas humains, essentiellement en zones tropicale et subtropicale d'Afrique, d'Asie du Sud-Est (sérotype B) mais aussi en Californie du Sud (sérotype C). En revanche, ils ne sont jamais isolés à

partir du sol ou de pigeons. Leur niche écologique est constituée par les forêts d'*Eucalyptus camaldulensis* et d'*Eucalyptus tereticornis*. L'isolement de la variété *gattii* à partir de ces arbres a été réalisé en Australie. Les études conduites en Afrique sur ces mêmes arbres importés d'Australie depuis le 19<sup>ème</sup> siècle n'ont pas permis d'isoler cette variété. Ce résultat fait supposer que les nouvelles conditions écologiques s'exerçant sur les arbres importés se soient révélées défavorables à l'association avec les levures. L'on remarque néanmoins que la distribution globale des deux espèces d'arbres correspond à la distribution épidémiologique des cas de cryptococcose dus à la variété *C. gattii* : Hawaï, Californie, Mexique, Brésil, Afrique centrale, Afrique du Sud, Sud-Est Asiatique où ces *Eucalyptus* ont été exportés. L'une des hypothèses est que les agents auraient évolué pour occuper d'autres niches écologiques non encore découvertes qui serviraient de réservoirs naturels du pathogène. La composition du bois d'*Eucalyptus camaldulensis* présente une concentration au moins dix fois supérieure à celle des autres *eucalyptus* en lignine et polyphénols, produits dont la dégradation exige l'activité de phénoloxydase. Ainsi *C. neoformans* pourrait constituer un agent important de dégradation des substances ligneuses.

- **Le sérotype D** infecte plus volontiers les sujets caucasiens que les sujets originaires d'Afrique (5%) ou des Antilles.
- Le sérotype D est prévalent dans les cryptococcoses cutanées primitives.

Depuis son apparition, on a remarqué que la grande majorité des patients, atteints de SIDA et infectés par le cryptocoque, le sont par la variété *C. grubii*. Cette observation est valable dans les régions où la fréquence des infections dues aux sérotypes B et C reste identique chez les patients non séropositifs pour le VIH.

Le tableau suivant résume les principales différences entre les 3 variétés de *Cryptococcus neoformans*.

Tableau 3. 3 : Variétés de *Cryptococcus neoformans*

Ecology			
Environmental source	Soil contaminated with pigeon droppings	<i>Eucalyptus</i> tree and decaying wood forming hollows in living trees	NA
Geographical distribution	Worldwide (predominant in Northern Europe)	Tropical and subtropical areas (Southern California, Africa, Australia and Southeast Asia)	Worldwide
Sexual state	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>bacillispora</i>	<i>Filobasidiella neoformans</i> var. <i>neoformans</i>
Biochemical properties			
Canavanine susceptibility	Yes	No	Yes
Glycine assimilation	No	Yes	No
Thymine assimilation	Yes (orange color change)	Yes (blue-green color change)	No (no color change)
Serotypes (rabbit polyclonal antisera) <sup>1</sup>	D	B and C	A
Immunofluorescence binding pattern to the IgM monoclonal antibody 13F1 (Mab 13F1)	Punctate	NA	Annular
Usual immune status of the infected host	Immunocompromised	Immunocompetent	Immunocompromised

Le sérotype "AD" qui est un hybride est également retrouvé dans les mêmes régions que les sérotypes A et D.

NA: not available (Non disponible).

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation

Les manifestations de la cryptococcose sont multiples et fonction de l'organe atteint mais dominées par les signes neurologiques. La primo-infection pulmonaire est souvent asymptomatique et de découverte fortuite. Le diagnostic biologique peut être réalisé, chez le sujet vivant avec le VIH, devant :

- une symptomatologie pulmonaire fait de : dyspnée, toux avec expectoration minime, parfois hémoptoïque, douleurs thoraciques et fièvre ;
- devant un syndrome de détresse respiratoire ;
- des signes d'irritation méningée avec des céphalées frontales, temporales ou rétro-orbitaires, résistantes aux antalgiques, des nausées, une irritabilité, des vertiges, une obnubilation voire un coma, des troubles du comportement et du caractère sont également fréquents et une fièvre souvent présente mais rarement supérieure à 39°C ;
- un syndrome méningé franc avec raideur de la nuque,
- des troubles visuels ;
- des lésions cutanées sous forme de papules, de pustules ombiliquées, de masses sous-cutanées ou d'ulcérations à bords irréguliers prédominant à la face et au cuir chevelu ou disséminées sur tout le corps et qui peuvent ressembler à des lésions de *Molluscum contagiosum*.

Les manifestations cliniques étant non spécifiques et parfois minimales ou intermittentes, il faut donc savoir évoquer le diagnostic qui sera très facilement confirmé par les examens biologiques.

### B. Modifications biologiques non spécifiques

Au niveau biochimique, l'hyperprotéinorachie (Valeur normale: 0,2-0,4g/l) est liée à la rupture de la barrière hémato-méningée qui est présente lors de tout processus inflammatoire méningé. L'hypoglycorachie est liée soit à une consommation de glucose par les cellules inflammatoires et la levure, soit à une altération des systèmes de transport au travers de la barrière hémato-méningée. La biochimie du LCR traduit le fait que la CNM fait partie intégrante des méningites lymphocytaires à liquide clair.

## C. Diagnostic mycologique

### *Prélèvements*

Les cryptococoques sont recherchés dans **divers prélèvements pulmonaires** (lavage broncho-alvéolaire, expectorations, ponctions pleurales, biopsies), les **lésions cutanées** (pus d'abcès ou de drainage, biopsies), **ganglionnaires**, médullaires, osseuses et principalement dans le liquide de ponction lombaire (liquide céphalorachidien) **dans le sang total ou sérum et les biopsies d'organes.**

Le diagnostic mycologique comporte plusieurs étapes.

### *Examen direct*

L'examen est réalisé sur différents produits biologiques :

- **le culot de centrifugation** (liquide céphalo-rachidien, liquide de lavage broncho-alvéolaire, urines) ;
- **l'écouvillonnage de pus** d'une lésion cutanée ou osseuse ;
- **les biopsies d'organes...**

On utilise l'encre de Chine diluée au 1/3<sup>e</sup> ou au 1/5<sup>e</sup> pour mettre en évidence la capsule polysaccharidique. L'encre de Chine colore le fond de la préparation en noir ; la capsule apparaît alors comme une auréole blanche, très nette, régulière, de taille variable autour de la levure.



Figure 3. 2 : ***Cryptococcus neoformans* (sans bougeons) : mise en évidence de la capsule par l'encre de Chine.** (Photo CD-Rom ANOFEL2, Banque d'images numériques)

### *Cultures*

La mise en culture des échantillons est indispensable pour permettre l'identification de l'espèce. Elle consiste à faire un ensemencement sur milieu Sabouraud chloramphenicol (SC) à partir du culot de centrifugation, et la culture est incubée à 30°C et à 37°C. La pousse est obtenue en 3 à 5 jours avec des colonies blanches crèmeuses, muqueuses, prenant très rapidement un aspect brillant, coulant et se colorant en ocre plus ou moins foncé avec le temps.

## *Cryptococcose*



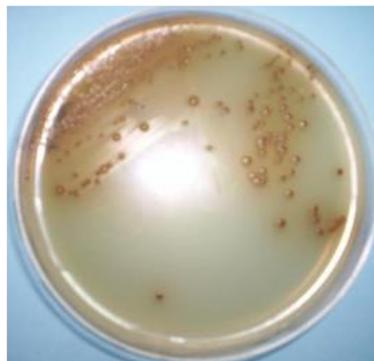
**Figure 3. 3** : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 48 heures sur milieu de Sabouraud en tube à 27°C [Photo Pr. KD. Adoubryn]

Le relief est plan et la surface crémeuse ou muqueuse et brillante. La surface devenait ocre et coulante avec le temps (Figure 3. 4).



**Figure 3. 4** : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 5 semaines sur milieu de Sabouraud en tube à 27°C [Photo Pr. KD. Adoubryn]

La couleur des colonies est brune à marron sur le milieu de Pal modifié (Figure 3. 5).



**Figure 3. 5** : Cultures de *Cryptococcus neoformans* âgée de 72 heures sur milieu de Pal modifié en boîte de Pétri à 27°C [Photo Pr. KD. Adoubryn]

## *Cryptococcose*

A l'examen microscopique, on observe **des levures globuleuses**, de taille très variable mesurant **de 2 à 12µm** de diamètre avec la présence de rares bourgeons, multilatéraux.

Pour *Cryptococcus gattii*, les levures sont plus ovoïdes et souvent plus petites.

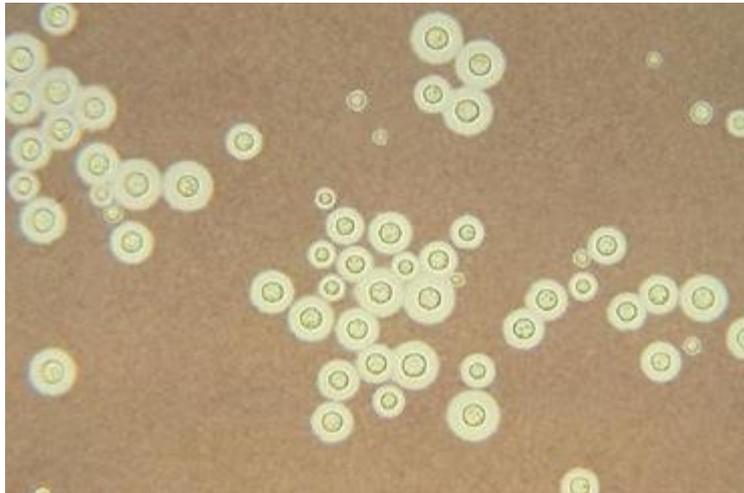


Figure 3. 6 : *Cryptococcus neoformans* using a light India ink staining preparation PHIL 3771 lores

La capsule était très petite et difficile à mettre en évidence. Il n'y avait ni mycélium, ni pseudomycélium (Figure 3. 7).

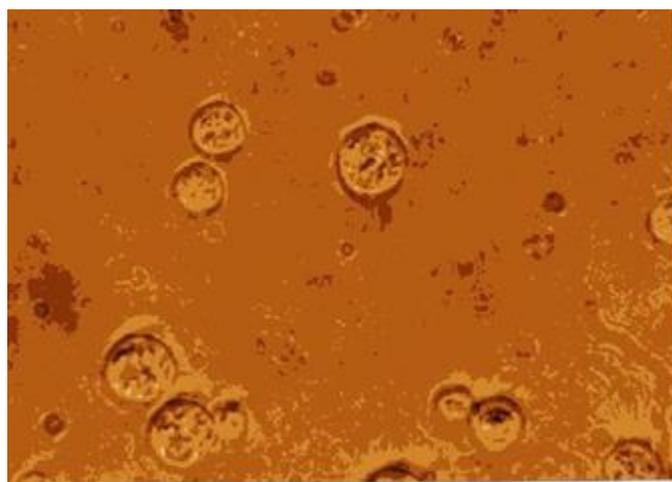


Figure 3. 7 : Aspect des levures de *Cryptococcus neoformans* au microscope optique après 72 heures d'incubation sur milieu de Sabouraud à 27°C [Photo Pr. KD. Adoubryn]

Le diagnostic de genre repose sur la non fermentation des sucres et sur la recherche de l'uréase. Pour ce dernier caractère, on utilise un milieu liquide tamponné contenant de l'urée et du rouge phénol (milieu urée-indol). Après une incubation pendant 3 heures à 37°C, le milieu vire au rose, témoin de la production d'une uréase par la levure. Cependant, toutes les souches ne produisent pas cette enzyme.

Le diagnostic d'espèce est basé sur l'assimilation des sucres, l'absence de réduction des nitrites, la réduction du tétrazolium, la sensibilité à l'actidione et la production de phénoloxydase.

La recherche de phénoloxydase se fait sur **le milieu de Staib ou sur le milieu de Pal**. Sur ces milieux, en 2 à 3 jours entre 27°C et 37°C, la levure se colore en brun foncé à noir. Mais, il existe des souches non productrices de phénoloxydase.

## **D. Diagnostic immunologique spécifique**

### ***Détection de l'antigène capsulaire***

En général, la détection de l'antigène cryptococcique se fait par agglutination de particules de latex sensibilisées avec des anticorps spécifiques. La recherche peut être faite dans **le sérum, le liquide céphalo-rachidien (LCR), le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), les urines** à l'aide de diverses trousse dont certaines détectent des anticorps monoclonaux, polyclonaux ou combinés. Une **technique ELISA** (PREMIER, Meridian) est également utilisée. Elle est plus sensible que l'examen direct. Ces méthodes ont, en général, d'excellentes spécificité et sensibilité. Il faut cependant savoir que certains tests ne permettent pas tous les contrôles et que certains n'utilisent pas d'enzyme protéolytique (pronase) qui pourtant améliore la spécificité et la sensibilité à près de 95%. L'ELISA a l'avantage de permettre le criblage d'un grand nombre d'échantillons, mais perd sa valeur dans la détermination des titres antigéniques élevés. Enfin, il faut suivre scrupuleusement les recommandations du fabricant et ne pas modifier les volumes, les températures et les temps d'incubation au risque d'altérer les qualités du test.

Il existe des causes connues de faux positifs. Certaines sont sans rapport avec une infection fongique : **le facteur rhumatoïde, la contamination de la pipette avec l'eau de condensation de l'agar, une perfusion de macromolécules de type hydroxyéthyl amidon**. D'autres sont dues à des **infections par des champignons ayant des antigènes de réactivité croisée** : *Trichosporon* et potentiellement d'autres espèces de *Cryptococcus*.

Les faux négatifs sont liés à l'absence d'utilisation du pronase ou aux rares phénomènes de prozone qui nécessitent une dilution de l'échantillon pour objectiver une positivité (le pronase est inefficace).

Ces dernières années, des tests immunochromatographiques ont été développés pour la détection de l'antigène cryptococcique dans le sérum, le plasma ou le LCR. C'est le cas de la technique LFA ou **Lateral Flow Assay** (Figure 3. 8).

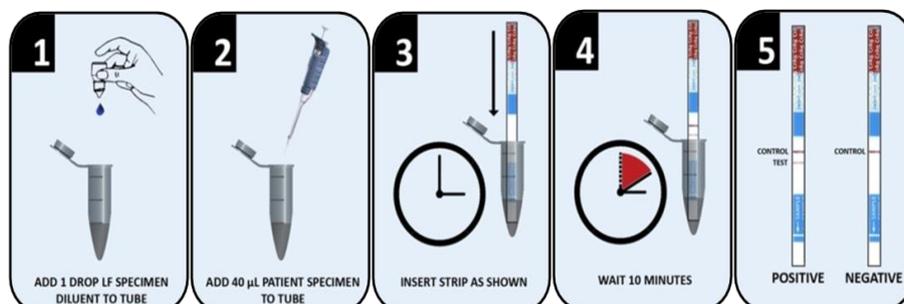


Figure 3. 8 : Mode opératoire du test Crypto Ag Lateral Flow Assay (Lindsley *et al.*, 2011)

### **Détection des anticorps spécifiques**

La recherche d'anticorps anti-cryptococciques ne fait pas partie du diagnostic de la cryptococcose. Les anticorps sont présents à des taux très faibles, indécélables par les techniques classiques d'immunofluorescence ou d'immunoélectrophorèse. Leur présence serait de bon pronostic. Certaines réactions immuno-enzymatiques paraissent plus sensibles. Elles sont réservées à des laboratoires spécialisés.

### **Détermination du sérotype**

Le sérotypage des souches est réalisé dans un but épidémiologique.

La détermination du sérotype peut être effectuée par des techniques biochimiques, une technique d'immunofluorescence directe ou par des techniques d'agglutination. Le kit commercial Crypto Check (Iatron Laboratories®, Tokyo, Japon) utilisé dans le sérotypage des souches n'est plus disponible avec l'avènement de la PCR.

Actuellement, la PCR multiplex basée sur l'amplification des gènes **CAP64** et **LAC1** qui codent respectivement pour la protéine de la capsule et la mélanine permettent de différencier 5 sérotypes (**A, B, C, D et AD**). En Côte d'Ivoire, les travaux de **Kassi et coll. en 2016** ont révélé que les isolats cliniques sont majoritairement de sérotype **A (88%)**, suivis de 11% de sérotype AD et 1% de sérotype B. Plusieurs rapports de la littérature au niveau africain confirment la prédominance du sérotype A décrit comme le plus prévalent (**Wyk et coll. en 2014**).

## E. Diagnostic anatomopathologique

Les colorants histologiques habituels ne colorent pas la capsule qui se présente alors comme un halo clair autour de la levure.

Le cryptocoque est colorable par l'**hémateïne éosine (HE) en rose pâle**, et la capsule apparaît comme un halo légèrement réfringent.

La méthode de **Gomori Grocott** (imprégnation argentique) colore **les levures en noir**, mais ne permet pas de visualiser la capsule.

La capsule peut être colorée de façon spécifique soit par **le bleu alcian** (elle apparaît en bleu), soit **par le mucicarmin** (elle apparaît en rouge). *C. neoformans* est la seule levure mucicarmin positive et bleu alcian positive. La capsule est colorée également en rouge par le P.A.S.

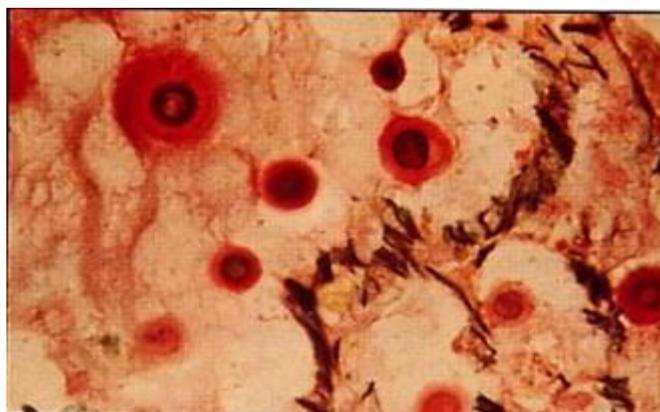


Figure 3. 9 : **Cryptocoques après coloration au mucicarmin** (Photo CD-Rom ANOFEL2, Banque d'images numériques)

## F. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire a un intérêt taxonomique car il permet la différenciation des sérotypes. Il fait appel à des laboratoires spécialisés.

Les techniques moléculaires d'identification sont basées sur l'utilisation de **sondes d'hybridation spécifiques, l'amplification génique (PCR) ou des techniques dérivées de la PCR.**

Les amorces utilisées sont des séquences répétitives ou hypervariables d'acides aminés (minisatellite ou microsatellite) de l'ADN du champignon. Ces séquences sont amplifiées et permettent d'obtenir des profils variables et distincts pour différentes souches de *Cryptococcus neoformans*. Des sondes ADN spécifiques et des amorces avec des séquences *ITS ribosomales* et des séquences *18S* sont utilisées dans la plupart

des études. Une PCR multiplex utilisant 6 amorces est également utilisable. Avec ces techniques moléculaires, les 2 variétés de *C. neoformans* apparaissent identiques.

Le génotypage par PCR RFLP du gène *URA5* permet de préciser le génotype tandis que la Multilocus sequence typing (MLST), du fait du séquençage d'ADN, précise les sous-types moléculaires.

### III. Principes thérapeutiques

#### A. But

Les objectifs du traitement sont de stériliser le foyer infectieux, de guérir le malade et de prévenir les rechutes.

#### B. Moyens

Il s'agit essentiellement de moyens médicaux.

**L'amphotéricine B désoxycholate** (Fungisone®), la 5-fluorocytosine (Ancotil®), le fluconazole (Triflucan®), l'itraconazole (Sporanox®), le kétoconazole (Nizoral®) sont les antifongiques habituellement utilisés. Leurs modalités d'emploi dépendent essentiellement du terrain et de la localisation de l'infection.

##### Présentations

L'Amphotéricine B : (Poudre pour perf. IV à 50mg). Antifongique fongicide de la famille des polyènes.

Les triazolés: Fluconazole (gél 50, 100, 150 et 200mg) ; (Poudre pour susp buv. 50mg/ml) ; (Susp pour perf. IV à 2mg/ml), Itraconazole (gél 100mg) ; (Sol buv. 10mg/ml) ; (Sol pour perf. IV à 10mg/ml).

La 5-fluorocytosine : (cp 500 mg) ; (Sol pour perf. IV à 2,5 g). Elle possède un spectre d'activité limité à cause d'une forte résistance innée. Cependant, son association à l'Amphotéricine B est synergique, justifiant les stratégies thérapeutiques combinant leur usage simultané pour le traitement de la CNM.

## C. Indications/posologies

### Traitement des cryptococcoses méningées

Les résultats de l'essai ACTA (Advancing Cryptococcal Meningitis Treatment for Africa), ont conduit l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à modifier son protocole thérapeutique publié en 2010 pour la CNM.

Le protocole thérapeutique consiste (OMS, 2018) en un traitement initial d'induction (2 semaines), suivi d'un traitement de consolidation (8 semaines), puis de maintien.

#### Phase d'induction (2 semaines)

AMB déoxycholate (1mg/kg/jour) et 5FC (100mg/kg/jour) répartis en 4 prises quotidiennes), pendant une semaine, suivie de FCZ (Ad : 1200mg/jour et 12mg/kg/j chez l'enfant jusqu'à un maximum de 800mg par jour) pendant 1 semaine.

En fonction de la disponibilité des médicaments, des schémas alternatifs sont recommandés :

- Deux semaines de FCZ (1200mg/j pour les adultes, 12mg / kg / jour pour les enfants et adolescents) + flucytosine (100mg / kg / jour, répartis en quatre prises quotidiennes) ou ;
- Deux semaines d'AMB (1mg / kg / jour) + FCZ (1200mg/j pour les adultes, 12mg / kg / jour pour les enfants et les adolescents jusqu'à un maximum de 800mg par jour) ;
- Deux semaines de FCZ (1200mg/j pour les adultes, 12mg / kg / jour pour les enfants et adolescents)

#### Phase de Consolidation (8 semaines)

**FCZ (800mg/j** pour les adultes, **6-12mg/kg/j** pour les enfants et les adolescents, maximum de 800mg par jour)

#### Phase de Maintenance (ou prophylaxie secondaire)

- **FCZ : 200mg/J** pour les adultes, **6mg/kg /j** pour les adolescents et les enfants). Ce traitement d'entretien est conseillé après **la négativation de la culture du LCR** et maintenu jusqu'à l'obtention d'une restauration immunitaire stable sur plusieurs mois (taux de CD4 $\geq$  200 cell/mm<sup>3</sup> à deux contrôles séparés de 6 mois chez un patient sous traitement ARV depuis au moins un an).

### Traitement des cryptococcoses extra-méningées

Chez le sujet immunodéprimé ou en cas de cryptococcose grave et/ou évolutive le traitement sera celui d'une localisation méningée.

**Chez le sujet non immunodéprimé par le VIH (patient sous immunosuppresseurs, ou des cancéreux)**, la prudence impose un traitement. Devant une forme asymptomatique, un traitement par un dérivé azolé par voie orale devra être instauré (fluconazole ou itraconazole : 200-400mg/j pendant 3 à 6 mois). Lorsqu'il s'agit d'une

forme symptomatique peu grave, le traitement sera fait par les mêmes azolés et aux mêmes posologies pendant 6 à 12 mois.

Dans la cryptococcose cutanée primitive consécutive à un traumatisme local, le pronostic est favorable sous traitement antifongique associé ou non à un traitement chirurgical.

*NB: L'initiation immédiate du traitement antirétroviral n'est pas recommandée chez les adultes, les adolescents et les enfants vivant avec le VIH et présentant une méningite à cryptocoque en raison du risque de mortalité accrue. Elle devrait être différée de 4 à 6 semaines après le début du traitement antifongique. Les ponctions lombaires déplétives sont très contributives pour la survie du patient.*

### **Evolution**

Au cours du traitement, l'amélioration clinique est en général lente en une à deux semaines. La guérison n'est obtenue qu'après au moins 6 semaines de traitement et seulement dans 50 à 70% des cas selon le déficit immunitaire sous-jacent et le traitement. L'efficacité du traitement est variable en fonction de la gravité des symptômes et du déficit immunitaire sous-jacent.

La mortalité est encore élevée, malgré le traitement, de l'ordre de 50% avec des extrêmes de 25 à 100% en fonction du terrain et des affections associées. La mort survient par dissémination poly-viscérale ou par hypertension intracrânienne ; elle-même d'origine infectieuse ou mécanique, par trouble de circulation du LCR.

## **E. Suivi biologique/ post-thérapeutique**

La culture du LCR se négative en 15 jours à 2 mois. Il est donc inutile de multiplier les ponctions lombaires en début de traitement car elles risquent d'être refusées ultérieurement, à un moment où il sera capital d'évaluer l'efficacité du traitement. Cependant, le contrôle à 15 jours est important car le risque d'échec à la fin du traitement serait plus grand pour les sujets dont le LCR serait négatif à 2 semaines. La présence de levures encapsulées à l'examen direct peut persister plusieurs mois, alors même que les cultures sont négatives. Il s'agit vraisemblablement de « cadavres » de cryptococques. Un examen direct positif ne doit donc pas faire modifier le traitement.

## **IV. Prévention/prophylaxie**

### **A. But/objectifs**

La cryptococcose est une maladie presque obligatoire qui se manifeste sur les sujets immunodéprimés. Il faut donc éviter, d'une part, la contamination de ces sujets et, d'autre part, les éventuelles rechutes.

## B. Moyens/stratégies

La prévention primaire concerne les personnes vivant avec le VIH avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules/ $\mu$ l chez lesquelles un traitement antirétroviral devrait être institué systématiquement.

La prévention secondaire est le traitement prophylactique des rechutes. Il s'agit d'un traitement systématique chez le sidéen (Fluconazole : 200-400mg/j) et chez l'immunodéprimé jusqu'à la restauration durable de l'immunité.

## Conclusion

La cryptococcose est une maladie opportuniste grave et fréquente au cours de l'infection à VIH/sida. Son incidence a diminué avec l'instauration du traitement antirétroviral dans les pays développés et commence à l'être en Afrique. Le diagnostic est facile mais le traitement est difficile avec un pronostic fonction du terrain.

## Bibliographie

Abou-Gabal M, Atia M. Study of the role of pigeons in the dissemination of *Cryptococcus neoformans* in nature. *Sabouraudia* 1978; 16: 63-68.

Adoubryn KD, Ouhon J, Cisse-Camara M, Eholie SP, Brou KJ, Kouadio-Yapo CG et al. Etude biochimique et sérotypique de 40 souches de *Cryptococcus neoformans* isolées de patients VIH+ à Abidjan (Côte d'Ivoire). *J Mycol Méd* 2006; 16: 95-99.

Aminnejad M., Diaz M., Arabatzis M., Castañeda E., Lazera M., Velegraki A., et al. Identification of novel hybrids between *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* VNI and *Cryptococcus gattii* VGII. *Mycopathologia* .2012;173337–346.10.1007/s11046-011-9491-x.

Bamba Sanata, Barro-Traoré F, Sawadogo E, Millogo A, Guiguemdé TR. Étude rétrospective des cas de cryptococcose neuroméningée corrélée à l'avènement des antirétroviraux au centre hospitalier universitaire de Bobo Dioulasso/ Burkina Faso. *Journal de Mycologie Médicale*, 2012; 22, 30–34.

Béogo R, Andonaba JB, Bamba S, Konségré V, Diallo B, Traoré A. Cryptococcosis: a potential aetiology of facial ulceration. *Journal de mycologie médicale*, 2014, 24 (4), e185-8

Biava MF, Kures L, Percebois G. Contribution à l'étude du rôle du pigeon (*Columba livia*) dans l'écologie de *Cryptococcus neoformans* et de *Candida albicans*. *Bull Soc Fr Mycol Méd* 1978 ; 7 : 127-130.

Bissagnéné E, Ouhon J, Kra O, Kadio A. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée à Abidjan. *Méd Mal Infect* 1994; 24 spécial: 580-585.

## Cryptococcose

Bourée P, Thulliez P. Cryptococcose. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses*. 8127. A.10. 6-1985, 5p.

Bovers M, Hagen F, Kuramae EE, Diaz MR, Spanjaard L, Dromer F, et al. Unique hybrids between the fungal pathogens *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. *FEMS Yeast Res* 2006;6599–607.10.1111/j.1567-1364.2006.00082.x.

Chang YC, Kwon-Chung KJ. Complementation of a capsule-deficient mutation of *Cryptococcus neoformans* restores its virulence. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 4912-4919.

Chen SCA, Muller M, Zhou JZ, Wright LC, Sorrell TC. Phospholipase activity in *Cryptococcus neoformans*: a new virulence factor? *J Infect Dis* 1997; 175: 414-420.

Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A and the French Cryptococcosis Study Group. Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993). *Clin Infect Dis* 1996; 23: 82-90.

Dupont B, Crewe Brown HH, Westermann K, Martins MD, Rex JH, Lortholary O, et al. Mycoses in AIDS. *Med Mycol* 2000; 38 (suppl1):259–267.

Eholié SP, Adou-bryn KD, Domoua K, Kakou A, Ehui E, Gouaméné A, Bonard D, Aoussi E, Bissagnéné E, Kadio A. Méningites lymphocytaires non virales de l'adulte à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ;93 : 50-54.

Eholié SP, Ehui E, Adou-Bryn KD, Tanon A, Kakou A, Bissagnéné E, Kadio A. Cryptococcose neuroméningée sans contexte d'immunodépression par le VIH à propos de 3 observations à Abidjan (Côte d'Ivoire) *J Mycol Méd* 2004 ; 14 : 99-102.

Ehui E, Eholié SP, Kakou A, Gbéry I, Diomandé IM, Adou-bryn KD, Bissagnéné E, Kadio A. Cryptococcose disséminée révélée par une atteinte cutanée au cours du SIDA. *J Mycol Méd* 2000; 10: 97-99.

Emmons CW. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from soil. *J Bacteriol* 1951; 62: 685-690.

Evans EE. The antigenic composition of *Cryptococcus neoformans*: a serological classification by mean of capsular agglutination. *J Immunol* 1950; 64: 423-430.

Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal Genetics Biol* 2015; 78:16–48.

Hamilton JR, Noble A, Denning DW, Stevens DA. Performance of *Cryptococcus* antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of

AIDS patients before and after pronase treatment. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 333-339.

Heyderman RS, Gangaidzo IT, Hakim JG, Mielke J, Taziwa A, Musvaire P, et al. Cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. *Clin Infect Dis* 1998; 26:284–289.

Ikeda R, Shinoda T, Fukazawa Y, Kaufman L. Antigenic characterization of *Cryptococcus neoformans* serotypes and its application to serotyping of clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1982, 16: 22-29.

Jain N, Wickes BL, Keller SM, Fu J, Casadevall A, Jain P, Ragan MA, Banerjee U, Fries BC. Molecular epidemiology of clinical *Cryptococcus neoformans* strains from India. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5733-5742.

Kadjo K, Ouattara B, Adoubryn KD, Kra O, Niamkey EK. Aspects actuels de la cryptococcose neuroméningée chez des sujets adultes infectés par le VIH dans le service de médecine interne du CHU de Treichville d'Abidjan (Côte d'Ivoire). *J Mycol Med* 2011; 21:6—9.

Kassi FK, Drakulovski P, Bellet V, Krasteva D, Gatchitch F, Doumbia A et al. Molecular epidemiology reveals genetic diversity amongst 363 strains of the *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* species complex in 61 Ivorian HIV positive patients. *Mycoses*. 2016; 59:811-17.

Kassi FK, Bellet V, Drakulovski P, Krasteva D, Roger F, Valérie BA et. al. Comparative typing analyses of clinical and environmental strains of the *Cryptococcus neoformans/Cryptococcus gattii* species complex from Ivory Coast. *J Med Microbiol*. 2018;67(1):87-96.

Koenig H, Staib F. Detection of *Cryptococcus neoformans* in biopsy specimens from the spleen and the liver of AIDS patients: Critical comments. *Mykosen* 1986, 29: 551-555.

Koenig H. Guide de mycologie médicale. Ellipses, édit, Paris, 1995, p 56- 67.

Kozel TR, Mastroianni RP. Inhibition of phagocytosis by cryptococcal polysaccharide: dissociation of the attachment and ingestion phases of phagocytosis. *Infect Immun* 1976 ; 14 : 62-67.

Kwon-Chung KJ. A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia* 1976; 68: 942-946.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Distribution of and mating types of *Cryptococcus neoformans* among natural and clinical isolates. *Am J Epidemiol* 1978; 108 : 337-340.

## *Cryptococcose*

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 1984; 12: 123-130.

Kwon-Chung KJ, Edman JC, Wickes BL. Genetic association of mating types and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1992; 60: 602-605.

Lazera MS, Pires FDA, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Bezerra CCF, Trilles L, Wanke B. Natural habit of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Méd Vet Mycol* 1996; 34: 127-131.

Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS- 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:515–548.

Perez-Ramos S, Mira-Gruttierz J. Isolement et identification d'espèces de cryptocoques de fientes d'oiseaux. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1982; 30: 399-403.

Reyes G, Drouhet E. Distribution des sérotypes de *Cryptococcus neoformans* chez les malades immunodéprimés (SIDA, corticothérapie, etc...) atteints de cryptococcose. *Bull Soc Fr Mycol Méd* 1984; 13: 323-328.

Salkowski CA, Balish E. Cutaneous cryptococcosis in athymic and beige-athymic mice. *Infect Immun* 1991; 59: 1785-1789.

Swinne-Desgain D. *Cryptococcus neoformans* of saprophytic origin. *Sabouraudia* 1975; 13: 303-308.

Swinne D. *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Ann Soc belge Méd Trop* 1979; 59: 285-299.

Swinne D, Deppner M, Maniratunga S, Laroche R, Floch JJ, Kadende P. AIDS-associated cryptococcosis in Bujumbura, Burundi: an epidemiological study. *J méd Vet Mycol* 1991; 29: 25-30.

Tintelnot K, Lemmer K, Loser H, Schar G, Polak A. Follow-up of epidemiological data of cryptococcosis in Austria, Germany and Switzerland with special focus on the characterization of clinical isolates. *Mycoses* 2004; 47: 455-464.

Vanbreuseghem R, de Vroey Ch & Takashio M. Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire. Masson, édit, Paris, 1 vol., 2è Ed., 1978. P169-172.

Wyk M V, Govender NP, Mitchell TG, Litvintseva A, GERMS-SA. Multilocus Sequence Typing of Serially Collected Isolates of *Cryptococcus* from HIV-Infected Patients in South Africa. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 1921–1931.

## **4 DERMATOPHYTOSES**

---

*Rédigé par Pr Thera Mahamadou Ali (Mali), Relu par Pr Hounto-Ogouyemi Aurore (Bénin),  
Pr Ndiaye Daouda (Sénégal), Pr Yavo William (Côte d'Ivoire) et Pr Sissinto Savi de Tové Yolande  
(Bénin)*

# I. Généralités

## A. Définition

Les dermatophytoses sont des affections dues à des champignons microscopiques filamenteux ayant une affinité pour la kératine et appartenant à trois principaux genres : *Trichophyton*, *Microsporum* et *Epidermophyton*. Ils sont caractérisés par la production de spores diverses : microconidies, macroconidies, arthrospores et chlamydospores.

Ce sont des affections dues à la colonisation des tissus contenant de la kératine (couche cornée peau, ongles et cheveux) par ces micromycètes filamenteux. Le parasitisme du revêtement cutané provoque les dermatophytoses cutanées (DC), l'atteinte des ongles détermine l'onyxis dermatophytique et le parasitisme pileaire provoque les teignes du cuir chevelu (TCC) caractérisées par une perte des cheveux ainsi que le sycosis qui est une atteinte de la barbe.

## B. Intérêt

L'étude des dermatophytoses revêt un double intérêt épidémiologique et médical.

**Sur le plan épidémiologique :** leur fréquence est élevée en consultation dermatologique ; certaines formes entraînent un préjudice esthétique important. Ce sont des affections cosmopolites, dont les agents pathogènes ont une distribution géographique préférentielle.

Dans le cas des DC, on rencontre plus fréquemment *Trichophyton soudanense* en Afrique. Toutefois, selon les études, d'autres espèces prédominent : c'est le cas au Gabon avec *T. rubrum* dans 43,4% des cas, *T. interdigitale* dans 28,7% des cas et *T. soudanense* dans seulement 14,5% des cas (Nzenze-Afène et al., 2013). En Europe, les DC des plis sont causées par 3 dermatophytes à transmission interhumaine ; *Trichophyton rubrum* qui est impliqué dans 70-80% des cas, *Trichophyton interdigitale* dans 15-20% des cas et *Epidermophyton floccosum* dans 5% des cas. Au niveau de la peau glabre et des pieds, on rencontre des dermatophytes anthropophiles mais aussi, des dermatophytes zoophiles tel *Microsporum canis*.

Les TCC constitue l'affection fongique du cuir chevelu la plus répandue au monde. Plus fréquentes chez l'enfant, mais rapportées aussi chez l'adulte (Nzenze-Afène et al., 2001, Auchus et al., 2016), elles sont observées le plus souvent en zone intertropicale. En Afrique, les fréquences rapportées par différentes études chez les enfants d'âge scolaire varient de 17,0% en zone sahélienne du Mali à 59,5% en zone soudanienne du Mali (Coulibaly et al., 2016), en passant au Gabon dans des régions différentes par 15,3% (Nzenze-Afène et al., 2009) et 23,1% (Hogewoning AA et al., 2011). L'atteinte unguéale a été observée dans 22,3% au Sénégal (Seck MC et al. 2014). Au Gabon,

parmi les micromycètes responsables d'onychomycoses l'étiologie dermatophytique a été estimé à 12,5% aux doigts et 20,8% aux orteils (Nzenze-Afène et al., 2011). Globalement, *M. canis*, *T. tonsurans* et *T. violaceum* sont les espèces les plus fréquemment en cause dans les TCC (Zhan et al., 2017). En Afrique, en fonction des aires géographiques, on retrouve *T. soudanense*, *M. audouinii*, *T. mentagrophytes* et *M. langeronii* (Nzenze-Afène et al., 2013, Coulibaly et al., 2016). La contagiosité des TCC est forte, réalisant des épidémies au sein de collectivités telles les écoles ou en milieu familial. L'impact esthétique est lié à la perte des cheveux.

**Sur le plan médical**, le diagnostic est facile, et les médicaments disponibles sont efficaces. Le diagnostic différentiel avec les atteintes dues aux levures du genre *Malassezia* est en général aisé, car ces dernières déterminent des états pelliculaires du cuir chevelu sans atteinte parasitaire du cheveu. Cependant, le diagnostic clinique peut être plus difficile dans les formes atypiques de teigne simulant un état pelliculaire du cuir chevelu avec plus ou moins de chute des cheveux. Les DC peuvent servir de porte pour les infections bactériennes avec risque de complications.

## II. Épidémiologie

### A. Agents pathogènes

Les agents pathogènes sont des dermatophytes, champignons microscopiques, filamenteux qui ont une affinité pour la kératine de la couche cornée de la peau, et des cheveux ; ils sont kératinophiles et kératinolytiques. Les dermatophytes sont toujours pathogènes et respectent toujours les muqueuses.

Les dermatophytes appartiennent au règne des Fungi, à la division des Ascomycotina, à la classe des Ascomycètes, à l'ordre des *Onygenales*, à la famille des *Arthrodermataceae* et à trois genres : *Epidermophyton*, *Microsporum* et *Trichophyton*. *Microsporum* et *Trichophyton* représentent la forme asexuée pour laquelle une forme sexuée dite *Arthroderma* a été décrite.

Les espèces sont classées en dermatophytes anthropophiles, zoophiles et telluriques. Les espèces anthropophiles sont adaptées à l'homme et sont transmises par contamination interhumaine. On cite les espèces suivantes dans le genre *Epidermophyton*, une seule espèce, *E. floccosum* ; dans le genre *Microsporum* : *M. audouinii*, *M. ferrugineum*, *M. langeronii* qui est la variété africaine de *M. audouinii* ; et dans le genre *Trichophyton* : *T. rubrum*, *T. soudanense*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. concentricum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. schoenleinii*.

Les espèces zoophiles sont adaptées à différents animaux et sont transmises à l'homme par le contact avec un animal contaminé. Ici on cite, *Microsporum canis* (chats, chiens, etc.), *Microsporum equinum* (chevaux), *Microsporum nanum* (porc), *Microsporum persicolor* (rongeurs), *Trichophyton equinum* (chevaux), *Trichophyton*

## Dermatophytoses

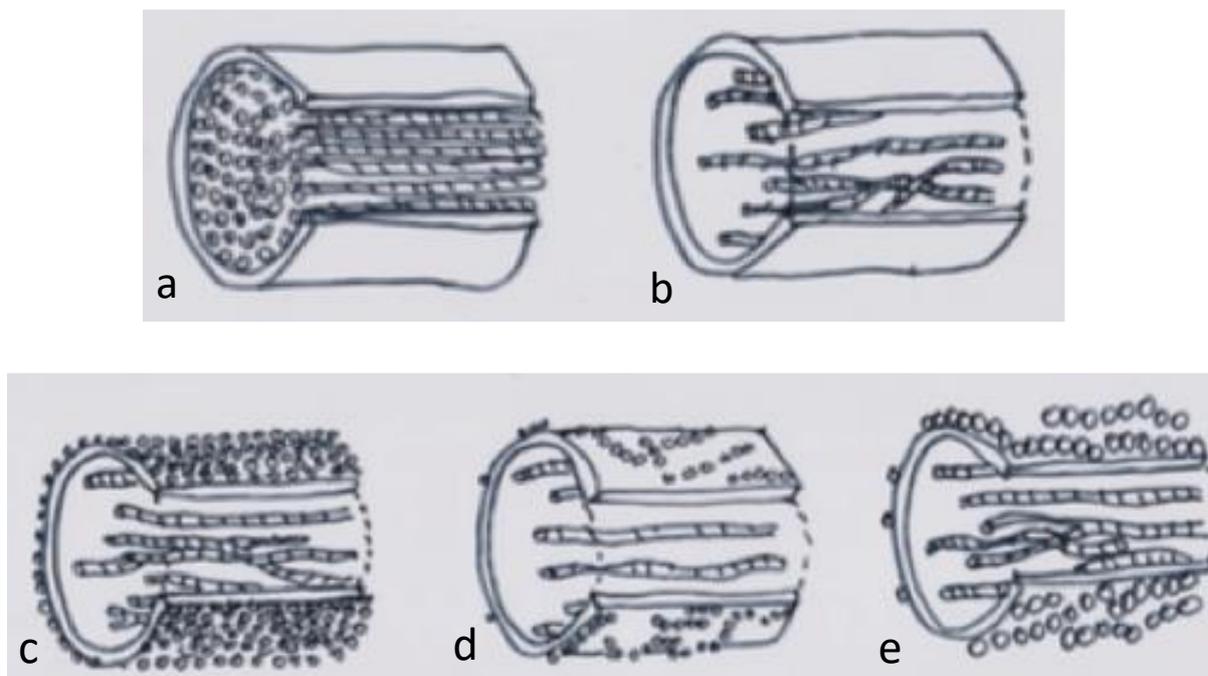
*mentagrophytes* var. *granulosum* (rongeurs, lagomorphes, hérissons, etc.), *Trichophyton simii* (singes), *Trichophyton verrucosum* (bétail).

Les espèces telluriques sont adaptées au sol et sont transmises à l'homme par un contact avec le sol. On cite *M. gypseum*, *T. ajelloi*, *T. terrestre*.

Les trois genres de dermatophytes sont définis d'après les caractères morphologiques des éléments de reproduction asexués rencontrés en culture.

- *Genre Epidermophyton:*
  - caractérisé par des macroconidies en massue à parois et cloisons minces et par l'absence de microconidies ;
  - *Epidermophyton floccosum* est la seule espèce du genre.
- *Genre Microsporum:*
  - macroconidies en fuseau, de grande taille, avec des parois épaisses à surface échinulée ;
  - microconidies sont piriformes.
- *Genre Trichophyton:*
  - macroconidies fusiformes, à parois toujours minces ;
  - ces macroconidies peuvent, en fonction des souches, être rares, voire absentes sur les milieux de culture usuels. Les microconidies sont rondes ou piriformes.

Au niveau du parasitisme pileaire, il existe une atteinte endo-ectothrix et endothrix du cheveu. Dans le parasitisme de type endothrix, les filaments mycéliens et les spores se retrouvent à l'intérieur du cheveu. Dans le type de parasitisme pileaire endo-ectothrix, les filaments mycéliens sont à l'intérieur du cheveu et les spores sont à l'extérieur. Selon la taille et la disposition des spores, on distingue un parasitisme microsporique, caractérisé par des petites spores de 2-4 $\mu$ m de diamètre serrées les unes contre les autres et disposées en palissade (ex : *M. canis*) ; un parasitisme microïde caractérisé par des petites spores de 2-3 $\mu$ m de diamètre, disposées en chainettes (arthroconidies) (ex : *T. mentagrophytes*) ; et le parasitisme mégasporé, caractérisé par des arthroconidies volumineuses de 4-12 $\mu$ m de diamètre (ex : *T. verrucosum*).



- a. type endothrix pur (filaments et spores à l'intérieur du cheveu)
- b. type favique (filaments à l'intérieur du cheveu)
- c. type microsporique
- d. type micoide
- e. type megaspore

Source : MC. Seck, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, FMPO – Université CAD - Dakar

Figure 4. 1: Schéma des différents types de parasitisme pileaire

## B. Réservoir de micromycètes parasites

Dans le cas des espèces anthropophiles, l'homme est le réservoir exclusif de parasite. Pour les espèces zoophiles, les animaux constituent le réservoir, en particulier les mammifères, les animaux domestiques (chien, chat) pour *M. canis* par exemple. Les espèces telluriques ont pour réservoir de micromycètes parasites le sol où les spores peuvent persister pendant très longtemps.

## C. Mode de contamination

Elle se fait par contact avec des poils ou des squames contaminés, suivi d'une adhérence des éléments fongiques à la couche cornée. L'origine peut être interhumaine pour les espèces anthropophiles (*Trichophyton rubrum*, *T. interdigitale*, etc.), avec une prédominance de la contamination en milieu sportif (salle de gymnastique), sur le sol humide des piscines, dans les douches collectives, les

vestiaires des écoles, les lieux d'ablution des mosquées. Elle est favorisée par la macération (plis chez les obèses, espaces sous-mammaires, séchage insuffisant, chaussures fermées ou de sécurité...).

Dans le cas des TCC, la transmission est directe suite à un contact interhumain ou indirecte par le biais d'objets contaminés (peignes, foulards, chapeau, brosse des coiffeurs (Coulibaly *et al.*, 2016).

Pour les espèces zoophiles les spores sont transmises de l'animal à l'homme par le contact direct, soit professionnel, soit en cajolant les animaux de compagnies.

La transmission des spores telluriques résulte d'un contact de l'homme avec un sol contaminé, dans un contexte professionnel le plus souvent.

## D. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs favorisent la transmission des dermatophytes. Il s'agit de :

- **Facteurs favorisant la contagiosité :**  
La vie en collectivité, la promiscuité, le faible niveau socio-économique, le manque d'hygiène, l'utilisation commune de peignes, brosses, foulards (pour les TCC).
- **Facteurs hormonaux :**  
A la puberté, la présence de substances fongicides dans le sébum explique la disparition spontanée des lésions de TCC et leur plus grande fréquence chez l'enfant.
- **Facteurs climatiques :**  
La chaleur et l'humidité sont favorables au développement des champignons.
- **Facteurs locaux et physiologiques :**  
Les microtraumatismes, la macération, mais aussi la grossesse favorisent le développement des champignons.
- **Facteurs pathologiques :**  
Le diabète, le VIH-SIDA, les hémopathies malignes.
- **Les facteurs professionnels :** Les professions qui exposent au contact avec les animaux, ou avec les sols contaminés
- **Facteurs médicamenteux :**  
L'utilisation sans discernement des antibiotiques, les antituberculeux, les contraceptifs oraux, les anticancéreux, les corticoïdes, les immunosuppresseurs favorisent le développement des champignons.

## E. Répartition géographique

Les dermatophytoses sont des affections cosmopolites, avec une prédominance dans les pays chauds et humides. Leur répartition est liée à l'écologie des champignons pathogènes.

L'atteinte par les champignons anthropophiles et zoophiles comme *M. canis* est liée aux habitudes socioculturelles (présence d'animaux domestiques à domicile pour *M.*

*canis* et le partage de serviettes, de culotte, de matériels de rasage, de coiffure et la promiscuité pour les dermatophytes anthropophiles).

Les dermatophytes telluriques étant retrouvés de manière plus ou moins importante sur tous les continents, la contamination de l'homme est fortuite, lors des contacts avec le sol.

### **III. Diagnostic biologique**

#### **A. Circonstances du diagnostic biologique.**

Il est important de considérer l'âge, la localisation des lésions, la nature de l'inflammation, l'origine géographique et un antécédent de contact avec les animaux.

Les dermatophytoses se manifestent sous différents tableaux cliniques. Nous distinguons les atteintes de la peau glabre, les atteintes des plis, les atteintes des ongles, les atteintes des poils et des cheveux.

*Dans le cas d'une atteinte de la peau glabre, on peut rencontrer :*

- **Les épidermophyties circinées** : anciennement appelées herpès circiné ; elles débutent par une zone érythémateuse avec une croissance centrifuge sous forme d'anneau inflammatoire avec présence de petites vésicules à la périphérie des lésions, qui sont parfois isolées ou multiples voire parfois confluentes. Les espèces responsables sont : *E. floccosum*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *M. canis*.



Figure 4. 2 : **Epidermophytie circinée du visage**  
(Source Coulibaly et al., 2016)



Figure 4. 3 : **Epidermophytie étendue : thorax, fesses, bras, plis axillaires**  
(Source : Prof Nzenze-Afène, 2014)

**Les lésions plantaires et palmaires :** l'atteinte palmaire est rare. Elle consiste en une lésion érythémato-squameuse, prurigineuse et intense surtout au niveau des plis palmaires. L'espèce responsable est *T. rubrum*.

L'atteinte dermatophytique est plus observée aux plantes des pieds qu'aux mains. Elle est caractérisée par des papules prurigineuses avec ou pas des vésicules sur une peau plus ou moins érythémateuse avec à la longue apparition d'hyperkératose et desquamation.



Figure 4. 4 : **Epidermophytie plantaire**  
(Source : Prof Nzenze-Afène, 2014)

**Les folliculites** : elles touchent tous les follicules pileux sauf pubiens et axillaires. La lésion est centrée sur un poil, parfois inflammatoire et douloureuse. Les folliculites sont liées à des microtraumatismes, à l'usage local des corticoïdes, ou à des troubles circulatoires. Elles sont généralement dues à *T. rubrum*, mais aussi, plus rarement, à des espèces zoophiles (*M. canis*, *T. mentagrophytes*) ou telluriques (*M. gypseum*). La péri-folliculite granulomateuse de Wilson est une folliculite chronique de la jambe.

**Dans le cas d'une atteinte des plis, on peut observer :**

- **La dermatophytie interdigito-palmaire** : caractérisée par une atteinte érythémato-papulo-squameuse et prurigineuse des espaces interdigitopalmaires (EIDPAL), elle est moins fréquente aux mains qu'aux pieds



Figure 4. 5 : **Intertrigo interdigitopalmaire dermatophytique**  
(Source : Prof Kombila, 2010)

**La dermatophytie interdigito-plantaire ou intertrigo dermatophytique de ou des espace(s) interdigito-plantaire(s) (EIDPL)**: concerne surtout l'adulte, et touche préférentiellement les 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> espaces interdigitaux ; d'autres espaces peuvent être atteints tels que la plante du pied, le dos du pied ou les ongles. La lésion prend l'aspect d'une simple desquamation sèche ou suintante, associée ou non à des fissures ou des vésicules ou bulles sur la face interne des orteils et au fond du pli. La peau du fond du pli s'épaissit et devient blanc nacré. Le prurit est variable.

## Dermatophytoses

Les espèces responsables sont les espèces anthropophiles telles *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* et *E. floccosum*



Figure 4. 6: **Dermatophytie interdigito-plantaire**  
Source : K. Diongue, CHU Aristide Le Dantec de Dakar



Figure 4. 7: **Intertrigo dermatophytique du 4<sup>ème</sup> espace inter orteil**  
(Source : Prof Nzenze-Afène, 2014)

**Les intertrigos dermatophytique des grands plis :** Aux plis inguinaux (anciennement appelé « eczéma marginé de Hébra »), l'atteinte réalise un placard érythémato-squameux prurigineux, extensif, souvent bilatéral, asymétrique, à contours circinés, qui s'étend sur la face interne de la cuisse. Les espèces responsables sont : *T. rubrum* et *E. floccosum*.



Figure 4. 8 : **Intertrigos des grands plis (plis inguinal)**  
(Source : Anofel, 2013)



Figure 4. 9 : **Lésions d'épidermophytie étendue avec intertrigo du pli inguinal droit**  
(Source : Prof Nzenze-Afène, 2014)



Figure 4. 10 : **Epidermophytie sous-mammaire bilatérale**  
(Source : Prof Kombila, 2010)

*Dans le cas d'une atteinte des ongles, on peut observer :*

**L'onxyis dermatophytique** : l'atteinte unguéale est presque toujours associée à celle des espaces interdigitaux ou des plantes. Elle débute généralement dans la partie

distale et latérale de la tablette unguéale (zone disto-latérale). Il en résulte un épaissement de la tablette unguéale avec une hyperkératose sous-unguéale : cet aspect clinique est dénommé onychomycose sous-unguéale distale quand toute la partie distale est concernée et onychomycose sous-unguéale disto-latérale quand seule la partie disto-latérale est affectée. L'onycholyse est caractérisée par le décollement distal de la tablette unguéale. Les espèces les plus fréquentes sont *T. rubrum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale* et *E. floccosum*.

Du point de vue clinique, en dehors des aspects ci-haut décrits, la leuconychie, l'onychomycose proximale et l'onychomycodystrophie totale sont aussi rapportées.

L'onychomycose sous-unguéale distale est la plus fréquente ; elle débute aux bords latéraux des doigts avec atteinte secondaire des ongles qui s'épaississent et deviennent friables, accompagnée d'une destruction de la matrice. Les ongles prennent une couleur jaune à brune (dyschromie de l'ongle).

L'onychomycose proximale est rare et observée surtout chez l'immunodéprimé. La lésion débute par une tâche blanche au niveau de la lunule, puis elle s'étend en préservant la partie distale.

L'onychomycodystrophie totale est une destruction totale de l'ongle avec une atteinte de la matrice. Toutes les atteintes unguéales peuvent évoluer vers une destruction totale de l'ongle.



Figure 4. 11 : **Onyxis des orteils**  
(Source : Anofel, 2013)



Figure 4. 12 : **Onychomycose sous unguéo-distale du gros orteil**  
(Source : Prf Nzenze-Afène, 2014)

Dans le cas d'une atteinte des cheveux ou teignes du cuir chevelu (TCC), on peut observer les différents tableaux cliniques suivants :

**Les Teignes tondantes de type microsporique** : Elles touchent l'enfant avant la puberté. Elles entraînent des grandes plages alopeciques de 2 à 7cm de diamètre, unique ou multiple (en petit nombre 1-4), la surface est sale couverte de squames grisâtres, plus rarement d'aspect inflammatoire, les cheveux sont coupés courts à quelques millimètres de leur émergence. Les cheveux atteints sont fluorescents à la lumière de Wood. Les espèces incriminées sont *M. langeronii* (espèce la plus fréquente au Gabon), *M. audouinii*, *M. ferrugineum* et *M. canis*.



Figure 4. 13 : **Teigne microsporique** (Source : Coulibaly et al., 2016)

**Les Teignes tondantes trichophytiques** se traduisent par la présence de petites lésions éparses, squamo-croûteuses parfois pustuleuses engluant des cheveux cassés très court, réalisant des petites plages alopeciques de 1 à 2cm de diamètre, en grand nombre, pouvant confluer, la surface est squameuse, les cheveux sont cassés très court parfois invisibles englués dans les squames. Il y a persistance de cheveux sains dans la zone de lésion. Il n'y a pas de fluorescence sous la lumière de Wood. Les espèces incriminées sont *T. soudanense*, *T. tonsurans* et *T. violaceum*.



Figure 4. 14 : **Teigne trichophytique** (Source : Coulibaly O et al., 2016)

**Le Favus (teigne favique)**, débute de façon insidieuse, et réalise des plaques croûteuses surélevées, grises, jaunâtres ou jaune soufre, irrégulières de contour, et d'étendues variables. Ces plaques alopéciques sont inflammatoires et cicatricielles marqués par des petites dépressions remplies de croûtes appelées "godets faviques", agglomérés. L'espèce causale est *T. schoenleinii*.



Figure 4. 15 : **Teigne favique** (Source Anofel, 2013)

**Le Kérion de Celse (teigne inflammatoire)** est une atteinte le plus souvent d'origine animale ou tellurique qui entraîne une réaction inflammatoire majeure de l'hôte humain. L'aspect des lésions est nodulaire et pustuleux, douloureux, avec une plaque érythémateuse, du pus qui s'écoule des orifices pilaires, une absence de fluorescence sous lumière Wood. Une surinfection bactérienne est commune. Le kériion est parfois secondaire à l'application d'une corticothérapie locale de façon inappropriée. Il y a

souvent de petites adénopathies satellites inflammatoires mais pas de fièvre. Les espèces responsables sont les zoophiles ou telluriques : *T. mentagrophytes var granulosum*, *T. verrucosum*, *M. canis*, *M. gypseum*. Certaines espèces anthropophiles ont été aussi incriminés *T. rubrum*, *T. tonsurans* et *T. violaceum*.



Figure 4. 16 : **Kérion de Celse**

Source : K. Diongue, CHU Aristide Le Dantec de Dakar



Figure 4. 17 : **Kérion de Celse** (Source : Prof Kombila, 2010)

**La teigne de la barbe ou sycosis** se présente comme une folliculite aiguë suppurée avec des plages papuleuses inflammatoires, pustuleuses, parfois verruqueuses. Elles sont difficiles à distinguer cliniquement d'une folliculite bactérienne, d'autant plus qu'elles sont souvent compliquées par une surinfection bactérienne. Seul le prélèvement mycologique fera la preuve de l'atteinte par un dermatophyte. Les espèces causales sont identiques à celles du kérion.

Les aspects cliniques atypiques des TCC sont parfois difficiles à identifier en particulier lorsqu'elles simulent un pityriasis (état pelliculaire) diffus ; lorsqu'elles sont modifiées par l'application de topiques ; et lorsqu'elles évoluent sur terrain immunodéprimé, en particulier l'infection VIH, la TCC pouvant alors simuler une dermatite séborrhéique ou un psoriasis.



Figure 4. 18 : Sycosis (Source : Anofel, 2013)

**Les dermatophytes peuvent provoquer des formes cliniques rares parmi lesquelles on distingue :**

**1. Les maladies trichophytiques :** la maladie de Hadida et Schousboë est rare ; elle se développe sur un terrain prédisposé. Elle est caractérisée par l'envahissement des tissus profonds à partir d'un point de départ cutané. Les espèces en cause sont : *T. rubrum*, *T. schoenleinii*, *T. violaceum*.

**2. Les mycétomes :** ce sont des tumeurs inflammatoires chroniques, poly fistulisées. Le diagnostic nécessite une biopsie. Les espèces incriminées sont *T. rubrum*, *M. canis*, *M. langeronii* (Nzenze-Afène *et al.*, 2006).

**3. La forme de l'immunodéprimé (VIH-SIDA, corticothérapie générale au long cours, greffe d'organes...)** : la symptomatologie est atypique : la bordure évolutive et le prurit sont absents, il y a une profusion des lésions, avec une extension rapide. Parfois, on observe une atteinte des organes profonds posant un véritable défi diagnostique.

**4. Les dermatophytides :** ce sont des réactions allergiques à expression cutanée se produisant à proximité ou à distance d'un foyer dermatophytique. Elles se manifestent souvent sous forme d'une éruption cutanée prurigineuse et vésiculeuse (eczéma dyshidrosique) sur les faces latérales des doigts, des paumes. L'examen mycologique au niveau des lésions sera négatif.



Figure 4. 19 : Eczéma dyshidrosique (Source : Prof Kombila, 2010)

## B. Diagnostic différentiel

**L'intertrigo interdigital à dermatophytes** doit être distingué d'un intertrigo candidosique à *Candida albicans*, d'un eczéma dyshydrosique et d'un intertrigo à bacille gram négatif (avec lésions érosives, parfois verdâtres, résistantes au traitement antifongique).

**L'atteinte dermatophytique des grands plis** doit être distinguée d'un intertrigo candidosique (avec érythème, d'aspect vernissé et suintant, fissuré au fond du pli qui est recouvert d'un enduit blanchâtre ; présence de papulo-pustules au-delà de la périphérie de la lésion) ; d'un érythrasma à *Corynebacterium minutissimum* (avec un placard brun chamois finement squameux avec fluorescence rose-coral sous lumière Wood) ; d'un psoriasis (psoriasis inversé) ; d'une dermite d'irritation ; d'un eczéma de contact d'aspect vésiculo-suintant.

Les lésions annulaires sont souvent considérées comme synonymes de dermatophytoses, surtout chez l'enfant. Il faut faire attention à les distinguer d'une dermatite atopique ; d'un eczéma nummulaire ; d'un psoriasis annulaire ; d'un pityriasis rosé de Gibert (maladie éruptive à lésions multiples).

**Les formes atypiques chez l'immunodéprimé** doivent être différenciées d'une dermatite atopique ; d'un eczéma nummulaire ; d'un psoriasis annulaire ; d'un pityriasis rosé de Gibert (maladie éruptive à lésions multiples) ; ou d'un lupus érythémateux.

## C. Diagnostic mycologique

Le diagnostic mycologique reste le diagnostic de certitude des dermatophytoses. Il exige une démarche rigoureuse en trois étapes : le prélèvement, l'examen direct et la mise en culture qui permet l'identification définitive des espèces.

### Prélèvements

Le prélèvement est effectué à distance d'un traitement antifongique, au moins 14 jours pour la peau et un à deux mois pour un ongle : les lésions à prélever sont fonction de la localisation de l'infection. Le prélèvement doit être en quantité suffisante, recueilli dans une boîte de Pétri stérile et acheminé rapidement au laboratoire.

**Dans les lésions cutanées**, on prélève les squames (par grattage) sur les lésions sèches, et on effectue un écouvillonnage humidifié à l'eau stérile pour les lésions inflammatoires.

**Dans le cas d'une folliculite**, on prélève les poils à l'aide d'une pince à épiler, ou par écouvillonnage humidifié à l'eau stérile.

**Dans le cas d'une TCC**, l'examen à la lampe de Wood (lumière UV) permet de visualiser les cheveux microsporiques qui présentent une fluorescence verte caractéristique. Les squames et les cheveux sont recueillis à l'aide d'un grattoir, les cheveux fluorescents

prélevés à l'aide d'une pince. Le cas échéant, le pus est prélevé à l'aide d'un écouvillon stérile.

**Dans le cas d'un onyxis**, si l'atteinte est distale ou disto-latérale, on prélève la tablette unguéale jusqu'au niveau de la jonction entre la zone contaminée et la zone saine de l'ongle. S'il s'agit d'une leuconychie, on racle la partie supérieure affectée (blanchâtre) de l'ongle.

#### **Examen direct**

L'examen direct met en évidence l'aspect parasitaire des dermatophytes qui permet d'instituer rapidement le traitement.

Les prélèvements sont déposés dans une goutte d'hydroxyde de potasse à 30% qui a un rôle éclaircissant, détruit la kératine et permet de visualiser, dans le cas des TCC, les 2 types d'atteinte pileaire les plus fréquents : il s'agit de l'atteinte endo-ectothrix de type microsporique et de l'atteinte endothrix de type trichophytique.

L'éclaircissement du prélèvement peut se faire aussi avec le chloralactophénol qui permet de conserver plus longtemps les éléments fongiques. On peut aussi utiliser des colorants tels que le noir chlorazole (qui éclaircit et colore), le bleu coton pour permettre une meilleure visualisation. Dans les DC, l'examen direct met en évidence les filaments mycéliens cloisonnés arthrospores.

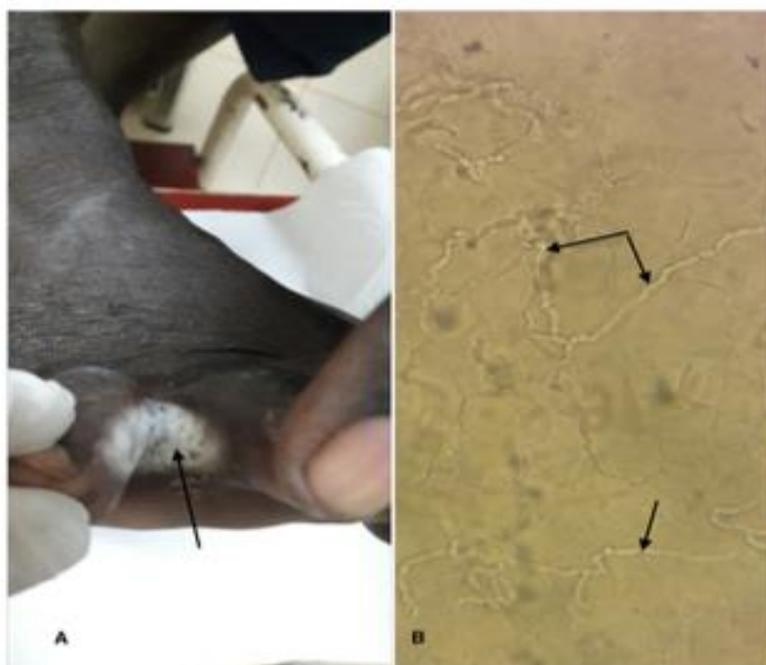


Figure 4. 20 : **Filaments mycéliens arthrospores à l'examen direct d'un prélèvement d'un intertrigo-interorteil**

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

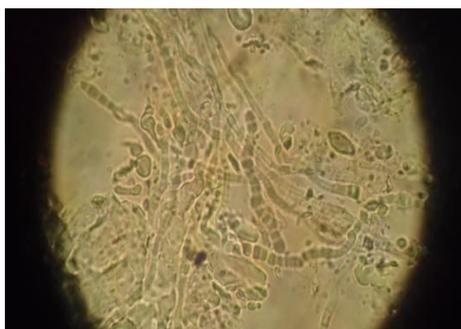


Figure 4. 21 : **Filaments mycéliens arthrosporés à l'examen direct d'un prélèvement de lésion d'onychomycose des orteils**  
(Source : Prof Nzenze-Afène, 2014)



Figure 4. 22 : **Parasitisme endo-ectothrix**



Figure 4. 23 : **Parasitisme endothrix**

(Source : K. Diongue, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, CHU Aristide Le Dantec - Dakar)

### **Mise en culture**

Les prélèvements sont ensemencés sur deux milieux : (i) Sabouraud additionné de chloramphénicol et de cycloheximide (actidione : inhibe la croissance des moisissures); (ii) Sabouraud+chloramphénicol (inhibe la croissance des bactéries). L'incubation dure 3-4 semaines, à 26-27°C. La lecture se fait tous les jours ou tous les 2 jours. Il faut attendre au moins 3 semaines avant de déclarer une culture négative.

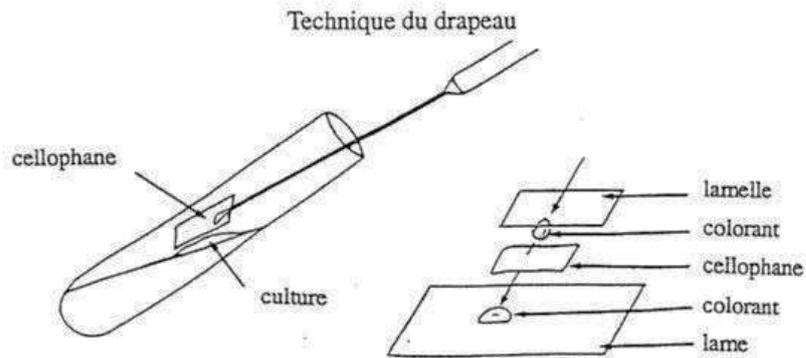
**L'identification morphologique :** Elle est basée sur l'étude des aspects macroscopique et microscopique des colonies fongiques qui permet d'identifier les espèces de dermatophytes responsables des lésions observées. Sur le plan macroscopique, on note l'aspect du recto, du verso, et la rapidité de croissance.

Pour la réalisation de l'examen microscopique, nous avons 2 possibilités :

1<sup>er</sup> cas: Prélever à l'ose quelques fragments de colonies. Déposer entre lame et lamelle dans du bleu coton

2<sup>ème</sup> cas: technique du drapeau (Roth)

## Dermatophytoses



Un morceau de cellophane adhésive collé à une de ses extrémités sur une ôse, ou baguette de verre... est appliqué sur la surface de la culture à étudier; il est ensuite examiné entre lame et lamelle, en sandwich entre 2 gouttes de colorants.

Sur le plan microscopique, on note la présence de filaments mycéliens (en raquette ou en bambou), de chlamydospores intercalaires ou terminales sur les filaments, des microconidies, des macroconidies, des ornementsations telles que les vrilles, les organes pectinés. Les aspects notés sont comparés avec une clef d'identification standardisée.

Filaments mycéliens cloisonnés	En "raquette"		
	En "bambou"		
Chlamydospores			
Microconidies (unicellulaires) : rondes ou piriformes			
Macroconidies (pluricellulaires et cloisonnées transversalement) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroi lisse chez <i>Trichophyton</i> et <i>Epidermophyton</i></li> <li>• Paroi rugueuse chez <i>Microsporum</i></li> </ul>		<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="width: 60%;"></div> <div style="width: 35%; text-align: center;"> <p><b>Macroconidies lisses (genre <i>Trichophyton</i> et <i>Epidermophyton</i>)</b></p> <p><b>Macroconidies échinulées (genre <i>Microsporum</i>)</b></p> </div> </div>	
Ornementa	Organe pectiné (en		Ex : <i>Microsporum audouinii</i> ,

## Dermatophytoses

<b>tions</b>	forme de peigne)		<i>Trichophyton schoenleinii</i>
	<b>Organe nodulaire</b> (en forme de nœud)		Ex : <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	<b>Chandelier favique</b>		Ex : <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	<b>Clou favique</b>		Ex : <i>Trichophyton schoenleinii</i>
	<b>vrille</b>		Ex : <i>Microsporum persicolor</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i>

Schéma : clés d'identification des dermatophytes

(source : <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm>)

*Dermatophytoses*

Tableau 4. 1 : Clés d'identification des dermatophytes

Genres	Espèces	parasitisme pilaire	Délai culture	Surface	revers	Macroconidies	Microconidies	Ornementation
<i>Epidermophyton</i> Attaque la peau, les ongles	<i>E. floccosum</i>		Rapide (5 à 6 jours)	Poudreuse, jaune-verdâtre	Jaunâtre, chamois	Nombreuses, lisses (parfois échinulées), en "régime de bananes"		Chlamydo-spores
<i>Microsporum</i> Attaque la peau, les ongles, les cheveux, les poils	<i>M. canis</i>	Microspori-que	Rapide (5 à 6 jours)	Duveteuse, blanche, aspect étoilé	Pigment jaune-orangé	En "quenouille", échinulées (parois et cloisons épaisses)	Inconstantes, piriformes	Mycélium en raquette
	<i>M. gypseum</i>	Favique ou endo-ectothrix	Rapide (5 à 6 jours)	Plâtreuse, beige puis chamois	Chamois foncé	En "cocon", nombreuses, échinulées	Rares, piriformes	
	<i>M. langeronii</i>	Microspori-que	Lent (8 à 10 jours)	Duveteuse, blanche à grise	Beige saumoné	Rares, déformées, paroi épaisse et échinulée	piriformes	Chlamydo-spores, mycélium en raquette, organes pectinés
	<i>M. persicolor</i>		Rapide (5 à 6 jours)	Aspect de feutre, blanche à beige puis rosée	Rose-lilas	Assez rares, lancéolées, finement échinulées (paroi mince)	Nombreuses, arrondies, en "bout d'allumette"	Vrilles, filaments articulés à angle droit
	<i>T. mentagrophytes</i>	microïde	Rapide (5 à 6 jours)	Poudreuse, duveteuse, blanc-crème	Incolore ou brun-rougeâtre	Assez rares, en massue, lisses, parois minces	Nombreuses, arrondies, disposées en buisson	Vrilles, filaments articulés à angle droit

## Dermatophytoses

Genres	Espèces	parasitisme pileaire	Délag culture	Surface	Revers	Macroconidies	Microconidies	Ornementation
	<i>T. rubrum</i>	Très rare, endothrix ou ecto-endothrix	Rapide (6 à 7 jours)	Duveteuse, blanc-crème ou violacée	Incolore ou brun	En général très rares, lisses allongées, parois minces	Inconstantes, piriformes, en acladium	Organes triangulaires
	<i>T. schoenleinii</i>	favique	Très lent (15 jours)	Cireuse, jaunâtre	jaunâtre			Chlamydoespores, clous et chandeliers faviques
	<i>T. soudanense</i>	endothrix	Lent (10 à 15 jours)	Glabre et plissée, aspect étoilé, couleur "abricot sec"	rouille	Très rares, lisses	Très rares, piriformes	"fil de fer barbelé"
	<i>T. tonsurans</i>	endothrix	Lent (10 à 15 jours)	Poudreuse ou veloutée, blanche à jaune soufre	Beige ou rouge	Rares, lisses, allongées, parois minces	Nombreuses, piriformes	chlamydoespores
	<i>T. verrucosum</i>	mégaspore	Très lent (3 semaines)	Verruqueuse, blanc-crème	brun			Chlamydoespores, filaments toruloïdes (avec renflements et étranglements)
	<i>T. violaceum</i>	endothrix	Lent (10 à 15 jours)	Bombée, glabre, violette (parfois blanche)	violet			Filaments toruloïdes (avec renflements et étranglements)

(Source : <http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm>)

**L'identification par les tests physiologiques :** ces tests sont basés sur les besoins physiologiques des dermatophytes :

- Les besoins en acides aminés et vitamines ;
- L'hydrolyse de l'urée (milieu de Christensen ; urée indole) ;
- La croissance sur milieu BCP (bromocrésol pourpre) ;
- La croissance sur grains de riz
- La tolérance thermique.

**Les clés d'identification :**

En culture, les champignons se présentent sous forme de filaments septés, fins et réguliers, hyalins. On peut noter, en fonction des espèces et des souches, l'absence de macro et microconidies, la présence exclusive de macroconidies, la présence exclusive de microconidies, la présence de macro et microconidies, les macroconidies à paroi lisse ou à paroi échinulée.

Exemple d'identification de certains dermatophytes isolés au Mali : (cf. autres exemples en annexes)

*T. soudanense* :

Aspect macroscopique des cultures : colonies de couleur jaune, rouille ou abricot sec au recto et au verso ;

Aspect microscopique : filaments septés avec ramifications antérogrades et rétrogrades donnant un aspect en « fil de barbelé ».

*M. langeronii* :

Aspect macroscopique des cultures : colonies d'aspect blanchâtre duveteux au recto ; beige ou brun clair au verso ;

Aspect microscopique : filaments mycéliens septés avec des dilatations en raquette ; et de nombreuses chlamydospores intercalaires ou terminales.

## **IV. Principes thérapeutiques**

### **A. But**

Le but est d'éliminer le ou les dermatophytes responsables des lésions.

### **B. Moyens**

Dans le traitement des TCC, il faut associer un antifongique par voie systémique à un antifongique par voie locale. La voie systémique permet à l'antifongique d'atteindre le bulbe pileux non accessible par voie cutanée. L'application locale d'antifongique permet de diminuer la contagiosité. Dans les DC, l'application locale peut suffire, sauf

si les lésions sont trop importantes. Dans les onyxis, le traitement est local uniquement en l'absence de l'atteinte de la matrice. En cas d'atteinte matricielle, il faut associer au traitement local un traitement par voie générale

Les moyens sont spécifiques et non spécifiques.

- Les moyens spécifiques sont : les antifongiques par voie systémique et en application locale.

Les antifongiques par voie systémique : la Griséofulvine (Griséfuline®), la terbinafine (Lamisil®), l'itraconazole (Sporanox®)

Les antifongiques par voie locale : la ciclopirox olamine 1% (Mycoster® crème), la ciclopirox 8% (Mycoster® solution filmogène, les dérivés imidazolés tels le bifonazole (Amycor®), le kétoconazole (Kétoderm®), le sulconazole (Myk®), l'éconazole (Pevaryl®) etc.), et l'amorolfine (Locéryl®)

- Les moyens non spécifiques sont le traitement adjuvant par le rasage des cheveux, la corticothérapie brève, dans le cas des lésions très inflammatoires.

## **C. Indications**

Dans les TCC, chez l'enfant jusqu'à 15 ans, privilégier en première intention la Griséofulvine per os, à la dose de 15-20mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines. On y associera un traitement local par des dérivés azolés.

Chez l'adulte, on donne la terbinafine per os (250mg/j)

La dose préconisée chez l'enfant est de 4 à 5mg/kg/jour

Durée du traitement : 4 semaines, efficace surtout sur les Trichophyton.

La terbinafine peut être associée par voie locale (topique) pendant les deux premières semaines du traitement à l'administration de shampoing quotidien, puis bi hebdomadaire.

Si un onyxis des mains est associé, le traitement doit durer au moins 3 mois.

Dans les DC, le traitement local à la terbinafine ou avec un autre antifongique azolé (Amycir®, Ketoderm®, Fonx®, Dakatarin® est privilégié. Il est à appliquer sur les lésions cutanées (peau glabre, plis) après la toilette et séchage, 1 à 2 fois/jour, pendant au moins 3 à 4 semaines.

Dans les onyxis, on applique un vernis type Mycoster® 1 fois/j ou Locéryl® 1 à 2 applications par semaine, pendant 3 à 6 mois voire plus. On peut aussi pratiquer une avulsion chimique par de l'urée associé à un meulage. En cas d'atteinte matricielle, on institue un traitement par la terbinafine per os, 1 comprimé/j pendant 6 semaines à 3 mois pour les mains et 3 à 6 mois voire plus pour les pieds. En indication hors AMM, le Sporanox® est conseillé dans les onychomycoses en pulse-thérapie à la dose de 200mg matin et soir pendant 1 semaine par mois, 2 à 3 mois consécutifs de même le Fluconazole (beaucoup moins cher) est indiqué en pulse-thérapie à la dose de 150mg à 400mg 1 fois par semaine pendant 3 à 6 mois.

## **E. Résultats/Evolution/Surveillance**

Le traitement est efficace. La surveillance est clinique. La terbinafine est efficace contre le genre *Trychophyton* et est peu efficace sur *Microsporum canis*.

## **V. Prévention**

### **A. Mesures individuelles**

Il s'agit de mettre en œuvre le traitement curatif des cas de TCC et de DC. Et de recommander d'éviter de marcher pieds nus (piscines, sauna, etc.) ; de restreindre à l'usage individuel, certains objets personnels (serviettes, linge, outils de coiffure) ; de bien se sécher après la toilette, car les zones humides sont favorables au développement des champignons ; de préférer les chaussures aérées aux baskets ; d'éviter les contacts directs entre la peau et le pelage des animaux parasités.

### **B. Mesures collectives**

Pour stopper une épidémie à TCC, réaliser une enquête familiale ou en milieu scolaire pour l'identification et le traitement des contacts

Une composante importante de la prévention collective est la Communication pour le Changement de Comportement ciblée sur des groupes particuliers, par exemple les coiffeuses traditionnelles.

#### **Résumé**

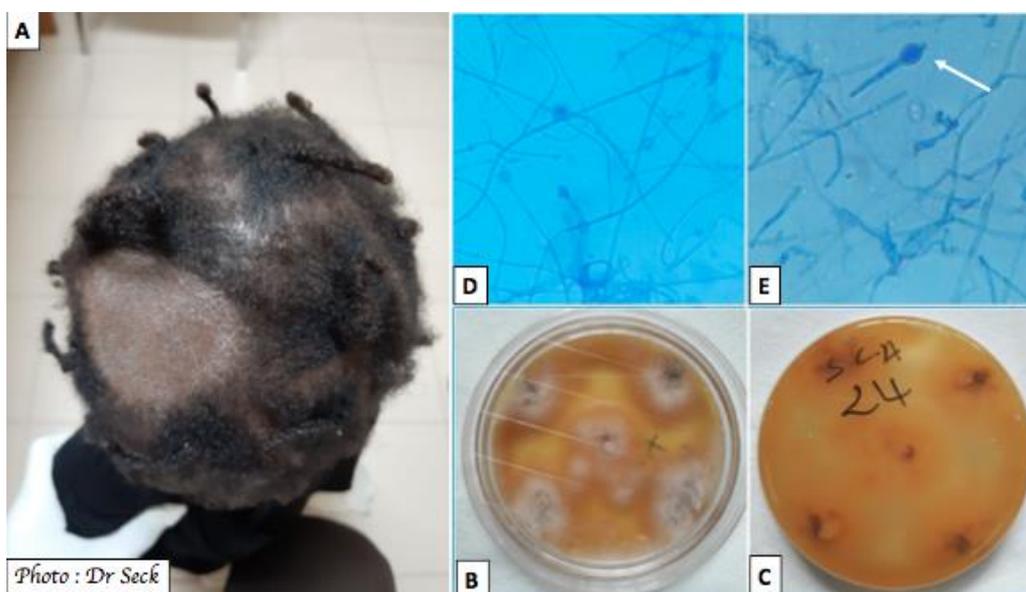
Les dermatophytoses sont des affections fongiques dues à des dermatophytes, champignons filamenteux kératinophiles responsables d'infections cutanées superficielles (peau, cheveux, ongles). L'interrogatoire occupe une place importante dans le diagnostic. L'humidité, les traumatismes locaux, les occlusions des plis sont des facteurs favorisants. Les lésions sont squameuses hyperkératosiques, papuleuses, plus ou moins vésiculeuses aux pieds et aux mains ; des placards circonscrites avec bordure érythémato-papulo-vésiculeuse et centre plus ou moins squameux au niveau de la peau glabre ; et des plages alopeciques sur la tête. Le diagnostic passe par un examen mycologique indispensable pour isoler le dermatophyte. Le traitement est essentiellement basé sur les antifongiques locaux et par voie générale. La prévention est basée sur le respect des mesures d'hygiène, le traitement des cas diagnostiqués et la communication pour le changement de comportement visant des groupes cibles.

## **Conclusion**

Les dermatophytoses sont des affections fréquentes sous les tropiques. Leur prise en charge correcte passe par un diagnostic étiologique qui nécessite d'adopter une démarche diagnostique rigoureuse. Le diagnostic différentiel se pose avec plusieurs autres dermatoses. La grande contagiosité des TCC implique de traiter les cas et les contacts, notamment en milieu scolaire.

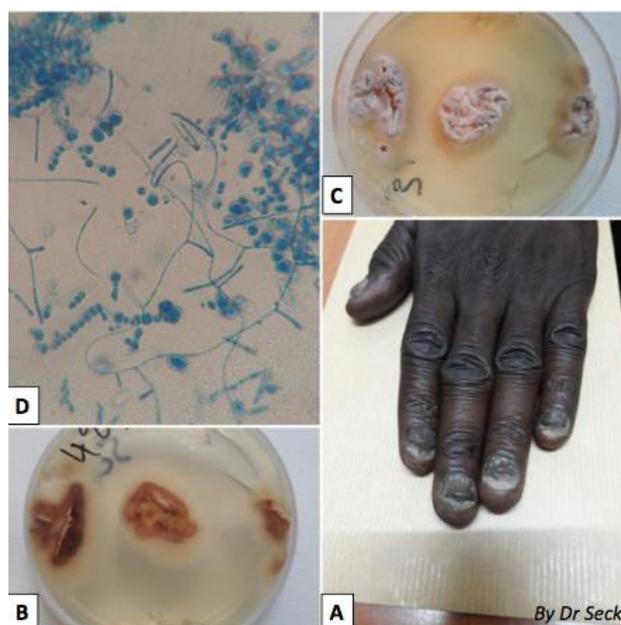
Annexes

Teigne du cuir chevelu à *Microsporum langeronii*



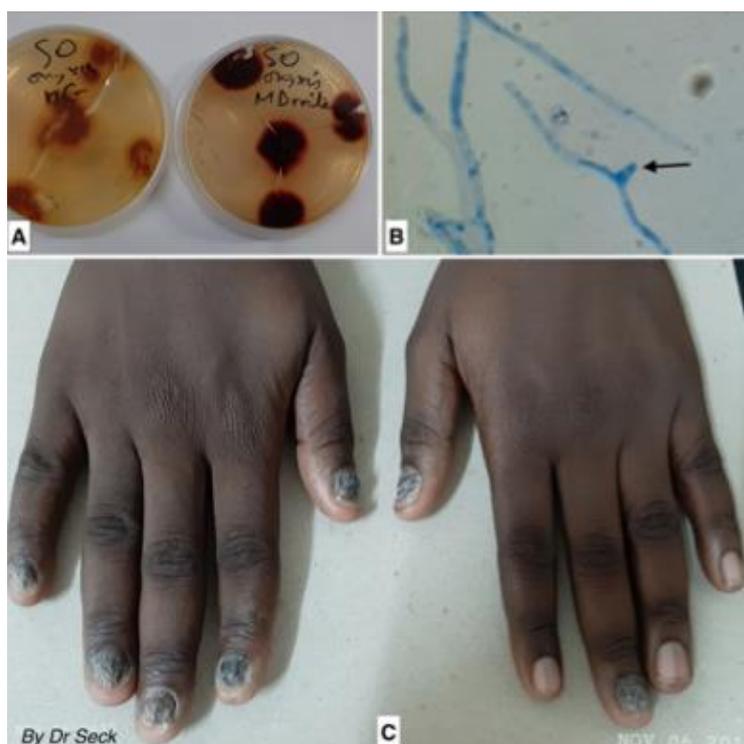
A. grande plaque d'alopecie ; B. aspect des colonies au recto ; C. aspect des colonies au verso ; D. chlamydospores intercalaires et terminales ; E. mycélium en raquette (flèche)  
Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

Onychomycodystrophie totale à *Trichophyton verrucosum*



A. Aspect des ongles atteints ; B. Aspect des colonies au verso ; C. aspect cérébriforme des colonies au verso ; D. Aspect toluéroïde des filaments mycéliens  
Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

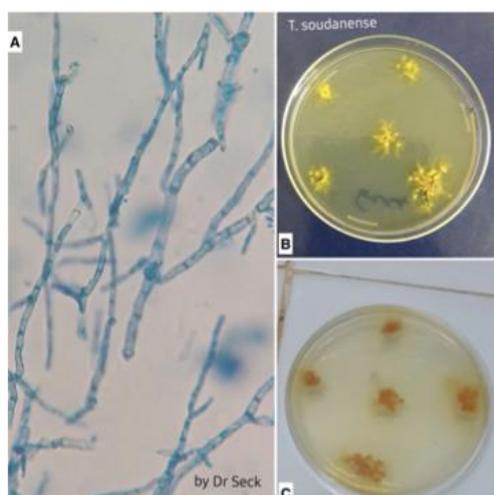
**Onyxis à *Trichophyton rubrum***



**C.**Aspect de ongles atteints ; **A.** Aspect macroscopique des cultures sur gélose Sabouraud (noter la diversité) ; **B.** aspect microscopique des cultures montrant des filaments mycéliens septés avec une excroissance triangulaire (flèche)

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

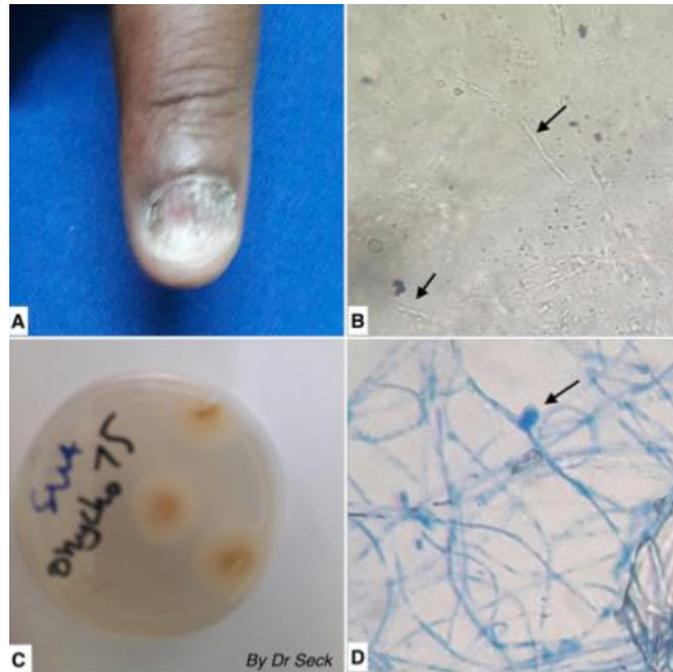
***Trichophyton soudanense***



**C et B.** Aspects macroscopiques des colonies au verso et recto ; **A.** Aspect en fil de fer barbelé des filaments mycéliens et ramifications rétrogrades

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

**Onyxis à *Trichophyton rubrum***



Aspect de l'ongle du pouce atteint ; **B.** Examen microscopique des débris d'ongle montrant des filaments mycéliens septés ; **C.** aspect macroscopique de la culture au verso ; **D.** examen microscopique de la culture montrant des filaments mycéliens septés avec une excroissance triangulaire (flèche)

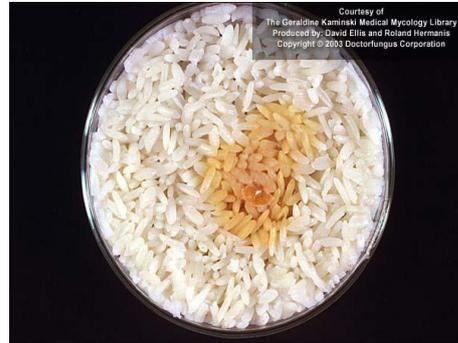
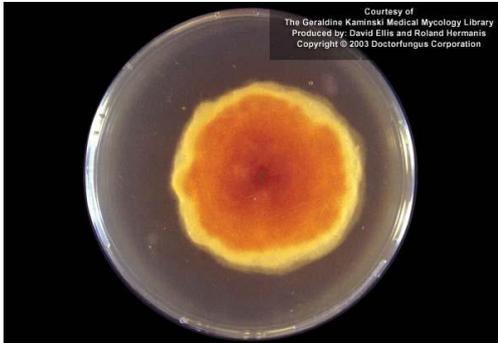
Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

## Dermatophytoses

### Genre *Epidermophyton*



- Pas de microconidies
- Seulement des macroconidies en « régime de banane »

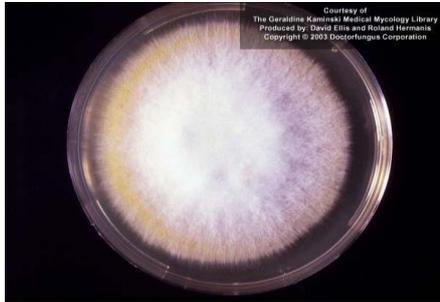


(Source : The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library, Doctorfungus Corporation, 2003)

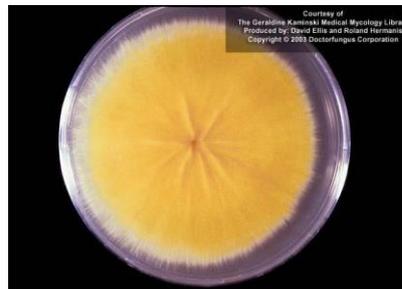
## Dermatophytoses

### *Microsporium audouinii*

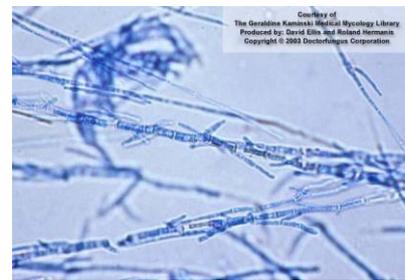
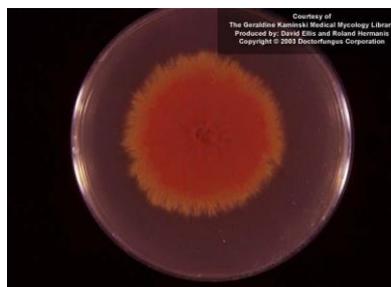
- *Microconidies*
- *Macroconidies à parois rugueuses, spiculées*



### *Microsporium canis*



### *Trichophyton soudanense*



(Source : The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library, Doctorfungus Corporation, 2003)

#### Aspects macroscopiques

A l'endroit : colonies cérébriformes, poudreuses de couleur abricot et

A l'envers, colonies jaunes-orangées avec des mèches de filaments qui irradient autour de la colonie

#### Aspects microscopiques:

Très peu de microconidies

Pas de macroconidie

Présence de filaments d'aspect buissonneux avec des ramifications rétrogrades (caractéristiques).

## Bibliographie

1. Ann Dermatol Venereol. Infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères Item no 87 : Infections cutané-muqueuses bactériennes et mycosiques. 2003;130:3S59-3S63. [Imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item87e.pdf](http://imm.univ-lyon1.fr/internat/download/item87e.pdf)
2. Auchus, Isabella C, Ward, Kimberley M, Brodell, Robert T, Brents, Melissa J, Jackson, Jeremy D. Tinea capitis in adults. *Dermatology Online Journal*, 22(3), 2016. Permalink: <http://escholarship.org/uc/item/4dm9s3fh>
3. Cahier de formation Biologie médicale no31, 2004, Les Dermatophytes; [www.biofarma.net](http://www.biofarma.net)
4. Coulibaly O, Kone AK, Niaré-Doumbo S, Goïta S, Gaudart J, Djimdé AA, Piarroux R, Doumbo OK, Thera MA, Ranque S. Dermatophytosis among Schoolchildren in Three Eco-climatic Zones of Mali. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Apr 28;10(4):e0004675. doi:10.1371/journal.pntd.0004675. eCollection 2016 Apr.
5. Guiguemdé T.R., Tapsoba G.P., Paré L.J., Sawadogo O. Etude préliminaire des mycoses cutané-phanériennes à Ouagadougou, Burkina Faso. *Médecine Tropicale*, 1992, 52, 2, 151-315.
6. Hogewoning AA, Adegnika AA, Bouwes Bavinck JN, Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van der Raaij-Helmer EM, Staats CC, Willemze R, Lavrijsen AP. Prevalence and causative fungal species of tinea capitis among schoolchildren in Gabon. *Mycoses*. 2011 Sep;54(5):e354-9. doi: 10.1111/j.1439-0507.2010.01923.x.
7. Parasitologie Mycologie médicale, Anofel, 2013, 7ème éd. Angers
8. Maslin J., Morand J.J., Soler C., Les Teignes Tropicales, *Med Trop* 2005; 65:313-320  
Nzenze-Afène S., Martz-Nicolas M. Gomez de Diaz M., Kombila M. Les teignes de l'adulte à Libreville (Gabon). A propos de 115 cas. *J Mycol Med* 2001 ; 11 :199-204
9. Nzenze-Afène S., Mabika B. Ogoula Gerbex S., Ferly Therizol M., Minko Mi-Etoua D., Kombila M. Mycétomes dermatophytiques du cuir chevelu : à propos de deux cas à *Microsporum langeronii* et revue de la littérature. *J Mycol Med* 2006;16:42-46
10. Nzenze-Afène S., Kendjo E., Bouyou-Akotet M., Mabika Manfoumbi M., Kombila M. Les teignes du cuir chevelu en milieu scolaire à Libreville, Gabon. *J Mycol Med* 2009 ; 19 :155-60
11. Nzenze-Afène S., Ngougou E.B., Mabika Mamfoumbi M., Bouyou-Akotet M.K., Avome Mba I.M., Kombila M. Les onychomycoses au Gabon : aspects cliniques et mycologiques. *J Mycol Med* 2011 ; 21 :248-55
12. Nzenze-Afène S., Kendjo E., Ngougou E.B., Bouyou-Akotet M.K., Mourou Mbina J.R., Mabika Mamfoumbi M., Tchikaya Tchikinson., Kombila M. Les Dermatophytoses cutanées à Libreville, Gabon. *Bull Med Owendo* 2013 ;13(39) :34-8
13. Seck MC, Ndiaye D, Diongue K, Ndiaye M, Badiane AS, Sow D, Sylla K, Tine R, Ndiaye JL, Faye B, Ndir O. [Mycological profile of onychomycosis in Dakar (Senegal)]. [Article in French]. *J Mycol Med*. 2014 Jun;24(2):124-8. doi: 10.1016/j.mycmed.2014.02.002. Epub 2014Mar 14.
14. Zhan P, Liu W. The Changing Face of Dermatophytic Infections Worldwide. *Mycopathologia*. 2017 Feb;182(1-2):77-86. doi:10.1007/s11046-016-0082-8.

## **5 MALASSEZIOSES**

---

*Rédigé par Pr Diallo Mouctar (Mali), Relu par Pr Nzenze Solange (Gabon), Pr Guinguemdé Robert (Burkina Faso) et Pr Kiki Barro Pulchérie C (Côte d'Ivoire)*

## Introduction

### Définition:

Les infections à *Malassezia* (malassezioses ou Pityrosproses) sont des **épidermomycoses** dues à **des levures lipophiles** du genre *Malassezia*, qui sont **kératinophiles**, majoritairement **lipodépendantes**, et appartenant à la **flore commensale** de la peau de l'Homme et des animaux à sang chaud. Ce sont des affections fréquentes sans caractère de gravité, caractérisées par leurs habituelles récurrences,

### Intérêt :

Ces levures sont en particulier responsables chez l'Homme de ***pityriasis versicolor***, de ***pityriasis capitis***, de **pseudo acné**, de **folliculite**, de **dermite séborrhéique** et très rarement d'infections systémiques, dans certaines circonstances. À ce jour, 14 espèces au minimum ont été décrites.

### Historique :

Le champignon, responsable de ces pathologies, essentiellement cutanées, (capillaire est relatif au cheveu : le micromycète ne parasite pas le cheveu) et systémique, décrit pour la première fois en 1846, a été longtemps présenté sous deux aspects différents :

Une forme essentiellement levure, est décrite comme responsable d'affection du cuir chevelu dénommée *pityriasis capitis*

Une forme levuriforme avec présence de filaments, est reconnue responsable d'affection cutanée appelée *pityriasis versicolor*

On doit à Baillon, en 1889, la création du genre *Malassezia* et la dénomination de *Malassezia furfur* pour désigner les formes mycéliennes observées. Les levures du genre *Malassezia* ont fait l'objet de nombreuses controverses. En 1961, le genre *Malassezia* comporte deux espèces : *M. furfur*, incluant tant les formes rondes de *Pityriasis versicolor* (anciennement dénommé *Pityrosporum orbiculare*) que les formes ovales de *Pityriasis capitis* ou dermite séborrhéique (*Pityrosporum ovale*) et *Malassezia pachydermatis* (anciennement *Pityrosporum canis*), seule espèce non lipodépendante, surtout isolée dans les oreilles saines ou infectées du chien. En 1995, le genre s'est élargi en 7 espèces dont *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa* et *M. restricta*. Ces levures de petites tailles (3 à 8 microns), sont caractérisées par un bourgeonnement unipolaire sur une base large donnant à la cellule-mère porteuse, un aspect en « étui » ou en « petit flacon »

# I. Epidémiologie

## A. Agent pathogène

### Taxinomie

Ces levures appartiennent au Règne des Fungi.

Sur le plan asexué, à la Division (Phylum) des Deuteromycotina

Classe des Blastomycètes

Ordre des Cryptococcales

Genre: *Malassezia*

Sur le plan sexué, elles sont assimilées aux Basidiomycètes.

Actuellement, on distingue plusieurs espèces impliquées en pathologie humaine : *Malassezia (M.) furfur* (levure connue de longue date en pathologie humaine, est l'un des principaux agents du *pityriasis versicolor*). Six autres espèces sont impliquées en pathologie humaine, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae* et *M. pachydermatis*. Ces 2 dernières espèces sont également isolées d'animaux, *M. pachydermatis* est isolée du chien, le chat et *M. slooffiae* surtout du porc.

Il existe d'autres telles que déjà, *M. dermatis*, *M. equina*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. yamatoensis* (2008) qui ont été rapportées dans la littérature.

Les levures du genre *Malassezia* lipophiles et kératinophiles font partie de la flore cutanée habituelle de l'Homme et de certains animaux. Ce sont donc des levures strictement épicomensales. Elles sont lipodépendantes, sauf *M. pachydermatis* qui est la seule espèce non lipodépendante et qui pousse sur milieu de Sabouraud (sans adjonction de lipides).

Chez l'Homme, les *Malassezia* sont particulièrement abondantes sur les régions du corps où la peau est grasse, riche en glandes sébacées (thorax, visage, cuir chevelu, et oreille). Elles sont absentes des paumes des mains et plantes des pieds.

### Morphologie

Ce sont des levures de taille et de forme variable ; elles sont polymorphes (rondes, à ovalaires, cylindrique). La reproduction se fait par bourgeonnement unipolaire, la base du bourgeon est large. Une association avec du mycélium fait de filaments courts enchevêtrés ± trapus est possible.

### Biologie

Toutes les espèces du genre *Malassezia* sont des levures lipophiles et lipodépendantes excepté *M. pachydermatis*. Au cours de ces dernières décennies, un intérêt accru a été porté sur leur aspects métaboliques, physiopathologiques, mais aussi sur le

développement des milieux d'isolement, d'identification et les outils de diagnostic moléculaire.

**Pathogénie:**

Les *Malassezia* sont des levures commensales de la peau ; elles prolifèrent dans l'épiderme en produisant du mycélium sous l'influence de facteurs climatiques et de facteurs intrinsèques à l'Homme :

- Chaleur, humidité, d'où la fréquence du *Pityriasis versicolor* dans les régions tropicales ;
- Peau grasse (teneur importante en triglycérides et acides gras libres) ou application de corps gras sur la peau ;
- facteurs hormonaux (grossesse, hypercorticisme), diminution de l'immunité cellulaire (SIDA).

## **B. Habitat**

C'est une levure commensale du revêtement cutané humain. Elle est particulièrement abondante dans les zones riches en glandes sébacées (thorax, visage, cuir chevelu). Elle est absente des paumes et des plantes. Sur la peau normale, elle est retrouvée en faible quantité, sous sa forme levure).

## **C. Facteurs favorisants**

Les malassezioses ne sont pas des infections transmissibles.

Les levures du genre *Malassezia* sont commensales de la peau, et le passage de la levure d'un état commensal à un état pathogène est à l'origine des mycoses observées. Les *Malassezia* prolifèrent dans l'épiderme en produisant du mycélium sous l'influence de différents facteurs favorisants.

Par ailleurs, des facteurs physiologiques peuvent être évoqués: peaux grasses ou séborrhéiques, hyperhydrose, transpiration, malnutrition ; des facteurs climatiques : chaleur, humidité, port de vêtements occlusifs de nature synthétique ; des facteurs iatrogènes : corticothérapie, contraceptifs oraux, immuno-dépresseurs, cosmétiques gras, huiles corporelles, crèmes hydratantes ; des facteurs individuels : hypercorticisme, grossesse, déficit de l'immunité cellulaire. La pseudo acné à *Malassezia* est une forme clinique rare.

✓-Peau grasse (teneur importante en triglycérides et acides gras libres) ou application de corps gras sur la peau (cosmétiques ou huiles solaires).

✓-L'humidité favorisée par une augmentation de sécrétion sudorale (transpiration) sous l'effet de la chaleur; le pityriasis versicolor est particulièrement fréquent dans les zones tropicales et se voit surtout pendant la saison chaude (été) dans les zones tempérées.

✓-L'influence hormonale telle la grossesse, l'hypercorticisme.

✓-Une modification de l'immunité cellulaire (immunodépression) comme en témoigne l'importance de la dermatite séborrhéique chez les sidéens.

## **D. Répartition géographique**

Cosmopolites et bénignes les affections à *Malassezia sp* sont très fréquentes dans les régions tropicales et en saison estivale dans les pays tempérés. Elles atteignent l'adolescent et l'adulte jeune. Différents auteurs montrent que l'adulte jeune est le plus affecté par les malassezioses. Cependant, l'intervalle des tranches d'âge chez l'adulte jeune varie en fonction des formes cliniques et des zones géographiques. C'est ainsi qu'en Inde en 2002 : 21-30 ans ; Tunisie 2004: 15-30 ans ; Iran 2004 : 20-30 ans ; Bosnie 2006 : 16-30 ans ; Indonésie 2008 : 25-44 ans ; Turquie 2009 : 20-30 ans ; Argentine 2012 : 25-45 ans ; Afrique (Gabon) 2017 : 18-45 ans. Concernant le sexe, le sexe féminin ou masculin prédomine et ce en fonction des formes cliniques et des zones géographiques. La folliculite à *Malassezia* et la pseudo acné à *Malassezia* sont rares. Quant à la dermatite séborrhéique, l'altération de la perméabilité de la barrière cutanée aggravée par la production locale irritante de l'acide oléique par les lipases des espèces du genre *Malassezia* sont considérées comme responsables du développement de cette pathologie.

## **II. Diagnostic biologique**

### **A. Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation**

#### **1- Lésions superficielles à *Malassezia***

Les circonstances de découverte de la principale forme clinique (pityriasis versicolor) sont la présence de macules arrondies, hypochromiques voire hyperchromiques sur peau noire, peu prurigineuses et finement squameuses, « signe de Copeau », pouvant confluer en grandes nappes à contours géographiques.

-Le *Pityriasis versicolor* est souvent observé chez des sujets jeunes (adolescents ou adultes) provenant des régions tropicales et en saison estivale dans les pays tempérés.



Figure 5. 1 : **Pityriasis versicolor du dos, étendu**  
(Source: Unité de Mycologie USS, Gabon, Prof. Nzenze)

Les autres formes cliniques sont:

Le *Pityriasis capitis* ; c'est un état pelliculaire du cuir chevelu qui peut être sec ou ± stéatoïde (gras).



Figure 5. 2 : **Aspect clinique de *Pityriasis capitis***  
(Source: Unité de Mycologie USS-Gabon, Prof Nzenze-Afène)

#### **-Dermite séborrhéique**

Cette affection siège généralement sur le visage. Favorisée par le stress et l'immunodépression. Les lésions érythémato-squameuses qui se voient sur les sourcils, les plis nasogéniens, la lisière du cuir chevelu. Le prurit est habituel. Chez le nourrisson l'atteinte du cuir chevelu et des plis sont constatés.



Figure 5. 3 : **Aspect de dermatite à *Malassezia* associé à un psoriasis** (Source: Unité de Mycologie USS, Gabon Prof Nzenze-Afène)

**- Folliculite et pseudo acné à *Malassezia***

C'est une dermatose qui est papuleuse, folliculaire, prurigineuse, parfois pustuleuse, fréquente chez l'homme jeune. Cette folliculite a été décrite chez l'immunodéprimé. Elle siège généralement sur le dos, la poitrine parfois le visage.



Figure 5. 4 : **Pseudo-acné à *Malassezia***  
(source : Unité de Mycologie USS-Gabon, Prof Nzenze- Afène)



Figure 5. 5 : **Aspect de pseudoacné et de folliculite à *Malassezia***  
(Source: Unité de Mycologie USS-Gabon, Pr. Nzenze-Afène)

-Des atteintes plus rares à type de blépharite ou affection rétro-auriculaire (**Figure 5.6**).



Figure 5. 6 : **Atteinte rétro auriculaire à *Malassezia* : présence d'inflammations, de papules, de pustules et desquamation** (source : Unité de Mycologie USS-Gabon, Prof Nzenze-Afène)

**Des associations des formes peuvent être rencontrées telles que ; *Pityriasis capitis/Pityriasis versicolor*, *Pityriasis versicolor/Folliculite à Malassezia*, *Pityriasis capitis/Pityriasis versicolor/Folliculite à Malassezia*, *Pityriasis capitis/Dermite séborrhéique/Pityriasis versicolor* (Nzenze et al., 2017)**

## 2- Fongémies à Malassezia

Ces Malassezioses sont rares. Elles sont constatées chez des prématurés ou des immunodéprimés et qui sont en général nourris par des intralipides par voie intraveineuse.

## B. Diagnostic mycologique

Le diagnostic est en général facile; dans les cas douteux, on peut mettre en évidence une fluorescence jaune vert pâle caractéristique des lésions (sous l'effet de la lumière de Wood).

### Prélèvements

Les prélèvements sont réalisés directement sur les lésions par grattage des lésions : les squames sont recueillies dans une boîte de Pétri stérile **par technique du scotch-test**

Dans le *Pityriasis versicolor*, le scotch-test cutané est un moyen facile de prélèvement et qui permet de porter le diagnostic de pityriasis versicolor: on colle fortement, sur la macule suspecte, un morceau de ruban adhésif transparent; puis on le détache, et on l'applique sur une lame porte-objet que l'on observe ensuite directement au microscope. Il est possible d'ajouter une goutte de bleu lactophénol sur la lame avant d'y appliquer le scotch. Les éléments fongiques, colorés, sont plus faciles à voir.

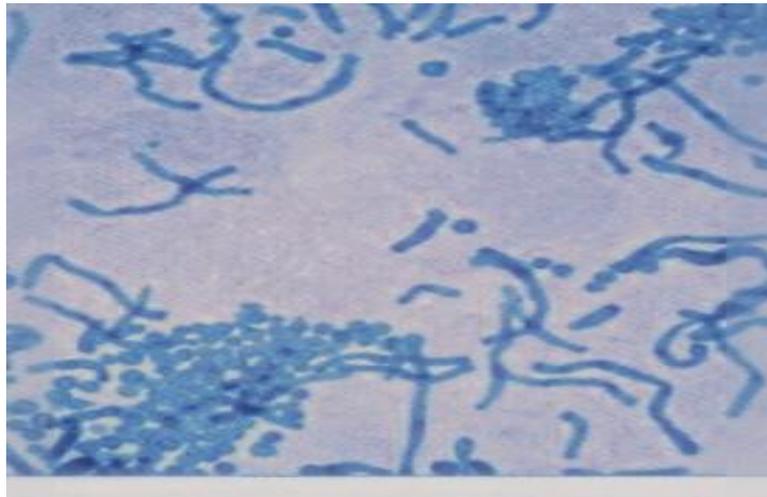


Figure 5. 7 : Scotch test : Présence de spores en amas, associées à des filaments

Source (Unité de Mycologie USS-Gabon, Prof.Nzenze-Afène)

La technique du scotch, parfaite pour un diagnostic de *Pityriasis versicolor*, n'est pas réalisable dans tous les cas (non recommandée sur le cuir chevelu ni sur une région pileuse)

Dans ce cas, le grattage des lésions au vaccinostyle ou à la curette ramène des squames (signe du copeau) qui sont ensuite examinées au microscope optique entre lame et lamelle dans un produit éclaircissant: solution de potasse à 30%, ou solution de noir chlorazole (incluant éclaircissant et colorant).



Figure 5. 8 : **Prélèvement, technique du Scotch-test** (Les mycoses : P. Bourée, 1991)

### Culture

La culture est rarement réalisée en pratique courante car elle n'est pas indispensable au diagnostic. Elle permet d'identifier l'espèce en cause. La température optimale de croissance est variable selon les espèces de 30-32°C (pour toutes les espèces) ou 37°C (pour certaines espèces).

*Malassezia sp.*, (sauf *M. pachydermatis* lipo-indépendante) ne pousse pas sur les milieux de Sabouraud habituels. La croissance se fait sur des milieux à base d'huiles naturelles (espèces lipodépendantes). Pour l'isoler, il faut donc au préalable avoir suspecté le diagnostic devant une lésion cutanée évocatrice. Le médecin doit alors préciser sur l'ordonnance : recherche de *Malassezia sp.*

La culture peut se faire sur des milieux spécifiques pour *Malassezia* : milieu de Sabouraud additionné d'huile d'olive, milieu de Dixon ou milieu de Leeming et Notman modifié qui permettent d'isoler et de maintenir facilement les espèces du genre *Malassezia*

Dans les infections systémiques: les hémocultures sur milieu spécifique enrichis en lipides est nécessaire, elles sont cependant rarement positive. En outre, le retrait du cathéter souillé et sa mise en culture (un segment du cathéter) sur gélose Sabouraud additionnée d'huile d'olive ou autres milieux spécifiques, permettra le diagnostic.

### Résultats et interprétation

L'examen est réalisé à l'objectif 20 ou 25, et le diagnostic est porté sur la mise en évidence : Dans le *pityriasis versicolor*, d'amas de blastospores rondes ou ovales à paroi épaisse de 2 à 5 µm de diamètre, disposées en « grappes » associées parfois à des filaments fins à trapuset courts.

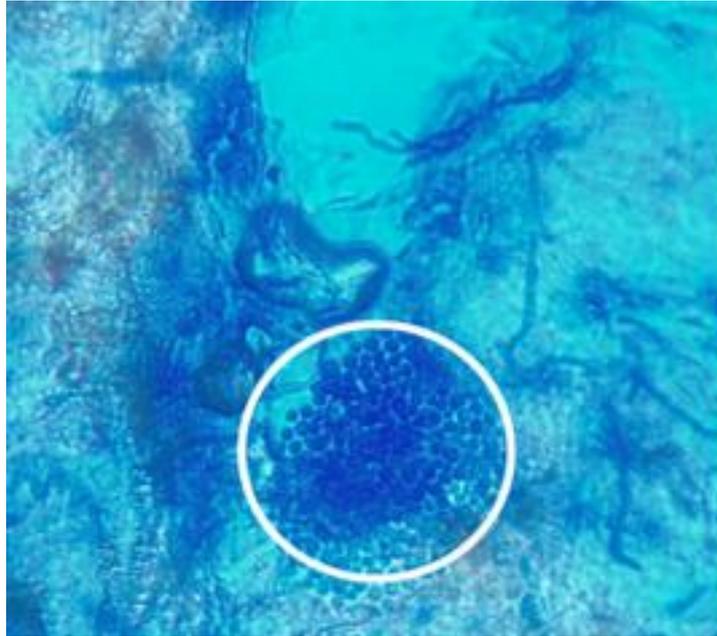


Figure 5. 9 : **Scotch test cutané positif : Spores en « grappe de raisin » (dans le cercle)**  
Source : K ; Diongue, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, CHU Aristide Le Dantec - Dakar

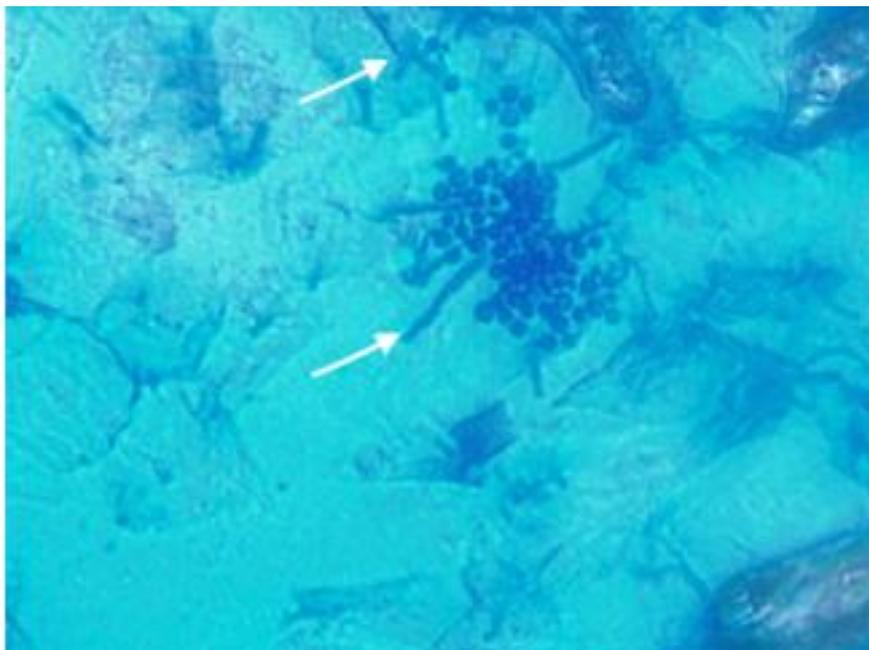


Figure 5. 10 : **Examen direct d'un Scotch test sur lésion de pityriasis versicolor : présence de blastospores en grappes, et de courts filaments mycéliens (tête des flèches)**

Source : K. Diongue, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, CHU Aristide Le Dantec - Dakar

Dans la dermatite séborrhéique et le *pityriasis capitis*, les *Malassezia* se présentent sous forme de levures ovales sans filaments associés.

Dans la folliculite du dos, on observe des manchons de levures rondes, à paroi épaisse autour des poils (absence de filaments)

Les colonies de *Malassezia sp* poussent environ en 8 à 15 jours. L'examen macroscopique de la culture montre, des colonies, blanchâtres à jaunâtres.

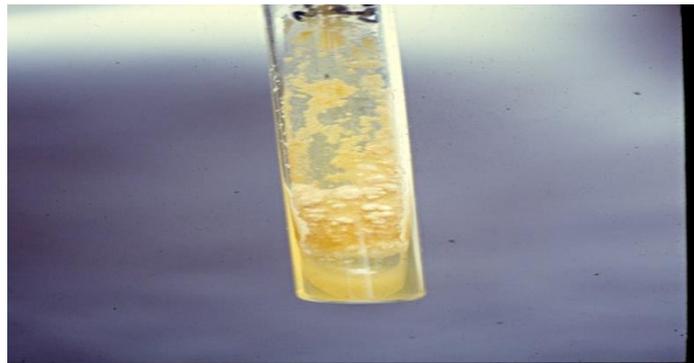


Figure 5. 11 : **Levures du genre *Malassezia* sur milieu Sabouraud Chloramphénicol Additionné d'huile d'olive** (source: Unité de Mycologie USS-Gabon, Pr. Nzenze-Afène)

L'examen microscopique révèle des blastospores de petite taille (1,5 à 4µm) ovoïdes, globuleuses à allongées à bourgeonnement unipolaire sur une base large.

La culture sur milieu de Dixon modifié, à différentes températures, permet par ailleurs de séparer les espèces *Malassezia fufur*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis* et *M. slooffiae*, capables de se développer à des températures élevées (40°C), de *M. globosa*, *M. obtusa* et *M. restricta* dont l'optimum de température de culture est de 32-35°C.

L'identification en culture est fondée sur la lipodépendance ou non, la morphologie microscopique des blastospores, l'activité catalasique et le profil d'assimilation du tween 20, 40, 60, 80 (2008).

Toutes les espèces de *Malassezia* ne fermentent pas les sucres et sont toutes uréase positive.

## C. Diagnostic histologique

Histologie : les levures du genre *Malassezia* ont la capacité de coloniser la kératose actinique et sont donc identifiables sur coupe histologique.

### III. Principes thérapeutiques

#### A. But

Arrêter la multiplication des levures et faire disparaître les lésions

#### B. Moyens

Kétoconazole (KETODERM®) 2% gel unidose ; crème ; sachets gel moussant

Bifonazole (AMYCOR®) 1% solution

Ciclopirox olamine (MYCOSTER®) crème ; solution alcoolisée ; shampoing

Sulfure de sélénium (Selsun®)

Amphotéricine B injectable 50mg.

#### C. Indications - posologie

##### Le *Pityriasis versicolor* (P.v)

- Dans les lésions± isolées et peu étendues, le traitement est local par l'application d'un topique antifongique matin et soir pendant 2 à 4 semaines.
- Dans les lésions squameuses étendues, un décapage local mécanique ? est préconisé par une solution détergente de type Mercryl® ou Septivon®.
- Le traitement antifongique consiste ensuite en une application sur tout le corps y compris le cuir chevelu, d'un topique azolé en gel moussant Par exemple : kétoconazole en topique (Kétoderm®, récipient unidose, gel moussant à 2 %). Une deuxième application est recommandée une semaine après.
- Un autre des traitements du pityriasis versicolor est le sulfure de sélénium (selsun®): Après décapage de la peau au mercryl laurylé, on applique le Selsun® sur tout le corps à l'aide d'un gant de toilette humide. Après avoir laissé en contact 15 à 20 mn, on rince abondamment. Les applications sont bihebdomadaires pendant 2 à 4 semaines.
- Dans les lésions étendues ou rebelles au traitement local, des azolés actifs par voie orale tels que l'itraconazole (sporanox®), peuvent être prescrits pendant 15 jours à raison de 200mg d'itraconazole par jour, le Fluconazole voire la griséofulvine sont utilisés par certains auteurs.
- Les autres formes cliniques (la dermatite séborrhéique, la folliculite du dos ou du « décolleté » chez la femme bénéficient d'un traitement par topique antifongique
- Dans le cas de Pityriasis capitis, un shampoing à base de ciclopirox olamine (type Sebiprox® 1,5% ou ketoderm® sachet gel moussant 2%) sera prescrit x 2 fois par la semaine (bihebdomadaire) pendant 1 mois (traitement curatif) puis 1 fois par semaine pendant 2 mois en traitement préventif.

- Les infections systémiques ou profondes à *Malassezia*, souvent liées à la présence d'un cathéter et d'une alimentation parentérale lipidique, le retrait du cathéter peut faire disparaître la fongémie.
- L'Amphotéricine B par voie intraveineuse sera prescrite en cas de fongémie à *Malassezia* à raison de 1mg/Kg/j, pendant 10 jours et le kétoconazole (200 à 400mg mg/j) pendant 10 jours sont indiqués dans ces formes systémiques.

## **D. Suivi biologique/ post-thérapeutique**

Pour éviter les récurrences, il convient de maîtriser les facteurs favorisants (sudation, application de produits cosmétiques gras). Une utilisation de produits corporels cutanés et capillaires adaptés, c'est-à-dire fonction du type de peau, associée au traitement antifongique local est nécessaire pour ramener la densité de la levure sur la peau à la normale

## **IV. Prévention /Prophylaxie**

### **A. But**

Il s'agit d'éviter les facteurs susceptibles de favoriser le développement de *Malassezia sp* et d'induire les différentes formes cliniques connues.

### **B. Moyens/Stratégies**

- Le *pityriasis versicolor* tend à récidiver, surtout l'été. Si l'on a présenté une fois du *pityriasis versicolor*, il faut éviter les récurrences et appliquer quelques règles d'hygiène communes à toutes les atteintes mycosiques: porter des sous-vêtements en coton, les changer fréquemment après transpiration excessive
- Un traitement préventif peut être envisagé chez des patients pour lesquels la récurrence est très fréquente ou l'extension de la maladie importante. Dans ces cas, un traitement hebdomadaire (sulfure de sélénium) ou mensuel (kétoconazole gel moussant monodose®) est proposé par certains praticiens qui conseillent sa mise en œuvre pendant les périodes très chaudes et humides et ce, pendant plusieurs mois par an.

**Bibliographie:**

- 1-Mycologie ;(ANOFEL), 2014
- 2-Roux P ; Guillot J ; Malassezia, Encicl. Med. Biol, Elsevier, Paris 2004
- 3-Précis de Biopathologie Analyses Médicales spécialisée. Biomnis 2013
- 4-Kaur M, Narang T, Bala M, et al. Study of the distribution of Malassezia species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary Care Hospital, Punjab. Indian J Med.Microbiol 2013;31:270-4.
- 5-Rodoplu G, Saracli MA, Gumral R, et al. Distribution of Malassezia species in patients with pityriasis versicolor in Turkey. J Med Mycol 2014;24:117-23
- 6-Sosa M, Rojas F, Mangiaterra M, et al. Prevalence of Malassezia species associated with seborrheic dermatitis lesions in patients in Argentina. Rev Iberoam Micol 2013; 30:239-42.
- 7-Rispail P, Bourgeois N, Sasso M et al. Pityriasis capitis et dermatite séborrhéique du cuir chevelu : rôle du laboratoire dans l'évaluation d'une implication fongique. Elsevier Masson 2013; 41-7.
- 8-Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, et al. Skin diseases associated with Malassezia yeasts: Facts and controversies. Clin Dermatol 2013; 31:455-63.
- 9-Negroni R. Historical aspects of dermatomycoses. Clin Dermatol 2010; 28:125-32
- 10-Ben Salah I, Makni F, Cheikhrouhou F, et al. Les levures du genre Malassezia: pathologie, milieu d'isolement et d'identification. J Mycol Med 2010; 20:53-60.
- 11-Kaur M, Narang T, Bala M, et al. Study of the distribution of Malassezia species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary Care Hospital, Punjab. Indian J Med Microbiol 2013;31:270-4
- 12-Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, et al. Epidemiology of Malassezia yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. Med Mycol 2001; 39:199-206.
- 13-Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, et al. Skin diseases associated with Malassezia yeasts: Facts and controversies. Clin Dermatol 2013; 31:455-63.
- 14-Ingham E, Cunningham AC. Malassezia furfur. J Med Veter Mycol 1993; 31: 265-8.
- 15-Lévy A, Feuilhade de Chauvin M, Dubertret L, et al. Folliculites à Malassezia caractéristiques et réponses thérapeutiques chez 26 malades. Ann Dermatol Venereol 2007;134:823-8.
- 16-Rubenstein RM, Malerich SA. Malassezia (Pityrosporum) folliculitis. J Clin Aesthet Dermatol 2014;7:37-41.
- 17-Midgley G., Clayton Y.M., Hay R.J., Mycoses superficielles. In: Atlas de poche de mycologie. Paris: Flammarion médecine science, 1998:17-86

## *Malassezioses*

18-American Academy of Dermatology. Tinea versicolor. Educational pamphlet. Schaumburg. 1993

19-Hay R.J., Roberts S.O.B., Mackenzie D.W.R. Pityriasis versicolor. In: Champion R.H., Burton I.L., Ebling F.J.G., eds. Textbook of dermatology. Vol. 2. Oxford: Blackwell scientific publications, 1992; 1176-79.

20-Faergemann J. Treatment of pityriasis versicolor with a single dose of fluconazole. Acta Derm Venereol 1992; 72:74-5.

21-Lange D.S., Richards H.M., Guarnieri J., et al. Ketoconazole 2 % shampoo in the treatment of tinea versicolor: a multicenter randomized, double blind, placebocontrolled trial. J Am Acad Dermatol 1998; 39:944-50.

22-ANN O'FEL: Parasitologie Mycologie, Association Française des Enseignants de Parasitologie; 1996-1997.

23-Nzenze-Afène S., Mezene Mendome C., Effame Eya E. Les Mycoses à Malassezia sp : aspects épidémiologiques, cliniques et mycologiques. Bull Med Owendo 2017 ; 15 (42) :59-68.

## **6 PNEUMOCYSTOSE**

---

*Rédigé par Pr Dieng Thérèse (Sénégal), Relu par Pr Bamba Sanata (Burkina Faso),  
Pr Badiane Aïda Sadikh (Sénégal), Pr Yavo William (Côte d'Ivoire) et Pr Sissinto Savi de  
Tové Yolande (Bénin)*

## Introduction

### Définition:

La pneumocystose est une mycose profonde se manifestant par une pneumopathie interstitielle diffuse due à *Pneumocystis jirovecii*, champignon opportuniste atypique car non cultivable et insensible aux antifongiques, se développant chez les sujets immunodéprimés en particulier ceux infectés par le VIH/Sida

### Intérêt

Depuis l'avènement de l'infection à VIH/Sida dont elle est une des affections révélatrices, cette maladie qui n'affectait que les nourrissons prématurés et les enfants malnutris a connu un regain d'intérêt. C'est une infection classante du stade Sida. Ainsi en France, en 2013, la pneumocystose représentait la pathologie inaugurale du Sida la plus fréquente chez les adultes avec 31% des cas (Cazein *et al.*,2015).

Les trithérapies antirétrovirales et la chimioprophylaxie au cotrimoxazole ont entraîné une baisse de l'incidence de la pneumocystose chez les sujets VIH positif.

Par ailleurs, elle constitue un risque de complication chez les personnes transplantées, les sujets atteints de cancers ou d'hémopathie maligne et chez ceux qui sont sous traitement à effet immunosuppresseur. Du point de vue médical, c'est une affection redoutable d'évolution mortelle en absence de traitement en particulier chez les sujets immunodéprimés infectés ou non par le VIH.

### Historique

En 1909 : Carlos Chagas observa pour la première fois le micro-organisme dans des prélèvements pulmonaires de porc l'identifiant à tort comme un trypanosome.

En 1910 : Antonio Carinii fit la même observation dans des poumons de rats.

En 1912 : le couple Delanoë mit en évidence l'agent pathogène dans des rats capturés à Paris et démontrèrent qu'il s'agissait d'un micro-organisme différent des trypanosomes. Il le nomma *Pneumocystis carinii*.

Entre 1945 et 1955 : des pneumopathies interstitielles à plasmocytes ont été décrits chez des prématurés, des enfants malnutris (orphelinats) et Vanek et Jirovec en attribuent la responsabilité à *Pneumocystis carinii*

En 1976 : Frenkel émet l'hypothèse de l'existence d'espèces de *Pneumocystis* différentes selon l'hôte infecté et propose d'appeler *Pneumocystis jirovecii* l'espèce responsable de l'infection humaine.

En 1981 : Augmentation du nombre de cas de pneumocystose corrélé à celui du SIDA (60 à 80% des patients VIH+).

En 1996 : Diminution des cas de pneumocystose grâce à des prophylaxies efficaces et les, trithérapies rétrovirales.

En 2001: Reconnaissance à la conférence internationale sur *Pneumocystis* de différentes espèces: *Pneumocystis sp* dont *Pneumocystis jirovecii*

En 2003: *Pneumocystis carinii var hominis* devient *Pneumocystis jirovecii*

# I. Epidémiologie

## A. Agent pathogène

### Taxonomie

*Pneumocystis jirovecii* fut classé au départ comme protozoaire du fait de son impossibilité de cultiver sur les milieux habituels des champignons, son cycle biologique et sa morphologie comparables à ceux des protozoaires (trophozoïte, pré kyste et kyste), l'absence d'ergostérol et sa sensibilité aux antiprotozoaires.

L'étude ultra structurale et biochimique de sa paroi (aspect trilamellaire, présence de chitine et de  $\beta$ -1,3 glucanes) et de ses affinités tinctoriales (imprégnation argentique selon Gomori Grocott), le séquençage de son ARN 16S ont permis de classer actuellement *P. jirovecii* dans le règne des champignons. Mieux, les données de la biologie moléculaire suggèrent un lien étroit avec deux levures ascosporee, *Saccharomyces cerevisiae* et *Schyzosaccharomyces pombe*.

Ainsi, le parasite responsable de la pneumocystose appartient :

**Règne** : Fungil

**Phylum** : Ascomycotina

**Sous-phylum** : Taphrinomycotina

**Classe** : Archiascomycètes

**Ordre** : Pneumocystidales

**Famille** : Pneumocystidaceae

**Genre** : *Pneumocystis*

**Espèce** : *Pneumocystis jirovecii* (anciennement appelée *Pneumocystis carinii*, puis *Pneumocystis carinii var hominis*).

*Pneumocystis jirovecii* est spécifique de l'homme. Il existe d'autres espèces de *Pneumocystis* chacune étant inféodée à son hôte définitif.

Ainsi *P. carinii* est l'agent infectieux spécifique du rat, *P. muris* de la souris, *P. equi* du cheval, *P. suis* du porc et *P. oryctolagi* du lapin.

### Morphologie

*Pneumocystis jirovecii* se présente sous 2 formes morphologiques selon son stade de développement :

- La forme végétative ou trophozoïte ou forme trophique

C'est un élément amiboïde, muni de filopodes qui sont des expansions tubulaires visibles au microscope électronique servant d'éléments de fixation aux cellules épithéliales pulmonaires.

Deux aspects évolutifs sont distingués :

- Le petit trophozoïte

Il est arrondi ou ovalaire, mesure 1,5 à 2 $\mu$ m et présente un noyau, une membrane cytoplasmique mince.

- Le grand trophozoïte

De forme variable, il mesure 3 à 5  $\mu\text{m}$ , et présente une paroi épaisse.

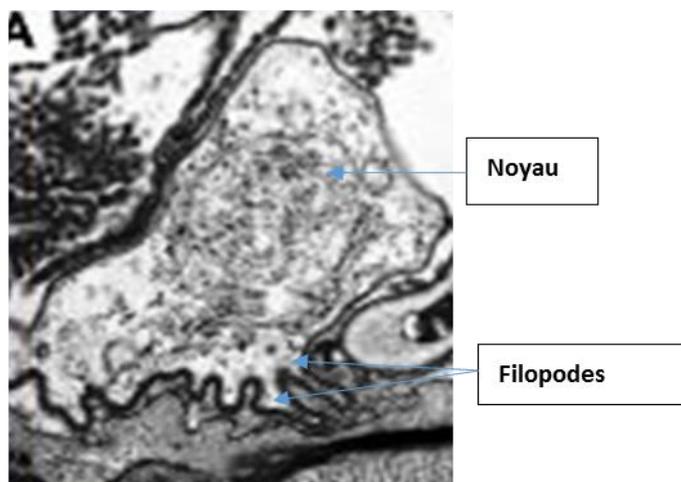


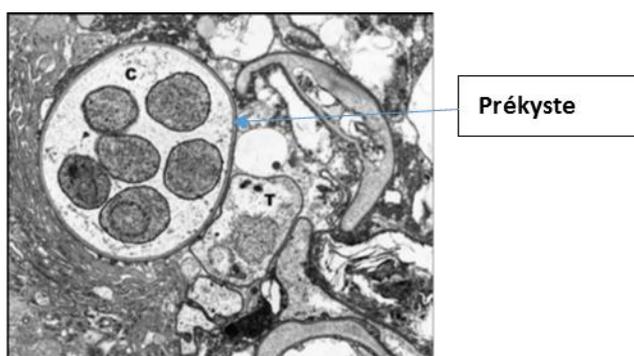
Figure 6. 1 : Trophozoïte de *Pneumocystis* au microscope électronique à transmission (Thomas, 2004)

- La forme kystique

Elle se présente sous trois formes morphologiques selon le stade évolutif.

#### **Le prékyste ou sporocyste**

Il résulte de la transformation du grand trophozoïte. Il est ovoïde, mesure 3 à 8  $\mu\text{m}$  et présente une paroi épaisse. D'abord mononucléés, les prékystes deviennent multinucléés. Il existe ainsi 3 types de prékystes selon leur nombre de noyaux (1 à 8) et la structure de leur paroi : les prékystes précoces (1 noyau), les prékystes intermédiaires (à 2 à 8 noyaux) et les prékystes tardifs (8 noyaux).



Source : <http://andryrasamindrakotroka.e-monsite.com/album/images-selectionnees-parasitologie-medicale/images-selectionnees-pneumocystis-et-pneumocystose/>

Figure 6. 2 : Prékyste (ou sporocyste) à 6 corps intra-kystiques de *Pneumocystis* au microscope électronique à transmission

**Le kyste mûr ou asque**

Il a une paroi épaisse trilamellaire, mesure 6 à 8µm et contient 8 noyaux enveloppés de cytoplasme appelés corps intra-kystiques correspondant à des ascospores et disposés en rosace. Il représente la forme infectante probable.

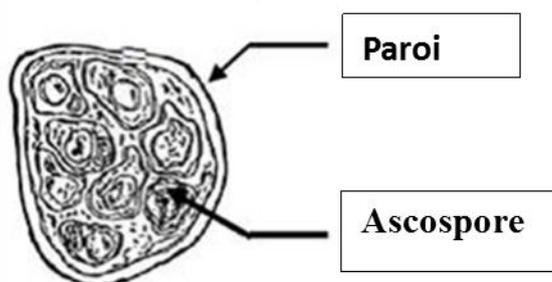


Figure 6. 3 : Kyste mûr ou asque de *Pneumocystis* (Aliouat et al., 2009)

**Le kyste vide**

C'est un élément à paroi épaisse, en forme de soucoupe, cupule ou croissant. Il résulte de la déhiscence du kyste mûr qui a évacué ses corps intra-kystiques.



Source : Djaballah M : [slideplayer.fr/slide/10370028](http://slideplayer.fr/slide/10370028)

Figure 6. 4 : Kyste vide de *Pneumocystis jirovecii* au microscope électronique à transmission

**Pathogénie**

Au cours de son cycle de développement dans l'organisme humain, *Pneumocystis jirovecii* exprime une glycoprotéine majeure de surface (major surface glycoprotein ou MSG). Cette glycoprotéine est immunogène entraînant l'apparition d'anticorps spécifiques et participe à l'attachement des trophozoïtes dans les cellules épithéliales alvéolaires. Elle interagit avec le système immunitaire du sujet infecté (macrophages

alvéolaires, médiateurs de l'immunité humorale, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes TCD4+) qui s'active pour la destruction de l'agent pathogène.

Chez le sujet immunodéprimé, la prolifération du champignon crée une réaction inflammatoire intense aboutissant à l'épaississement des cloisons alvéolaires responsable de l'hypoxémie et de l'insuffisance respiratoire observées.

## **B. Habitat**

*Pneumocystis jirovecii* infecte spécifiquement l'homme. Il est localisé dans les alvéoles pulmonaires d'abord en position extracellulaire puis en position intracellulaire lorsqu'il est phagocyté par les macrophages ou les polynucléaires neutrophiles.

Son ADN a été retrouvé dans l'environnement : air, eau, sol, étang.

Il existerait un portage nasal, pharyngé du personnel soignant, le champignon existant dans l'air hospitalier.

## **C. Hôte définitif / Réservoir de parasites**

L'hôte définitif est l'homme. Le réservoir de parasites est constitué uniquement par l'homme infesté. La pneumocystose est une anthroponose.

## **D. Mode de contamination**

La contamination s'effectue probablement par voie aérienne par inhalation des spores libérées par les kystes infectieux contenus dans l'air, les poussières ou dans les expectorations de sujet infesté. La transmission interhumaine s'effectuerait par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflügger.

Le champignon peut être disséminé dans l'organisme par voie sanguine provoquant des formes cliniques extra pulmonaires rares.

## **E. Voie de sortie**

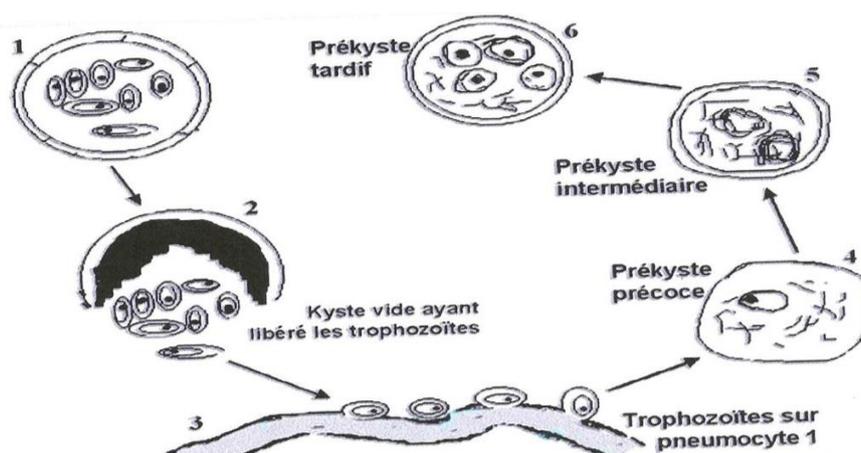
Le champignon est éliminé à l'extérieur de l'organisme par les expectorations.

## **F. Cycle biologique**

Il n'est pas encore totalement connu. Il se déroule dans les alvéoles pulmonaires à l'extérieur des cellules. Les kystes mûrs (forme infectieuses probables) par rupture de leur paroi libèrent au niveau des bronchioles terminales 8 corps intrakystiques. Ceux-ci se transforment en trophozoïtes tandis que les kystes vides prennent leur aspect caractéristique de cupule soucoupe ou croissant. Les petits trophozoïtes se fixent sur les pneumocytes de type I, augmentent de taille et se multiplient ; la multiplication des

formes végétatives se produirait selon un mode asexué par division binaire ou selon un mode sexué par fusion de formes végétatives sexuées complémentaires. Les grands trophozoïtes se transforment en prékystes en passant par trois stades : précoce, intermédiaire et tardif présentant progressivement 1 à 8 noyaux. Le prékyste tardif à 8 noyaux se transforme en kyste mur contenant 8 corps intrakystiques par condensation cytoplasmique autour de chaque noyau.

Ce cycle dure 4 à 6 heures et toutes les formes évolutives peuvent être retrouvées dans les prélèvements bronchoalvéolaires. Il ne se déroule complètement que chez le sujet immunodéprimé. Le sujet immunocompétent qui s'infecte parviendrait à éliminer le champignon. Chez le sujet sain, en effet, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles ou les médiateurs de l'immunité humorale (tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interférons et cytokines) jouent un rôle important dans la destruction du champignon et dans la défense de l'hôte. Chez les patients à risque, le développement fongique entraîne des lésions de l'épithélium alvéolaire dont les cloisons s'épaississent, conduisant à une insuffisance respiratoire et l'hypoxémie.



Source : CHABASSE D., GUIGEN Cl., CONTET-AUDONNEAU N. Mycologie médicale ; Masson, Paris, 1999,323p

Figure 6. 5 : Cycle biologique de *Pneumocystis jirovecii*

## G. Facteurs favorisants

### D'ordre général

C'est la capacité de *Pneumocystis jirovecii* à échapper au mécanisme de défense immunitaire de l'hôte notamment la phagocytose par les macrophages.

### D'ordre individuel

C'est le déficit immunitaire concernant notamment l'immunité à médiation cellulaire.

- **d'origine pathologique**
  - Infection à VIH avec un taux de lymphocytes T CD4 <200/mm<sup>3</sup>.
  - Hémopathies malignes.
  - Maladies systémiques (granulomatose de Wegener, périartérite noueuse, polymyosite, lupus, sclérodermie.
  - Malnutrition (nourrisson).
  - Prématurés.
  - Sujets d'âge avancé.
  - Transplantation d'organes.
  - Greffe de moelle osseuse
- **D'origine iatrogène**
  - Immunosuppresseurs.
  - Cytolytiques.
  - Corticoïdes au long cours.

## H. Répartition géographique

La pneumocystose est cosmopolite. Avant l'introduction de la trithérapie antirétrovirale, la pneumocystose était l'infection opportuniste la plus fréquente chez les sujets immunodéprimés par le VIH dans les pays occidentaux. Depuis les années 2000, son incidence a baissé de 85% depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale et de la chimioprophylaxie contre la pneumocystose.

Sa prévalence est sous-estimée en Afrique car cette mycose est rarement diagnostiquée par défaut de mise en œuvre des moyens d'investigation biologique : prélèvements invasifs, techniques de colorations spéciales et techniques moléculaires. Des taux de prévalence de 27,7%, 42,7% ont été rapportés respectivement en Tunisie et en Ethiopie chez des patients immunodéprimés par le VIH et d'autres causes.

Au Sénégal, le diagnostic biologique a permis d'enregistrer une fréquence hospitalière de 9% parmi les sujets séropositifs au VIH présentant une pneumopathie. (Dieng Y. *et al.*, 2016).

En Côte d'Ivoire une étude réalisée par Kouakoussi a signalé une incidence 0,36/100 personnes-mois chez des patients VIH + (Kouakoussi *et al.*, 2004).

## II. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la pneumocystose est basé essentiellement sur la mise en évidence des différentes formes morphologiques ou de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans les prélèvements pathologiques.

## A. Circonstances du diagnostic biologique

- **Éléments épidémiologiques**

Personnes présentant un terrain d'immunodépression d'origine pathologique ou iatrogène.

- **Signes cliniques évocateurs**

- Pneumopathie traînante et rebelle aux antibiotiques se manifestant par une toux sèche, une fièvre, une dyspnée évoluant vers l'insuffisance respiratoire aiguë.
- Image radiographique pulmonaire indiquant un infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare. Si le diagnostic est tardif, l'on observe un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë avec radiographie pulmonaire quasi opaque en «verre dépoli» ou «poumons blancs». Le pronostic est ici réservé.

- **Modifications biologiques non spécifiques**

Des perturbations séro :

- hématologiques peuvent être observées :
- Lymphopénie associée à une baisse du taux des lymphocytes T CD4 ;
- Baisse de la saturation en oxygène établie par le dosage des gaz du sang : hypoxémie grave avec  $PaO_2 < 60$  mmHg chez un sujet VIH positif souffrant de pneumocystose à un stade avancé) ;
- Taux des lactico-deshydrogénases (LDH) souvent élevés ;
- Dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire(LBA) rapport polynucléaires neutrophiles/lymphocytes > 0,5.

## B. Diagnostic mycologique

### **Prélèvements**

- **Liquide de lavage broncho-alvéolaire**

C'est le prélèvement de choix pour le diagnostic de la pneumocystose car il permet d'obtenir la plus grande quantité d'éléments fongiques. Il est centrifugé à 2000 tours /mn pendant 10 à 15 minutes selon sa consistance, et le culot de centrifugation est examiné. La cytocentrifugation améliore la visibilité des éléments fongiques.

- **Expectoration induite après nébulisation de sérum hypertonique.**

Le produit est mélangé à volume égal avec une solution mucolytique, dilué dans du sérum physiologique puis centrifugé à 2000 tours /mn pendant 10 mn. Le culot de centrifugation est examiné.

- **Biopsie pulmonaire ou biopsie d'autres organes dans les rares formes extra-pulmonaires**

Les biopsies sont divisées en 2 parties : une destinée à l'examen mycologique est conservée dans du sérum physiologique. Des frottis par apposition sont réalisés avant d'être colorés. L'autre partie destinée à l'examen histologique est fixée dans du liquide de Bouin.

## **Techniques**

- **Examen au microscopique optique**

- **A l'état frais**

Réalisable à partir du LBA ou de l'expectoration induite, il consiste à examiner une goutte du prélèvement entre lame et lamelle.

- **Après coloration**

Des frottis sont réalisés à partir des prélèvements et colorés. Il existe plusieurs techniques de coloration qui mettent en évidence des structures et des formes évolutives différentes de *Pneumocystis jirovecii*.

- \*Colorations mettant en évidence les trophozoïtes et les corps intra-kystiques :

- \*Coloration de Giemsa ou de May Grunwald Giemsa

- \*Colorations mettant en évidence la paroi des kystes :

- .Coloration de Gomori-Grocott modifiée (ou coloration de Mutso) technique d'imprégnation argentique rapide ;

- .Coloration au bleu de toluidine O (BTO).

Coloration mettant en évidence la paroi et le contenu des kystes :  
Coloration de Gram –Weigert.

Pour un meilleur rendement, il faut associer une technique de coloration des trophozoïtes à une technique mettant en évidence la paroi des kystes.

- **Examen au microscopique à fluorescence**

Il permet de mettre en évidence par immuno-marquage dans le LBA :

- les trophozoïtes et les kystes de *P. jirovecii* au moyen d'une technique d'immunofluorescence utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques marqués par des fluorochromes ;

- uniquement les kystes de *P. jirovecii* par une technique d'immunofluorescence indirecte utilisant un anticorps monoclonal spécifique et une antiglobuline humaine conjuguée à un fluorochrome.

Il existe des kits commercialisés pour la réalisation de ces tests qui sont rapides, sensibles mais coûteux. Leur utilisation est indiquée lorsque la demande est importante et régulière.

## **Résultats**

- **Examen au microscope optique**
  - **Examen à l'état frais**

Au faible grossissement (objectif 10), les trophozoïtes apparaissent collés les uns aux autres formant des amas spumeux très réfringents caractéristiques. A l'objectif à l'immersion, les kystes sont repérables par leurs corps-intrakystiques très réfringents.



Figure 6. 6 : Amas de trophozoïtes de *P. jirovecii* dans un LBA à l'examen à l'état frais. (Deluol et al., 2004)

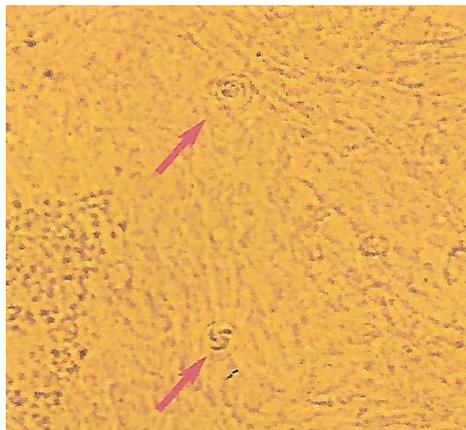
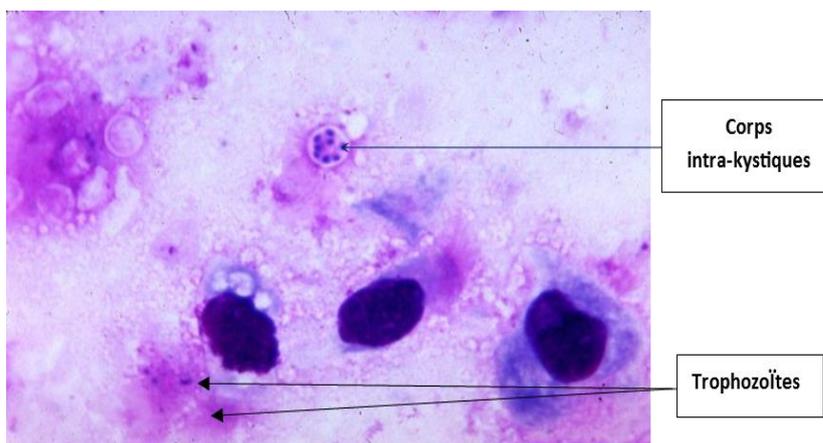


Figure 6. 7 : Kystes de *P. jirovecii* dans un LBA : examen à l'état frais. Deluol et al., 2004

- **Examen après coloration**

**\*Coloration de Giemsa ou de May Grünwald Giemsa**

*Pneumocystis jirovecii* apparaît au faible grossissement sous forme d'amas spumeux. A un plus fort grossissement, le noyau des trophozoïtes est coloré en rouge et leur cytoplasme en bleu violacé. Au sein de cet amas spumeux se détachent les corps-intra-kystiques colorés en rose-violet. La paroi des kystes n'est pas colorée, elle apparaît en négatif sous forme d'un halo clair.

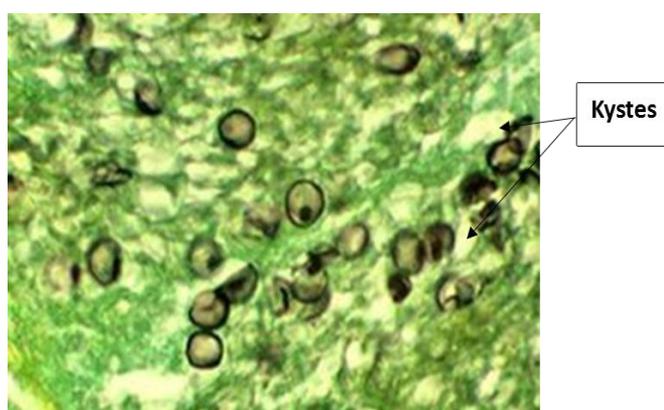


Source : commons.wikimedia.org

Figure 6. 8 : Coloration au Giemsa de *Pneumocystis jirovecii* d'un LBA

**\*Coloration de Grocott modifiée (ou coloration de Mutso)**

Réalisable en 10 minutes, elle colore la paroi des kystes de *P. jirovecii* en noir sur le fond vert de la préparation. Cependant, elle colore également en noir les levures éventuellement présentes dans le prélèvement.



fr.wikipedia.org

Figure 6. 9 : Coloration de Mutso de *Pneumocystis jirovecii*

## *Pneumocystose*

La paroi des kystes est colorée en bleu ou violet pourpre sur le fond bleu de la préparation. C'est une technique peu coûteuse mais qui a l'inconvénient de colorer également la paroi des levures.



Source : fr.wikipedia.org

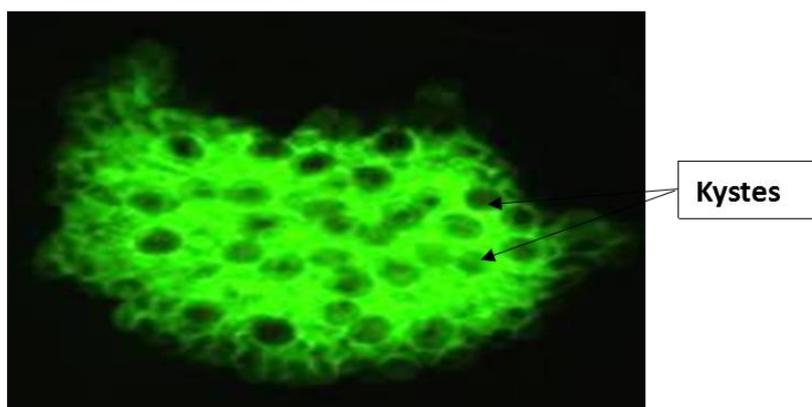
Figure 6. 10 : Coloration au bleu de toluidine O de *Pneumocystis jirovecii*

### \*Coloration de Gram-Weigert

La paroi des kystes et les corps intra-kystiques sont colorés en noir sur le fond rouge de la préparation.

- **Examen au microscope à fluorescence**

Les kystes visualisés par leur fixation directe aux anticorps monoclonaux marqués à un fluorochrome ou par l'intermédiaire d'une anti-globuline humaine conjuguée à un composé fluorescent, apparaissent sous forme arrondies, vert-fluorescents



Source : CDC : <https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>

Figure 6. 11 : Kystes de *Pneumocystis jirovecii* visualisés par immunofluorescence directe

## C. Diagnostic immunologique

### Recherche des anticorps sériques

Elle a un intérêt épidémiologique chez les sujets immunocompétents. La présence des anticorps spécifiques est le témoin d'un contage avec le champignon et est sans valeur diagnostique. Les techniques utilisées sont l'immunodosage enzymatique, l'immunofluorescence indirecte et l'immunoempreinte (Western blot)

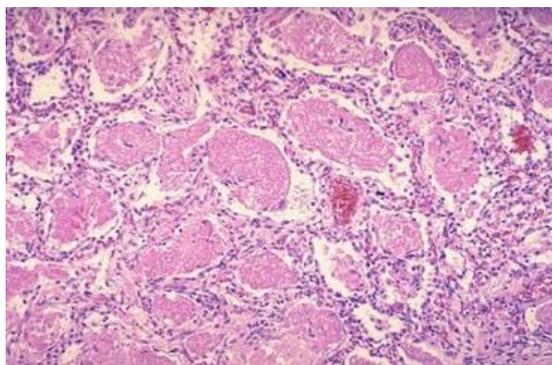
### Recherche de l'antigène circulant $\beta$ (1,3) -D-glucane

La présence dans le plasma de ce constituant de la paroi cellulaire de la plupart des champignons pathogènes dont *P. jiroovecii* signe une infection fongique invasive. Il existe des kits commercialisés pour le dosage plasmatique par colorimétrie de cet antigène. Cette recherche n'est pas spécifique au diagnostic de la pneumocystose. L'interprétation du résultat doit tenir compte de la clinique de la radiographie pulmonaire et de la présence de facteurs de risque du patient.

## D. Diagnostic histologique

Les prélèvements sont des biopsies pulmonaires ou d'autres organes dans les formes extra-pulmonaires. Les techniques de colorations histologiques, coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS), Gomori-Grocott et Hématoxyline Eosine Safran (HES) mettent en évidence des lésions histologiques caractéristiques au sein desquelles la paroi des kystes ou les corps intra-kystiques peuvent être visualisés.

- Au début de l'infection, on observe des lésions d'exsudat alvéolaire en nid d'abeille dans la lumière alvéolaire.
- A la phase d'état, on note un infiltrat lympho-plasmocytaire dans les cloisons intra-alvéolaires.
- Au stade ultime de la pneumocystose, une alvéolite macrophagique est présente.



Source : <https://library.med.utah.edu/WebPath/INFEHTML/INFEC003.html>

Figure 6. 12 : **Biopsie pulmonaire montrant des infiltrats alvéolaires au cours d'une pneumocystose**

## E. Diagnostic moléculaire

Il est basé sur la détection de l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans différents produits pathologiques : LBA, expectoration induite, lavage oropharyngé, par les techniques d'amplification génique : PCR conventionnelle et PCR en temps réel plus spécifique. Initialement, l'amorce utilisée était une séquence d'ARNr du gène 5S mitochondrial de *Pneumocystis jirovecii*. (Wakefield AE et al., 1991). Au fur et à mesure de la connaissance du génome du champignon, différentes séquences de gènes ont été amplifiées : l'ITS de l'ADN ribosomique, la glycoprotéine majeure de surface (MSG), la sous-unité mitochondriale mtrRNA (Yang Lu et al., 2011).

Ces techniques moléculaires sont plus sensibles que les techniques microscopiques mais posent un problème d'interprétation car il existe des porteurs sains.

En cas de test positif, il faut différencier la colonisation de l'infection, en quantifiant la charge infectieuse par une PCR quantitative en temps réel. De plus, le test reste positif quelques jours à quelques semaines après traitement. La détection de l'ARN spécifique par une RT-PCR serait une alternative pour diagnostiquer l'infection.

Par contre, la PCR a une très forte valeur prédictive négative.

## III. Principes thérapeutiques

### A. Buts

Le traitement est instauré pour :

- Eliminer le champignon de l'organisme du sujet parasité ;
- Obtenir la disparition des manifestations cliniques de la pneumocystose.

### B. Moyens

Le traitement est à base d'antibiotiques ou de molécules antiparasitaires.

- **Cotrimoxazole** : association Triméthoprime (TMP)-Sulfaméthoxazole(SMZ)

Présenté en comprimés sous 2 dosages : TMP 80mg-SMZ 400mg et TMP 160mg-SMZ 800mg, et en ampoules pour administration par voie intraveineuse.

Effets secondaires: éruption cutanée, fièvre, leucopénie, anémie, thrombopénie, élévation des transaminases.

- **Iséthionate de pentamidine** : poudre à 300mg à dissoudre dans 10ml d'eau distillée, pour administration par voie intraveineuse, ou aérosol

Effets secondaires: insuffisance rénale, hypotension orthostatique, hyperglycémie, troubles du rythme cardiaque, pancréatite, hypercalcémie, hyperkaliémie, goût métallique.

- Atovaquone suspension orale.

- Association Clindamycine – Primaquine.
- Dapsone susp.orale + Triméthoprime.
- Trimétrexate par voie intraveineuse

## C. Indications/posologie

### Traitement d'attaque

Il dure 3 semaines.

#### a) En première intention

Cotrimoxazole : TMP 15mg/kg/j –SMZ 75mg/kg/j sans dépasser 6 comprimés dosés à 160/800mg par jour ou 12 ampoules par jour.

#### b) En deuxième intention, il existe plusieurs alternatives :

- Iséthionate de pentamidine : 3 à 4mg/kg/j en IV ou 300mg/j en aérosol
- Atovaquone : 750mg x 2/j
- Clindamycine 1800mg/j en 3 prises associé à la Primaquine 30mg/j en une prise
- Dapsone 100mg /j associé à la Triméthoprime 20mg/Kg/j
- Trimétrexate IV 45mg/m<sup>2</sup> associé à de l'acide folinique 20mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures, dans les formes sévères.

### Traitement d'entretien

Indispensable tant que le taux des T CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>.

Il doit être arrêté quand le taux des T CD4 devient supérieur à 200/mm<sup>3</sup> et la charge virale VIH inférieure à 1000 copies/ml.

#### a) En première intention

Cotrimoxazole : 1 comp dosé à 80/400mg par jour ou 1 comp dosé à 160/800mg 3 fois par semaine.

#### b) En deuxième intention

Plusieurs alternatives :

- Pentamidine aérosol : 4mg/kg/semaine ;
- Atovaquone : 750mgx2/j ;
- Dapsone : 100 mg/j.

### Traitements adjuvants

#### a) Corticothérapie par voie orale

Elle est recommandée chez les patients VIH+ présentant une pneumocystose pulmonaire hypoxémiant avec une PaO<sub>2</sub> inférieure à 70mmHg en air ambiant. Elle consiste à la prise de prednisolone à raison de 240mg/j pendant les 3 premiers jours puis à dose décroissante.

#### b) Traitement antirétroviral chez les sujets VIH+ pour restaurer l'immunité

Il doit être instauré 2 à 3 semaines après le début du traitement spécifique de la pneumocystose, pour éviter le risque de survenue du syndrome de restauration immunitaire.

## IV. Prophylaxie

### A. Buts

La prophylaxie de la pneumocystose est instaurée pour :

- Prévenir le développement de la pneumocystose chez des sujets à risque : infection à VIH avec un taux de CD<sub>4</sub> inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, chimiothérapie anticancéreuse en cours, corticothérapie prolongée, transplantation d'organe et en cas de greffe de moelle osseuse. C'est l'objectif de la prophylaxie primaire ;
- Eviter une rechute de pneumocystose : c'est la prophylaxie secondaire.

### B. Moyens

Que ce soit en prophylaxie primaire ou en prophylaxie secondaire, le protocole thérapeutique est analogue au traitement d'entretien. La molécule de première intention est le cotrimoxazole, et l'alternative la plus efficace est l'atovaquone. Cette chimioprophylaxie doit être interrompue lorsque le taux des lymphocytes CD<sub>4</sub> devient supérieur à 200/mm<sup>3</sup> pendant 6 mois.

## Conclusion

La pneumocystose est une mycose opportuniste au cours de l'infection à VIH/SIDA et survenant aussi chez des sujets immunodéprimés par d'autres causes. Le diagnostic biologique de certitude nécessite d'avoir des plateformes techniques conséquemment équipées permettant d'effectuer des prélèvements adéquats et d'utiliser des techniques de biologie moléculaire qui améliorent la sensibilité du diagnostic. Le traitement actuel à base d'antibiotiques ou d'antiparasitaires devrait bénéficier de l'apport des échinocandines dont des études cliniques ont montré l'action curative chez des sujets immunodéprimés.

## Bibliographie

ADERAYE G ; WOLDEAMANUEL Y., ASRAT D., LEBBAD M., BESER J., WORKER A. et al. Evaluation of Toluidine Blue O staining for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* in expectorated sputum sample and bronchoalveolar lavage from HIV infected patients in a tertiary care referential center in Ethiopia. *Infection* 2008, 36 :237-243

ALIOUAT-DENIS C.M., MARTNEZ A., ALIOUAT E.M., POTTIER M., GANTOIS N., DEI-CAS E. The Pleumocystis life cycle. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009, 104 (3)/ 419-426

<http://dx.doi.org/101590/50074>

AVENEL S. Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* : d'une analyse épidémiologique locale à l'introduction d'un nouvel outil moléculaire de diagnostic. *Thèse –Pharmacie, Nancy I, 2011, 147 p*

CAZEIN F., PILLONEL J., LE STRAT Y., PINGET R., LE VU S, BRUNET S., DAMIEN T., T., BRAND D., LECLERC M., BENYELLES L., DA COSTA C., BARIN F., LOT F. Découverte de séropositivité VIH et Sida en France, 2003-2013. *Bull.Epidemiol. Hebd.* 2015 ; (9-10) : 152-161 [http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015\\_9](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/2015_9)

CHABASSE D., GUIGEN CI., CONTET-AUDONNEAU N. Mycologie. Evaluation médicale. Masson, Paris, 1999,323P

DELUOL A.M. Atlas de Parasitologie, vol4. Format Utile-Varia, Saint-Maur, 2004,98 p

DIENG Y., DIENG T., SOW D., WLOUHOUS S., SYLLA K., TINE R., NDIAYE M., NDIAYE JL., FAYE B., FAYE B., GAYE O. Diagnostic biologique de la pneumonie à *Pneumocystis* au Centre Hospitalier Universitaire de Fann, Dakar, Sénégal. *Journal de Mycologie médicale, 2016,26 : 56-60*

HOF H. *Pneumocystis jirovecii* : a peculiar fungus posing particular problems for therapy and prophylaxis ; *Mycoses, 2012,55 (suppl.1) :1-7*

KOUAECH E, KALLEL K., ANANE S., BELHADJ S., ABDELLATIF S., MNIF K. et al.

Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* : étude comparée de la PCR et des techniques de coloration. *Path. Bio, 2009, 57,5 : 373-377*

PETER D. WALZER. Immunological Features of *Pneumocystis carinii* Infection in Humans. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* ,1999 ;6,2 : 149-155

ROUX A., LEMIALE V., KOUATCHET A., VINCENT F., BOLLEE G., ROUX P., AZOULAY E. Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation, 2010,19: 327-338*

THOMAS C.F.Jr, LEMPER A.H. *Pneumocystis pneumonia.* *N. Engl. J. Med., 2004 ; 350 : 2487-2498*

VEDY S., RAGOT C., ROBET Y., PUYHARDY JM. *Pneumocystis jirovecii* : mise à jour épidémiologique, physiopathologique et biologique. *Ann. Biol. Clin.* 2009, 67 (4) : 369-79

## **7 MICROSPORIDIOSES**

---

*Rédigé par Pr Thera Mahamadou Ali (Mali), Relu par Pr Dieng Thérèse (Sénégal), Pr Ndiaye Jean Louis Abdourahim (Sénégal), Pr Traoré Boubacar (Mali) et Pr Kassi Fulgence (Côte d'Ivoire)*

## Introduction

Les microsporidioses sont des affections dues à des parasites intracellulaires des cellules muqueuses, ayant un comportement opportuniste chez le sujet immunodéprimé provoquant le plus souvent une diarrhée sévère avec amaigrissement important. Elles font parties des infections parasitaires opportunistes du SIDA.

Sur le plan historique, les agents pathogènes des microsporidioses sont de découverte récente. Cela explique qu'il existe encore des zones d'ombre dans leur biologie et leur épidémiologie. Au XIX<sup>ème</sup>, l'industrie de la soie des pays méditerranéens fut frappée par une maladie du ver à soie, entraînant la ruine de cette industrie. Les efforts pour en comprendre la cause ont identifié une affection parasitaire, la pébrine et les microsporidies, comme agents pathogènes de la pébrine. Le premier cas humain a été décrit par Torrès au Brésil seulement en 1927. La relation microsporidiose et SIDA est établie par Desportes-Livage avec la description d'*Enterocytozoon bienewisi* en 1985. En 1991, c'est au tour d'*Encephalitozoon (Septata) hellem* et, en 1993, une troisième espèce pathogène pour l'homme est isolée, *Encephalitozoon intestinalis*.

L'étude des microsporidioses revêt un double intérêt épidémiologique et médical.

**Sur le plan épidémiologique**, il s'agit d'affections fréquentes, dont la prévalence au cours du VIH est de 5-35% selon les pays et les méthodes de mise en évidence. La fréquence et la généralisation de l'utilisation des médicaments anti rétro viraux (ARV) a entraîné une diminution de la fréquence des microsporidioses. En Afrique, la prévalence des microsporidioses était de 32% au cours SIDA, avant l'introduction des ARV. Le spectre d'hôtes des microsporidies est large : de nombreuses espèces ont été décrites mais seulement deux ont une importance en Santé publique pour l'homme. Les microsporidioses sont responsables d'une forte létalité. Elles font partie des maladies parasitaires du péril fécal.

**Sur le plan médical**, le portage asymptomatique est fréquent. La microsporidiose est une affection classante du SIDA au stade C3, si la durée de la diarrhée est supérieure à un mois. L'identification de l'agent pathogène permet l'instauration d'un traitement approprié à l'espèce en cause.

Au niveau de la pathogénie, les microsporidies intracellulaires se multiplient et entraînent la lyse des entérocytes avec une atrophie des villosités, une destruction de la bordure en brosse avec infiltrat lymphocytaire de la sous-muqueuse. Cela provoque des troubles électrolytiques, une stéatorrhée et une malabsorption chez les sujets atteints. La dissémination par voie hématogène est observée dans l'infection à *E. intestinalis* avec atteinte rénale et pulmonaire.

# I. Épidémiologie

## A. Agent pathogène

### 1. Taxonomie

Autrefois classées parmi les protozoaires, suite à la compréhension de leur biologie et grâce à la biologie moléculaire, les microsporidies ont été reclassées parmi les champignons (Mucoromycotina).

Ce sont des eucaryotes parasites intracellulaires obligatoires appartenant au règne des Mycètes, au phylum Microspora, à la classe Microsporea, à l'ordre Microsporida, à la famille Microsporidae. Plus de 144 genres et plus de 1200 espèces ont été décrits. Huit genres ont été décrits chez l'homme : *Brachiola*, *Microsporidium*, *Nosema*, *Pleistophora*, *Trachipleistophora*, *Vittaforma*, *Enterocytozoon* et *Encephalitozoon*. Les deux derniers genres sont les principaux responsables de la pathologie humaine. Les espèces en cause sont: ***Enterocytozoon bienewisi***, ***Encephalitozoon (Septata) intestinalis***, *Encephalitozoon hellem* et *Encephalitozoon cuniculi*. Parmi ces espèces, *E. bienewisi* et *E. intestinalis* provoquent la plus grande morbidité liée aux microsporidioses. *Enterocytozoon bienewisi* parasite les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle (entérocytes) et des voies biliaires. Elle est fréquemment rencontrée. *Encephalitozoon intestinalis* parasite les cellules de la muqueuse de l'intestin grêle mais aussi des voies urinaires et aériennes supérieures.

### 2. Morphologie

Les stades parasitaires décrits sont : la spore, le méronte, le sporonte, le sporoblaste.

La spore est la forme infectante, de résistance et de dissémination du parasite. La spore permet le diagnostic. Son contenu est compact, et sa paroi épaisse est riche en chitine.

- *E. bienewisi* : spore oviforme, mesure 1,3 $\mu$  sur 0,7  $\mu$ .
- *E. intestinalis* : spore piriforme, mesure 1,7 $\mu$  sur 1-1,1 $\mu$ ,

La spore contient un tube polaire enroulé en spirale dans sa partie postérieure autour d'un noyau et une vacuole postérieure.

Les microsporidies sont des parasites de très petite taille, et leur découverte relativement récente fait que leur biologie et leur épidémiologie ne sont pas encore complètement élucidées. Leur mise en évidence dépend de la sensibilité des moyens mis en œuvre pour les détecter.

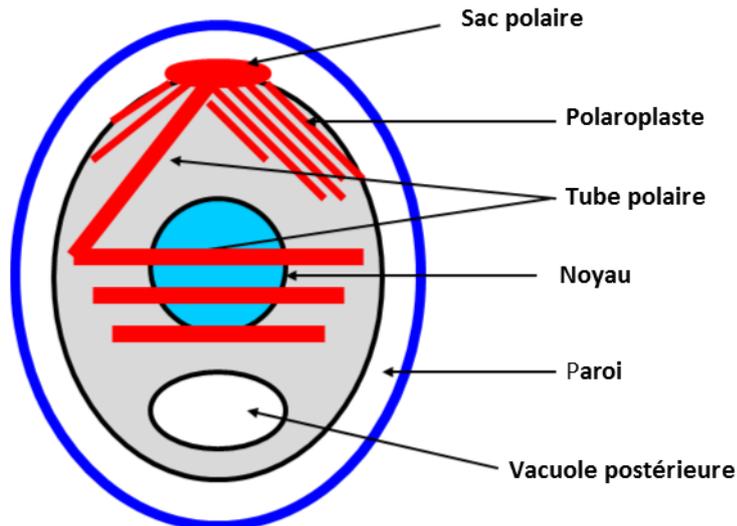


Figure 7. 1 : Représentation schématique de la spore microsporidienne (Isabelle Desportes)

### 3. Biologie

Les microsporidies sont des eucaryotes dépourvus de mitochondries. Elles puisent donc leur énergie dans les cellules parasitées, d'où la localisation intracellulaire obligatoire afin d'utiliser les mitochondries des cellules-hôtes.

Leur développement se fait en deux étapes : la schizogonie et la sporogonie.

La spore est la forme de résistance et de dissémination du champignon.

### 4. Pathogénie

La pathogénie des microsporidies reste mal connue. L'envahissement des entérocytes par les microsporidies à tropisme digestif (*E. bienersi* et *E. intestinalis*) conduit à des troubles hydroélectrolytiques, une stéatorrhée (diarrhée graisseuse), un syndrome de malabsorption et des lésions importantes de l'épithélium digestif. Avec *E. intestinalis*, une dissémination hématogène avec atteinte rénale et pulmonaire peut être observée.

## B. Hôtes et Réservoir de parasites

Le spectre d'hôte des microsporidies est large.

Pour *E. bienersi*, il s'agit de l'Homme qui est le principal hôte définitif (HD) et le réservoir de parasites (RP). Les animaux domestiques (lapin, cochon, chien, chat, veau) et les animaux sauvages (singe) sont aussi des RP. Un réservoir hydrique est possible.

Pour *E. intestinalis*, il s'agit de plusieurs animaux domestiques (âne, vache, chèvre, cochon, chien) chez lesquels le parasite a été mis en évidence.

## C. Habitat

*Enterocytozoon bieneusi* infecte principalement les cellules épithéliales entérocytaires de l'intestin grêle et les cellules de la muqueuse du tractus biliaire des patients atteints de Sida.

*Encephalitozoon intestinalis* infecte d'abord les entérocytes de l'intestin grêle puis dissémine par voie hématogène ou lymphatique et infecte les cellules des muqueuses nasale, sinusale et l'arbre urinaire, même s'il peut, comme tout *Encephalitozoon*, se disséminer dans tout l'organisme. Il est retrouvé aussi dans les neutrophiles et les macrophages.

## D. Mode de contamination

La forme infectante du parasite est la spore. La voie de contamination de l'hôte est la voie orale par ingestion des spores directement par les mains sales ou indirectement par les aliments souillés ou l'eau contaminée du fait du péril fécal. Une possibilité de contamination directe interhumaine existe. L'élimination des spores par les selles fait de la microsporidiose une maladie liée au péril fécal. Une élimination urinaire est décrite

## E. Cycle biologique

Le cycle est **monoxène**. Il se déroule chez un seul hôte. Au niveau du tube digestif, les spores ingérées envahissent les entérocytes et se multiplient à l'intérieur. Cette phase se déroule en 3 étapes :

**Une étape infectieuse** qui consiste en une opération missile avec propulsion du contenu de la spore dans la cellule-hôte, par détente de la vacuole postérieure et extrusion du tube polaire dans la cellule-hôte : le contenu sporal est injecté à la manière d'une seringue dans la cellule cible.

**Une étape de multiplication** schizogonique ou mérogonie, qui débute après l'inoculation du stade infectant, le sporoplasme issu de la spore. La multiplication binaire intracellulaire aboutit à la formation d'un schizonte mérogonique ou méronte.

**Une étape de sporulation** ou sporogonie, qui est en fait l'évolution des schizontes en sporontes. Ces sporontes subissent des remaniements cytologiques pour constituer des sporoblastes, puis des spores qui sont libérées dans la lumière intestinale après la lyse de la cellule-hôte. Les spores sont éliminées dans le milieu extérieur avec les fèces. Dans la même cellule-hôte, les différentes phases de multiplication et de sporulation coexistent en même temps.

Dans le cas d'*Enterocytozoon bieneusi* : la mérogonie et la sporogonie se produisent directement dans le cytoplasme de la cellule-hôte.

## Microsporidioses

Dans le cas d'*Encephalitozoon intestinalis* : la mérogonie et la sporogonie se produisent dans une vacuole parasitophore.

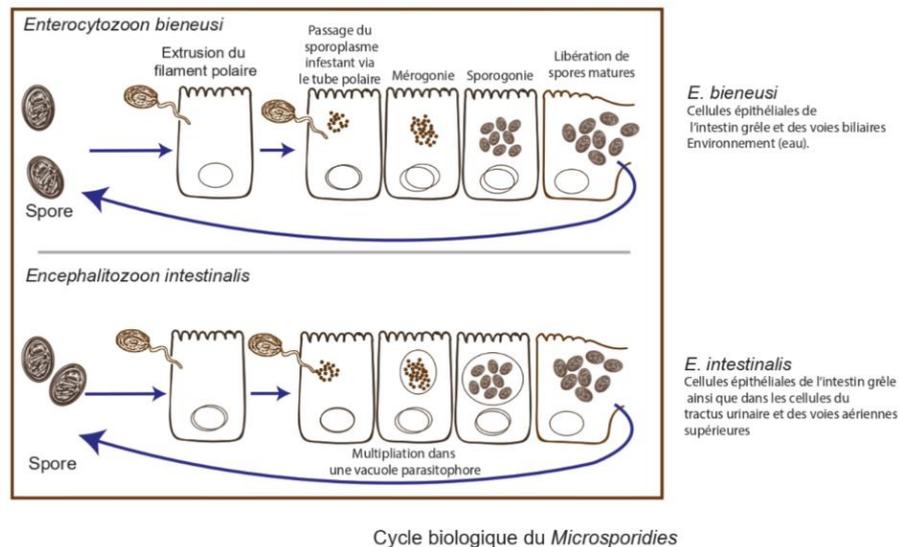


Figure 7. 2 : **Cycle biologique des microsporidies**  
(Source CDC, Alexander J. da Silva, Melanie Moser, 2002).

## F. Facteurs favorisants

Le cycle est favorisé par l'immunodépression due au SIDA si le nombre de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. D'autres circonstances entraînant une immunodépression sont aussi des facteurs favorisants, par exemple l'immunodépression iatrogène pour une greffe de moelle, ou une transplantation d'organe, celle due au traitement d'un cancer. La malnutrition et l'hygiène déficiente favorisant le péril fécal sont des facteurs favorisants. Il a été rapporté aussi une susceptibilité plus grande des enfants et des voyageurs, même s'ils sont immunocompétents, à l'occasion des épisodes de diarrhées des voyageurs « tourista ».

## G. Répartition géographique

Elle très mal connue et dépend des moyens mis en œuvre pour mettre les spores en évidence. Les microsporidies sont cosmopolites. Il existe un réseau international d'étude des microsporidies qui applique l'outil moléculaire pour caractériser l'épidémiologie des microsporidies.

Le consortium du Génome des Microsporidies, basé au niveau de l'Institut Broad, a entrepris un effort de séquençage du génome des microsporidies.

([http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/microsporidia\\_comparative/MultiHome.html](http://www.broadinstitute.org/annotation/genome/microsporidia_comparative/MultiHome.html))

## **II. Diagnostic biologique**

### **A. Circonstances du diagnostic biologique**

Les circonstances cliniques qui peuvent amener à poser le diagnostic biologique d'une microsporidiose dépendent du statut d'immunodépression du sujet.

Chez le sujet immunocompétent, la découverte est souvent fortuite, chez un enfant ou un touriste ne présentant aucun symptôme ou parfois avec un météorisme abdominal.

Chez le sujet immunodéprimé, on peut rencontrer des signes digestifs ou extradigestifs. Chez le sujet VIH+ avec une forte immunodépression, il s'agira d'une diarrhée chronique, faite de 3-12 selles par jour, aqueuses, non sanglantes, non glaireuses, avec nausées, vomissements, anorexie, déshydratation ; puis on observera un amaigrissement avec une cachexie prononcée. Si l'immunodépression est moins marquée, avec le nombre des cellules T CD4+ supérieur à 200/mm<sup>3</sup>, alors la diarrhée sera plus ou moins importante. Les signes extra digestifs comprennent une atteinte des yeux (kerato-conjonctivites) ; des voies biliaires (sous forme de douleurs évoquant une cholangite) ; des sinus (sinusite) et des poumons (bronchite).

### **B. Diagnostic mycologique**

Le diagnostic de certitude de la microsporidiose est mycologique. Il consiste à mettre en évidence les spores dans les prélèvements de produits pathologiques.

Le plus souvent, on fera un prélèvement de selles diarrhéiques. On peut également examiner les urines, le jetage nasal, le liquide de ponction sinusale ou du lavage broncho-alvéolaire, les biopsies d'organes (intestin, foie, pancréas, poumon, rein et cerveau).

Les différentes techniques mises en œuvre, se basent sur la coloration des spores par des colorants spécifiques qui se fixent sur la chitine de la paroi. Les prélèvements sont enrichis selon la méthode de concentration de Ritchie. Un frottis réalisé à partir du culot du Ritchie est coloré soit par la technique de l'Uvitex 2B, soit par la coloration trichromique de Weber. Le fluorochrome Uvitex 2B utilise un dérivé du stilbène qui colore la chitine en bleu brillant très prononcé à la périphérie.

La coloration trichromique de Weber utilise le chromotrope 2R qui colore la chitine en rose brillant. L'intérêt de l'Uvitex 2B est sa sensibilité plus grande, mais il est peu spécifique. Cette technique est utilisée seulement pour le dépistage. L'intérêt de la technique de Weber réside dans le fait qu'elle constitue la technique parasitologique de référence. Elle est plus spécifique. La lecture est cependant longue et difficile, exigeant un laboratoire spécialisé et des lecteurs chevronnés. Sur le plan des résultats, l'Uvitex 2B montre les spores colorées en bleu sur fond noir, et le Weber les montrent

colorées en rose inhomogène (aspect de T à l'intérieur de la spore) sur fond vert. Le diagnostic parasitologique ne permet pas de différencier les espèces.

## **C. Diagnostic immunologique spécifique**

Le diagnostic immunologique spécifique permet de distinguer les espèces. La technique de l'immunofluorescence directe est appliquée. Elle utilise les anticorps monoclonaux spécifiques des espèces *E. bienewsi* et *E. intestinalis*. Le culot de Ritchie est étalé sur des spots auquel on ajoute l'anticorps monoclonal associé à un conjugué fluorescent. L'IgG2a est utilisé pour *Enterocytozoon bienewsi*, et l'IgG1 est utilisé pour *Encephalitozoon intestinalis*. La technique est facile, sensible, spécifique et permet un diagnostic d'espèce rapide.

La sérologie applique les techniques de l'ELISA, de l'IFI ou le Western Blot : elle permet la mise en évidence des anticorps circulants. La sérologie est utilisée au cours des enquêtes séro-épidémiologiques et n'a pas d'intérêt pour le diagnostic.

## **D. Diagnostic moléculaire**

Les amorces spécifiques d'espèces sont utilisées par PCR pour l'amplification génique de l'ARN ribosomal à l'aide d'amorce spécifique d'espèce. Très sensible et très spécifique, cette technique permet l'identification de l'espèce et est aussi appliquée dans le cadre du réseau international Microsporidioses pour mieux comprendre la biologie des microsporidies.

## **E. Diagnostic histologique**

Elle occupe une place importante surtout si l'examen parasitologique des selles revient négatif. L'examen histologique étudie les aspects physiopathologiques et les modifications architecturales de la muqueuse intestinale. Elle est effectuée sur les biopsies duodénales, jéjunales et iléales obtenues par fibroscopie. La coloration est faite au Giemsa, au bleu de toluidine O, au Gram modifié ou au trichrome.

Les parasites sont facilement reconnaissables par leur localisation caractéristique à l'intérieur des entérocytes, en position supra-nucléaire.

## **F. Microscopie électronique**

C'est la méthode de référence. L'examen en microscopie électronique des tissus permet le diagnostic et l'identification de l'espèce en cause.

### III. Principes thérapeutiques

#### A. But

Le but visé est d'interrompre l'élimination des spores et améliorer l'état clinique du patient.

#### B. Moyens

Les moyens sont médicaux spécifiques et généraux. Les moyens médicaux spécifiques sont les médicaments tels que l'albendazole, la fumagilline, la nitazoxanide et les dérivés TNP-470. Les moyens généraux consistent à assurer la prise en charge de l'infection à VIH par les antirétroviraux (ARV).

#### C. Indications/posologies

Les moyens médicaux sont indiqués comme suit :

- Pour la prise en charge d'une infection à *E. bienewisi*, la fumagilline à 60mg par jour est recommandée pendant 14 jours. Très efficace, cette molécule entraîne une thrombopénie et coûte cher. Ensuite, la nitazoxanide (Cryptaz®) est aussi efficace à la dose de 1g, 2 fois par jour, pendant 60 jours consécutifs. Enfin le dérivé TNP-470, est un analogue à la fumagilline, tout aussi efficace et moins toxique qui représente une bonne alternative ;
- Pour la prise en charge d'une infection à *E. intestinalis*, l'albendazole à la dose de 400mg, 2 fois par jour pendant 21 jours constitue l'approche la plus efficace, et qui est aussi bien tolérée.

Ces traitements améliorent le pronostic de l'infection microsporidienne. Toutefois, aucun traitement à ce jour ne permet une guérison parasitologique complète. Les rechutes sont fréquentes. Seule la restauration immunitaire par les ARV permet de les diminuer.

#### D. Suivi biologique/post-thérapeutique

En cas de traitement par la fumagilline, une surveillance hématologique (hémogramme) et biochimique (créatininémie, transaminémie, lipasémie, bilirubinémie) sont nécessaires.

## IV. Prévention

### A. But

Le but de la prévention est de rompre la chaîne épidémiologique de transmission.

### B. Moyens/stratégies

Pour cela, il faut appliquer les règles strictes individuelles et collectives de lutte contre le péril fécal. En particulier, il faut adopter les règles hygiéno-diététiques qui visent à limiter le risque de contamination interhumaine ou celui de la contamination par des aliments pouvant faire l'objet d'une contamination fécale. Quelques exemples sont la mise à disposition d'eau potable, la protection du réseau hydrique, les mesures individuelles tel le lavage systématique des mains.

## Résumé

Les microsporidioses sont des affections mycologiques opportunistes du SIDA. Deux espèces sont les plus fréquentes en pathologie humaine : *E. bienewisi* et *E. intestinalis*. Elles provoquent chez l'immunodéprimé une diarrhée chronique avec cachexie. Le diagnostic est mycologique et immunologique et requiert des laboratoires spécialisés. Il existe des traitements dont l'efficacité reste limitée. La thérapie antirétrovirale reste indispensable.

## Conclusion

Les microsporidioses sont des affections fréquentes chez le sujet VIH+ fortement immunodéprimé. Leur localisation la plus fréquente est intestinale. Du fait de l'environnement particulièrement propice en Afrique (péril fécal) à leur transmission, leur diagnostic doit être évoqué dans tous les cas de diarrhée prolongée avec amaigrissement. La prévention passe par l'adoption des règles hygiéno-diététiques.

## **Bibliographie**

- 1- <http://www.mnhn.fr/mnhn/bpph/zdoc/Evolution2001/Desportes/Desportes.htm>
- 2- <http://www.md.ucl.ac.be/loumed/CD/DATA/118/446-456.PDF>
- 3- Parasitologie Mycologie médicale, Anofel, 7<sup>ème</sup> éd. Angers
- 4- Epidémiologie des maladies parasitaires, 3, Opportunistes, Coord. Christian Ripert, Ed. Médicale Internationale (EM Inter)
- 5- [http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/05032010/microspidines\\_digestives.pdf](http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/05032010/microspidines_digestives.pdf)
- 6- I. Maiga, O. Doumbo, M. Dembele, H. Et al Microsporidiose intestinale humaine à Bamako (Mali) : présence d'*Enterocytozoon bienewisi* chez les patients séropositifs pour le VIH. Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé. 1997 ; 7 (4) :257-0.

## **8 MYCETOMES**

---

*Rédigé par Pr Ndiaye Daouda (Sénégal), Relu par Pr Menan Hervé (Côte d'Ivoire),  
Pr Thera Mahamadou (Mali) et Pr Doumbo Niaré Safiatou (Mali)*

## Introduction

Les mycétomes se définissent comme « tout processus pathologique au cours duquel des agents fongiques ou actinomycosiques d'origine exogène produisent des grains parasitaires » [1].

D'autres définitions introduisent un aspect clinique : « pseudotumeur inflammatoire polyfistulisée dont les champignons de forme filamenteuse sont rassemblés avec les tissus nécrosés dans des grains ». Ces dernières sont insuffisantes, car elles n'incluent pas les formes pseudokystiques non fistulisées des mycétomes. La définition de Barquisimento permet d'inclure tous les aspects de la maladie. Les agents étiologiques sont soit des champignons (mycétomes fongiques ou eumycétomes), soit des actinomycètes (actinomycétomes) qui sont des bactéries. Ils vivent en saprophytes dans le milieu extérieur et sont introduits à la suite de microtraumatismes. Le terme « exogène » permet d'exclure l'actinomyose vraie, où les germes comme *Actinomyces israelii* sont d'origine endogène. Les grains, enfin, font partie de la définition. Ils sont constitués de filaments enchevêtrés, de morphologie complexe ; ils résultent d'une interaction hôte-parasite.

Les mycétomes ont de nombreuses conséquences médicales, sanitaires socioéconomiques négatives pour les patients, les communautés et les autorités sanitaires. On ne dispose pas de données précises sur son incidence et sa prévalence. On ignore la charge mondiale de morbidité, mais une enquête en 2013 a indiqué un total de 8763 cas. C'est pourquoi en 2016, l'OMS a reconnu les mycétomes comme étant une maladie tropicale négligée.

Le diagnostic biologique est parfois difficile, les actinomycétomes doivent être distingués des mycétomes fongiques (eumycétomes) en raison de leurs traitements radicalement différents.

Sur le plan historique, Gill décrit la tumeur à Madura (Inde) en 1842. Collebrook en 1846 lui donna le nom de « pied de Madura » qui est encore utilisé de nos jours. Van Dyke Carter en 1860 créa le terme de mycétome et démontra une étiologie fongique. Des cas furent ensuite décrits sur d'autres continents : Mac Questin aux États-Unis fit état de trois cas mexicains en 1873 ; Le Dantec décrivit le premier cas africain au Sénégal en 1894. Il soupçonna l'importance du climat dans la répartition de la maladie [3]. Une étude faite au Sénégal en 2011 a montré que les agents étaient fongiques dans 70,3%. *Madurella mycetomatis* et *Actinomyces pelletieri* étaient les principaux agents identifiés. Les mycétomes à grains noirs ont été plutôt retrouvés dans le Nord du pays tandis que les grains rouges étaient localisés au centre du pays [2].

# I. Épidémiologie

## A. Agent pathogène

### TAXONOMIE

Les agents étiologiques des mycétomes sont nombreux. Welsh en 2007 répertoriait 13 espèces d'actinomycètes impliquées contre 29 fongiques [3]. Certaines espèces citées avaient été récemment décrites comme *Nocardia mexicana* identifiée en 2004[4]. L'identification des espèces repose sur l'aspect histologique des grains et les données des cultures. Elle a été récemment renforcée par l'apport de la biologie moléculaire. Grâce à la biologie moléculaire, la taxonomie des champignons à l'origine de mycétomes est en train d'être notablement modifiée [5,6]. A partir des séquences des gènes codant pour les ARN ribosomiaux, *Madurella mycetomatis* a été repositionnée dans l'ordre des ascomycètes. *Madurella grisea*, espèce supposée jusqu'ici proche de la précédente a été montrée comme appartenant en fait à l'ordre des pleosporales. À partir de cultures identifiées initialement comme *M. grisea* par des méthodes classiques, quatre groupes génétiques distincts ont été mis en évidence. *Leptospheria senegalensis* et *Leptospheria tompkinsii* sont nommés respectivement *Falciformispora senegalensis*, *Falciformispora tompkinsii* [7].

La révision de la taxonomie concerne également les actinomycètes. L'étude en biologie moléculaire de 9 souches cataloguées comme *Streptomyces somaliensis* par les méthodes d'identification classiques a permis de distinguer une nouvelle espèce nommée *Streptomyces sudanensis*[8]. Il faut néanmoins garder à l'esprit que, suivant les régions d'endémie, une à quatre espèces bien identifiées sont responsables de plus de 80 % des cas. Ainsi au Mexique, *Nocardia brasiliensis* est isolé dans 86 % des cas. Au Sénégal, *M. mycetomatis* dans le cas des eumycétomes, *Actinomadura pelletierri* et *Actinomadura madurae* dans celui des actinomycétomes totalisent 89 cas sur 109, soit 81,6% [9]. Un cas tout à fait à part est celui des mycétomes où les agents fongiques responsables sont des dermatophytes. Certains auteurs préfèrent parler de « pseudo-mycétomes », les agents dans ce cas n'étant pas d'origine exogène. Ils n'ont été observés que chez le sujet noir en Afrique ou aux Caraïbes, leur physiopathologie étant mal connue. Ils réalisent des tumeurs limitées du cuir chevelu dont l'aspect histologique est celui de grains blancs fongiques avec ciment contenant de grosses vésicules. La réaction périphérique à cellules géantes est marquée. Les espèces parfois isolées ont été très diverses : *Microsporium canis*, *M. langeronii*, *Trichophyton soudanense*, *T. schoenleinii*.

Tableau 8. 1 : Revue des principaux agents étiologiques des mycétomes

<b>Agents de mycétomes fongiques</b>	
<b>Grains noirs</b>	
<i>Madurella mycetomatis</i>	Fréquent (Afrique sahélienne, Moyen-Orient, Inde)
<i>Madurella grisea</i>	Répartition régionale (Amérique du Sud)
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Rare
<i>Falciformispora tompkinsii</i>	Exceptionnel
<i>Falciformispora senegalensis</i>	Répartition régionale (Mauritanie-Sénégal)
<i>Pyrenochaeta romeroi</i>	Rare
<b>Grains blancs</b>	
<i>Pseudallescheria boydii</i>	Assez rare (régions tropicales humides et tempérées)
<i>Fusarium spp.</i>	Exceptionnels
<i>Dermatophytes</i>	Très rares
<i>Aspergillus sp</i>	Très rares
<i>Neotestudina rosatii</i>	Exceptionnel (Afrique)
<i>Monosporium apiospermum</i>	
<b>Agents des actinomycétomes</b>	
<b>Grains rouges</b>	
<i>Actinomadura pelletieri</i>	Répartition régionale (Afrique de l'Ouest)
<b>Grains blancs ou jaunes</b>	
<i>Actinomadura madurae</i>	Cosmopolite
<i>Streptomyces somaliensis</i>	Régions désertiques et sub-désertiques
<i>Nocardia spp.</i>	Régions tropicales humides

## MORPHOLOGIE

Les agents de mycétomes fongiques sont des champignons filamenteux (eumycètes), filaments (hyphes) épais de 2 à 6 $\mu$  de diamètre, en réseau volontiers septés et ramifiés avec présence de spores rondes ou piriformes souvent en amas évocateur de *Madurella mycetomatis* (Figure 8. 1). Présence de cellules (asques) en massues et périthèces (organes de reproduction) de couleur noire évocatrices de *Falciformispora senegalensis* (Figure 8. 2) [10].

## Mycétomes

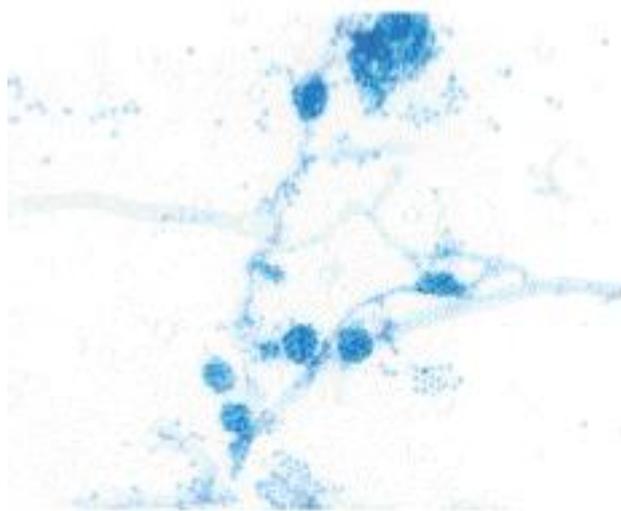


Figure 8. 1 : *Madurella mycetomatis* (x40) [10]

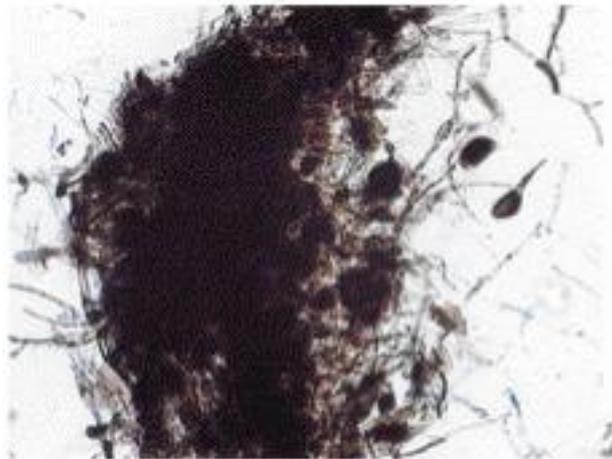


Figure 8. 2 : *Falciformispora senegalensis* (x40) [10]

[Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65].

Les agents de mycétomes actinomycosiques sont des bactéries aérobies de la classe des Actinomycètes. Les grains sont constitués de filaments bactériens ramifiés de 1µm de diamètre. Les grains sont généralement visibles à l'œil nu à l'exception de ceux de *Nocardia* sp.

Tableau 8. 2 : Caractères morphologiques des quelques agents de mycétomes

<b>Espèces</b>	<b>Taille</b>	<b>Couleur</b>	<b>Consistance</b>
<b>Fongiques</b>			
<i>M. mycetomatis</i>	0,5-5 mm	Noire	Molle-dure
<i>M. grisea</i>	0,3-1 mm	Noire	Molle-ferme
<i>P. romeroi</i>	0,3-1 mm	Noire	Molle-ferme
<i>L. senegalensis</i>	0,5-1 mm	Noire	Molle-ferme
<i>P. boydii</i> = <i>S. apiospermum</i>	0,5-1 mm	Blanc jaunâtre	Molle
<i>Fusarium spp.</i>	0,5-1 mm	Blanc	Molle
<i>A. kiliense</i>	<0,5 mm	Blanc	Molle
<i>A. falciforme</i>	0,5 mm	Blanc	Molle
<i>A. recifei</i>	0,5-1 mm	Blanc	Molle
Dermatophytes	-	Blanc-Jaune	-
<b>Actinomycosiques</b>			
<i>A. pelletieri</i>	0,3-0,5 mm	Rouge	Molle à dure
<i>A. madurae</i>	0,5-10 mm	Blanc	Molle
<i>S. somaliensis</i>	0,5-2 mm	Jaune	Très dure
<i>N. brasiliensis</i>	50-150 µm	Blanc jaunâtre	Molle
<i>N. asteroides</i>	50-150 µm	Blanc jaunâtre	Molle

**PATHOGENIE [12,13]****ASPECTS MACROSCOPIQUES DES LÉSIONS**

Macroscopiquement, l'infection se traduit par des zones granulomateuses au centre purulent, entourées d'une coque fibreuse épaisse. Des fistules font communiquer les zones nécrosées avec la surface. Les grains sont présents dans la partie dermohypodermique des fistules. L'hypoderme est remanié par des lésions nécrotiques et de la fibrose, d'où l'aspect pseudotumoral habituel du mycétome. Il existe d'importantes modifications vasculaires. Les lésions vasculaires microscopiques les plus fréquentes sont une hypertrophie de la tunique moyenne et une fibrose de l'intima.

Les grains ont trois destinées: une partie est éliminée par les fistules, une autre détruite par la réaction tissulaire, et une autre, enfin, migre et ensemente soit des tissus voisins, soit des tissus distants, par voie lymphatique. Les collections s'étendent de proche en proche jusqu'à l'aponévrose. Un certain nombre de mycétomes ont leur développement limité, sans franchir cette barrière. Le processus reprend le plus souvent après un temps d'arrêt. Il peut y avoir envahissement du muscle, érosion des tendons et sclérose des nerfs. Les os sont attaqués de l'extérieur, à l'inverse de ce qui est observé dans les ostéomyélites bactériennes. Une activité ostéoclastique est observée lorsque la réaction purulente est au contact du tissu osseux. Elle est à l'origine de géodes dont la taille est proportionnelle à celle du grain. La construction osseuse se faisant simultanément est ostéoblastique.

### ASPECTS MICROSCOPIQUES DES LÉSIONS

La lésion microscopique élémentaire est un granulome. Une gangue de polynucléaires neutrophiles est retrouvée au contact du grain ; elle est entourée d'un anneau d'histiocytes souvent disposés en palissades. Des réactions à cellules géantes s'observent plus volontiers lorsque les grains comportent un ciment matriciel (*M. mycetomatis*, *S. somaliensis*). En périphérie se trouve une réaction subaiguë non spécifique faite de néovaisseaux et de cellules inflammatoires polymorphes. La partie la plus externe est constituée d'une fibrose épaisse. Trois types de réactions tissulaires ont été décrits autour des grains de *M. mycetomatis*. La réaction de type I est caractérisée par l'adhérence de neutrophiles au grain, entraînant sa fragmentation et la destruction de filaments. Dans la réaction de type II, des fragments de grains et les neutrophiles morts sont éliminés par les macrophages et des cellules géantes, alors que dans le type III, il y a un granulome épithélioïde avec cellules géantes type Langerhans. Les trois types de réaction coexistent à des degrés divers dans une même lésion. Certains grains peuvent être détruits entièrement, et éventuellement remplacés par un granulome épithélioïde. Cela expliquerait les améliorations partielles spontanées que l'on a pu observer, mais le processus n'est pas suffisant pour détruire tous les grains, et l'on ne connaît pas de guérison totale spontanée.

## B. Habitat [11, 14,15]

La plupart des agents étiologiques des mycétomes ont été isolés du sol ou de plantes de zones d'endémie. Parmi les travaux s'étant consacrés à leur habitat, il faut citer ceux de Ségretain et Mariat au Sénégal et en Mauritanie. Ils ont montré que *F. senegalensis* et *F. tompkinsii* étaient fréquemment retrouvés sur des épines sèches d'acacia, en particulier celles ayant été souillées de boue lors des crues annuelles du fleuve Sénégal. En revanche, ces champignons n'étaient pas isolés d'épines vertes, jeunes. *Neotestudina rosatii*, espèce exceptionnellement mise en cause au Sénégal, était isolée de sols sableux. *M. mycetomatis* était associé aux termitières. Toujours au

Sénégal, ces deux auteurs ont isolé *N. asteroïdes* et *N. brasiliensis* du sol. Sur le continent américain, certains agents ont été également signalés dans le sol de différentes régions. C'est le cas de *P. boydii* isolé par Emmons et Ajello, de *M. grisea* isolé par Borelli au Venezuela. En Inde, c'est *M. mycetomatis* qui a été isolé du sol.

## C. Mode de contamination [16,17]

Les agents étiologiques sont introduits à la suite de traumatismes occasionnés par des épines, échardes ou fragments végétaux à l'examen histologique de la pièce opératoire. Les traumatismes avec des épineux, qui constituent la flore majoritaire des régions d'endémie, sont les plus fréquemment évoqués. Cela explique la fréquence des atteintes au pied chez les habitants de ces régions, qui marchent pieds nus ou en sandalettes. Le coupage et le ramassage du bois de chauffe sont des facteurs de risque des mycétomes de la main. Au Mexique, où les localisations thoraciques représentent environ un quart des localisations, on invoque le portage de fagots de bois sur le dos ou les épaules. Les traumatismes infectants peuvent être des plus divers ; on a invoqué des blessures avec des outils souillés de terre, des piqûres avec des arêtes de poissons séchés (pêcheurs du lac Tchad), des morsures de serpents ou autres animaux, des accidents de sport, des accidents de la voie publique.

Dans les populations rurales, les plus exposées aux traumatismes infectants, la majorité des patients atteints de mycétomes sont des cultivateurs ou des éleveurs. Sur une série de 1 374 patients au Mexique, 60,2% étaient cultivateurs. Le deuxième groupe en importance, 21,3%, était représenté par les femmes au foyer dont la plupart, d'origine rurale, participaient également aux travaux champêtres. Les maçons, charpentiers, menuisiers sont également particulièrement exposés à la contamination.

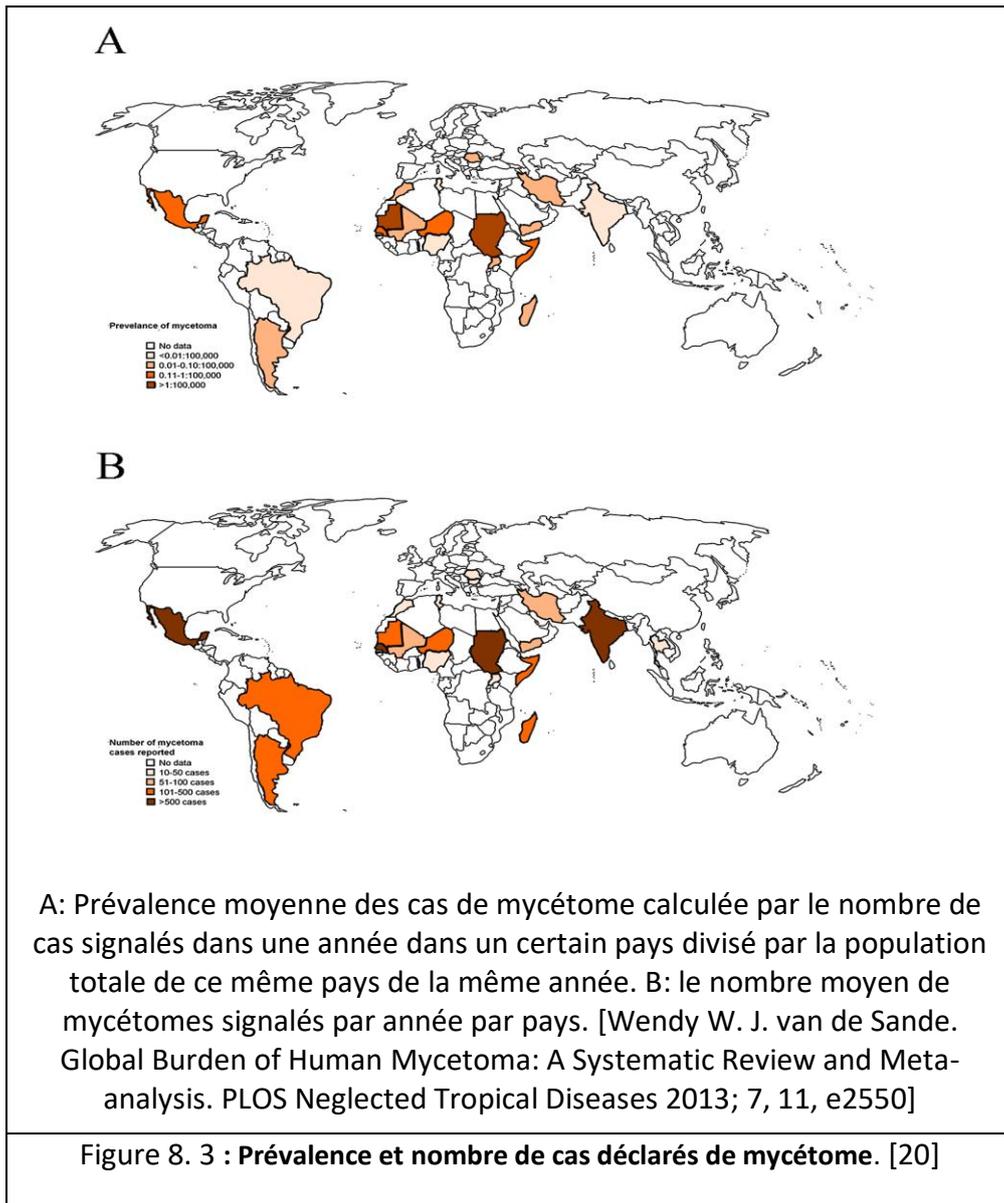
## D. Facteurs favorisants [18,19]

La tranche d'âge la plus frappée est 20-40 ans, les cas survenant avant la puberté sont rares. La prédominance masculine est nette, des proportions à peu près similaires sont retrouvées dans les grandes séries mondiales : 79,7% d'hommes contre 20,3% de femmes au Mexique, 82,5% contre 17,5% au Sénégal. Une différence dans le mode de vie ne semble pas être en cause. Dans les pays d'endémie, les femmes participent aux travaux agricoles et sont, autant que les hommes, exposées aux traumatismes infectants. Un facteur hormonal est le plus souvent invoqué pour expliquer cette différence. Des facteurs indirects plaident en faveur de cette hypothèse : avant la puberté, il y a autant de garçons que de filles affectées.

## E. Répartition géographique [20]

La zone d'endémie des mycétomes se trouve dans les régions tropicales de l'hémisphère nord de part et d'autre du 15<sup>e</sup> parallèle. Les principaux foyers sont l'Inde, la péninsule arabique, l'Afrique sahélienne (Sénégal, Mauritanie, Mali, Niger, Burkina Faso, Tchad, Soudan, Djibouti), le Mexique. Des cas peuvent être observés en dehors de cette « bande des mycétomes » : Thaïlande, Pakistan, Iran, Maghreb, Venezuela, Brésil, Caraïbes. Les cas importés ne sont pas exceptionnels en France ; il s'agit essentiellement de migrants originaires d'Afrique de l'Ouest. Les zones endémiques sont caractérisées par une pluviométrie annuelle généralement inférieure à 1000mm, une courte saison des pluies et une longue saison sèche. La flore est dominée par les épineux. Certains agents pathogènes ont été isolés du sol ou d'épines végétales. Les études menées en Afrique ont montré que la répartition des principaux agents varie selon le degré de pluviométrie. *Streptomyces somaliensis* s'observe dans les régions désertiques, *Madurella mycetomatis* préférentiellement entre les isoyètes 250 et 500mm, *Actinomadura pelletieri* dans les régions les plus humides de la zone endémique.

*Scedosporium apiopsermum*, agent de mycétomes à grains blancs fongiques, a été isolé dans des zones plus humides d'Afrique comme la Côte d'Ivoire ou la République démocratique du Congo.



## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation [10, 21,22]

Après une incubation de quelques mois à plusieurs années, apparaissent les premiers signes cliniques: un petit nodule. La lésion initiale passe souvent inaperçue (le sujet se blesse sans y prêter attention). La première consultation est souvent retardée, après une évolution de plusieurs années. Les agents pathogènes sont très variables suivant les pays d'endémie comme en témoignent les résultats des séries de différents pays d'endémie. Les patients sont des ruraux adultes, la prédominance masculine de la

## Mycétomes

maladie est marquée. Le pied est atteint dans 70 à 80% des cas réalisant dans les formes avancées le classique « pied de Madura ». Autrement, l'infection peut siéger en n'importe quel endroit du corps. Une tuméfaction polyfistulisée est très évocatrice de la maladie ; elle devient pathognomonique si l'on constate l'émission de pus contenant des grains visibles à l'œil nu (**Figure 8. 4**). Parfois, les grains ne peuvent être mis en évidence que par la microscopie en raison de leur petite taille (*Nocardia* sp.) ou les fistules ne pas être productives au moment de l'examen. Les formes non fistulisées à type de nodule, dont la fréquence est probablement sous-estimée, ne sont diagnostiquées que par l'examen anatomopathologique. L'évolution est lente se faisant sur des années, aboutissant à plus ou moins long terme à des complications.

Les actinomycétomes (**Figure 8. 5**) sont généralement plus inflammatoires, d'évolution plus rapide que les mycétomes fongiques. La principale complication est l'atteinte osseuse à l'origine de douleurs ; elle s'observe surtout au niveau du pied et de la main. Dans les cas évolués, l'atteinte du pied peut entraîner une impotence fonctionnelle. Parmi les autres complications, il faut citer les métastases ganglionnaires, les envahissements et compressions (localisations à la tête et au cou), les surinfections bactériennes.

Une forme clinique tout à fait particulière est représentée par les mycétomes à dermatophytes du cuir chevelu. Tous les auteurs ne sont pas d'accord pour les considérer comme des mycétomes, et certains préfèrent le terme de « pseudomycétomes ». L'un des arguments pour réfuter le terme de mycétome est que leur pathogénie est différente ; le champignon est, dans ce cas, un dermatophyte endogène. Le tableau clinique est celui d'une tumeur végétante du cuir chevelu rarement fistulisée. Une teigne associée est parfois notée. La majorité des cas décrits concerne l'adulte. L'évolution est très lente, il n'y a pas d'envahissement osseux.



Figure 8. 4 : Mycétomes du pied (A) et de la main (B) à grains noirs

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar



Figure 8. 5 : Actinomycétome du pied dû à *Actinomadura pelletieri*

[Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65]

## B. Diagnostic mycologique

Le diagnostic biologique comporte les étapes suivantes : recueil et examen direct des grains dans les cas où il y a émission de ceux-ci, culture des grains, biopsie et examen anatomopathologique. Certaines méthodes ne sont pas de pratique courante pour l'instant comme les méthodes sérologiques ou la biologie moléculaire.

## PRÉLÈVEMENTS

Certaines espèces sont assez productives avec émissions fréquentes de nombreux grains par les fistules (*M. mycetomatis*, *A. pelletierii*). Dans d'autres cas, les grains sont rares, et il existe de longues périodes où les fistules sont sèches, non productives (*A. maduræ*). Dans ce cas, il peut être nécessaire de demander au patient de revenir au moment d'une période productive. Les grains sont recueillis avec un vaccinostyle ou un scalpel. Il faut en recueillir un maximum pour augmenter les chances d'obtenir une culture positive.

Différents types de prélèvements sont effectués:

### **Lésions polyfistulisées :**

Les lésions se présentent souvent sous forme polyfistulisée. Les fistules peuvent être ouvertes ou fermées. Dans le premier cas, on ne fait qu'un écouvillonnage qui permet de prélever les grains souvent accompagnés de pus ou de sang. Ce prélèvement est mis dans un tube contenant de l'eau physiologique stérile. Dans le second cas, on procède d'abord, avant l'écouvillonnage, à une ouverture des fistules à l'aide d'un vaccinostyle ou d'une lame de bistouri. Dans tous les cas, lorsque l'émission de grains n'est pas abondante, il est souvent nécessaire d'exercer des pressions au bord des fistules afin de faire sortir les grains. Ces derniers peuvent être visibles à l'œil nu ou être microscopiques.

### **Pièces biopsiques**

Les prélèvements biopsiques ont deux destinés à l'analyse mycologique et l'anatomopathologie. Une pièce de biopsie contenue dans un tube avec de l'eau physiologique est envoyée au laboratoire de mycologie et une autre fixée au formol, est destinée à l'anatomopathologie. La pièce en question est déchiquetée à l'aide d'une lame de bistouri à la recherche de probables grains contenus dans le prélèvement.

### **Prélèvement du cuir chevelu**

Dans le cas particulier des mycétomes du cuir chevelu, en plus des grains, il faudra effectuer un prélèvement au niveau du cuir à la recherche d'une teigne sous-jacente. Il faudra faire un examen à la lumière de Wood, un grattage du cuir chevelu pour recueillir les squames et les débris de cheveux et un écouvillonnage.

## **EXAMEN DIRECT**

L'examen direct des grains constitue la première étape. On notera la taille, la couleur, la consistance des grains, l'existence de ciment (**figures 8. 6A, 8. 6B et 8. 7**) [10]. Les grains noirs sont toujours fongiques, les grains rouges sont toujours actinomycosiques dus à *A. pelletieri*. Les grains blancs et jaunes peuvent être soit fongiques, soit actinomycosiques.

Les tubes à eau physiologique stérile contenant les grains sont soumis à une centrifugation à 1500 tours par minute pendant trois minutes. Ensuite, le culot constitué par les grains est récupéré, le surnageant étant éliminé. Les grains sont

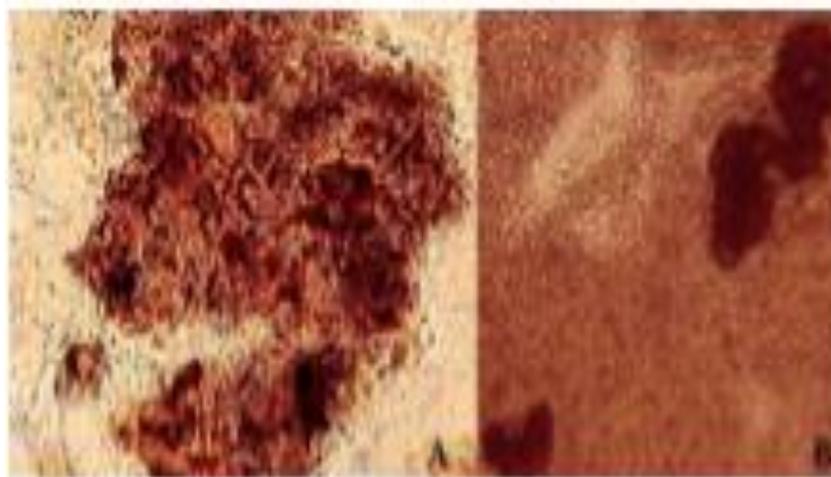
## Mycétomes

ensuite remis en suspension en remettant dans le tube de l'eau physiologique stérile. Cette opération de lavage est répétée trois fois avant isolés les grains propres.

L'examen microscopique si besoin après action d'un éclaircissant (potasse à 30%, noir chlorazol) permettra de distinguer les grains actinomycosiques (filaments de diamètre < 1µm) des grains fongiques (filaments de diamètre > 3µm). Cet examen simple, souvent négligé, peut donc déjà donner une orientation étiologique.

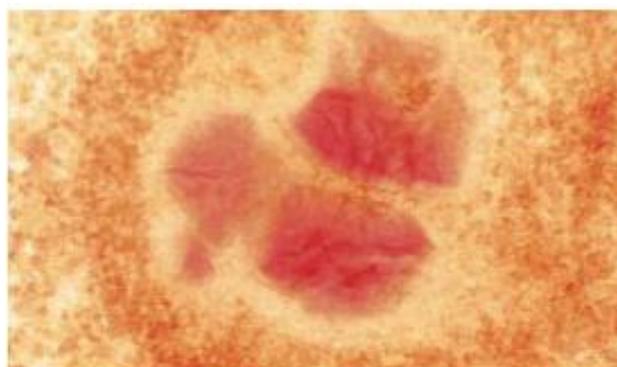
Lorsqu'il y a émission de pus sans grains visibles, il ne faut pas omettre d'examiner celui-ci à la recherche de grains de petites tailles non visibles à l'œil nu (*Nocardia* sp.).

Les aspects microscopiques des grains des principales espèces étiologiques des mycétomes sont résumés dans les **tableaux 8. 1 & 8. 2**.



[Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65]. [10]

Figure 8. 6 : A. Grain de *M. mycetomatis* x 40 – B. Grains type *Nocardia* x 160. [10]



[Develoux M., Dieng M. T., Ndiaye B. Mycétomes. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*. 2002 ; 8-606-A :10-11] [9].

Figure 8. 7 : Grains d'*Actinomadura pelletieri* (x180). [9]

## Mycétomes

Tableau 8. 3 : Principaux caractéristiques des agents de mycétomes fongiques [9]

Espèces	Examen direct des grains	Culture	Microscopie
<i>M. mycetomatis</i>	0,5 à 5mm mou à dur marron à noir filaments et vésicules	Lente à 37° colonies plates ocre à brun recto : brun pigment noirâtre diffusible, sclérote sur culture vieillissante	Filaments de 3 à 4µm Milieux pauvres : sclérotés noirs, phialides + spores de 2µm de diamètre, chlamydospores
<i>M. grisea</i>	0,3 à 1mm mou à ferme noir	Lente mieux à 30°C compact noir mycélium aérien gris	Filaments hyalins ou fuligineux parfois en bambou brunâtres, rares chlamydospores, arthrospores
<i>P. romeroi</i>	0,3 à 1mm mou à ferme noir	Rapide compact noir mycélium aérien gris-brun	Hyphes hyalins et bruns milieux pauvres : pycnides (50-160 ´ 40-100µm) + pycniospores jaunes (0,8-1 ´ 1,5-2µm)
<i>F. senegalensis</i>	0,5 à 1mm mou à ferme périphérie noire avec vésicules et ciment	Lente compact noir mycélium aérien blanc à brunâtre pigment diffusible brun rougeâtre sur milieux pauvres et azotés	Milieux pauvres : périthèces noirs (100 à 300µm) + asques en éventail massués (100 × 20µ) + 8 ascospores septées (25 × 10µm) formées de 5 cellules
<i>P. boydii</i> = <i>S. apiospermum</i>	0,5 à 1mm blanc jaunâtre mou filaments et vésicules	Rapide mieux à 30°C duveteuse blanche puis brune revers brun à noir	Filaments et conidies terminales ovales ou piriformes Milieux pauvres : Cleistothèces bruns de 5 à 200µm+ asques évanescents (12-18 ´ 8-13µm) + ascospores ellipsoïdales de 4 à 7µm

Tableau 8. 4 : Caractéristiques des principaux agents de mycétomes actinomycosiques [3].

Espèces	Examen direct des grains	Culture	Microscopie	Biologie
<i>N. brasiliensis</i>	50-150µm blanc jaunâtre mou	T : 30-37°C Pousse rapide blanc à orange colonie plissée crayeuse	Éléments bacillaires	Aérobie Acido-résistant+ gélatine+ lait+, caséine+mannitol+, xanthine+
<i>N. asteroides</i>		Pousse rapide Blanc à orange colonie glabre puis duveteuse	Éléments bacillaires	Acido-résistant+ Caséine-xanthine-galactose-actidione-
<i>S. somaliensis</i>	0,5-2mm jaune très dur	T : 30°C colonie blanche à noire cireuse puis duveteuse	Chaînettes de spores	Acido-résistant- Maltose++, valbumine++
<i>A. madurae</i>	0,5-10mm blanc mou	T : 37 °C pousse très lente colonie jaune ou blanche cérébriforme	Chaînettes de spores	Acido-résistant amidon+ mannitol++ xylose++
<i>A. pelletieri</i>	0,3-0,5mm rouge± mou	T : 37°C pousse lente colonie rouge vif surface plissée	Chaînettes de spores	Acido-résistant- hydrolyse-

## CULTURES [23,24]

Pour effectuer les cultures il faut recueillir un maximum de grains. Ils sont en effet constitués de filaments enchevêtrés, morts en majorité. Un certain nombre de grains, non viables, ne pousseront pas. Les grains sont déposés dans des milieux en tube, un par un à 2cm de distance sur milieu de Sabouraud-antibiotiques sans actidione s'ils sont fongiques, sur Sabouraud sans antibiotiques ou milieu de Loewenstein s'ils sont actinomycosiques ou s'il s'agit de pus contenant des grains microscopiques type *Nocardia*. Lorsque l'on hésite entre une étiologie fongique ou bactérienne (grains blancs ou jaunes), les deux types de milieu doivent êtreensemencés. Les tubes sont mis à 27-30°C et à 37°C, certains agents se développant mieux à l'une ou l'autre de ces températures. Selon les espèces, les cultures sont plus ou moins longues, plus ou moins faciles à obtenir. Les principaux caractères des cultures des agents prédominants des mycétomes sont réunis dans les **tableaux 8. 3 & 8. 4**. Les grains noirs des espèces fongiques les plus communes ont une pousse lente, les cultures ne débutant qu'au bout de deux semaines en moyenne. Les cultures sont généralement plus rapides pour les espèces fongiques donnant des grains blancs. Bien souvent, on n'obtient que peu ou pas de fructifications et des repiquages sur milieux pauvres (Malt, pomme de terre-carotte) s'avèrent nécessaires pour les obtenir. Le diagnostic d'espèce s'appuie sur l'aspect macroscopique (**Figure 8. 8**) des cultures (recto-verso, pigment diffusible) et l'aspect microscopique. L'aspect macroscopique peut varier de façon notable selon les souches. Les fructifications caractéristiques de certaines espèces (**Figure 8. 7. et 8. 8B**) ne s'obtiennent pas toujours et lorsqu'elles sont présentes, n'apparaissent qu'après un intervalle de plusieurs semaines à plusieurs mois. Le diagnostic d'espèce d'un mycétome fongique est donc long et difficile et nécessite l'avis d'un laboratoire spécialisé.

En zone d'endémie où les possibilités diagnostiques sont limitées, il est rarement fait, et l'on se base alors sur la couleur des grains et leur aspect à l'examen direct pour distinguer actinomycètes et champignons en l'absence de laboratoire d'anatomopathologie.

Le diagnostic microbiologique des actinomycètes est assez différent. On notera également l'aspect macroscopique et microscopique des colonies : filaments non acido-résistants ou partiellement acido-résistants (*Nocardia* sp.). Surtout, on étudiera les caractères biochimiques pour différencier les espèces : **Tableaux 8. 4 et 8. 5**.

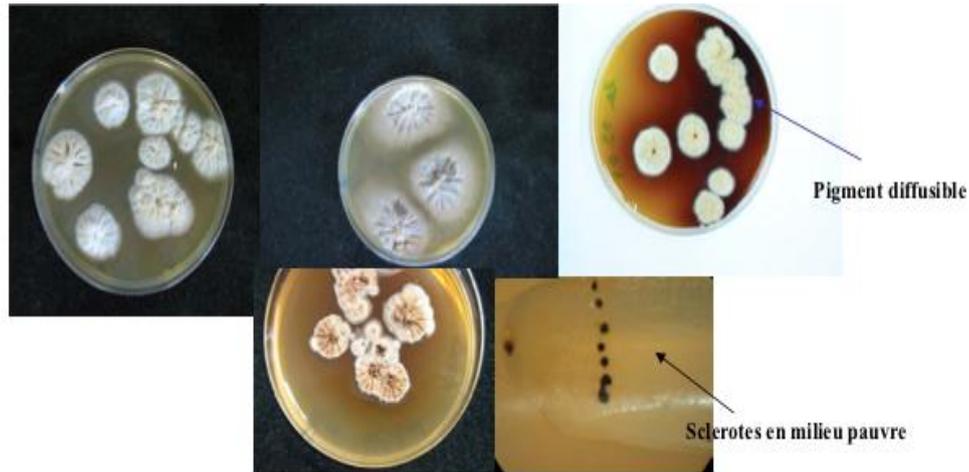


Figure 8. 8 : Culture sur Milieu de Sabouraud chloramphenicol et Pomme de terre-carotte (PC) de *Madurella mycetomatis*

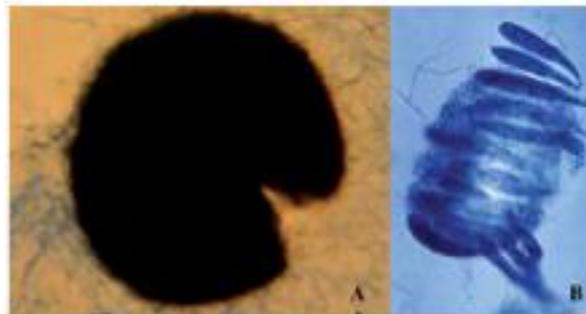


Figure 8. 9 : A-Sclérote de *Madurella mycetomatis*. B-Asques de *Leptosphaeria senegalensis*

[Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65] [10]

## C. Diagnostic histologique [25]

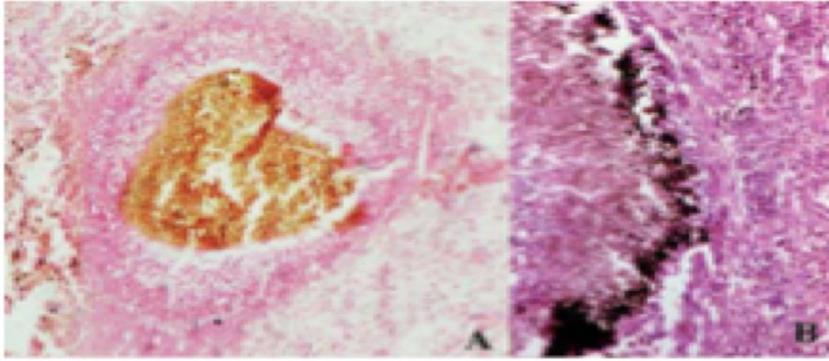
La biopsie est indispensable lorsqu'il n'y a pas de grains retrouvés à l'examen direct ou à l'examen microscopique du pus. Elle l'est également lorsqu'il n'y a pas de fistule, dans ce cas comme pour d'autres formes atypiques, le diagnostic sera une surprise anatomopathologique.

Elle est souhaitable même lorsqu'il y a élimination de grains. La biopsie à l'emporte-pièce est souvent insuffisante et une biopsie large chirurgicale peut être faite d'emblée ou en cas de négativité de la première. Il ne faut pas fixer toute la biopsie et penser à

garder une partie du prélèvement pour tentative de culture. La coloration par hématine-éosine est généralement suffisante pour étudier les grains mais, selon leur aspect, on peut être amené à pratiquer des colorations spécifiques: Acide periodique Schiff (PAS), Gomori-Grocott (champignons), Gram (actinomycètes). On différencie facilement les grains fongiques (filaments de 2 à 4 microns de diamètre et parfois présence de vésicules) des grains actinomycosiques (filaments de plus petit diamètre). On notera là encore la présence ou non de ciment, de « massues » périphériques (**Figures 12A et 12B ; 13A et 13B, 14**). L'aspect de certains grains permet de porter un diagnostic d'espèce (*M. mycetomatis*, *M. grisea*, *A. pelletieri*, *A. madurae*, *S. somaliensis*). Il serait préférable de parler par exemple de grains « type » *M. mycetomatis* ou *M. grisea* puisque la biologie moléculaire a montré que certaines cultures attribuées à ces deux espèces appartiendraient en fait à d'autres espèces non encore identifiées. L'aspect histologique des grains ne permet qu'un diagnostic de genre dans le cas de *Leptosphaeria* et *Nocardia*. En ce qui concerne les grains blancs fongiques on ne peut répondre que grains type « *Scedosporium-Acremonium-Fusarium* ».

La réaction autour des grains est variable, généralement granulomateuse avec des polynucléaires au contact du grain, le tout entouré d'histiocytes et lymphocytes avec néovaisseaux. Une troisième couche est constituée de brosse. En cas de grains contenant du ciment, on observe volontiers une réaction à cellules géantes (*M. mycetomatis*, *S. somaliensis*, dermatophytes). Parfois les granulomes ne contiennent pas de grains, il faut alors multiplier les coupes. Les situations les plus difficiles, heureusement rares, sont les suspicions cliniques où ni l'examen direct ni l'examen histologique ne permettent de mettre en évidence de grains. Il peut être alors nécessaire de refaire les examens après une période de surveillance.

## Mycétomes



A. Grain vésiculeux de *M. mycetomatis* (H&E x 100) – B. Périphérie d'un grain type *Falciformispora senegalensis* montrant l'hyperpigmentation et la prédominance des vésicules en bordure (x 400)

Figure 8. 10 : Examen anatomopathologique :

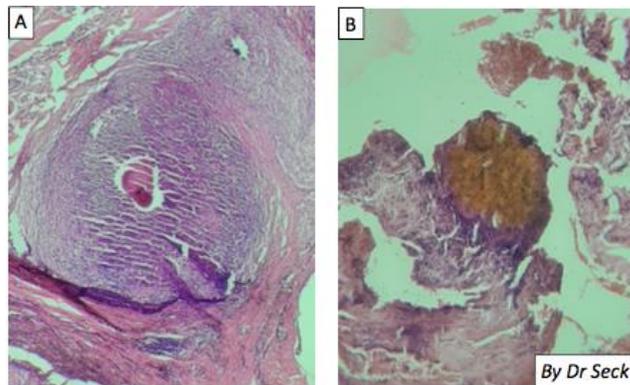


Figure 8. 11 : Examen anatomopathologique :

A. *Actinomadura pelletieri* ; B. *Madurella mycetomatis*

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

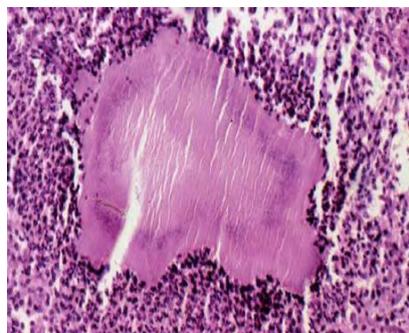


Figure 8. 12 : Examen anatomopathologique *S. somaliensis* (H&E x 100)

[Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65]

## D. Diagnostic moléculaire [26,27]

Devant les insuffisances que peuvent connaître méthodes microbiologiques classiques pour l'identification des espèces, de nouvelles méthodes diagnostiques s'avèrent nécessaires. La biologie moléculaire a été appliquée à l'identification des agents de mycétomes, plus particulièrement ceux à grains noirs. Les techniques d'identification moléculaire s'appuient sur l'amplification de l'ADN codant pour les régions ITS1-2 (internal transcribed spacer) des gènes codant pour les ARN ribosomiaux.

La PCR amplifiant la région ITS 1, avec les amorces ITS 4 et ITS 5, combinée avec la RFLP (restriction fragment length polymorphism) et/ou le séquençage des produits de PCR obtenus avec les amorces 26.1 A et 28.3 A, spécifiques d'espèce, ont été mises au point pour l'identification de *M. mycetomatis* et ont permis également de le différencier de *M. grisea*. Plus récemment, il a été montré que l'amplification de la région ITS 1-2, utilisant les amorces V9D et LS266 suivie du séquençage, était une technique fiable pour l'identification d'espèce des agents responsables de mycétomes à grains noirs.

## E. Diagnostic immunologique [28-31]

La sérologie présente théoriquement plusieurs intérêts dans cette infection. Le premier est diagnostique par la mise en évidence d'anticorps dans les formes cliniques sans émission de grains. La sérologie pourrait aussi préciser l'espèce causale par la mise en évidence d'anticorps spécifiques lorsque les cultures sont négatives ou lorsqu'elles ne permettent pas une identification précise. Le deuxième intérêt de la sérologie est la surveillance après traitement. La guérison d'un mycétome est difficile à affirmer nécessitant un suivi clinique de plusieurs années. Le risque de récurrence après traitement est particulièrement élevé surtout en cas de mycétomes fongique pouvant dépasser 50% des cas. La disparition des anticorps est un bon critère de guérison, leur réapparition ou remontée est en faveur d'une reprise du processus infectieux. Les auteurs soudanais ont utilisé diverses méthodes sérologiques (immunodiffusion, immunoélectrophorèse, ELISA) [27, 28]. Malgré des résultats intéressants, elles ont été abandonnées car utilisant des antigènes non standardisés, donnant des réactions croisées, de faux négatifs ou de faux positifs. Au Mexique où *N. brasiliensis* est l'agent prédominant, il a été mis au point une méthode ELISA utilisant la P24, antigène 24-kDa immunodominant de cette bactérie.

Le taux d'anticorps élevé était retrouvé en cas d'infection active et leur baisse était constatée parallèlement à l'amélioration clinique sous traitement. Récemment, une méthode expérimentale ELISA a été mise au point utilisant le premier antigène cloné de *M. mycetomatis*. Avec ce nouveau type d'antigène, le taux d'anticorps mis en évidence s'est révélé corrélé à la taille de la tumeur et la durée de son évolution. Ces

résultats prometteurs entraînent un regain d'intérêt pour le diagnostic sérologique des mycétomes fongiques.

## F. Diagnostic radiologique [32]

Devant tout mycétome, l'examen radiographique doit être systématique, d'autant plus qu'il n'y a pas de parallélisme entre l'aspect clinique et les lésions sous-jacentes. Plusieurs facteurs interviennent dans la fréquence de l'atteinte osseuse : la durée d'évolution, le siège de la lésion et l'espèce en cause. En dehors du pied et de la main, les atteintes osseuses sont exceptionnelles. Au Sénégal, une atteinte osseuse était constatée 27 fois (42,2%) en ce qui concerne 64 localisations au pied, et deux fois (6,2%) seulement dans les 32 localisations extrapodales de la même série. L'ostéophilie des différents agents infectieux est variable. Les actinomycètes sont plus ostéophiles que les agents fongiques. En ce qui concerne les actinomycètes, il faut remarquer la précocité et la fréquence des atteintes osseuses avec *Actinomadura pelletieri* et *Nocardia spp.* Les images observées en radiologie résultent de l'association de processus destructeur et constructeur. Les lacunes sont proportionnelles à la taille du grain. La fonte osseuse frappe préférentiellement la base des métatarsiens et les os courts du tarse.

Les fractures pathologiques sont exceptionnellement observées. Les images de construction comportent une condensation osseuse et une réaction périostée.

Parmi les nouvelles techniques d'imagerie médicale, l'échographie est particulièrement adaptée aux pays de la zone endémique. Elle donne des images très évocatrices : multiples cavités aux parois épaisses sans renforcement acoustique.

L'échographie permet de distinguer les actinomycétomes des mycétomes fongiques. Les premiers ont des grains moins bien individualisés, en raison de leur plus petite taille et de l'absence de ciment dans la plupart des espèces. Les grains fongiques noirs donnent de nombreux échos pointus, brillants, hyperéfectifs. C'est en cas de tuméfaction non fistulisée que l'échographie est la plus performante. C'est enfin un examen qui permet de faire un bilan précis d'extension.

La tomodynamométrie (TDM) est la méthode de choix pour détecter les lésions débutantes au niveau du pied. La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont particulièrement intéressantes pour l'exploration des parties molles et pour un bilan précis de l'extension.

### III. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

#### A. But

- Éliminer les agents infectieux responsables de la maladie ;
- Réparer les dégâts tissulaires ;
- Prévenir la reprise du processus infectieux ;
- Garder le potentiel fonctionnel du patient tout en pratiquant une exérèse large pour éviter une reprise secondaire du processus ;
- Prise en charge éventuelle de la douleur.

#### B. Moyens

##### Moyens médicamenteux

Les Sulfonamides, les Aminoglycosides, les Tétracyclines, les Pénicillines, etc., sont autant de classes d'antibiotiques utilisés, seuls ou en association, à des doses variables, pour le traitement des actinomycétomes.

Il en est de même des mycétomes fongiques où sont généralement utilisés en fonction des pays et des agents des Azolés, la Griséofulvine, l'Amphotéricine B et la Terbinafine. Les modalités thérapeutiques dépendent de l'agent incriminé.

##### Moyens chirurgicaux

Il est réservé aux mycétomes fongiques résistant au traitement médicamenteux, dans les mycétomes bactériens avec destruction osseuse sévère. La chirurgie propose de réaliser une exérèse la plus complète possible.

La chirurgie peut être précédée ou suivie par un traitement médical.

#### C. Indications

##### Traitement des eumycetomes [33-39]

Les résultats des traitements médicaux sont inégaux dans les mycétomes fongiques. Pour l'instant, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le kétoconazole dans le traitement des mycétomes à *M. mycetomatis*. Sur 50 patients traités par kétoconazole à la dose de 400 mg/j, 72% furent guéris ou présentèrent une amélioration clinique notable (fermeture des fistules, diminution importante de la tuméfaction), l'amélioration fut moins marquée dans 20% des cas. Dans 8% des cas, il n'y avait pas d'amélioration ou parfois même aggravation. Des guérisons ou rémissions ont également été obtenues avec l'itraconazole, qui pour certains serait plus efficace que

le kétoconazole dans cette indication. La dose préconisée est de 400mg/j pendant 7 à 12 mois, associée si besoin à une chirurgie conservatrice.

Les imidazolés sembleraient moins efficaces dans les mycétomes fongiques à grains blancs, en particulier ceux dus à *P. boydii*. D'autres antifongiques (terbinafine, voriconazole) sont en cours d'évaluation.

La chirurgie garde une grande place dans le traitement des mycétomes fongiques, en raison du résultat très inconstant des antifongiques, de leur coût prohibitif pour un traitement prolongé qui les rend difficilement accessibles aux populations rurales socio-économiquement défavorisées.

Le but de la chirurgie est une exérèse complète des lésions, qui évite une reprise ultérieure du processus qui surviendrait inéluctablement si quelques grains avaient été laissés en place lors de l'intervention ; c'est une véritable chirurgie carcinologique. Le meilleur cas de figure est représenté par les mycétomes vus précocement ou les formes kystiques, qui peuvent bénéficier d'une biopsie-exérèse mais qui ne représentent que 30% des cas.

Autrement, le choix du geste dépend de la localisation et de l'extension de la tuméfaction. Il faut, autant que possible, préserver le pronostic fonctionnel du patient. Malheureusement, trop souvent, on doit se résoudre à l'amputation. Elle est limitée lorsque l'atteinte se limite à l'orteil. Lorsque le mycétome intéresse l'avant-pied, on peut utiliser des interventions conservatrices qui permettent de garder un appui. Parmi elles, il faut citer l'amputation ostéoplastique de l'arrière-pied décrite par Bèzes. Dans les atteintes plus importantes, on ne peut éviter l'amputation du pied.

Les amputations de la jambe ou de la cuisse sont rarement indiquées car l'atteinte est surtout superficielle. Au niveau de la main, l'important est de conserver la pince pouce index lorsque cela est possible. Les formes diffuses superficielles (jambe, cuisse, fesse, tronc) obligent à une exérèse avec sacrifice large des parties molles et greffes.

Si les antifongiques ont une action inconstante dans les mycétomes fongiques, il apparaît qu'un traitement de 2 mois par kétoconazole avant l'intervention fait diminuer de manière significative le risque de récurrence.

Pour d'autres auteurs, un traitement postopératoire par kétoconazole de 6 mois à 1 an est préconisé.

Ce traitement médicochirurgical semble être le mieux adapté aux mycétomes fongiques, en attendant de disposer de nouvelles molécules plus efficaces que celles disponibles pour l'instant.

### **Traitement des actinomycétomes [40]**

Pour le traitement médical des actinomycétomes, la préférence est donnée aux associations d'antibiotiques dont le choix dépend des espèces impliquées. Les auteurs

mexicains, qui sont confrontés essentiellement à des actinomycétomes à *Nocardia* spp., obtiennent de bons résultats avec le cotrimoxazole, administré pendant des périodes variant de 6 mois à plusieurs années. En cas d'atteinte osseuse, on propose de remplacer l'amikacine par la ciprofloxacine aux doses utilisées dans le cas d'ostéomyélite chronique, pendant un minimum de 7 mois. Au Sénégal, le cotrimoxazole pendant un minimum de 1 an s'est révélé être le traitement de choix des mycétomes à grains rouges (*A. pelletieri*). L'association la plus efficace est streptomycine-disulone lorsque *A. madurae* est impliqué. Les doses sont de 1g/j en ce qui concerne la streptomycine avec une dose totale de 50 g, et de 100 à 200mg/j en ce qui concerne la disulone. En cas d'échec de ce schéma thérapeutique, on peut utiliser l'association fosfomycine-disulone ou kanamycine-disulone [39]. Pour les mycétomes à *S. somaliensis*, c'est l'association streptomycine-cotrimoxazole qui semble le traitement de choix, le cotrimoxazole peut être remplacé par la disulone.

Les meilleurs résultats dans le traitement médical des actinomycétomes ont été obtenus lorsque les espèces étaient *Nocardia* spp. ou *A. pelletieri*, probablement parce que leurs grains n'ont pas de ciment. Un geste chirurgical est réservé aux formes évoluées vues tardivement, il doit être précédé et suivi d'un traitement médical de quelques semaines afin d'éviter les métastases ganglionnaires, d'autres diffusions à distance, ou des récidives sur cicatrice ou sur moignon d'amputation.

## IV. Prévention/prophylaxie

Le mycétome n'est pas une maladie à déclaration obligatoire (dont la notification est exigée par la loi), et il n'existe pas de système de surveillance. Il n'y a pas encore de programmes de prévention ou de lutte. La prévention est difficile, mais il faut conseiller aux personnes qui vivent ou voyagent dans les zones d'endémie de ne pas marcher pieds nus. Il est important en revanche de traiter rapidement les blessures, même minimes, qui seraient susceptibles d'être infectantes. Après traitement, il faut suivre le patient pendant plusieurs années pour dépister au plus tôt une reprise éventuelle du processus, qui peut survenir plusieurs années après même s'il y a guérison clinique apparente. Le 28 mai 2016, la Soixante-Neuvième Assemblée mondiale de la Santé a approuvé une résolution (WHA69.21) reconnaissant le mycétome comme étant une maladie tropicale négligée. L'élaboration d'une stratégie de santé publique de lutte et de prévention nécessite de collecter des données épidémiologiques sur la charge de morbidité, d'investir dans la recherche et le développement de produits de façon à pouvoir instaurer à faible coût la prévention, le diagnostic, le traitement précoce et la prise en charge des cas dans les milieux ayant peu de ressources. Actuellement, le dépistage actif des cas avec un diagnostic et un traitement précoce à l'aide des outils disponibles est l'approche la plus adaptée pour faire baisser la charge du mycétome.

Le 24 mars 2017, l'OMS a organisé une réunion informelle à Genève (Suisse), pour déterminer les priorités dans la mise en œuvre de la résolution WHA69.21. Les domaines retenus sont l'épidémiologie, la prise en charge des cas, la prévention, le renforcement des systèmes de santé et des capacités, le suivi et l'évaluation, la recherche, le plaidoyer et la mobilisation des ressources.

### **Conclusion**

Les mycétomes sont toujours d'actualité dans les pays d'endémie qui se trouvent dans les régions tropicales sèches de l'hémisphère Nord. Il faut différencier les mycétomes fongiques des mycétomes actinomycosiques, dont les traitements sont différents. Cela peut être fait la plupart du temps par des examens simples. Le principal problème posé par les mycétomes en zone d'endémie est le retard au diagnostic qui aggrave le pronostic. Faire diminuer ce délai impose une formation et une sensibilisation des populations exposées et des personnels médicaux et paramédicaux exerçant en milieu rural. Le traitement médical des actinomycétomes permet d'obtenir des résultats satisfaisants si le diagnostic est porté assez tôt, mais le traitement des mycétomes fongiques, médicochirurgical ou chirurgical, est décevant. Soit il laisse un patient mutilé, soit il est suivi de récurrences nécessitant de nouvelles interventions. Bien que restant un problème préoccupant, les mycétomes sont occultés par les nombreuses autres priorités médicales de ces régions du monde.

## Bibliographie

- [1].Memorias de 1<sup>o</sup> symposio internacional de mycetomas. Univers Centro Occidental "L'Alvarado" Venezuela: Edit Barquisimento 1978.
- [2].Ndiaye D., Ndiaye M., Sène P.D., Diouf M.N., Diallo M, Faye B., Sakho M.G., Ndiaye J.L., Tine R, Kane A., Ndir O. Mycétomes diagnostiqués au Sénégal de 2008 à 2010.*Journal de Mcologie Médicale* (2011) 21, 173—181
- [3].Welsh O, Vera-Cabrera I, Salinas-Carmora MC. Mycetoma. *Dermatol Clin* 2007; 25:195-202.
- [4].Rodriguez-Nava V, Couble A, Molinard C, et al. *Nocardia mexicana* sp. nov; a new pathogen isolated from human mycetomas. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4530-5.
- [5].Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol* 2006; 44 3517-23.
- [6. Borman AM, Linton CJ, Miles SJ, et al. Molecular identification of pathogenic fungi. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl 1):7-12.
- [7]. Nenoff P., H. Van de Sande W.W.J., Fahal A.H., Reinel D., Schœfer H.Eumycetoma and actinomycetoma – an update on causative agents, epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapy. *JEADV*.2015;10(29) e1-e43, 1873-2067.
- [8]. Quintana ET, Wierzbicka K, Mackiewicz P, et al. *Streptomyces sudanensis* sp. Nov. a new pathogen isolated from patients with actinomycetoma. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2008; 93:305-13.
- [9]. Develoux M., Dieng M. T., Ndiaye B. Mycétomes. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*. 2002; 8-606-A :10-11.
- [10]. Develoux M., Adela Enache-Angoulvant. Le diagnostic biologique des mycétomes. *Revue francophone des laboratoires - Mars 2011 - N°430 // 65*
- [11]. Segretain G. Épidémiologie des mycétomes. *AnnSocBelge Méd Trop* 1972 ; 52 : 277-286
- [12]. Camain R. Processus d'extension et de limitation des mycétomes africains. *Bull Soc Pathol Exot* 1968; 61: 517-523
- [13]. Fahal AH, el Toum EA, elHassan AM, Mahgoub ES, Gumaa SA. The host tissue reaction to *Madurella mycetomatis*: new classification. *J Med Vet Mycol* 1995 ; 33 : 15-17
- [14]. Develoux M., Audoin J., Treguet J., et al. Mycetoma in the Republic of Niger: clinical features and epidemiology.*Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988; 38, 2: 386-390.
- [15]. Badiane A.S., Ndiaye M., Diongue K., Diallo M. A., Seck M. C., Ndiaye D. Geographical distribution of mycetoma cases in senegal over an period of 18 years. *Mycoses*. 2019 Nov 25. doi: 10.1111/myc.13037.
- [16]. Rey M. Les mycétomes dans l'Ouest africain. [Thèse], Paris: Foulon édition, 1961
- [17]. Lopez Martinez R, Mendez Tovar LJ, Lavalle P, Welsh O, Saul A, Ruiz EM. Epidemiologia del micetoma en México: estudio de 2105 casos. *Gac Med Mex* 1992; 128: 477-481

- [18]. Buot G, Lavalley P, Mariat F, Suchil P. Étude épidémiologique des mycétomes au Mexique. À propos de 502 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 1987 ; 80 : 329-339
- [19]. Ndiaye B, Develoux M, Dieng MT, Kane A, N'dir O, Raphenon G et al. Aspects actuels des mycétomes au Sénégal. À propos de 109 cas. *J Mycol Méd* 2000 ; 10 : 140-144
- [20]. Wendy W. J. van de Sande. Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013; 7, 11, e2550
- [21]. Develoux M, Dieng MT, Kane H, et al. Prise en charge des mycétomes en Afrique de l'Ouest. *Bull Soc Pathol Ex* 2003; 96:376-82.
- [22]. Botterel F, Romand S, Cornet M et al. Dermatophyte pseudomycetoma of the scalp: case report and review *Br J Dermatol* 2001;145:151-3.
- [23]. Brown JM, McNeil MM. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomadurea*, *Streptomyces*, and other aerobic actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Editors, *Manual of clinical microbiology*. Washington: ASM Press; 2003:370-98.
- [24]. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, et al. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. Based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006 19:259-82.
- [25]. Destombes P. Histopathologie des mycétomes *Ann Soc Belge Med Trop* 1972; 52:261-76.
- [26]. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. *J Clin Microbiol* 2006; 44 3517-23.
- [27]. Borman AM, Linton CJ, Miles SJ, et al. Molecular identification of pathogenic fungi. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(Suppl 1):i7-12.
- [28]. McGinnis MR. Mycetoma. *Dermatol Clin* 1996; 14:97-104.
- [29]. Murray IG, Mahgoub ES. Further studies on the diagnosis of mycetoma by double diffusion in agar. *Sabouraudia* 1968; 6: 106-10.
- [30]. Taha AA. Serological survey of antibodies to *Streptomyces somaliensis* and *Actinomadurea madurae* in the Sudan enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77:49-50.
- [31]. Salinas-Carmona MC, Welsh O, Casillas SM. Enzyme-linked immunosorbent assay for serological diagnosis of *Nocardia brasiliensis* and clinical correlation with mycetoma infections. *J Clin Microbiol* 1993;31:2901-6.
- [32]. Delahaye R. P., Destombes P., Moutounet J. Les aspects radiologiques des mycétomes. *Ann Radiol.* 1962 ; 5 : 817-838.
- [33]. Mahgoub ES, Gumaa SA. Ketoconazole in the treatment of eumycetoma due to *Madurella mycetomii*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984 ; 78 : 369-376
- [34]. Negroni R., Robles A. M., Helou S., et al. Micetomas en el hospital de infecciosas Francisco Javier Muñiz de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *RevPat Tropical.* 1998; 27: 185-193.

## Mycétomes

- [35]. Paugam A, Tourte-Schaefer C, Keïta A, Chemia N, Chevrot A. Clinical cure of fungal Madura foot with oral itraconazole. *Cutis* 1997; 60: 191-193
- [36]. Fahal AH, El Hassan AM. Mycetoma. *Br J Surg* 1992; 79: 1138-1141
- [37]. Bezes H, Courbil LJ, Morin PG, Beaumont R. Tactique thérapeutique dans les mycétomes africains. *Med Trop* 1979; 39 : 41-5
- [38]. Audouin J, Romanet JP, Rusterholtz. Thérapeutique chirurgicale dans les mycétomes africains. Indications à propos de 160 cas personnels. *Méd. Trop*, 1986, 46 : 283-292
- [39]. Andreu JM. Intérêt du kétoconazole dans son association au traitement chirurgical des mycétomes fongiques. *Chirurgie* 1986; 112 : 163-169
- [40]. Welsh O, Salinas MC, Rodriguez MA. Treatment of eumycetoma and actinomycetoma. *Curr Top Med Mycol* 1995; 6: 47-7.
- [41] Diallo B, Barro-Traoré F, Bamba S, Sanou-Lamien A, Traoré SS. Mycétome actinomycosique extrapodal plurifocal: bonne réponse au traitement par l'association cotrimoxazole et AINS. *Journal de Mycologie Médicale*, 2015, 25 (4), 297-302

## **9 ASPERGILLOSES**

---

*Rédigé par Pr Badiane Aïda Sadikh (Sénégal), Relu par Pr Menan Hervé (Côte d'Ivoire),  
Pr Dieng Thérèse (Sénégal) et Pr Kassi Fulgence (Côte d'Ivoire)*

## Introduction

### Définition

Les aspergilloses sont des mycoses principalement respiratoires dues à des champignons filamenteux, cosmopolites, ubiquitaires, opportunistes appelés *Aspergillus*.

### Intérêt quadruple triple :

**1- Au plan épidémiologique**, la prévalence des aspergilloses n'est pas encore établie de manière précise.

**2- Au plan Clinique**, les aspergilloses peuvent se présenter différentes formes :

- Localisées ;
- Invasives : qui sont les plus graves ;
- Manifestations immuno-allergiques.

Les formes les plus fréquentes sont les formes pulmonaires. Elles sont de plus en plus diagnostiquées chez les immunodéprimés notamment chez les malades hospitalisés dans les services hématologiques. Ce sont principalement des mycoses opportunistes.

**3- Au plan diagnostic et thérapeutique**, le diagnostic est difficile et repose sur des arguments cliniques, biologiques et radiologiques. En Afrique, le diagnostic est rarement posé. Bien que le traitement antifongique soit efficace, la mortalité est élevée dans les formes invasives, et il existe de plus en plus de résistance aux azolés pour *A. fumigatus*.

Le diagnostic d'une aspergillose est difficile à poser parce que les *Aspergillus* sont des moisissures contaminants des cultures au laboratoire, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Le complexe *A. fumigatus* est responsable de la majorité des formes cliniques observées. La mortalité est très élevée chez les malades immunodéprimés justifiant une prise en charge précoce et la mise en place de moyens préventifs dans les services à risque.

# I. Epidémiologie

## A. Agent pathogène

### 1. Taxonomie

La taxonomie des microorganismes est actuellement très dynamique ; il y a eu beaucoup de changements ces dernières années. Depuis 2012, le code international de la nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes (*International Code of Nomenclature for algae, fungi and plants (ICN, McNeill & al., 2012)*) a institué le concept « un champignon un nom ; ou en anglais one fungi one name ». Comment choisir un nom, parmi ceux qui existent déjà en gardant le plus d'information possible avec ce nom reste cependant un défi. Le sujet est toujours à discussion. La taxonomie présentée ici est basée sur les données biologiques disponibles (Samson et al., 2014). Ainsi, dans le monde du vivant, les *Aspergillus* appartiennent au :

Règne: *Fungi* ;

Phylum: *Ascomycota* ;

Classe: Ascomycètes ;

Ordre: Eurotiales ;

Famille: *Trichocomaceae* ;

Genre: *Aspergillus*.

Complexe d'espèces : Il en existe près de 300 dont une trentaine responsable de pathologie humaine et animale ; les plus impliqués en pathologie humaine sont :

*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. versicolor*

Exemple du complexe *A. fumigatus* : regroupe plusieurs espèces responsables de mycoses :

*A. fumigatiaffinis*, *A. fumigatus* (*Neosartorya. fumigata*), *A. fumisynnematus*, *A. lentulus*, *A. viridinutans*, *N. fischeri*, *N. glabra*, *N. hirasukae*, *N. pseudofischeri* and *N. udagawae* (*A. udagawae*)

*A. niger* fréquemment responsable d'otomyose: qui regroupe plusieurs espèces aussi dont: *A. tubingensis*, *A. foetidus*, *A. carbonarius* et *A. awamori*.

## 2. Morphologie

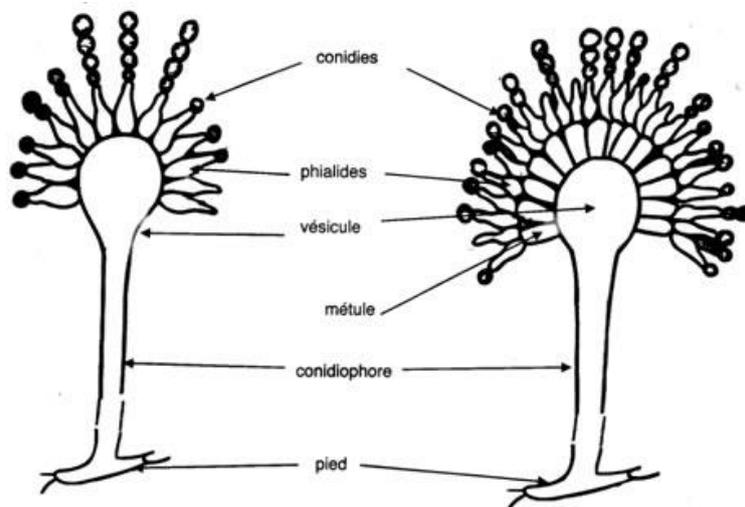
Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux. Le thalle est formé de filaments mycéliens hyalins, de diamètre fin, régulier, septés et ramifiés.

Sur les filaments végétatifs prennent naissance à partir d'une cellule particulière (**cellule du pied**) des filaments dressés, non cloisonnés appelés **conidiophores** (stipe) terminés par une **vésicule** de forme variable qui porte les **Phialides** (cellules conidiogènes) soit directement insérées sur la vésicule (tête unisériée) soit portées par des **métules** (tête bisériée).

Les **conidies** ou **spores** bourgeonnent à l'apex des phialides et restent accolées les unes aux autres en chaînes non ramifiées.

L'ensemble vésicule ± métules + phialides + conidies constitue la **tête aspergillaire** qui est caractéristique du genre *Aspergillus* (Figure 9. 1).

La forme, la taille, la disposition de ces différents éléments intervient dans l'identification des espèces d'*Aspergillus*.



Source : [http://www.microbiologie-](http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm)

[medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm](http://www.microbiologie-medicale.fr/mycologie/identificationchampignons.htm)

**Tête unisériée** (phialides insérées  
directement sur la vésicule)

**Tête bisériée** (phialides insérées  
sur la vésicule par des métules)

Figure 9. 1 : **Tête aspergillaire uni et bisériée**

### 3. Biologie

La croissance des *Aspergillus* se fait entre 25 et 40°C. Leur croissance est favorisée par l'humidité, mais de nombreuses espèces peuvent se développer en milieu pauvre en eau.

Les *Aspergillus* se reproduisent par mode asexué et parfois sexué pour certaines espèces par formation de spores exogènes. Ils évoluent en milieu humide en aérobiose. Les *Aspergillus* produisent des toxines telles que l'aflatoxine (*A. fumigatus*), l'ochratoxine (*A. Ochraceus*), la citrinine (*A. oryzae*).

Les spores sont disséminées dans l'environnement, surtout pendant les travaux.

Les *Aspergillus* sont cultivables sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide (Actidione®).

Leur développement dans l'organisme entraîne la production d'anticorps, et cette immunité est parfois responsable de phénomène d'allergie.

### 4. Pathogénie

Les *Aspergillus* sont des moisissures peu virulentes, très opportunistes dans certaines circonstances. Les éléments participant à leur pathogénicité sont :

- La petite taille des spores (2-3µm) leur donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires ;
- La thermotolérance permettant leur développement chez leur hôte à 37°C (jusqu'à 55°C pour *A. fumigatus*) ;
- La capacité d'adhérence à la membrane basale et la capacité d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires par le biais de toxines nécrosantes ;
- Le tropisme vasculaire permettant le développement dans les vaisseaux et une dissémination rapide par voie hématogène ;
- La production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

### B. Habitat

Les *Aspergillus* sont des saprophytes des matières organiques en décomposition. Ils sont ubiquitaires retrouvés dans l'air, le sol, les surfaces, les aliments, l'eau.

Les spores sont véhiculées dans l'espace aérien avec les poussières. Le sol et les milieux ruraux sont riches en *Aspergillus*.

Dans les habitations, ils sont retrouvés dans les logements insalubres, dans les endroits poussiéreux, mais aussi dans les plantes. Certains aliments comme le thé, les épices (poivre) contiennent également des *Aspergillus*.

Leur présence dans l'environnement augmente lors des travaux. L'humidité favorise leur survie et leur développement.

## C. Mode de contamination

La contamination se fait à partir des spores qui sont introduites dans l'organisme habituellement par voie respiratoire par inhalation avec les poussières [1 ; 2].

Elle est également possible par voie cutanée lorsqu'il y a « une porte d'entrée » en cas de traumatismes (accidentel ou chirurgical) [3] ; tels que les plaies, les brûlures etc. Exceptionnellement, la contamination peut se faire par voie digestive.

## D. Facteurs favorisants

Ces facteurs sont liés à l'hôte et à l'environnement.

**Facteurs liés à l'hôte :** l'immunodépression est le principal facteur

- Les anomalies de la lignée leucocytaire ; qui peuvent toucher leur nombre ; agranulocytose, neutropénie profonde, ou leur fonctionnalité ; atteinte de la lignée phagocytaire qui peut avoir plusieurs causes (chimiothérapie, infections virales etc.).
- L'altération de la barrière cutanée et /ou muqueuse ainsi que la formation de cavités comme au décours d'une tuberculose sont autant de facteurs qui peuvent favoriser une aspergillose.

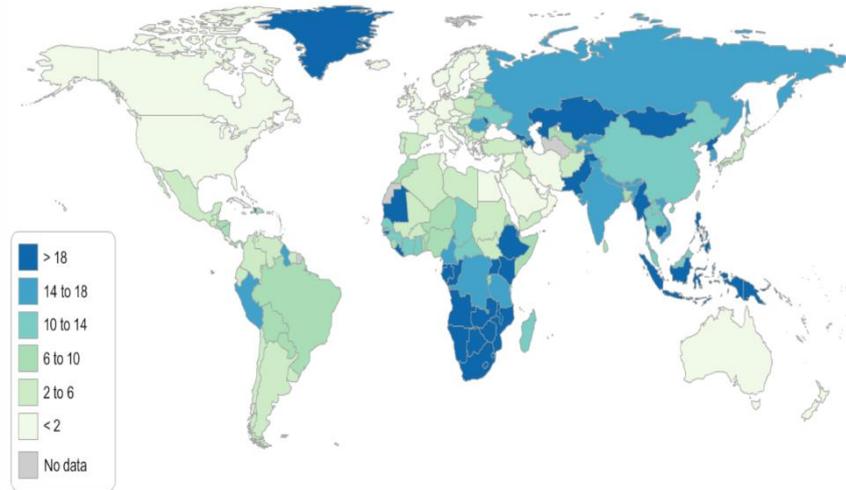
**Facteurs liés à l'environnement :** les spores d'*Aspergillus* sont présentes dans l'environnement et sont disséminées avec les poussières, ainsi les travaux intra hospitaliers, ou proche de l'hôpital, non protégés, peuvent être responsables d'infections nosocomiales chez les immunodéprimés. La manipulation de plantes et terreau au cours des activités de jardinage, un mauvais entretien des systèmes de conditionnement de l'air (filtres, conduits de climatisations).

## E. Répartition géographique

Les aspergilloses sont des infections cosmopolites. Aussi bien les zones tempérées que tropicales sont touchées. Cependant, il n'existe que très peu de données dans le monde. Celles existantes sont issues d'estimations pour la plupart et concerne

## Aspergilloses

certaines formes d'Aspergilloses telles que l'Aspergillose pulmonaire chronique (Figure 9. 2) et quelques fois l'aspergillose invasive.



Les chiffres représentent les taux pour 100 000 habitants.

Source : [http://www.gaffi.org/why/burden-of-disease-maps/cpa-prevalence/\(année\)](http://www.gaffi.org/why/burden-of-disease-maps/cpa-prevalence/(année))

Figure 9. 2 : **Prévalence mondiale de l'aspergillose pulmonaire chronique**

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique

Le diagnostic de l'aspergillose est posé dans le cadre de la survenue de signes cliniques évocateurs. L'aspergillose peut atteindre différents organes. Le terrain est très important. Il s'agit d'un patient immunodéprimé ou d'un patient sur un terrain allergique.

#### Les aspergilloses respiratoires :

Elles sont de loin les plus fréquentes, les poumons étant l'organe le plus atteint, généralement retrouvées chez des patients immunocompétents. Dans ce groupe sont notées :

- **L'aspergillome** : Considéré comme une infection saprophyte sans invasion tissulaire, se développe à partir d'une cavité pulmonaire à la suite d'une pathologie telle qu'une tuberculose ou un emphysème et qui communique avec les bronches ou de voies aériennes pathologiques (BPCO, DDB, mucoviscidose). Dans la lésion, les filaments d'*Aspergillus*, sont associés à du mucus et des débris cellulaires, ceci va se traduire par la formation d'une balle fongique encore appelée truffe aspergillaire donnant le « signe radiologique de grelot », l'espèce

la plus mise en cause est *A. fumigatus*. L'aspergillome étant le plus souvent asymptomatique, sa découverte est généralement fortuite mais quelques fois sont notés une toux, des expectorations et surtout des hémoptysies.

- **Les aspergilloses pulmonaires chroniques (APC)** : Les APC peuvent présenter trois formes ; une forme cavitaire (APCC), une forme nécrosante (APCN) et une forme fibrosante (APCF). Ces formes peuvent présenter ou pas des boules fongiques. Sans traitement, l'APC peut détruire un lobe entier ou même les deux poumons. Sur le plan clinique, sont notés une perte de poids, fatigue, toux, dyspnée et hémoptysie évoluant depuis plus de trois mois.
- **Aspergillose broncho pulmonaire allergique (ABPA)** ou maladie de Hinson-Pepys : il s'agit d'une réaction allergique aux antigènes aspergillaires avec une réaction inflammatoire locale avec afflux d'éosinophiles, hypersécrétion et altération de la paroi bronchique. Ceci a pour conséquence, un encombrement des voies aériennes qui sont souvent dilatées. Cette forme est souvent retrouvée chez les patients asthmatiques et ceux atteints de mucoviscidose.
- **Asthme aspergillaire** : C'est une forme allergique due à l'inhalation de spores d'*Aspergillus* qui est à l'origine de crise d'asthme se manifestant par une toux et une fièvre. Elle est accompagnée d'une réaction d'hypersensibilité retardée.
- **Alvéolite allergique extrinsèque** ou pneumopathie d'hypersensibilité : c'est une inflammation des poumons due à une réaction allergique suite à l'inhalation de poussières contenant des spores de champignons chez des personnes non atopiques. Généralement, le facteur favorisant est professionnel, travaux de ferme, d'où le nom typique de « poumon de fermier ». A la suite d'une exposition aux sports, le patient présente une crise se manifestant par une toux, une fièvre, une dyspnée. À la suite d'une longue exposition, le patient développera plusieurs crises avec l'installation de complication comme une bronchite ou une insuffisance respiratoire chroniques.
- **Rhino-sinusite allergique** : c'est une forme chronique de rhinosinusite due à l'inhalation de spores de champignons chez des sujets jeunes dont le diagnostic différentiel avec la rhinosinusite non allergique est difficile. Il est important d'identifier le terrain allergique. Elle se manifeste par une rhinorrhée, obstruction nasale, douleur, troubles de l'odorat, prurit nasal ou oculaire, éternuements, toux irritative, gêne ou prurit pharyngé.
- **Sinusite aspergillaire** : c'est une infection chronique des sinus le plus souvent unilatéral maxillaire. L'origine est souvent dentaire. Elle se manifeste par des céphalées, une douleur au niveau des sinus, une obstruction nasale.
- **Aspergillose pulmonaire invasive** : c'est la forme la plus grave qui survient principalement chez les patients immunodéprimés notamment les malades neutropéniques. C'est le plus souvent une infection nosocomiale chez les transplantés d'organe. Elle se manifeste sous la forme d'une pneumopathie

aiguë infectieuse avec fièvre, toux, dyspnée, hypoxie, pouvant se disséminer à tout l'organisme. Le pronostic est redoutable avec une mortalité très élevée.

**Les aspergilloses extra respiratoires :**

Formes superficielles : Elles sont diverses et variées.

- **Formes oculaires** : sous forme de kératite ou de chorioretinite ;
- **Les atteintes des oreilles (otomycoses)** : Elles se manifestent par une baisse de l'acuité auditive, des douleurs et une fièvre ;
- **Les formes cutanées** qui peuvent être dues au développement du champignon sur des plaies ou des brûlures traumatiques ;
- **Les atteintes unguéales** sont également diversifiées (sous unguéales, distales, leuconychies etc.)

## **B. Modifications biologiques non spécifiques**

L'Hémogramme montre une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales dans les formes allergiques. Dans les formes avec immunodépression, il s'agit d'une baisse des leucocytes et le plus souvent des polynucléaires neutrophiles. Il faut toujours rechercher le facteur d'immunodépression.

## **C. Diagnostic mycologique**

Il pose le diagnostic de certitude de l'aspergillose et repose sur la recherche du champignon dans divers prélèvements.

### **1. Prélèvements :**

Les prélèvements sont divers et dépendent de la forme clinique observée. Dans tous les cas, il faudra respecter les règles d'asepsie. Si les prélèvements ne sont pas effectués au laboratoire ou ne peuvent être acheminés immédiatement, ils sont conservés à + 4°C pour un délai aussi court que possible.

- **Origine pulmonaire :**

Les prélèvements peuvent être :

- Crachats : provenant des voies respiratoires inférieures, recueillis dans un pot stérile avec couvercle après rinçage de la bouche avec solution de lugol ;
- Aspiration lavage des sécrétions bronchiques, Brossage endo-bronchique, Lavage broncho-alvéolaire, Biopsie pulmonaire transbronchique, faits sous fibroscopie ; ils constituent les meilleurs prélèvements car proviennent des

voies respiratoires inférieures qui sont plus protégées de la contamination que les voies supérieures ;

- Exceptionnellement il est possible de réaliser une ponction biopsie transthoracique à l'aiguille, une ponction aspiration transpariétale ou une biopsie pulmonaire chirurgicale.

- **Autres prélèvements :**

Le site de prélèvement va dépendre de la forme clinique.

- Sang dans l'aspergillose invasive ;
- Prélèvement de sinus par curetage en cas de sinusite ;
- Ecouvillonnage du conduit auditif externe dans les otomycoses ;
- Biopsie ou frottis cutané dans les formes cutanées ;
- Prélèvements d'ongle en cas d'onyxis.

## 2. Examen microscopique

Il comprend un examen direct et un examen après coloration :

### **Examen direct :**

La réalisation de l'examen direct dépend du type de prélèvement. Lorsqu'il s'agit de LBA, d'urines, de LCR, après centrifugation, il faut déposer sur une lame de verre une goutte du culot à laquelle est ajoutée une goutte de lugol et observer au microscope optique (X10, X20 ou X40)

Avec le sang, il n'est pas réalisé d'examen direct.

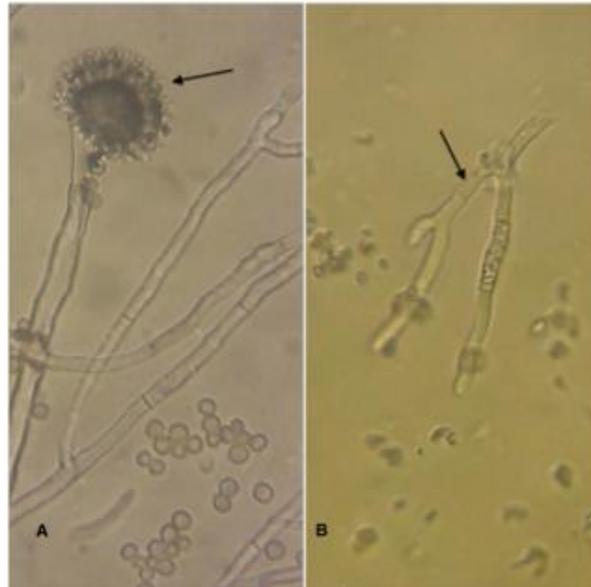
Lorsqu'il est positif, cet examen montre des filaments mycéliens de taille moyenne, (2 à 4µm de diamètre), régulière, hyalins, septés, souvent dichotomiques, avec des ramifications à angle aigu (Figure 9. 3).

En cas de lésions aérées (sinusite, aspergillome, otite), il est possible d'observer des têtes aspergillaires : ceci a une **forte présomption d'une aspergillose**. La présence de spores sans filaments n'a **pas de signification**.

Par contre, la présence de filaments doit être signalée au clinicien.

**Examen après coloration : différents colorants peuvent être utilisés ;** noir chlorazole réalisée de la même manière que le lugol ou les colorations effectuées sur des frottis séchés telles que Giemsa, **Musto ou Grocott modifié** qui sont des colorations argentiques et augmentent la sensibilité l'examen microscopique.

- Des fluorochromes comme le calcofluor [4] peuvent aussi être utilisés dans l'examen direct et facilitent l'observation.



A. Tête aspergillaire après culture sur Sabouraud ; B. Examen direct à l'état frais montrant un filament septé à ramification dichotomique

Figure 9. 3 : **Filament d'*Aspergillus fumigatus***

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

### 3. Culture

Elle se fait sur milieu de Sabouraud additionné de Chloramphénicol sans cycloheximide (actidione). Il est à noter que le cycloheximide inhibe *Aspergillus*, sauf en cas de forte pathogénicité ; donc il est possible en parallèle d'ensemencer un milieu de Sabouraud additionné de cycloheximide.

Les prélèvements peuvent être ensemencés dans des tubes ou dans des boîtes de pétri. Sachant que l'isolement est meilleur en boîte mais les milieux sont vite desséchés, et il y a des risques de contamination. L'ensemencement en tube assure moins de contamination, mais est de manipulation plus délicate et la surface ensemencée étant moins grande l'isolement peut être meilleur en boîte.

L'incubation se fait à 27°C et 37°C (*A. fumigatus* pousse à 37°C en 24-48h alors que les autres espèces poussent mieux à 27°C). Les colonies sont typiques, si elles sont âgées de 8 à 10 jours.

Si les têtes aspergillaires sont mal formées ou difficiles à voir, il faut repiquer sur d'autres milieux comme celui de Czapek (milieu de référence), le milieu à l'extrait de malt, ou le milieu à base de corn (maïs) meal (mil) et agar.

## 4. Identification des cultures: Elle est basée sur les caractères morphologiques de la culture:

### Macroscopie :

L'examen macroscopique de la culture doit noter les éléments suivants :

- Couleur : blanche au début la couleur varie avec l'apparition des spores des formes sexuées et des sclérotés : ocre, brune, noire, verte, jaune ;
- Aspect : il peut être poudreux, broussailleux, granuleux ;
- Pigment : Il existe parfois un pigment au verso qui diffuse dans la gélose.

### Microscopie :

L'identification est faite en observant les conidiophores d'une colonie âgée de 8 à 10 jours.

L'examen de la colonie de préférence avec un colorant de champignons comme, le noir chlorazole, (il est à noter que le lactophénol est corrosif et le phénol toxique donc n'est pas conseillé) après prélèvement de la gélose ou par la technique du drapeau (scotch), permet de poser le diagnostic des complexes d'espèces en observant :

- Conidiophore: qui peut être lisse ou échinulé, de taille variable, droit ou sinueux, brun ou incolore, parfois septé ;
- Vésicule qui est de forme variable : allongée, globuleuse, hémisphérique ;
- Phialides formées directement sur vésicule ou portées par des métules. Elles recouvrent toute la vésicule ou seulement la partie supérieure ;
- Conidies lisses ou verruqueuses, rondes ou allongées ;
- Tête aspergillaire soit en colonne longue ou courte, soit radiaire ou irrégulière ;
- Pour certaines souches homothaliques, à côté des têtes aspergillaires, il est possible de voir des **cléistothèces** (masses jaunes ou brunes formées d'un tissu filamenteux compact contenant des asques transparents dans lesquelles se trouvent 8 ascospores rouges à maturité) ;
- Autour des cléistothèces, sont souvent retrouvées des **cellules en noisette** ou « **Hülle cells** » qui sont des cellules rondes, incolores avec une paroi très épaisse ;
- Des **sclérotés** qui sont des amas de filaments denses, colorés, très dur peuvent apparaître tardivement.

Tableau 9. 1: Critères d'identification des espèces les plus fréquentes

Espèces	Température optimale	Délai de Croissance	Macroscopie	Microscopie
<i>A. fumigatus</i>	40-42°C (jusqu'à 57°C)	24 à 48 h à 37°C	Recto : Colonies blanches, puis bleu-vert, puis <b>vert foncé à gris noirâtre</b> Verso: Incolore, jaune, vert ou brun-rouge suivant les souches	<b>Tête aspergillaire :</b> <b>Unisériée, en colonne</b> compacte, assez grande (jusqu'à 100µm de long) <b>Vésicule :</b> hémisphérique (20 à 30µm) Phialides : Directement portées par la vésicule, dressée <b>Conidies :</b> Globuleuses, vertes, échinulées, petites (2,5 à 3µm de diamètre) Conidiophore : Court (300µm), lisse et incolore, <b>évase ment progressif au sommet</b>
<i>A. flavus</i>	2 à 3 jours	37	<b>Recto :</b> Colonies duveteuses à poudreuses, d'abord blanches, puis jaunes, puis <b>vert-jaune</b> <b>Verso :</b> Incolore, rosé ou brun-rouge foncé	<b>Tête aspergillaire :</b> Unisériée ou bisériée, petite en colonne ou grande et radiée (300 à 400µm de long) Vesicule : sphérique (25 à 45µm) Phialides : Directement portées par la vésicule (unisériée) ou portées par des métules (bisériées) <b>Conidies :</b> Globuleuses à subglobuleuses, vert pâle, échinulées (3,5 à 4,5µm de diamètre)

## Aspergilloses

				Conidiophore : Long (1 à 2,5mm), hyalin, <b>verruqueux</b> avec des aspérités
<i>A. niger</i>	2 à 3 jours	25-30°C (culture à 42°C)	<b>Recto</b> : Colonies d'abord blanches, puis jaunes et enfin granuleuses noires <b>Verso</b> : Incolore à jaune pâle	<b>Tête aspergillaire</b> : <b>Bisériée radiée, noire à maturité</b> <b>Vésicule</b> : globuleuse (45 à 75µm) <b>Phialides</b> : Insérées sur la vésicule par des métules (bisériée) disposées sur tout le pourtour de la vésicule <b>Conidies</b> : Globuleuses, brunes, échinulées, souvent disposées en chaîne (3,5 à 5µm de diamètre) <b>Conidiophore</b> : Lisse, hyalin ou brunâtre dans sa moitié supérieure, très long (1,5 à 3mm)
<i>A. nidulans</i>	3 à 5 jours	25-30°C (culture à 37°C)	<b>Recto</b> : Colonies duveteuses à poudreuses, en général <b>vert foncé</b> ou vert cresson, jaunâtres pour les souches productrices de cléistothèces <b>Verso</b> : <b>Rougeâtre</b> , pourpre	<b>Tête aspergillaire</b> : <b>Bisériée, en colonne</b> , courte et compacte <b>Vésicule</b> : sphérique <b>Phialides</b> : Portées par des métules insérées sur la partie supérieure de la vésicule <b>Conidies</b> : Rondes, vertes échinulées, souvent disposées en chaînes (3 à 3,5µm) <b>Conidiophore</b> : <b>Brun</b> , lisse, sinueux, <b>très petit</b> (75 à 100µm)

## 5. Identification par la spectrométrie de masse:

Elle est de plus en plus utilisée dans l'identification des champignons filamenteux. Son utilisation est surtout bénéfique pour distinguer les espèces dans un complexe par

exemple *A. fumigatus* et *A. lentulus*, ce qui est important à faire puisque ces deux espèces ont des sensibilités aux azolés différentes. C'est une technique qui cependant nécessite d'avoir du matériel vivant et une culture pure. Elle n'améliore pas la sensibilité diagnostique, mais est très utile lorsque l'identification de l'espèce pose problème.

## 6. Interprétation des résultats:

Le rôle pathogène d'un *Aspergillus* isolé dans un prélèvement est authentifié par les notions suivantes :

- Positivité de l'examen direct réalisé dans un **délai aussi bref** que possible ;
- La pousse abondante et rapide dans des tubes placés à 37°C ;
- Le prélèvement a été le plus « protégé » possible. LBA, liquide de fibroaspiration.
- Lorsque l'isolement a été fait à partir de sites colonisés comme les crachats ou les expectorations, l'interprétation est plus difficile, il faut demander plusieurs prélèvements ;
- L'interprétation de ces résultats doit tenir compte des autres examens biologiques réalisés. Il faut exiger un examen direct positif et prendre en compte les autres tests biologiques et l'ensemble des arguments diagnostiques (clinique, biologique, radiologique) ;
- Dans le cas de l'aspergillose invasive, si l'examen mycologique est positif, une sérologie aspergillaire doit être effectuée et peut authentifier l'aspergillose évolutive.

## 7. Antifongigramme

Il doit être réalisé dans certains cas par exemple chez les malades transplantés pour parer à toute éventualité de résistance et chez les patients qui font une aspergillose récidivante. En général, ce sont les azolés et les échinocandines qui sont testés par E-test.

## D. Diagnostic immunologique

Il repose sur la recherche des antigènes ou des anticorps en fonction de la forme clinique. Le prélèvement est constitué de sang veineux le plus souvent mais le test peut être réalisé aussi dans les autres liquides biologiques ; LBA, LCR etc.

- **Recherche des anticorps** : elle est effectuée pour confirmer un diagnostic d'aspergillome ou d'ABPA ou une Aspergillose pulmonaire invasive.

## Aspergilloses

Plusieurs techniques peuvent être utilisées : Immunoélectrophorèse (IEP) qui est la technique de référence, l'antigène utilisé provient d'*A. fumigatus*. La présence de l'activité catalasique et chymotrypsique des arcs de précipitation confirme l'aspergillose.

- Immunodiffusion teste le sérum vis-à-vis d'espèces différentes ;
- Immunofluorescence, réaction de groupe, l'antigène est une coupe de rein de lapin inoculé avec un fragment de culture ;
- Electrosynérèse sur gel ou membrane d'acétate de cellulose donne les mêmes résultats que l'IEP et présente l'avantage d'être plus rapide. Elle met en évidence l'arc à activité chymotrypsique mais pas celui de la catalase ;
- Technique immunoenzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), c'est la technique la plus employée ;
- Hémagglutination passive, qui utilise un antigène somatique et métabolique délipidé fixé sur des hématies formolées de mouton, traitées à la glutaraldéhyde ;
- Radio-immuno-assay (RIA) : complexe révélé par des antiglobulines marquées à l'iode 125.

Les anticorps recherchés sont de type IgG, IgA, IgE. Les IgG sont les plus recherchées sauf dans les formes allergiques, pour lesquelles les IgE sont étudiées.

- **Recherche des antigènes circulants** dont la positivité dans le sang est un argument biologique majeur pour le diagnostic de l'aspergillose invasive. Ils sont surtout recherchés chez les patients neutropéniques.

La technique la plus utilisée est l'ELISA pour détecter le galactomannane présent dans la paroi des *Aspergillus*, c'est une technique rapide et surtout plus sensible que le test d'agglutination au latex.

Le galactomannane est beaucoup plus spécifique dans l'aspergillose invasive [5], car il est très immunogénique, et est présent chez la plupart des *Aspergilli*. C'est un antigène exogène qui peut être recherché dans la plupart des liquides biologiques tels que le sang, le LCR, LBA, etc. son dosage peut être un marqueur de l'efficacité thérapeutique. Cependant, il doit être associé à d'autres tests. Le 1,3 beta D-glucane peut éventuellement être recherché, mais il est moins spécifique que le galactomannane [6 ; 7].

- **Interprétation des résultats :**

L'interprétation des résultats de la sérologie est également difficile du fait de la présence des anticorps chez les sujets bien portants et de la présence des spores

d'*Aspergillus* dans l'environnement nécessitant des précautions particulières lors de la manipulation (hotte microbiologique).

Chez l'immunocompétent, la présence d'anticorps anti-*Aspergillus* a une forte présomption lors de l'aspergillose pulmonaire chronique et dans les formes localisées et allergiques (IgE).

Chez l'immunodéprimé (neutropénique surtout), la présence d'antigènes circulants dans le sang ou dans le LBA a une forte présomption d'aspergillose pulmonaire invasive. L'intérêt de la recherche d'antigènes réside aussi dans la surveillance des patients greffés de moelle et atteints d'hémopathies pour détecter une aspergillose précocement.

## **E. Biologie moléculaire**

Il repose sur la mise en évidence de l'ADN d'*Aspergillus*. L'ADN nucléaire ribosomal de la région des Interne Transcribed Espace (littéralement espaceur interne transcrit ITS) (ITS1- 5.8S-ITS2) est le code-barres d'ADN officiel pour les champignons [8] (Schoch et al., 2012), car il est le marqueur le plus fréquent pour les champignons et possède des amorces qui fonctionnent universellement. Cependant, cette région ne marche pas bien pour les *Aspergillus*, d'où l'intérêt d'associer d'autres régions telles que la calmoduline (CaM) et la  $\beta$ -tubuline. La PCR en temps réel est plus utilisée, l'identification de l'espèce peut être faite par séquençage.

Ces techniques sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive, mais il n'existe pas encore de kits commercialisés. Leur coût reste toujours élevé, ce qui fait qu'ils font rarement partie des moyens diagnostiques dans les pays en voie de développement.

De plus, la difficulté majeure du diagnostic moléculaire qui est très sensible est de faire la distinction entre la colonisation (portage asymptomatique) et l'infection réelle. Les résultats de la biologie moléculaire sont à interpréter en tenant en compte des résultats de l'examen immunologique et mycologique.

## **F. Examen anatomopathologique**

Il repose sur la mise en évidence des filaments d'*Aspergillus* et l'aspect du processus d'invasion tissulaire. Les prélèvements sont des biopsies d'organes. Des colorants spécifiques des champignons tels que le Gomori Grocott, le Musto mettent bien en évidence les filaments d'*Aspergillus* (voir Morphologie).

Les colorants histologiques comme l'acide périodique Schiff (PAS), l'hémalun éosine safran (HES) montrent une invasion tissulaire de type vasculaire.

### III. Principes thérapeutiques

#### A. Buts

Le traitement a pour but de guérir l'infection, d'empêcher la survenue de complications et réduire la mortalité.

#### B. Moyens

Les médicaments utilisés sont :

**Amphotéricine B** : (AmB) et formulations lipidiques d'AmB :

L'Amphotéricine B est un polyène heptaénique à large spectre antifongique, actif sur les filamenteux et les levures.

*In vivo*, elle est fongicide et les risques de résistance au traitement prolongé sont négligeables.

La fungizone ne franchit pas la barrière intestinale. La voie IV (perfusion) est la seule qui permet d'obtenir une concentration sanguine suffisante. La demi-vie est de 18- 24 heures. L'élimination se fait surtout par le foie. La diffusion méningée est très faible, le taux dans le LCR est de 1/10<sup>ème</sup> à 1/30<sup>ème</sup> du taux sanguin. La toxicité est surtout rénale.

##### Dérivés azolés

Mode d'action des dérivés azolés : ils inhibent la voie de biosynthèse de l'ergostérol qui est le principal stérol membranaire fongique, en bloquant la Lanostérol 14 alpha déméthylase qui est une enzyme (CYP51A1) permettant la conversion du lanostérol en ergostérol. Le cycle triazolé se lie au site d'activation de la lanostérol 14ademethylase, ce qui bloque son action dans le réticulum endoplasmique, entraînant une mort cellulaire.

La chirurgie est aussi utilisée dans le traitement des aspergilloses, elle vise à enlever la masse fongique par exérèse, curetage ou drainage.

##### Echinocandines :

Mode d'action : Les échinocandines sont des inhibiteurs de la synthèse du glucane qui freinent spécifiquement la synthèse du bêta (1-3) -D glucane, ce qui va compromettre l'intégrité de la paroi des cellules fongiques. Ce sont des antifongiques à large spectre.

## C. Indications / posologies :

### Amphotéricine B :

Il est indiqué dans le traitement de l'aspergillose invasive en première ligne dans sa forme liposomale en alternative du voriconazole.

- AmB (Fungizone®) : 0,7 à 1mg/kg/j en IV. Cette forme est de moins en moins utilisée.
- Formulations lipidiques : présentent l'avantage d'être moins toxiques que la forme classique.
- AmBisome® : 3mg/kg/j en IV - Abelcet® : 5mg/kg/j en IV [9]

### Dérivés azolés :

**Voriconazole** (Vfend®) : Il constitue actuellement le traitement de référence de l'aspergillose invasive administré à la posologie de : 6 mg/kg x 2 en IV le 1<sup>er</sup> j suivi de 4 mg/kg/j x 2 en IV. Il est aussi utilisé dans le traitement des formes immuno-allergiques et dans l'aspergillome simple.

**Itraconazole** (Sporanox®) : Il est indiqué dans l'aspergillome simple qui ne répond pas à la chirurgie ou en complément de la chirurgie. L'itraconazole est administré avec une dose charge de 600mg/jour pendant 48 heures puis à la posologie de 400mg/j.

La **chirurgie** est indiquée dans les formes localisées, et elle peut être associée à l'itraconazole ou au voriconazole peros, mais aussi dans l'aspergillose invasive surtout en cas d'hémoptysie. Dans l'aspergillose invasive, un traitement antifongique efficace doit être instauré rapidement. Le traitement médicamenteux doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une guérison clinique, biologique et radiologique. La durée de la guérison clinique est obtenue autour de 2 à 6 semaines et celle complète vers 10 à 12 semaines de traitement.

Les **Echinocandines** sont utilisées dans l'aspergillose invasive des adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B classique ou en solutions lipidiques et/ou à l'itraconazole.

La **caspofongine** (Candidas®) : c'est la molécule la plus utilisée ; la dose administrée est en fonction de la surface corporelle à 50mg/m<sup>2</sup>/jour.

## D. Suivi biologique / post thérapeutique

Dans l'aspergillose invasive, le dosage du galactomannane est un bon indicateur ; sa diminution et/ou sa disparition témoigne de l'efficacité thérapeutique alors que sa persistance est signe d'échec thérapeutique.

La PCR quantitative peut être utilisée dans le suivi thérapeutique, mais le coût est élevé.

## **IV. Prévention**

### **A. But**

Le but de la prévention est d'empêcher la survenue de l'aspergillose chez les patients à risque.

### **B. Moyens**

Il faut éviter la présence de spores d'*Aspergillus* dans l'environnement et l'alimentation des patients à risque hospitalisés dans les services :

- Isolement protecteur : flux laminaire pour avoir un environnement exempt de spores fongiques ;
- Interdiction des fleurs en pot, plantes vertes ;
- L'eau et l'alimentation distribuées doivent être exemptes de spores fongiques ;
- Mise en place de procédure d'isolement de zones de travaux (construction, rénovation) dans l'hôpital ou à proximité directe.

## **Conclusion**

Les aspergilloses sont des mycoses très peu investiguées en Afrique. Le diagnostic est délicat, parce que les *Aspergillus* sont des moisissures contaminants des cultures au laboratoire. La forme invasive est la plus grave et présente une mortalité élevée même sous traitement.

Il faut toujours penser à rechercher une infection fongique chez les malades immunodéprimés présentant une fièvre résistante aux antibiotiques.

## Bibliographie

1. Oliver MR, Van Voorhis WC, Boeckh M, Mattson D, Bowden RA. Hepatic mucormycosis in a bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996; 22:521–4. [PubMed] [Google Scholar]
2. Thompson GR 3rd, Tuscano JM. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 371:878–9. [PubMed] [Google Scholar]
3. Papouli M, Roilides E, Bibashi E, Andreou. Primary cutaneous aspergillosis in neonates: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1996 Jun; 22(6):1102-4.
4. Chander J, Chakrabarti A, Sharma A, Saini JS, Panigarhi D. Evaluation of Calcofluor staining in the diagnosis of fungal corneal ulcer. *Mycoses*. 1993 Jul-Aug; 36(7-8):243-5. [PubMed] [Ref list]
5. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190:641–9. [PubMed] [Google Scholar]
6. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH et al. . Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654–9. [PubMed] [Google Scholar]
7. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C et al. .  $\beta$ -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54:633–43. [PubMed] [Google Scholar]
8. Conrad L. Schoch, Keith A. Seifert, Sabine Huhndorf, Vincent Robert, John L. Spouge, C. André Levesque, Wen Chen, and Fungal Barcoding Consortium. Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for *Fungi*. PNAS April 17, 2012 109 (16) 6241-6246; <https://doi.org/10.1073/pnas.1117018109>
9. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X, Pietrelli L, Gurwith M, van Burik JA, Laverdiere M, Safrin S, Wingard JR A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 15; 35(4):359-66.

## **10 HISTOPLASMOSES**

---

*Rédigé par Pr Gaye Oumar (Sénégal), Relu par Pr Kiki Barro Pulchérie C (Côte d'Ivoire)*

## Introduction

### Définition

Les Histoplasmoses sont des mycoses cosmopolites, viscérales et cutanées dues à des champignons dimorphiques appartenant au genre *Histoplasma* et à l'espèce *Histoplasma capsulatum* dont il existe 2 variétés responsables de deux formes d'histoplasmoses :

- *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*, agent de l'histoplasmoses classique ou histoplasmoses à petites formes ou histoplasmoses Américaine ou maladie de Darling ;
- *Histoplasma capsulatum* variété *duboisii* agent de l'histoplasmoses Africaine ou histoplasmoses à grandes formes.

### Intérêt

- Epidémiologique : ces deux formes se distinguent par leur épidémiologie et leur répartition géographique. La forme américaine est endémique en Amérique du Nord (on parle de mycoses de la vallée du Mississippi), en Amérique du Sud et en Asie avec des cas sporadiques en Europe et en Afrique notamment au Sénégal avec un cas récent rapporté chez un patient autochtone. La forme africaine se limite au continent africain.
- Médical : la symptomatologie entre ces 2 formes est différente. La forme américaine est considérée comme une affection opportuniste et classante du SIDA. En effet, elle a connu un regain d'intérêt avec la pandémie du SIDA avec une augmentation des cas dans les années 80 aux Etats-Unis chez les populations infectées par le virus. En 1987, le CDC d'Atlanta inclut l'histoplasmoses chez le sujet séropositif comme nouveau critère dans la classification du sida. En région africaine, la variété *capsulatum* revêt un intérêt touchant la population active et survenant sur des terrains immunodéprimés, diabétiques, cancéreux et les infectés par le VIH ; l'Histoplasmoses Africaine semble moins influencée par le VIH.

## I. Épidémiologie

### A. Agents pathogènes

#### 1. Taxonomie

- Phylum : *Ascomycotina*
- Classe : *Ascomycètes*
- Ordre : *Onygenales*
- Famille : *Onygenaceae*

- Genre : *Histoplasma*
- Espèces : *Histoplasma capsulatum*
- Variétés : *H. capsulatum capsulatum*  
*H. capsulatum duboisii*

## 2. Morphologie

*Histoplasma capsulatum* est un champignon dimorphique qui se présente sous forme de levure chez l'homme et sous forme de filament mycélien lorsqu'il est à l'état saprophyte ou en culture. Les levures sont souvent intra cellulaires (cellules du système des phagocytes mononuclés) ou extra cellulaires après éclatement de la cellule-hôte.

## 3. Biologie

Les terres humides aux températures comprises entre -18 et 37°C permettent la croissance du champignon. Le champignon survit plus de 10 ans dans la terre. Les spores et les formes levures sont inactivés lors d'une longue exposition à une température supérieure à 40°C. La croissance est inhibée à un pH inférieur à 5 et supérieur à 10. Les conditions sèches facilitent également l'inactivation des spores.

## 4. Pathogénie

Les spores d'*H. capsulatum inhalées* sont phagocytées par les macrophages à l'intérieur desquels elles se transforment en levures et se multiplient. L'éclatement du macrophage libère les levures qui vont ensuite se disséminer par voie sanguine ou lymphatique et coloniser différents organes : poumon, foie, rate, peau etc.

## B. Habitat

*Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* est présent dans les sols enrichis en matières azotés, notamment les sols riches en fientes d'oiseaux ou de volailles ou en guano de chauves-souris (pigeonniers, poulaillers, grottes, galeries, tunnels). Pour la variété *H. capsulatum duboisii*, le biotope originel est mal connu.

Les levures de *H. capsulatum* sont retrouvées chez l'homme et aussi chez certains animaux, notamment les carnivores domestiques (chien, chat), les bovins et le cheval

pour la variété *capsulatum*, chez l'homme et certains primates comme le babouin pour la variété *duboisii*.

## C. Modes de contamination

Pour la variété *capsulatum*, la contamination humaine se fait par voie respiratoire par inhalation des spores aéroportées.

Pour la variété *duboisii*, la contamination est présumée d'origine aérienne, mais on incrimine aussi une origine transcutanée au décours d'une blessure avec contamination tellurique. La voie digestive est aussi suspectée.

Il n'y a pas de contamination interhumaine car l'homme n'héberge que la forme levure du champignon.

## D. Facteurs favorisants

### 1. D'ordre individuel

- La profession : éleveurs de pigeons, de volailles, ouvriers (tunnels puits bâtiments), personnels de laboratoire, explorateurs de grotte (spéléologie).
- L'état immunitaire: infection à VIH avec taux de lymphocytes T CD4 abaissé.
- Terrain prédisposant : cancer, éthylisme, diabète...
- L'âge : la maladie touche surtout les adultes jeunes entre 20 et 30 ans.
- La race : l'histoplasmosse Africaine prédomine chez le sujet de race noire tandis que *Histoplasma capsulatum* prédomine chez le sujet de race blanche.

### 2. D'ordre général

Le séjour en zone d'endémie.

Les caractéristiques du sol (enrichi de matières organiques).

### 3. Liés au champignon

- Taille des spores,
- Légèreté des spores,

## E. Répartition géographique

Pour l'Histoplasme américaine, la maladie se rencontre surtout aux Etats-Unis. Dans certaines régions du Mississippi, le portage d'*H. capsulatum* peut atteindre 80%, et 60 à 80% réagissent positivement à l'IDR à l'histoplasmine. Dans les années 90, plus de 20% des patients sidéens ont présenté une histoplasme. Cette maladie existe aussi en Amérique du Sud et Centrale. Ce parasite est également retrouvé en Afrique **du Sud**, en Indonésie, en Indes et aux Philippines.

L'histoplasme Africaine est retrouvée exclusivement en Afrique noire : Sénégal, Niger, Nigéria, Afrique centrale. Cependant, c'est une maladie rare. La plupart des cas en Afrique sont rapportés sous forme de cas cliniques en particulier de formes disséminées chez le sujet VIH.

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique

#### 1 Epidémiologiques

Il est important de considérer l'origine géographique, la profession, les antécédents médicaux.

#### 2 Cliniques

##### **Histoplasme américaine à *Histoplasma capsulatum var capsulatum***

L'histoplasme américaine est asymptomatique dans 95% des cas. Lorsque la maladie se manifeste, trois formes peuvent être individualisées :

**La forme pulmonaire aiguë** : l'affection débute habituellement après une incubation d'une à trois semaines sur un mode pseudogrippal : malaise, fièvre modérée, vagues douleurs. Elle peut rester latente ou, exceptionnellement, engendrer une dyspnée, des hémoptysies, des douleurs thoraciques surtout en cas d'infestation massive. La radiographie pulmonaire révèle le complexe ganglio-pulmonaire : adénopathies hilaires uni- ou bilatérales et infiltrats parenchymateux ou opacités miliaires ou nodulaires plus ou moins disséminées.

**La forme chronique** : Elle se traduit par le développement de cavités uniques ou multiples ou d'infiltrats pseudotumoraux (histoplasme) plus ou moins calcifiés au sein du parenchyme. Des transformations granulomateuses ou fibreuses du médiastin

et des atteintes du péricarde peuvent également être observées. L'évolution se fait lentement vers l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique.

**La forme disséminée :** Elle résulte de la dispersion du parasite à l'ensemble du système réticuloendothélial par le biais des macrophages infestés. Elle est observée en cas d'insuffisance de l'immunité à médiation cellulaire, chez l'enfant ou au cours d'immunodépressions pathologiques : diabète, hémopathies malignes, corticothérapie et surtout lors de l'infection à VIH. Dans ce dernier cas, elle survient plus volontiers lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 150/ $\mu$ l. Cette forme peut suivre immédiatement une contamination ou être la conséquence d'une réactivation d'une infestation ancienne. La fièvre est élevée et l'état général profondément atteint. De nombreuses localisations s'observent : adénopathies, splénomégalies et plus rarement hépatomégalie, atteinte médullaire... En l'absence de traitement, une telle forme est constamment mortelle.

**Histoplasmosse africaine à *Histoplasma capsulatum* var *duboisii***

L'histoplasmosse africaine atteint surtout les téguments, le squelette et les ganglions dans les formes localisées. Elle comporte aussi des formes disséminées.

**Formes localisées :**

Les lésions cutané-dermiques se présentent comme des papules lenticulaires, des nodules dermo-épidermiques ou hypodermiques, des abcès froids parfois fistulisés, des ulcérations. Elles siègent surtout au niveau du tronc et de la tête. Elles sont uniques ou multiples et traînent des semaines, des mois, ou même des années. Chez le sujet séropositif pour le VIH, des lésions ombiliquées proches d'un molluscum contagiosum peuvent aussi être observées.

Les localisations ostéo-articulaires simulent la tuberculose. L'histoplasmosse vertébrale ressemble au mal de Pott et peut provoquer des compressions médullaires. Les atteintes des poignets, des coudes, des genoux, du sternum ou des côtes, relativement fréquentes, dessinent radiologiquement des géodes mal limitées.

Les localisations ganglionnaires, isolées ou satellites d'une autre lésion, ressemblent à des adénites tuberculeuses.

**Formes disséminées :** Elles sont rares, mais d'une extrême gravité ; l'atteinte hépatosplénique est constamment mortelle. Les lésions gastro-intestinales, péritonéales, urogénitales sont rares ; il est décrit de véritables formes septicémiques. A la différence de l'histoplasmosse classique, l'atteinte pulmonaire est exceptionnelle.

## **B. Diagnostic mycologique**

### **1. Prélèvement**

Dans l'histoplasmosse américaine, on prélève les crachats, les expectorations, le liquide de lavage broncho-alvéolaires (LBA), le pus des abcès, ou le sang. On peut également faire la biopsie d'organes profonds : poumons, foie, etc.

Dans l'histoplasmosse africaine, il faut prélever des croûtes, du pus d'abcès cutanés et plus rarement, on procède à une biopsie d'organe (en cas d'histoplasmosse disséminée) ou ponction de moelle.

Ces prélèvements doivent être transportés immédiatement au laboratoire.

### **2. Techniques**

#### **a. Examen direct et frottis**

Cette étape permet de mettre en évidence le champignon à l'état frais et sur frottis colorés au May Grünwald Giemsa, au Gram, au Periodic Acide Schiff (PAS) et au Bleu coton :

*Histoplasma capsulatum* se présente sous forme de petites levures de 1 à 3 microns de diamètre, toujours intra cellulaires. Ces levures sont toujours localisées dans les macrophages. Ce sont des levures à parois épaisses, entourées par un halot clair non colorable par le Giemsa et donnant l'aspect d'une capsule, d'où le nom de *capsulatum*. Ces levures bourgeonnent, ce qui les différencie des autres parasites intra cellulaires comme les leishmanies ou les toxoplasmes.

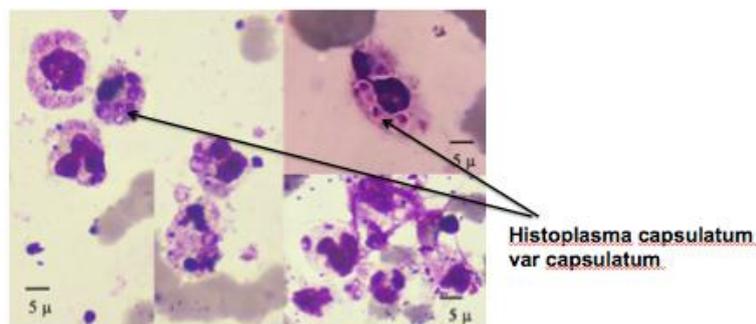


Figure 10. 1 : **Petits éléments ovoïdes d'*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* au MGG, grossissement × 1 000** (Dieng et al., CHU de Fann, Dakar, Sénégal)

*Histoplasma duboisii* se présente sous forme de grosse levure de 10 à 12 microns de diamètre à doubles contours. Ces levures sont localisées dans des cellules géantes multi nucléés appelées plasmodes. Ce sont des levures bourgeonnantes à base de bourgeonnement étroite.



Figure 10. 2 : ***Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* à l'examen direct au grossissement × 400**

Source : K. Diongue, CHU Aristide Le Dantec-Dakar

## **b. La culture**

Elle doit être effectuée sous un poste de sécurité microbiologique (hotte). Deux milieux sont utilisés: la gélose de Sabouraud + Chloramphénicol et la gélose de Sabouraud enrichie (sang, Cœur, cerveau et cysteine).

Dans le premier milieu, l'incubation se fait entre 25 et 30°C pendant 8 à 15 jours. On observe sur le plan macroscopique, des colonies blanchâtres, cotonneuses ou duveteuses qui brunissent avec l'âge. A l'examen microscopique avec du bleu coton,

les filaments portent de petites spores (2-3 $\mu$ ) et de grosses chlamydo-spores rondes, parfois piriformes (10 à 25 $\mu$ ) à paroi épaisse, lisse ou échinulée. La présence de macrospores échinulées est caractéristique des 2 histoplasmes.

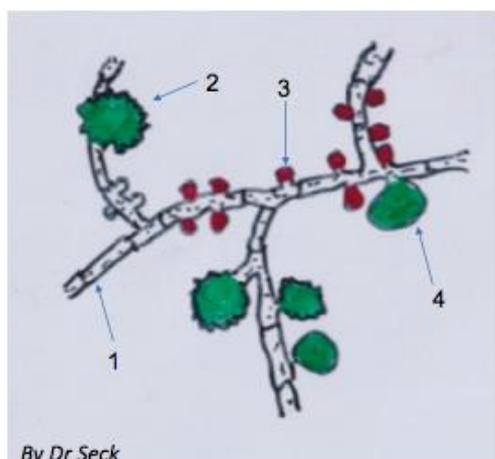


Figure 10. 3 : **Schéma d'un filament mycélien d'*Histoplasma capsulatum***

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar

Dans le deuxième milieu enrichi, l'incubation est à 37°C pendant 5 à 30 jours. On observe des colonies brun-rouges, membraneuses, cérébriformes à consistance plus ou moins crémeuse. A l'examen microscopique, on observe des levures semblables à celles des formes parasitaires.

L'identification se fera sur les critères morphologiques à l'examen direct et la culture et également sur l'activité uréase.

- *H. capsulatum capsulatum* a une activité uréase vive après 48 heures.
- *H. capsulatum duboisii* a une activité uréase très faible après 48 heures.

## c. L'inoculation à l'animal

L'animal de choix est le hamster doré. La souris et le cobaye peuvent être utilisés, mais ils sont moins sensibles. L'inoculation se fait par voie intra péritonéale. Les animaux meurent au bout de 8 à 45 jours. A l'autopsie, on observe la présence de levures dans le foie et la rate.

## C. Diagnostic histologique

On observe

- Des formes tuberculoïdes (variété *capsulatum*) avec un infiltrat lympho-histiocytaire ou granuleux riche en macrophage. On y retrouve rarement des levures. La coloration au Gomori-Grocott ou au PAS met en évidence les levures intracellulaires;
- Des formes granuleuses (variété *duboisii*) : on trouve généralement de grandes levures dans de volumineuses cellules géantes situées au sein d'un granulome à cellules épithélioïdes et histiomonocytaires ; les colorations au PAS et à l'argent révèlent parfaitement leur membrane.

## D. Diagnostic immunologique

### 1. L'IDR à l'histoplasmine

La réaction est positive quelques semaines après l'infection sous forme d'une papule. Elle persiste pendant plusieurs années après la guérison de la maladie bénigne. Elle se négative dans la maladie généralisée, et elle réapparaît après un traitement efficace. Une IDR négative n'exclut pas une éventualité d'histoplasmoses.

### 2. Les réactions sérologiques

Elles décèlent des anticorps spécifiques souvent intéressants pour les enquêtes épidémiologiques et dans les formes chroniques, mais l'immunodépression sous-jacente rend leur interprétation difficile dans les formes disséminées. On doit leur préférer la recherche d'antigènes circulants.

Les techniques sérologiques de recherche des anticorps sont :

- La réaction de précipitation en milieu gélifié comme l'électrocinérèse;
- L'immunofluorescence indirecte utilise un antigène figuré qui est constitué par un étalement de levures d'histoplasme sur lame. La réaction sérologique est faible parfois nulle dans l'histoplasmoses africaine. Elle est aussi faible ou nulle dans les formes disséminées de l'histoplasmoses classique;
- La réaction de fixation du complément utilisant l'antigène de la levure qui se positive à un taux  $> 1/32$ .

La détection d'antigènes circulants par ELISA ou Western Blot : elles sont positives même chez le sujet immunodéprimé et réalisables à partir de tous les liquides biologiques.

## **E. Diagnostic moléculaire**

Les techniques PCR sont utilisées et permettent de détecter le matériel génomique, notamment la PCR nichée qui est sensible et spécifique.

## **III. Principes thérapeutiques**

### **A. But**

Le but du traitement est de stériliser le foyer infectieux et d'éviter la survenue de rechutes.

### **B. Moyens**

- Itraconazole (Sporanox®)
- Kétoconazole (Nizoral®)
- Fluconazole (Triflucan®)
- Amphotéricine B (Fungizone®)

### **C. Indications / posologies**

#### **1. Forme américaine (variété *capsulatum*)**

Le traitement de choix reste l'Amphotéricine B par voie intraveineuse, de préférence sous une forme lipidique. L'itraconazole est l'azolé ayant le plus d'efficacité. Les indications diffèrent selon le stade évolutif.

Dans la primo-infection du sujet immunocompétent, habituellement bénigne et spontanément résolutive, on se dispense de tout traitement. Les patients infestés par une dose massive de spores et très symptomatiques pourront bénéficier d'un traitement par l'itraconazole, 200 à 400 mg/j pendant 6 à 12 semaines.

Dans les formes sévères ou disséminées de l'immunodéprimé, l'amphotéricine B est indispensable à la dose de 0,7 à 1 mg/kg/j ou 3 à 5 mg/kg/j s'il s'agit d'une formulation lipidique. Le relais est ensuite pris par l'itraconazole (400mg/j) dès que l'état clinique du patient s'améliore. Une prophylaxie secondaire à 200 mg/j est nécessaire si le patient est encore à moins de 200 lymphocytes CD4/ $\mu$ l, ce qui est rare lorsque les trithérapies antivirales efficaces peuvent être utilisées.

## **2. Forme africaine (variété *duboisii*)**

On recourt à l'amphotéricine B pendant 3 semaines puis relais avec les dérivés azolés pendant 1 an. Il est souvent nécessaire de répéter les cures et d'y associer l'exérèse des lésions en cas d'atteinte ganglionnaire ou ostéo-articulaire.

## **D. Suivi post-thérapeutique**

La surveillance régulière par des examens mycologiques doit être maintenue jusqu'à la négativation. Les rechutes sont fréquentes imposant une prophylaxie à vie chez les sujets à risque.

## **IV. Prévention**

Les différentes stratégies sont :

- Désinfecter les sols contaminés par les histoplasmes avec le formaldéhyde;
- Eviter les endroits où les champignons peuvent se développer et notamment la où existent les excréments d'oiseaux et de chauves-souris (caves, grottes) ;
- Eviter de remuer les excréments d'oiseaux et de chauves-souris;
- Arroser le sol avec de l'eau pour éviter de soulever la poussière ;
- Si le sujet travaille dans une zone à risque, il faut porter des habits de protection et un masque recouvrant le nez et la bouche.

## **Conclusion**

Les Histoplasmoses sont des mycoses dues à des champignons dimorphiques avec deux variétés responsables de formes cliniques différentes. Elles ont connu un regain d'intérêt, notamment la forme américaine avec l'avènement du SIDA. Cependant, l'existence de moyens thérapeutiques efficaces a permis de réduire son incidence dans les zones à risque.

## **Bibliographie**

- 1 Dieng T, Massaly A, Sow D, Vellaissamy S, Sylla K, Tine RC, Dieng Y, Hennequin C. Dieng T, Amplification of blood smear DNA to confirm disseminated histoplasmosis. *Infection*. 2017 Oct ; 45 (5):687-690.
- 2 Qualtieri J, Stratton CW, Head DR, Tang YW. Qualtieri J, et al. PCR detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in whole blood of a renal transplant patient with disseminated histoplasmosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2009 Fall; 39(4):409-12.
- 3 Diadie S, Diatta B, Ndiaye M, Gaye M, Sow D, Ndiaye MT, Seck B, Diallo S, Diop A, Diallo M, Ly F, Niang SO, Kane A, Dieng MT. Diadie S, et al. Multifocal histoplasmosis due to *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* in a 22 year-old Senegalese patient without proven immunodepression]. *J Mycol Med*. 2016 Sep ; 26(3):265-70.
- 4 Bracca A, Tosello ME, Girardini JE, Amigot SL, Gomez C, Serra E. Bracca A, et al. Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol*. 2003 Apr ; 41 (4):1753-5..
- 5 Zida A, Niamba P, Barro-Traoré F, Korsaga-Somé N, Tapsoba P, Briegel J, Guiguemdé RT. Zida A, et al Disseminated histoplasmosis caused by *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* in a non-HIV patient in Burkina Faso: Case report. *J Mycol Med*. 2015 Jun;25(2):159-62.
- 6 Iriart X, Blanchet D, Menard S, Lavergne RA, Chauvin P, Adenis A, Cassaing S, Fillaux J, Magnaval JF, Demar M, Carme B, Bessieres MH, Couppie P, Nacher M, Berry A, Aznar C. Iriart X, et al. A complementary tool for management of disseminated *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* infections in AIDS patients. *Int J Med Microbiol*. 2014 Nov; 304 (8):1062-5.
- 7 Fakhfakh N, Abdelmlak R, Aissa S, Kallel A, Boudawara Y, Bel Hadj S, Ben Romdhane N, Touri Ben Aissa H, Kallel K. Fakhfakh N, et al. Disseminated histoplasmosis diagnosed in the bone marrow of an HIV-infected patient: First case imported in Tunisia. *J Mycol Med*. 2018 Mar ; 28 (1):211-214.
- 8 Ahogo KC, Sangaré A, Gbery IP, Ecra E, Kaloga M, Kassi K, Kouamé K, Kourouma AK, Abadjinan A, Kacou DE, Kanga JM. Ahogo KC, et al. Cutaneous histoplasmosis due to *Histoplasma capsulatum* variety *duboisii* in an immune competent child. About one case in Abidjan, Côte d'Ivoire]. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009 Aug ; 102 (3):147-9.
- 9 Ohno H, Tanabe K, Umeyama T, Kaneko Y, Yamagoe S, Miyazaki Y. Ohno H, et al. Application of nested PCR for diagnosis of histoplasmosis. *J Infect Chemother*. 2013 Oct;19 (5):999-1003.

## *Histoplasmoses*

- 10 Ndiaye D, Diallo M, Sene PD, Ndiaye M, Ndir O. Disseminated histoplasmosis due to *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* in Senegal. A case in HIV-infected patient. *J Mycol Med.* 2011;21:60–4. doi:10.1016/j.mycmed.2010.12.004.
- 11 Rivasi F, Casali B, Nanetti A, Collina G, Mazzoni A. *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* occurring in an HIV-positive Ghanaian immigrant to Italy. Identification of *H. capsulatum* DNA by PCR from paraffin sample. *APMIS.* 2001;109:721–5.
- 12 Mandengue CE, Ngandjio A, Atangana PJ. Histoplasmosis in HIV-infected persons, Yaounde, Cameroon. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2094–6. doi:10.3201/eid2111.150278.
- 13 Gugnani HC. Histoplasmosis in Africa: a review. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2000;42:271–7.

## **11 BLASTOMYCOSE**

---

*Rédigé par Pr Bouyou Akotet Marielle (Gabon), Relu par Pr Bamba Sanata (Burkina Faso) et  
Pr Sissinto Savi de Tové Yolande (Bénin)*

## Introduction

### Définition

La blastomycose ou maladie de Gilchrist est une mycose chronique granulomateuse due à un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis*, souvent subclinique et affectant initialement les poumons avec possibilité de dissémination et de localisation extra-pulmonaires, préférentiellement la peau, les os et les voies génito-urinaires.

Anciennement appelée blastomycose nord-américaine, la description de cas en Amérique du Sud et en Afrique, a amené à abandonner cette terminologie. Elle était aussi appelée maladie de Chicago (Chicago Disease).

### Intérêt

Sur le plan épidémiologique, la blastomycose touche les humains et les animaux, notamment les chiens. Les connaissances sont éparses et incomplètes, générées par les explorations faites au cours des épidémies en Amérique du Nord (Etats-Unis et au Canada) où elle sévit préférentiellement. Elle est endémique en Amérique du Nord dans les États de l'Est et du Sud. Son incidence semble augmenter dans certaines de ces régions où elle est une maladie à déclaration obligatoire.

Des cas authentiques et autochtones sont également décrits dans des régions largement dispersées d'Afrique du Nord : Tunisie et surtout Maroc ; en Afrique subsaharienne dans au moins 18 pays et plus particulièrement en Afrique du Sud et au Zimbabwe. Plus récemment, des cas ont été signalés dans quelques pays du Moyen-Orient.

Sur le plan clinique, la blastomycose est souvent évoquée dans le diagnostic différentiel de la tuberculose, des cancers de la peau ou du poumon et des mycoses profondes à tropisme pulmonaire telle que l'histoplasmosse. Elle est asymptomatique dans 60% des cas.

L'atteinte pulmonaire est quasi constante, souvent isolée, très polymorphe, asymptomatique, aiguë ou chronique. Parmi les personnes infectées, 25% à 40% développent une infection extra-pulmonaire. Les disséminations osseuses et génito-urinaires surviennent dans 20% des cas, et le système nerveux est atteint dans 5 à 10% des formes disséminées. Ces dernières sont plus fréquentes chez les immunodéprimés qui ne sont pas plus à risque que les immunocompétents; elles sont mortelles dans 90% des cas.

Le diagnostic est mycologique. Toutefois, toutes les cultures de ce champignon sont dangereuses. En effet, l'inhalation de conidies infectieuses de la moisissure sous forme d'aérosols présente également un danger d'infection. Les cultures de *B. dermatitidis* en effet sous forme mycélienne et le sol contenant des conidies infectieuses peuvent constituer un danger d'exposition aux aérosols.

## Historique

**1894** : Première description du champignon par Gilchrist aux États-Unis sur l'histologie de lésions cutanées évocatrices de tuberculose cutanée, qui le considéra comme une pathologie dermatologique et attribua le champignon à un protozoaire (Gilchrist, 1894).

**1896** : Description du premier cas clinique, et identification du champignon, alors dénommé *Blastomyces dermatitidis*, dans une biopsie après culture.

**1898** : Description de la forme filamenteuse du micromycète en cause (Gilchrist et Stokes)

**1902** : Description du premier cas de blastomycose systémique (Walker et Montgomery, 1902)

**1907** : Reconnaissance du dimorphisme température-dépendant. La maladie fut appelée « la maladie de Chicago » car la majorité des premiers cas vivaient dans cette région.

**1913** : Description de la blastomycose sud-américaine ou paracoccidioïdomycose (maladie de Lutz-Splendore-Almeida) (Splendore, 1913)

**1941** : Découverte de *Paracoccidioïdes (Blastomyces) brasiliensis* (Conant et Howell, 1941).

**1951** : Description du premier cas en Afrique (Tunisie).

**1961** : 1<sup>er</sup> cas en Afrique noire (Sénégal).

**1961**, puis en **1964** : Isolement du champignon à partir du sol. Adoption du nom de blastomycose nord-américaine (Denton et al.)

**1967** : Description de la forme téléomorphe du champignon : *Ajellomyces dermatitidis* (McDonough et Lewis)

**1984** : Découverte de *B. dermatitidis* dans le sol au cours d'une épidémie chez des enfants et des adultes dans le Wisconsin (Klein, 1984).

**2000** : Description de la diversité des souches de *B. dermatitidis* isolées du sol (McCullough, 2000).

## I. Epidémiologie

### A. Agent pathogène

#### Taxinomie

*B. dermatitidis* est la forme parasitaire d'un mycète pathogène primaire saprophyte du sol.

**Règne** : *Fungi*

**Phylum** : *Ascomycotina*

**Classe** : *Ascomycètes*

**Ordre** : *Onygenales*

## Blastomycose

<b>Famille</b>	: <i>Onygenaceae</i>
<b>Genre</b>	: <i>Blastomyces</i> (téléomorphe : <i>Ajellomyces</i> )
<b>Espèce</b>	: <i>B. dermatidis</i>

*B. dermatidis* est la forme asexuée, imparfaite, c'est-à-dire asexuée, de *Ajellomyces dermatidis* la forme sexuée hétérothallique.

### Morphologie

*Blastomyces dermatidis* est un champignon dimorphique. Dans les lésions humaines ou animales, il se présente sous forme de **de levures** ; dans la nature, le champignon est sous **forme filamenteuse** qui est la forme infectante par la production de conidies.

La forme parasitaire levure est une cellule **arrondie ou allongée**, de **grande taille** (diamètre allant de 8 à 15µm) et présente une **paroi épaisse** avec un bourgeonnement le plus souvent unique, à base d'implantation large, formant un « 8 » caractéristique. Elle contient de nombreux noyaux.

La **forme saprophyte, filamenteuse** est faite de **filaments mycéliens septés (cloisonnés)**, fins, de **microconidies**, produites par les hyphes et portées par un fin **pédoncule ou un conidiophore**. Les microconidies sont **ovoïdes ou piriformes** (en forme de poire), d'un diamètre allant de 2 à 10µm. Ces microconidies sont infectieuses et constituent la forme infectante pour l'Homme. Aucune macroconidie n'est produite.

La forme filamenteuse peut être transformée en levure au laboratoire sous certains milieux, à condition que la culture soit maintenue à 37°C.

### Biologie

*B. dermatidis* semble survivre de façon optimale dans les sols humides et acides, ayant une teneur élevée en azote et en substances organiques. Sa croissance est stimulée par des chutes de pluie récentes et une température du sol élevée.

Les formes levures se multiplient par bourgeonnement.

La croissance de *B. dermatidis* est lente entre 20 à 25°C, et la température optimale de pousse est de 37°C.

Le champignon peut être inactivé par un traitement à la chaleur humide (121°C pendant 15 à 30 min) ou à la chaleur sèche (160 à 170°C pendant 1 à 2 heures).

Des souches résistantes à l'hygromycine B et au chlorimuron-éthyle ont été identifiées.

*B. dermatidis* est sensible à l'hypochlorite de sodium, à l'acide per acétique, aux composés phénoliques, aux composés d'ammonium quaternaire, à la vapeur de peroxyde d'hydrogène (pendant au moins 30 min), au formaldéhyde, à la formaline et

aux iodophores. De plus, la plupart des champignons sont également sensibles au peroxyde d'hydrogène et au glutaraldéhyde.

### **Pathogénie**

Dans l'environnement, *B. dermatitidis* existe comme une moisissure avec des hyphes aériens septés. Ces hyphes produisent des spores (conidies) qui sont soit inhalées, soit inoculées dans la peau d'un hôte susceptible. La température plus chaude à l'intérieur de l'hôte entraîne la transformation du filament mycélien en une levure grâce à une phosphorylation oxydative thermo-dépendante. La levure peut continuer à coloniser les poumons ou à se disséminer dans la circulation sanguine et dans d'autres organes.

Dans le poumon, il existe une résistance naturelle à l'infection grâce à l'action phagocytaire des macrophages alvéolaires, des neutrophiles et des monocytes. Par ailleurs, les macrophages alvéolaires sont capables d'inhiber la transformation des conidies en levures pathogènes. Cependant, la double paroi épaisse de la forme de levure, rend parfois difficile sa phagocytose et son élimination ; de plus, les polynucléaires sont inefficaces contre les formes levures. Celles-ci vont proliférer dans les alvéoles, coloniser tout le poumon, pouvant ensuite disséminer par voie lymphatico-sanguine et créer des foyers capables de se propager dans n'importe quel système. En ordre décroissant de fréquence, les systèmes génito-urinaires, la peau, les os, les articulations, les autres organes et le système nerveux central sont les sites extra-pulmonaires les plus fréquents.

Avec le développement de l'immunité, une réaction inflammatoire pyo-granulomateuse se produit sur tous les sites infectés. Cette formation de granulomes non métalliques est précédée d'une réponse suppurative initiale expliquant la fréquence des abcès. Même si l'atteinte pulmonaire guérit initialement, une réactivation endogène ultérieure à la maladie, sur tout site pulmonaire ou extra-pulmonaire, peut se produire chez un patient traité ou non.

L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important dans la prévention de la dissémination, à la fois pulmonaire, qu'extra-pulmonaire. La blastomycose en effet, n'est pas plus fréquente chez les sujets immunodéprimés, sur ces terrains, par contre, elle peut être disséminée et plus grave. Au cours du SIDA, il n'y a pas d'augmentation de l'incidence de la maladie. Une bonne immunité cellulaire est un facteur important limitant la progression de la maladie. Les macrophages alvéolaires peuvent inhiber la transformation des conidies en levures et détruire les conidies. Les polynucléaires neutrophiles sont actifs contre *B. dermatitidis*.

## **B. Habitat**

La niche écologique est le sol humide à pH acide enrichi de déjections animales, zones boisées, et autres débris végétaux (végétaux en décomposition), le long des cours d'eau et dans les lieux laissés à l'abandon, comme sous des auvents ou dans des cabanes.

## **C. Hôtes**

Les humains et les canidés dont les chiens sont les hôtes les plus fréquents, mais la maladie peut également survenir chez d'autres animaux comme le chat, le cheval, le tigre, le léopard des neiges, le lion et le lion de mer.

## **D. Mode de contamination**

La forme infectante est la **forme mycélienne saprophyte**, la spore. La voie d'entrée est aérienne. Le mode principal de pénétration est l'inhalation. Les circonstances de contamination sont représentées par l'exposition au sol humide, la présence de zones boisées humides ou l'existence de micro-foyers. Les expositions environnementales partagées expliquent l'apparition d'une maladie chez les humains et leurs animaux domestiques.

Accessoirement, la contamination par l'inoculation transcutanée à l'Homme de *B. dermatitidis* survient accidentellement après blessure chez des sujets à profession exposée, après morsure de chien contaminée ou après application de produits utilisés en médecine traditionnelle à base de plantes et de peau d'animaux sur une blessure.

La voie intra-utérine et l'inoculation par accident de laboratoire (morsure, piqûre et égratignure) sont d'autres modes de contamination qui ont été signalés, mais sont relativement rares.

Il n'y a pas de contamination directe interhumaine, même si une contamination intra-utérine a été évoquée.

## **E. Facteurs favorisants**

Parmi les facteurs favorisant la blastomycose, on distingue :

- **Le séjour en zone d'endémie** : il s'agit essentiellement de la promenade en zones boisées, en sols riches en débris végétaux (végétaux en décomposition), le long des cours d'eau et dans les lieux laissés à l'abandon (auvents ou dans des cabanes) ;

- La prédominance chez l'Homme adulte semble due à un plus fort facteur d'exposition ;
- La blastomycose est en effet rare chez les enfants et plus fréquente entre 20 et 40 ans ;
- **Certains réservoirs d'origine animale** : la maladie est courante chez les animaux domestiques tels que les chiens et les chevaux ;
- **Les niches écologiques préférentielles propices à la croissance du champignon** sont les sols humides et acides (riches en azote) ;
- **Les activités professionnelles** telles que les travaux de construction, d'excavation ou de jardinage, l'agriculture, la construction, surtout en milieu rural et les travaux forestiers ;
- **Les activités récréatives** : la chasse, le camping, le scoutisme et les activités en forêt ;
- **L'immunodépression d'origine cellulaire** : la blastomycose disséminée et les formes neurologiques surviennent plus fréquemment chez les personnes immunodéprimées, telles que les receveurs de greffe d'organes et les personnes ayant une infection à VIH.

## **F. Répartition géographique**

Rare, la blastomycose sévit préférentiellement mais non essentiellement en Amérique du Nord dans les États du sud et sud-est des USA, particulièrement ceux situés le long des bassins du Mississippi et de l'Ohio, les États du Midwest et les provinces canadiennes frontalières des grands lacs, ainsi qu'une petite zone de New York et au Canada le long de la rivière Saint Laurent.

Hors d'Amérique du Nord, des cas autochtones bien documentés ont été notifiés en Afrique du Nord (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte), Centrale et de l'Ouest (RCA, Nigeria, Ghana, Zambie), Australe (Ouganda, Mozambique, Zimbabwe), du Sud et à Madagascar. Des cas ont été signalés en Amérique Centrale, Amérique du Sud et en Inde.

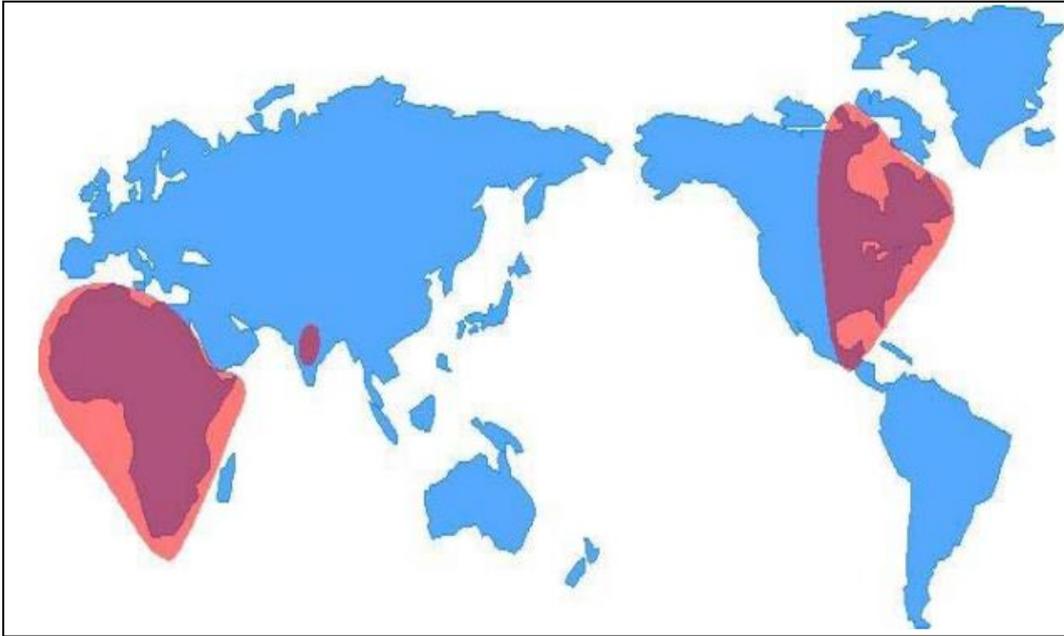


Figure 11. 1 : Carte de distribution mondiale de la blastomycose

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique

Dans près de 60% des cas, la blastomycose est asymptomatique. Chez les patients symptomatiques, elle mime les aspects cliniques et radiologiques d'autres affections invasives ou cutanées et peut être suspectée et recherchée devant :

- un **tableau d'une pneumopathie** d'allure bactérienne d'intensité variable, soit asymptomatique, dans la majorité des cas, soit sous forme de pneumopathie atypique rebelle aux antibiotiques ;
- une **pneumopathie chronique pseudo tuberculeuse** associant une altération marquée de l'état général et un foyer pulmonaire chronique parfois excavé ;
- un **tableau de pneumopathie sévère** avec insuffisance respiratoire aiguës ;
- la **découverte à l'imagerie de lésions pulmonaires parenchymateuses** variables, nodulaires (Figure 11. 2), cavitaires ou miliaires, d'adénopathies hilaires ou médiastinales plus rarement ;
- l'**apparition de lésions à type de dermatites verruqueuses ou ulcérées** d'extension centrifuge avec bord périphérique actif surélevé, verruqueux ou papilliforme et de zone centrale cicatricielle scléro-atrophique (Figure 11. 3). Elles siègent sur les parties découvertes (visage, mains, poignets ; chevilles, épaules..). Au niveau du nez et de la bouche, elles sont ulcéro-bourgeonnantes ;

- **des lésions osseuses à type d'ostéite, des images ostéolytiques à la radiographie** (Figure 11. 4) siégeant préférentiellement sur les os plats (vertèbres, os du crâne);
- **des lésions articulaires** pouvant fistuliser ;
- **des atteintes génito-urinaires : orchite, prostatite, épидидymites ;**
- **des atteintes neuroméningées, ORL, thyroïdiennes** dans les formes disséminées.

Chez l'immunodéprimé, les formes sévères avec insuffisance respiratoire aiguë, les localisations neuro-méningées ou disséminées sont fréquentes.

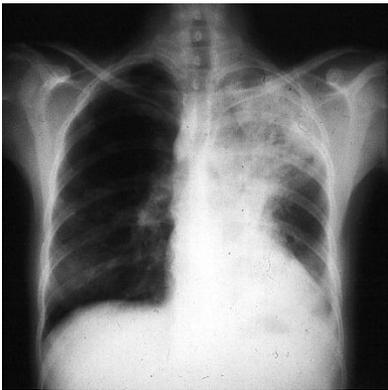


Figure 11.2 : Opacité du lobe inférieur du poumon gauche



Figure 11.3 : Lésion cutanée verruqueuse



Figure 11.4 : Lésion osseuse

## B. Diagnostic mycologique

Le diagnostic de la blastomycose est avant tout mycologique.

### 1. Prélèvements

Les types de prélèvements varient selon les localisations.

**En cas d'atteinte pulmonaire :** les expectorations, les sécrétions bronchiques, le liquide d'aspiration trachéale ou du lavage bronchioalvéolaire constituent les supports biologiques.

Sur les **lésions cutanées et sous-cutanées**, les biopsies, les exsudats, les **squames** sont prélevés.

Dans les lésions articulaires, les prélèvements sont constitués de liquide d'épanchement, de pus d'ostéite, de biopsie synoviale ou de biopsie de la moelle osseuse.

Les urines recueillies après massage prostatique, la biopsie de la prostate, le liquide cérébro-spinal, le sang sont les autres échantillons qui peuvent être utilisés pour le diagnostic.

## 2. Examen direct

Il peut être réalisé sur les prélèvements à l'état frais ou après éclaircissement à la potasse (KOH) à 10 %.

L'examen direct des squames et des expectorations est parfois difficile à lire à cause des débris cellulaires et tissulaires. Le KOH peut être associé au blanc de calcofluor qui est un fluorochrome non spécifique qui s'insèrera dans la chitine de la paroi cellulaire des champignons afin de faciliter le repérage des levures.

À l'examen au microscope à fluorescence, les mycètes produiront une fluorescence vert pomme. Le bleu de lactophénol peut aussi être utilisé.

Un examen direct négatif n'exclut pas le diagnostic. Il doit toujours être complété par la culture.

Cet examen met en évidence la forme parasitaire c'est à dire une levure multinucléée, sphérique ou allongée, de 8 à 15µm, à bourgeonnement souvent unique à base large d'insertion et souvent de même taille que la cellule-mère avant son détachement donnant l'image du chiffre 8 (Figure 11. 5) avec une paroi épaisse biréfringente, caractéristique qui suffit pour établir le diagnostic. Certaines levures peuvent avoir une taille inférieure jusqu'à 5µm, ou supérieure atteignant 30µm. Les levures sont souvent peu nombreuses.

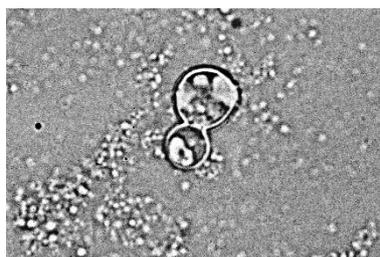


Figure 11. 5 : **Aspect typique de *B. dermatitidis* après éclaircissement au KOH**

Un examen direct négatif n'exclut pas le diagnostic. Il doit toujours être complété par la culture.

### 3. Culture

#### a. Isolement

La culture seule permet d'observer le champignon, et le diagnostic formel. *B. dermatitidis* est un champignon pathogène du groupe de risque 3. Les cultures sporulées ne doivent être manipulées que dans un laboratoire de sécurité biologique, en laboratoire de confinement. En effet, l'inhalation de conidies est à l'origine de la plupart des mycoses graves acquises en laboratoire biomédical.

Sur milieu de Sabouraud glucosé à 2% avec un pH à 6,9 et additionné d'antibiotique, avec ou sans cycloheximide, les colonies se développent en une dizaine de jours à 25 °C.

Les milieux utilisés pour la conversion de la phase saprophyte filamenteuse à la phase levure sont la gélose au sang enrichie en CO<sub>2</sub>, la gélose BHI (Brain Heart Infusion, gélose cœur-cervelle) ou la gélose BHI et sang (repiquage des cultures) additionnées de Chloramphénicol et/ou Actidione. L'incubation se fait à 37°C. Cette méthode est de plus en plus délaissée et remplacée par des techniques d'identification moléculaire. Ces dernières étant plus rapides et plus sécuritaires.

L'incubation dure au minimum 4 semaines.

#### b. Identification

La pousse débute en 5 à 10 jours. En cas de faible nombre de formes parasitaires, la pousse peut débuter après le 30<sup>ème</sup> jour.

- *Macroscopie*

Les colonies sont initialement blanches ou blanc cassé et glabres ou cireuses, deviennent ensuite beige à brun, duveteuses ou cotonneuses car les hyphes aériennes se développent avec l'âge (Figures 11. 6a et 11. 6b). Le verso est jaunâtre à marron (Figure 11. 6b). Sur milieu enrichi au sang, les colonies sont crémeuses et plissées.

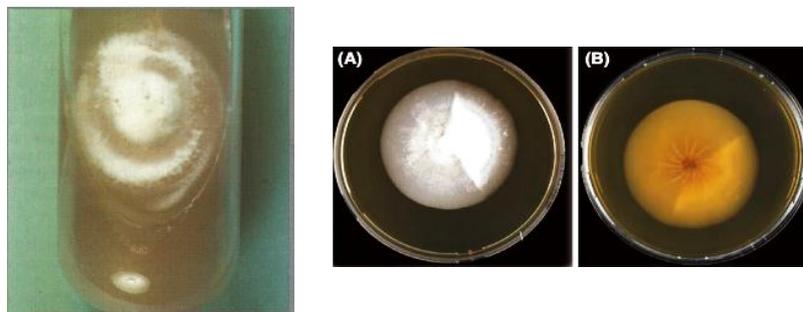


Figure 11. 6 : a et b : Colonies de *B. dermatitidis* (27°C)

- *Microscopie*

L'incubation à 25-27°C met en évidence la forme saprophyte mycélienne constituée de filaments septés fins de 2-3µm de diamètre et deux types de conidies : des **microconidies piriformes ou rondes** terminales de 3 à 5µm de diamètre, à parois lisses portées par un fin pédicule (2 à 7µm de long sur 2 à 4,5µm de large) ou **des microconidies plus volumineuses arrondis**, à paroi épaisse évoquant des chlamydospores de 8 à 18µm. (Figures 11. 7a et 11. 7b).

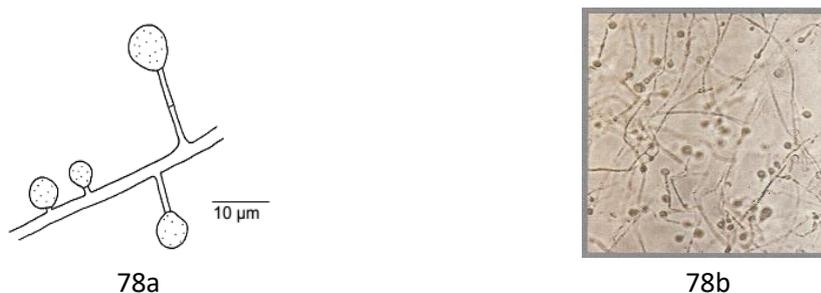


Figure 11. 7 : a et b : Aspect des microconidies de *B. dermatidis*

Sur milieux spécifiques à 37°C sans cycloheximide, il est possible d'obtenir la forme levure caractéristique ovale ou ronde, à paroi épaisse réfringente pouvant donner une image de double contour, à bourgeonnement unique avec une large base d'implantation du bourgeon avec des colonies crémeuses plissées (Figure 11. 8).

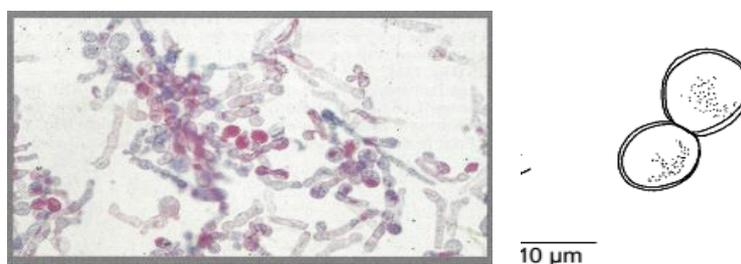


Figure 11. 8 : Levures de *B. dermatidis* poussant à 37°C

Les cultures ne sont déclarées négatives qu'après un délai de 4 semaines. Il est exceptionnel d'avoir une hémoculture positive. Tout isolement de l'agent pathogène confirme l'infection : il n'y a pas de colonisation.

## C. Diagnostic immunologique spécifique

Il est peu contributif pour le diagnostic et utilisé lors des enquêtes de dépistage de porteurs asymptomatiques. Les anticorps ne sont pas neutralisants, mais leur présence permet d'affirmer un contact avec le champignon. Les techniques d'immunodiffusion, d'immunofluorescence directe et ELISA sont utilisées pour leur détection.

L'antigène A est utilisé pour la détection de la blastomycose en immunodiffusion et dans un test ELISA. Cependant, il existe une réaction croisée avec l'histoplasmosse. Selon la diffusion de la maladie, les anticorps anti-A sont présents chez 50 à 80 % des cas. Cependant, le délai d'apparition est d'environ 2 mois, donc de peu d'intérêt dans les primo-infections aiguës. La sensibilité du sérodiagnostic n'est pas optimale car, les souches africaines ne possèdent souvent plus l'antigène A. Un antigène K serait spécifique des souches africaines.

## D. Diagnostic histologique

Les biopsies sont colorées à l'hématoxyline ferrique, à l'acide périodique de Schiff (PAS) ou Gomori Grocott (Figures 11. 9 et 11. 10). Dans les formes aiguës, il existe une réaction granulomateuse riche en polynucléaires mais sans caseum et au centre de laquelle existent les levures caractéristiques avec une paroi cellulaire épaisse et un cytoplasme centralement rétracté. Ces dernières peuvent être libres dans le prélèvement.

Dans les formes chroniques, les levures sont contenues dans des cellules géantes de Langhans au sein d'une réaction inflammatoire.

Dans la peau, il existe une hyperplasie pseudo-epiheliomateuse de l'épiderme ; les levures sont retrouvées dans les micro-abcès riches en polynucléaires.

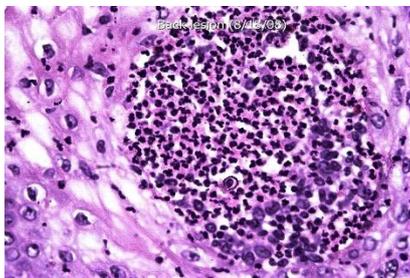


Figure 11. 9 : Levure dans un micro-abcès (HES)

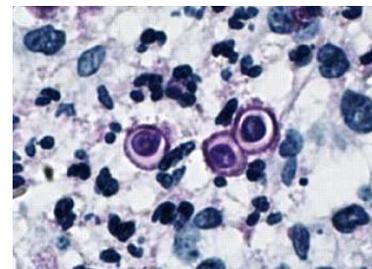


Figure 11. 10 : Levure bourgeonnante et non bourgeonnante de *B. dermatitidis* (PAS)

### Inoculation à l'animal

Elle se fait en intra testiculaire ou intra-cranienne chez le cobaye et en intrapéritonéale chez le hamster doré ou souris. Elle provoque une blastomycose généralisée en 3 à 4 semaines. Les levures sont retrouvées dans les organes profonds.

## E. Diagnostic différentiel

Il se pose parfois avec avec *Cryptococcus neoformans* qui se présente sous forme de levures rondes entourées d'une capsule souvent large, à bourgeonnement parfois multiple avec une base étroite de bourgeonnement. Dans les tissus parasités, il faut également éliminer *Histoplasma capsulatum var duboisii* qui se présente sous forme de grandes levures ovales, à base de bourgeonnement étroite.

## III. Principes thérapeutiques

### A. But

Le but du traitement est de guérir le patient et d'éviter la dissémination hématogène.

### B. Moyens

- **Moyens médicamenteux**

Les antifongiques systémiques du groupe des azolés suivants sont recommandés : l'itraconazole et le fluconazole.

Du groupe des polyènes, l'amphotéricine B notamment la forme liposomiale : l'ambisome (AmB) est l'antifongique systémique le plus efficace. Cependant, sa toxicité peut limiter son utilisation.

- **Moyen chirurgical**

Il s'agit le plus souvent de fermeture, drainage, curage ou évacuation de pus ou autres sérosités.

### C. Indications/posologie

- **Les moyens médicamenteux**

Sans traitement, la blastomycose évolue habituellement lentement et aboutit rarement au décès. Le traitement dépend de la gravité de l'infection.

**Les formes pulmonaires et disséminées légères ou modérées** sont traitées par itraconazole 200mg *per os* trois fois par jour pendant 3 j, puis 200mg *per os* 1 fois/j pendant 6 à 12 mois. Le fluconazole est une alternative à l'itraconazole à la posologie de 400 à 800mg *per os* 1 fois/j chez les patients intolérants à l'itraconazole et dont la maladie est bénigne.

En cas d'infection sévère mettant en jeu le pronostic vital, l'amphotéricine B est préférée.

**Dans les formes sévères** mettant en jeu le pronostic vital, l'amphotéricine B IV est habituellement efficace, à la posologie de 0,7 à 1mg/kg/j ou 3 à 5mg/kg/j pour la forme liposomiale pendant 1 à 2 semaines, puis le relais est assuré par l'itraconazole 200 à 600mg/j pendant 12 mois au minimum.

**En cas d'atteinte neuroméningée** : AmB liposomiale est administrée à la posologie de 5mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines et relais est assuré par l'itraconazole 200 à 600mg/j pendant 6 à 12 mois.

Chez les enfants, la posologie de l'amphotéricine B est identique à celle des adultes. Celle de l'itraconazole est cependant de 10mg / kg par jour (jusqu'à 400mg par jour) en dose dégressive. La durée du traitement est de 12 mois.

Toutes les personnes infectées asymptomatiques doivent être traitées par itraconazole afin de prévenir la diffusion extra pulmonaire.

- **La chirurgie**

Elle a un rôle limité : elle permet la fermeture de fistule bronchopleurale, l'évacuation des abcès, le curetage des lésions osseuses nécrosées et le drainage des pleurésies. La résection de cavités pulmonaires rebelles est exceptionnelle.

La chirurgie a parfois un rôle diagnostique dans des nodules ou des images d'allure tumorale, un traitement médical antifongique doit encadrer l'intervention.

## **IV. Prévention/ Prophylaxie**

### **A. But**

Le but de la prévention est de rompre la chaîne de transmission.

### **B. Moyens/ stratégies**

- **Prophylaxie collective**

Il est recommandé de :

- dépister et traiter les porteurs sains ;
- abattre les chiens et chats errants ;
- effectuer un contrôle vétérinaire régulier des animaux domestiques.

- **Prophylaxie individuelle**

Elle consiste à éviter :

## *Blastomycose*

- les zones boisées où le champignon est courant, notamment pour les personnes immunodéprimées (déficit en polynucléaires neutrophiles et en macrophages alvéolaires);
- tout contact avec le sol humide, les zones boisées en région d'endémie (les brûlés, immunodéprimés) ;
- l'errance des animaux domestiques (chiens, chats).

### **Résumé/ Conclusion**

La blastomycose ou maladie de Gilchrist est une mycose profonde granulomateuse due à un champignon dimorphique : *Blastomyces dermatitidis* dont l'habitat est constitué de sols boisés, humides et acides. Elle est endémique dans les régions boisées d'Amérique du Nord et des cas sporadiques sont décrits en Amérique Centrale et du Sud et en Afrique.

L'Homme se contamine par inhalation de spores et plus rarement par inoculation accidentelle. L'atteinte pulmonaire est primitive, parfois isolée, asymptomatique ou se manifeste par un syndrome de pneumopathie aiguë ou subaiguë ou chronique simulant une tuberculose ou un cancer. La dissémination est toujours secondaire et concerne la peau sous la forme de lésions verruqueuses ou ulcérées, les os, le système génito-urinaire et le système nerveux central.

Les formes disséminées sont plus fréquentes chez les immunodéprimés.

Le diagnostic est essentiellement mycologique ou histopathologique. Il consiste à mettre en évidence la phase parasitaire levuriforme dans les lésions à l'examen direct, dans les pièces de biopsie et les abcès ou après culture à 37°C. La conversion de la phase mycélienne à la phase levuriforme nécessite un repiquage des cultures dans des milieux spéciaux, elle doit être effectuée dans des laboratoires sécurisés (laboratoire de niveau de sécurité 3). La phase saprophyte filamenteuse est obtenue après culture à 25-27°C.

Le traitement repose sur l'amphotéricine B et/ou l'itraconazole selon la sévérité du tableau clinique

## **12 CHROMOMYCOSE**

---

*Rédigé par Pr Nzenze Solange (Gabon), Relu par Pr Gaye Oumar (Sénégal) et  
Pr Sissinto Savi de Tové Yolande (Bénin)*

### Définition

La chromomycose ou chromoblastomycose est une mycose cutanée et sous-cutanée chronique, causée par le développement lent, de micromycètes filamenteux noirs (dématiés) dont les formes parasitaires caractéristiques sont des cellules fumagoïdes. Ces pathogènes sont inoculés dans les tissus par voie transcutanée lors de la piqûre d'un végétal (épine, écharde), ou parfois par souillure tellurique d'une plaie.

### Intérêt

Bien que cosmopolite la chromomycose demeure une pathologie essentiellement rencontrée dans les zones tropicales et subtropicales du globe. Madagascar représente le premier foyer mondial avec une prévalence de 1 cas pour 8500 habitants [1, 2]. Au Gabon la prévalence a été estimée à 1 pour 12500 habitants [3]. La majorité des personnes affectées ont une activité en zone rurale et forestière [2,4, 5]. L'aspect clinique est polymorphe, toutefois l'aspect de chou-fleur et les formes nodulaires lisses et verruqueuses sont parmi les plus observées [2,3,6]. La mise en évidence, à l'examen mycologique, d'éléments fongiques parasitaires pathognomoniques appelés cellules fumagoïdes concourt sans équivoque au diagnostic de la chromomycose. Le coût élevé des molécules antifongiques utilisées et la durée souvent longue de la thérapie sont à l'origine de l'arrêt du traitement avant guérison complète des lésions.

### Historique

La première observation clinique de cette mycose a été faite par Pedroso en 1911 à São Paulo au Brésil. Rudolf, en 1914, décrit à son tour l'affection [7], mais la postérité retient les noms de Medlar et de Lane qui approfondissent la description clinique à partir d'un cas observé à Boston en 1915 et duquel Thaxter isole un *Phialophora verrucosa* [8,9]. Dès 1914, Fontoynt et Roton présentent à la Société des sciences médicales de Madagascar, le premier cas malgache, qui est rapporté par Brygoo en 1965 [10]. Brumpt isole, en 1922, à partir du cas de Pedroso, un champignon qu'il nomme *Hormodendron pedrosoi* [11].

Pedroso et Gomez, en 1920, rapportent plusieurs nouveaux cas brésiliens qu'ils attribuent au *Phialophora verrucosa* des auteurs américains. En 1922, Terra et al. [12] proposent le nom de chromoblastomycose pour désigner cette blastomycose provoquée par un champignon pigmenté, nom qui sera validé en 1992. A partir de 1927, de nouveaux cas ont été recensés sur le continent américain puis sur le continent africain dont le premier fut décrit en Algérie en 1927 [13], puis en Asie en 1937 [14].

## I. Epidémiologie

### A. Agents pathogènes

#### Taxinomie

Les agents de la chromomycose appartiennent au règne des *Fungi*, à la division des *Deuteromycotina* (forme de reproduction asexuée ou forme anamorphe), à la classe des hyphomycètes et à l'ordre des *Dematiaceae* (hyphomycètes de couleur foncée). La forme de reproduction sexuée (téléomorphe) de ces champignons est inconnue. Au moins cinq espèces, réparties en 4 genres différents sont généralement reconnues comme agents de chromomycose humaine. Il s'agit de *Fonsecaea pedrosoi*, de *Fonsecaea compacta*, de *Phialophora verrucosa*, de *Cladophialophora carrionii* et de *Rhinoctadiella aquaspersa*.

*Fonsecae pedrosoi* est majoritairement retrouvé dans les pays à climat tropical chaud et humide.

#### Morphologie

La morphologie parasitaire dans les tissus est la même pour toutes les espèces en cause dans la chromomycose. Il s'agit d'éléments arrondis de 4 à 12µm de diamètre, de couleur brune, pluriseptés, qui sont isolés ou groupés en amas. Ces éléments appelés cellules fumagoïdes ou sclérotiques [15] ou encore cellules muriformes [16] sont caractéristiques de la chromomycose et permettent de la distinguer des phaeohyphomycoses chez lesquelles les formes parasitaires sont uniquement filamenteuses. En culture, les agents de la chromomycose donnent des colonies duveteuses, à croissance lente, de couleur noire ou foncée, à cause de la pigmentation de leur paroi. Cette dernière est causée par le dépôt de mélanine de type dihydroxynaphtalène, différente de celle de type dihydroxyphénylanine [17]. L'étude du mycélium au microscope permet de différencier les espèces sur la base des caractéristiques de l'appareil conidien et des formes de fructifications asexuées caractéristiques de chaque espèce (Tableau X).

### B. Habitat des champignons

Les agents de la chromomycose sont des saprophytes du sol et des végétaux (bois, épineux, cactus, plante, etc.). Près de 90% des isolats de champignons dématiés dans la nature, proviennent de matériel végétal [18-20].

## C. Mode de contamination

L'Homme se contamine par voie cutanée ; le champignon est inoculé directement par voie transcutanée, lors d'un traumatisme souvent dû à un matériel végétal souillé (écharde, épine).

La contamination peut également être secondaire à l'infection d'une plaie par des débris végétaux et de la terre souillés par les champignons [21].

## D. Facteurs favorisants

Lors des multiples enquêtes sur la chromomycose à Madagascar, des facteurs favorisant cette affection ont été relevés [1,2,22]. Ces facteurs sont les suivants :

- le climat, en effet, l'hygrométrie avec des précipitations de plus de 1500mm par an et une température moyenne de 25°C favorisent le développement de *F. pedrosoi*, par contre les conditions semi-arides, avec moins de 600mm de précipitations par an, et une température moyenne supérieure à 25°C, favorisent l'espèce *C. carrionii* ;
- la végétation locale, qui est hôte et vecteur des agents de la chromomycose est un facteur favorisant majeur; dans les zones forestières, un arbuste appelé Angivibe semble être en relation avec l'infection à *F. pedrosoi* ; par contre les plantes épineuses de la famille des Didiéracées et Euphorbiacées semblent jouer un rôle dans la transmission de *C. carrionii* ;
- l'activité professionnelle : il s'agit de personnes travaillant en milieu rural (travaux agricoles) ou forestier ;
- le sexe : la prédominance masculine est rapportée par plusieurs auteurs, avec des pourcentages variables allant de 89% à Madagascar, 82% au Mexique, 75% au Brésil et seulement 53,1% au Gabon, où les femmes participent autant que les hommes aux travaux agricoles [3]. A ces circonstances favorables, il faut ajouter un facteur génétique : l'haplotype HLA-A29 pour son rôle prédisposant à l'infection [23].

## E. Répartition géographique

Madagascar représente le premier foyer mondial de la chromomycose. Des cas ont été signalés sur d'autres îles : la Réunion, Comores, Mayotte, Djibouti et l'île Tanzanienne de Pemba. En Afrique, les régions d'Afrique équatoriale avec principalement le Gabon, le Cameroun, et le Congo-Kinshasa sont les plus concernées. La chromomycose est rare en Afrique du nord. En Amérique latine, elle a été rapportée au Brésil où elle sévit

en Amazonie et dans l'Etat de Rio Grande et de manière plus sporadique au Venezuela, en Colombie, au Costa Rica, au Mexique.

Dans les Caraïbes, elle est présente en République Dominicaine, à Cuba, à Puerto-Rico, en Jamaïque, en Guadeloupe et en Martinique. Des cas ont été rapportés de plusieurs pays d'Asie : Chine, Indonésie, Japon, Malaisie, Inde, Sri Lanka, Népal, Taiwan, mais également d'Australie et d'Europe notamment de la France, de la Roumanie, de l'Allemagne et de la République Tchèque.

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique

#### Eléments épidémiologiques

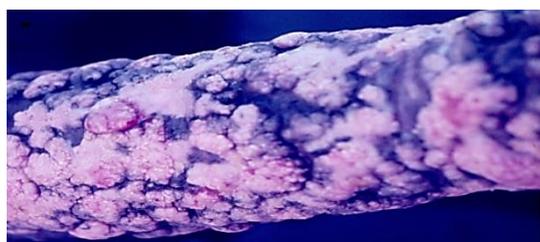
La chromoblastomycose est évoquée devant un patient qui vit ou qui a séjourné en zone tropicale ou subtropicale et qui exerce ou a exercé une activité professionnelle en zone rurale ou forestière.

#### Signes cliniques

Les lésions sont situées essentiellement au niveau des parties découvertes. Le membre inférieur est atteint dans 88,5% des cas au Gabon [3] et 87,64% des cas à Madagascar [2].

La lésion résultant du traumatisme initial, qui souvent passe inaperçu, est une papule discrète, évoluant vers un nodule localisé au site d'inoculation du matériel végétal infecté. Le grattage favorise, par contiguité, l'extension locale des lésions dont l'évolution lente et chronique au niveau dermo-épidermique aboutit à des aspects cliniques cutanés polymorphes. Toutefois les formes cliniques les plus fréquemment rapportées sont :

- Les lésions à type de placards extensifs hyperplasiques « en chou fleur » framboisiformes à aspect pseudo-tumoral prévalentes à Madagascar [1] et au Gabon [3] (photo 12.1) ;



Source : Prof Kombila M. et *al.* [3]

Figure 12. 1 : Aspect en « chou fleur » pathognomonique: lésions sanguinolentes, suintantes et purulentes (20 ans d'évolution)

## Chromomycose

- Les lésions nodulaires lisses (photo 12. 2) ou verruqueuses (photo 12.3), quelquefois d'allure tumorale, avec parfois association des 2 formes (photo 12.4). Ces lésions sont souvent délimitées par un liseré hyperchromique ;



source : Prof Kombila M. et al. [3]



source : Prof Nzenze Afène S.

Figure 12. 2 : **Nodules lisses, disséminées sur le membre inférieur (10 ans d'évolution)**

Figure 12. 3 : **Nodules verruqueux du membre supérieur gauche- 35 ans d'évolution.**



source: Prof Kombila M. et al. [3]

Figure 12. 4 : **Association de nodules lisses et d'une tumeur verruqueuse suintante. Elephantiasis with mossy- foot (20 ans)**

## Chromomycose

- Dans la majorité des cas, les nodules sont nombreux ; leur surface est généralement hypochromique, recouverte de squames ou de croûtes (photo 4) ;
- Moins typiques sont les placards dyschromiques à centre cicatriciel et bords surelevés papillomateux (photos 12.5), et les placards érythémateux, squameux, d'aspect psoriasiforme dite psoriasis-like [6].



source : Prof Nzenze-Afène



source : Prof Kombila et al. [3]

Figure 12. 5 : **Plage(s) à centre cicatriciel, dyschromique à bords nets surelevés papillomateux. Evolution : 2 à 3 ans**

Des complications peuvent émailler les lésions de chromomycose. Parmi les principales, on note les surinfections bactériennes, la dissémination lymphatique avec adénopathies et parfois éléphantiasis. La dissémination par voie hématogène peut occasionner des localisations cutanées à distance et des localisations viscérales [24] et cérébro-méningées [25,26]. Plus rarement, une transformation maligne de type carcinome dont 7 cas ont été observés à Madagascar [1, 4,] et 1 cas sur les 64 de l'étude du Gabon [3] (photo 12.6).



Source : Prof Kombila M. et al. [3]

Figure 12. 6 : **Transformation maligne : tumeur pédiculée surmontant un placard granuleux et suintant**

## B. Diagnostic mycologique

### Prélèvements

Il s'agit de prélèvements de squames, croûtes ou de biopsies.

Les lésions, au préalable désinfectées à l'alcool, sont grattées à l'aide d'un bistouri stérile. Les squames et croûtes obtenues sont recueillies dans une boîte de Pétri stérile.

### Examen direct

Le prélèvement est déposé sur une lame porte objet dans une goutte de solution de potasse diluée à 30% (KOH 30%). La potasse permet de ramollir le prélèvement et de l'éclaircir, c'est-à-dire de rendre visibles les éléments parasitaires fongiques qui s'y trouvent. Le prélèvement est examiné au microscope entre lame et lamelle, au grossissement x10 puis x40. Il met en évidence des formations sphériques, de couleur brune, septées, de 4 à 12 $\mu$ m de diamètre, appelées cellules fumagoïdes (photos 12.7 et 8). Elles sont isolées ou groupées en amas, et peuvent dans de rares cas être bourgeonnantes, germinatives voire filamenteuses (photo 9).

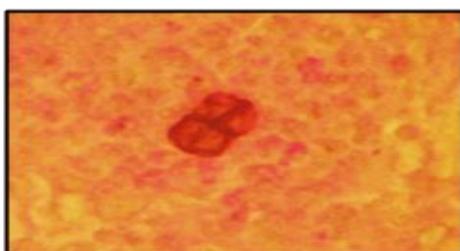


Figure 12. 7 : **Cellules fumagoïdes pathognomoniques de la chromomycose) - coupe histologique (Patient photo 4)**  
Cliché : Laboratoire d'anatomo-pathologie. Libreville - Gabon



Source : Prof Nzenze Afène

Figure 12. 8 : **Présence d'une cellule fumagoïde brune, isolée, septée dans prélèvement éclairci par KOH à 30%**

## Chromomycose



Source : Prof Kombila et al. [3]

Figure 12. 9 : **Aspect microscopique d'une cellule fumagoïde germinative**

Le diagnostic différentiel peut se faire avec d'autres mycoses cutanées telles que les mycétomes, la blastomycose, la sporotrichose mais également avec la lèpre lépromateuse, la tuberculose cutanée, la leishmaniose cutanée, les lésions dermatologiques de tréponématose endémique et de Kaposi.

### **Culture et identification des espèces**

Les squames, croûtes ou fragments de biopsie sont déposées sur milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol. L'incubation se fait à 26-28°C voire 30°C, le délai d'obtention en culture des agents de chromomycose est long, allant de 20 jours à 45 jours voire plus. Les colonies sont duveteuses noires ou foncées (photo 9) et cette macroscopie ne permet pas de différencier les espèces en cause.

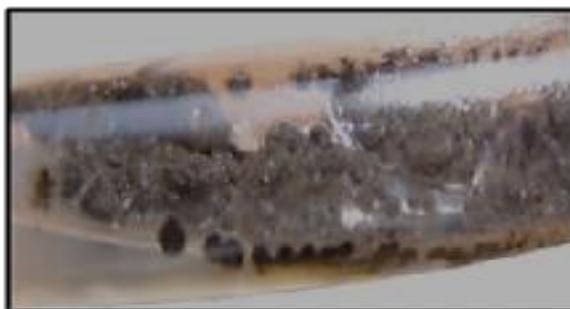
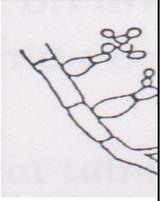
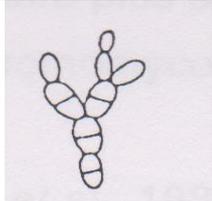
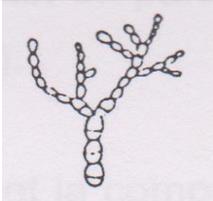


Figure 12. 10 : **Colonies noires, veloutées de *Fonsecaea pedrosoi* sur milieu de Sabouraud chloramphénicol**

photo : Prof Nzenze-Afène S. (patient photo 3)

Le mode de conidiogénèse et les différents types de fructifications asexuées observés au microscope vont permettre au mycologue d'identifier avec précision l'espèce en cause (Tableau 12. 1).

Tableau 12. 1 : Les différents types de fructifications asexuées (anamorphes) des agents de chromomycose

	Phialides	Type acrotheca	Type hormodendrum court	Type Hormodendrum Long
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	+	+	+	0
<i>Fonsecaea compacta</i>	+	+	+++	0
<i>Phialophora verrucosa</i>	+++	0	0	0
<i>Cladophialophora carrionii</i>	+	0	+	+++
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	-	+	0	0
				

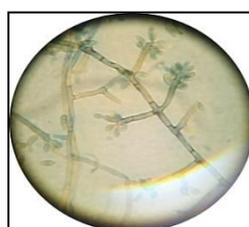


Figure 12. 11 : Forme de fructification \_de type acrotheca de *Fonsecaea pedrosoi*

Source: Prof Nzenze Afène S. (patient photo 3)

## C. Diagnostic histologique

Il concourt, tout comme l'examen direct des squames, à la confirmation de la suspicion clinique. Le prélèvement consiste en une biopsie cutanée superficielle ou sous cutanée profonde. L'examen histologique met en évidence les transformations tissulaires caractéristiques: il s'agit d'une hyperplasie épidermique avec hyperacanthose et papillomatose, associée à un infiltrat inflammatoire granulomateux, fait d'abcès, de micro-abcès dermiques, de cellules épithélioïdes giganto-cellulaires, et d'une fibrose périphérique extensive, dont l'importance est fonction de la durée d'évolution de la maladie. Cette réaction inflammatoire est organisée autour des

cellules fumagoïdes qui, par ailleurs, sont aussi observées dans le cytoplasme des cellules géantes. Les colorations à l'hématéine-éosine-safran (HES), au PAS (Acide périodique de Schiff) et au Gomorit-Grocott permettent une excellente mise en évidence des cellules fumagoïdes au sein des coupes histologiques [27].

## D. Diagnostic Immunologique spécifique

### Détection d'anticorps

En pratique courante, le diagnostic de chromomycose repose sur la mise en évidence des cellules fumagoïdes, à l'examen direct des prélèvements cutanés et des tissus sur coupes histologiques, et à la culture de ces derniers. Toutefois, des techniques immunologiques ont été développées pour aider au diagnostic de cette affection. La technique ELISA, utilise deux antigènes, l'un provenant d'une souche de *Fonsecaea pedrosoi*, et l'autre d'un *Cladophialophora*. Ce test a une sensibilité et une spécificité supérieure à 85% et une valeur prédictive positive de 95% [28]. Outre l'ELISA, les techniques d'immunoprécipitation permettent la détection d'anticorps anti-*Fonsecaea pedrosoi* dans la chromomycose [29].

## E. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire a l'avantage d'être rapide et spécifique et très utile dans le cas d'une identification morphologique difficile. En effet, les infections à *Fonsecaea* peuvent être décelées par PCR [30,31].

## III. Principes thérapeutiques

### A. But

Le but de la prise en charge thérapeutique de la chromomycose est d'éliminer l'agent pathogène et de guérir le patient.

### B. Moyens thérapeutiques

Ils font appel à :

- la chirurgie, aux moyens physiques tels que le laser au CO<sub>2</sub>, à la thermothérapie et à la cryothérapie [6] ;

- à la chimiothérapie : divers traitements ont été utilisés aboutissant à des résultats variables. La 5- fluorocytosine (Ancotil®) a été longtemps le traitement de référence, supplanté actuellement par les molécules antifongiques imidazolés : l'itraconazole (Sporanox®), le fluconazole (Triflucan®), et le posaconazole (Noxafil®). Le Kétoconazole (Nizoral®) a été retiré du marché, pour cause d'effets secondaires. Par ailleurs, la terbinafine (lamisil®) antifongique de la classe des allylamines, possède une activité fongicide à la fois in vivo et in vitro, à la différence des molécules imidazolés et constitue un médicament de référence pour le traitement de la chromomycose [32, 33, 41].

## **C. Indications/posologies**

Le traitement de la chromomycose ou chromoblastomycose n'est pas standardisé. Plusieurs schémas thérapeutiques ont été utilisés avec des molécules différentes.

### **Dans le cas de la chromomycose à lésion unique, récente (moins d'un an d'évolution)**

Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale complète, ou les moyens physiques (laser au CO<sub>2</sub>, thermothérapie, cryothérapie) associé à un traitement médicamenteux, afin d'éliminer d'éventuelles cellules fongiques, persistant dans le derme profond, et qui auraient échappé à l'exérèse [6,34]. La terbinafine à simple dose (250mg/j) ou à double dose (500mg/j), l'itraconazole (200mg à 400mg/j) pendant 6 à 12 mois, voire 24 mois ont montré une bonne efficacité sur les lésions récentes et peu étendues [35,36].

### **En cas de lésions de chromomycose étendues, multiples et anciennes**

Une antibiothérapie préalable au traitement antifongique devra être instaurée en cas de surinfections bactériennes.

Depuis 2003, dans de nombreux pays, en particulier à Madagascar, la terbinafine (lamisil®), antifongique à large spectre de la classe des allylamines est le traitement de référence, en raison de sa bonne tolérance, de son activité antifongique in vivo et de son activité anti-inflammatoire [37]. La posologie varie en fonction de l'étendue et de l'ancienneté des lésions 500mg (double dose) d'emblée, voire 1000mg (quadruple dose) pendant au minimum 6 mois.

La stratégie préconisée à l'issue de nombreuses études est celle de l'association d'au moins 2 médicaments principalement la terbinafine et l'itraconazole, pouvant par ailleurs être associées toutes les deux à l'amphotéricine B [39] ; d'autres associations: itraconazole et amphotéricine B [39], mais aussi itraconazole et 5-fluorocytosine [40] sont décrites. Le posaconazole est un traitement de deuxième intention, après échec ou intolérance au traitement antifongique initial.

Remarque : Quels que soient les médicaments utilisés, plusieurs mois de traitement sont requis pour obtenir la guérison des lésions.

## D. Suivi thérapeutique

Le traitement est à poursuivre jusqu'à la cicatrisation des lésions et la négativation des examens mycologiques, dont la traduction est la disparition des cellules fumagoïdes au sein des tissus. Le suivi thérapeutique met en exergue deux difficultés majeures : la première est liée à l'impossibilité pour la majorité des patients de prendre en charge le traitement compte tenu de son coût et de sa durée, la seconde est inhérente à l'efficacité limitée des antifongiques sur le long terme. Compte tenu de cette réalité, l'observance du traitement est souvent mauvaise, ce dernier est émaillé de récurrences. La majorité des patients sont perdus de vue après affaissement ou effacement des lésions, sans guérison définitive [3, 42] (photo 11).



Figure 12. 12 : Effacement et cicatrisation de quelques nodules verruqueux chez la patiente photo 3 traitement >2 ans par terbinafine puis itraconazole photo : Prof Nzenze Afène S.

## IV. Prévention

### A. Buts

Les micromycètes responsables de la chromomycose étant des saprophytes du sol et des végétaux, la prévention de la chromomycose doit porter sur l'éducation de la population cible. Par ailleurs, le diagnostic précoce doit aider à prévenir l'installation de lésions évoluées, pour lesquelles le succès thérapeutique demeure incertain.

### B. Stratégies

- Sensibiliser la population-cible sur le mode de transmission de la maladie et sur la nécessité pour elle d'utiliser des moyens de protection tels que le port de chaussures et de vêtements protégeant les membres et de consulter en cas de piqûre par un végétal épineux.

- Améliorer les capacités diagnostiques afin d'amener les malades à consulter précocement, c'est-à-dire dès l'apparition des lésions.

### **Résumé**

La chromomycose ou chromoblastomycose est une mycose sous-cutanée et cutanée chronique, causée par le développement lent, de micromycètes filamenteux dématiés dont les formes parasitaires caractéristiques sont des cellules fumagoïdes. Bien que cosmopolite, elle est observée avec prédilection à Madagascar, en Amérique latine particulièrement au Brésil, et en Afrique noire principalement au Gabon. La contamination se fait par inoculation des micromycètes pathogènes dans les tissus cutanés et sous-cutanés, lors de la piqûre par un végétal, hôte naturel de ces champignons microscopiques. Le diagnostic, souvent tardif, repose sur la mise en évidence des cellules fumagoïdes dans les prélèvements cutanés ou en coupe histologique au sein d'un granulome pathognomonique de l'affection. La principale complication est la surinfection bactérienne. Le traitement de référence est la terbinafine à la dose moyenne de 500mg/j sur les lésions évoluées. La prise en charge thérapeutique est difficile car souvent trop longue et onéreuse pour des patients au revenu financier faible.

### **Conclusion**

La chromomycose est une mycose tropicale, négligée des populations qui en sont victimes et encore méconnue de nombreux praticiens. Un effort de sensibilisation, d'éducation de la population cible, de même que la formation continue des médecins, pourraient aider à réduire les risques de contamination et amener à un diagnostic et une prise en charge thérapeutique précoces.

## Bibliographie

- 1-Esterre P, Andriantsaimahavandy A, Ramacerl E.R et Pecarrere J.L. Forty years of chromoblastomycose in Madagascar: a review. *AM. J. Trop. Med. Hyg.* 1996;55 :45-7
- 2-Esterre P, Andriantsaimahavandy A et Raharisolo C.Histoire naturelle des chromoblastomycoses à Madagascar et dans l'Océan Indien. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1997; 90:312-17
- 3-Kombila M, Gomez de Diaz M, Richard- Lenoble D. Chromoblastomycose in Gabon. Study of 64 cases. *Cahiers Santé.* 1995 ;5:235-44
- 4-Coulanges P, Locheron P. La chromomycose à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1981 ; 68 :69-95
- 5-Al Doory Y. Chromomycosis. Missoula, Mountain Press Publishing Co, 1972 :1-203
- 6-Klotz F, Debonne J.M, Kombila M. Chromomycose. In: Encyclopédie médicale et chirurgicale. Maladies infectieuses.8124C<sup>10</sup>. Paris: Editions techniques 1991:6p
- 7-Rudolf M. Über die brasilianische « Figueira » (Vorläufige Mitteilung). *Arch. Schiffs-Tropenk.Hyg.* 1914 ;18 :498-99
- 8-Medlar E.M. A cutaneous infection caused by a new fungus *Phialophora verrucosa* with a study of the fungus. *J. Med. Res.* 1915 ;32 :507-8
- 9-Lane D.G. A cutaneous disease caused by a new fungus *Phialophora verrucosa*. *J. Cut. Dis.* 1915;33 :840-46
- 10-Brygoo E.R. Note sur chromoblastomycoses. *Arch. Inst.Pasteur Madagascar.* 1965 ;34 :35-7
- 11-Brumpt E. Précis de parasitologie. Masson (Paris). 1922. 3<sup>ème</sup> Edition 1105p
- 12-Terra F, Torres M, Fonseca O, Area L.A.E. Novo typo de dermatite verrucosa, mycose por *Acrotheca* com associação de leishmaniose. *Brazil Medico* 1922 ;2:363
- 13-Montpellier J, Catanei A. Mycose humaine due à un champignon du genre « *Hormodendrum* » : *H. Algeriensis* n.sp. *Ann. Derm. Syph.* 1927 ;8 :626-35
- 14-Muller H, Esse D.w, Hazebroek.Een geval van chromoblastomycosis en Oest Java.*Geneesk. Tijdschr.Nederl. Indie* 1937 ;77 :3259
- 15-Salfelder K.Atlas of Fungal Pathology. Current Histopathology. Kluwer Academic Press. Dordrecht. The Netherlands 1990:200p
- 16-Matsumoto T, Padhye A.A, Ajello L, Standard P.G. Critical review of humain isolates of *Wangiella dermatitidis*. *Mycologia* 1984 ;76 :232-49
- 17-Hogan L.H, Klein B.S, Levitz S.M. Virulence factors of medically important fungi. *Clin.Microb. Rev.* 1996 ;9 :469-88
- 18-Ridley M.F. The natural habitat of *Cladosporium carrioni*, a cause of chromoblastomycosis in man. *Austr. J. Dermat.* 1957 ;4 :23-7
- 19-Okeke C.N, Gugnani H.C. Studies on pathogenic dematiaceous fungi : isolation from natural sources. *Mycopathologia* 1986 ; 94 :19-25
- 20-Salgado C.G, Da Silva J.P. Diniz J.A. et Salgado U.I. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *mimosa pudica*, a probable natural source for chromoblastomycosis. *Rev.Inst. Med. Trop. São paulo* 2004;46 :33-6
- 21-Rubin M.A, Bruce S, Rosen T et McBride M.E. Evidence for percutaneous inoculation as the mode of transmission for chromoblastomycosis. *J.Am. Acad. Dermatol.* 1991;25 :951-54
- 22-Brygoo E.R et Segretain G. Etude clinique, épidémiologique et mycologique de la chromomycose à Madagascar. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1960 ;53 :443-73

## Chromomycose

- 23-Tsuneto L.T, Arce-Gomez B, Petzl-Erler M.I, Queiroz-Telles F. HLA A 29 and genetic susceptibility to chromoblastomycosis. *J. Med Vet Mycol* 1989 ;27 :181-5
- 24-Sharma N.L, Mahajan V, Shanker V. et Sarin S. Chromomycosis with underlying osteolytic lesion. *Mycoses* 2007 ;50:517-19
- 25-Manson M.D, Chromomycosis brain abcess in a South African Bantu. *South Afric. J. Lab. Clin. Med.* 1958 ;4 :253-85
- 26-Salgado G.S, Da Silva J.P, Da Silva M.B et Fukushoro R. Un cas de chromomycose cutanée avec métastase cérébrale mortelle. *Presse Méd.* 1957;65:2142-43
- 27-Uribe F. Histopathology of chromoblastomycosis. *Mycopathologia* 1989;105:1-6
- 28-Esterre P. Jahevitra M ; et Andriantsimahavandy A. Evaluation of the Elisa technique for the diagnosis and the sero epidemiology of chromomycosis. *J. Mycol. Med.* 1997.
- 29-Vidal M.S, De Castro L.G, Cavalcante S.C et Lacazo C. Immunoprecipitation techniques and Elisa in the detection of anti-Fonsecaea pedrosoi antibodies in chromomycosis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2003;45:315-18
- 30-Abliz P, Fukushima K, Takisawa K, Nieda N, Miyagi M, Nishimura K. Rapid identification of the genus Fonsecaea by PCR and specific oligonucleotide primers. *J. Clin. Microbiol.* 2003 ;41 :873-76
- 31-De Andrade T.S, Cury A.E, De Castro L.C, Hirata M.H, et Hirata R.D. Rapid identification of Fonsecaea by duplex polymerase chain reaction in isolates from patients with chromomycosis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2007 ;57:267-72
- 32-Esterre P, Inzan C.K et Ramarcel E.R. Treatment of chromomycosis with terbinafine :preliminary results of an open pilot study. *Brit. J. Dermatol.* 1996 ;134 :33-36
- 33-Esterre P, Inzan C.K, Ratsoharana M.A multicenter trial of terbinafine in patients with Chromomycosis. *J. Dermatol. Treat.* 1998 ; 9: 529-34
- 34-Chabasse D, Kombila M, Therizol- Ferly M. Chromomycoses et phaeohyphomycoses.In : *Encyclopédie Méd. Chir. Maladies Infectieuses.* Paris 8605 A10 1996.
- 35-Restrepo A., Gonzalez A, Gomez A, Arango M et De Bedout C. Treatment of chromomycosis with itraconazole. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988 ;544:504-16
- 36-Yu R. Successful treatment of chromomycosis with itraconazole. *Mycoses* 1994 ;38:79-83
- 37-Picardo M, Pigatto P, Cristaudo A, Colombo D, Cannistraci C, Bigardi A.S. Anti-inflammatory activity of terbinafine in vivo. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 1996 ;7 :S120
- 38-Yu J, Li R, Liu L, Wan Z. In vitro interaction of terbinafin with itraconazole and amphotéricin B against fungi causing chromomycosis in China. *Med. Mycol.* 2008;46 :1-3
- 39-Pantz-Mondour A.E, Colella M.T, Negrin D.C et Perez-Alvarez A.M. Extensive chromomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* successfully treated with a combination of amphotericin and itraconazole. *Med. Mycol.* 2008 ; 46 :179-84
- 40-Boltzinger T, Pradinaud R et Sainte Marie D. Traitement de quatre cas de chromomycose à *F. pedrosoi* par l'association 5FC- itraconazole. *Nouv. Dermatol.*1991 ; 10 :462-64
- 41-Nzenze-Afène S, Nguizi-Ogoula S, Mabicka B, Matsiegui P.B, Blumentrah C. Mycoses sous cutanées : retard au diagnostic et difficultés thérapeutiques à propos de trois cas diagnostiqués au laboratoire de mycologie de la faculté de médecine de Libreville. *J. Mycol. Med.*2015 ; 25 (3) :241-2.

## **13 SPOROTRICHOSE**

---

*Rédigé par Pr Bamba Sanata (Burkina Faso),*

*Relu par Pr Adoubryn Koffi Daho (Côte d'Ivoire) et Pr Ndiaye Mouhamadou (Sénégal)*

## Introduction

### Définition

#### - Définition

La sporotrichose **encore appelée** « syndrome du jardinier » ou « **maladie des éleveurs de roses** » ou « **Christmas tree disease** » est une mycose chronique ou subaiguë, cosmopolite qui sévit sur un mode endémo-épidémique ou sporadique. Cette mycose est due à *Sporothrix schenckii*, actuellement connu sous le nom de complexe d'espèces *S. schenckii* constituant un groupe de champignons caractérisés par des différences majeures pour les modes de transmission, les préférences de l'hôte, la virulence des espèces et leurs susceptibilités aux antifongiques [1- 4]. Les espèces du complexe *Sporothrix schenckii* émergent sous forme d'épidémies en Afrique du Sud, en Amérique latine et en Chine [5- 7].

Principalement transmise **par effraction cutanée**, la sporotrichose se traduit par des lésions dermo-épidermiques **polymorphes subaiguës ou chroniques et, en cas d'immunodépression (Sida), par une atteinte disséminée [8-10].**

#### - Intérêt

L'intérêt actuel de l'étude de la sporotrichose est quadruple :

- **En santé publique**, la sporotrichose est une pathologie méconnue en Afrique Subsaharienne. Aucune donnée n'existe pour la région ouest – africaine en particulier au Burkina Faso. Cependant, des cas de sporotrichose ont été notés en Afrique du Sud, au Zimbabwe et ailleurs en Asie, au Brésil, en Amérique centrale et au Mexique [5, 6 ; 8, 11 ; 12].

La sporotrichose est une atteinte relativement rare. Cependant, au début des années 1940, **une épidémie a touché 3 000 mineurs d'or en Afrique du Sud. Une deuxième épidémie** de sporotrichose lympho-cutanée dans une mine d'or sud-africaine en 2011 touchait 87 miniers, présentant des lésions cutanées. La confirmation au laboratoire était effective chez 10 patients, et sept avaient des lésions cliniques compatibles [5;6]. A Madagascar, onze cas ont été rapportés de 2001 à 2003, où la maladie avait été décrite de 1909 à 1923 puis oubliée [7].

Ailleurs en Amérique du Sud, une forte incidence de sporotrichose chez les enfants est rapportée au centre sud du Pérou avec une prédominance de la forme lymphocutanée sur la face [11].

- **Au plan clinique**, la sporotrichose, causée par les espèces du complexe de *Sporothrix schenckii*, est la mycose sous-cutanée la plus répandue dans de nombreuses régions d'Amérique latine [12]. La forme pulmonaire est rare et répond mal au traitement. Un cas de sporotrichose pulmonaire invasive chez un garçon de onze ans infecté par le VIH

## Sporotrichose

a été rapporté à Kinshasa en République démocratique du Congo et traité avec succès par du fluconazole oral [13].

- **Au plan diagnostic:** les méthodes actuelles fondées sur la morphologie et la physiologie sont insuffisantes en raison de phénotypes étroitement liés des espèces du complexe *S. schenkii*. En outre, des composants se chevauchent entre les espèces pathogènes et non pathogènes. Il existe un besoin critique de nouveaux outils de diagnostic spécifique, sensibles et rentables, d'où l'intérêt des techniques moléculaires pour une meilleure identification des espèces du complexe *S. schenkii* qui ont une susceptibilité différente aux antifongiques. Plusieurs marqueurs novateurs, basés sur des séquences de gènes de calmoduline (CAL), pour le diagnostic à grande échelle et l'épidémiologie du genre *Sporothrix* ont été récemment mis au point. Des marqueurs spécifiques ont ainsi permis l'identification des espèces du complexe *S. schenkii* [4].

-**Au plan thérapeutique :** plusieurs options sont disponibles. Cependant, l'efficacité des antifongiques disponibles est étroitement liée à l'espèce du complexe *S. schenkii* identifiée. Des alternatives thérapeutiques utilisant une formulation non lipidique d'amphotéricine B dans le traitement de la sporotrichose systémique due à *Sporothrix brasiliensis* ont été testées avec succès au Brésil [14]. La cryothérapie a été utilisée avec succès, et la thermothérapie par rayonnement infrarouge semble aussi efficace dans les lésions limitées [15]. La guérison spontanée peut également s'observer lors de formes très localisées.

### Historique

**En 1898**, Schenck de « Johns Hopkins Hospital » à Baltimore décrit le premier cas de *sporotrichose*.

**En 1990**, le second cas a été observé toujours aux USA, par Hektoen et Perkins qui donnèrent le nom de *Sporothrix schenckii* à l'agent isolé par aspiration de lésions cutanées.

**En 1903**, une nouvelle espèce variété *Sporothrix lureii* aurait été isolée en Italie.

**Entre 1941 et 1944**, une épidémie à *S. schenckii* a touché 3000 mineurs d'or en Afrique du Sud sous la forme lymphocutanée.

**En 1984**, Fukushima signale que les systèmes de santé ont recensé plus de 2500 cas depuis 1945 au Japon.

C'est **en 1986** que l'on signale le premier cas de sporotrichose associée au SIDA.

**En 1988**, une épidémie du même champignon atteint 15 Etats des USA chez 84 forestiers et jardiniers.

# I. Epidémiologie

## A. Agent pathogène

### 1. Taxonomie / Classification

- **Régne:** *Fungi*
- **Phylum:** *Ascomycota*
- **Classe:** *Sordariomycetes*
- **Ordre:** *Ophiostomatales*
- **Famille:** *Ophiostomataceae*
- **Genre:** *Sporothrix*
- **Espèce:** *Sporothrix schenckii*.

Actuellement, il a été proposé, sur la base d'aspects physiologiques et moléculaires, que *S. schenckii* est un complexe d'espèces distinctes comprenant: *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix globosa*, *S. schenckii sensu stricto*, *Sporothrix luriei* et *Sporothrix albicans* (anciennement *Sporothrix pallida*) [1-4 ; 16].

### 2. Morphologie [9 ; 10 ; 17 ; 18]

Les espèces du complexe sont des **champignons dimorphiques se présentant sous deux phases:**

- **Une phase saprophytique (25-30°C) :** ces espèces se présentent sous forme filamenteuse dans le milieu extérieur et en culture avec des :
  - **hyphes septés;**
  - **conidiophores** avec des **conidies denticulées** fixées le long des hyphes ou regroupées en rosette mesurant 2 à 3µm de diamètre;
  - **colonies verruqueuses** noires, brunes, grises ou blanches, glabres ou laineuses.

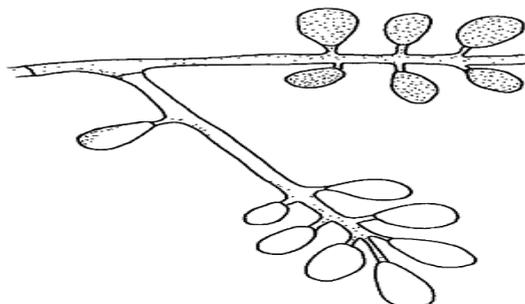


Figure 13. 1 : **Forme saprophytique du complexe de *Sporothrix schenckii***  
([9] / Atlas de mycologie médicale. Paris Masson)

- **Une phase parasitaire (37°C) *in vivo* (dans les tissus):** ces espèces se présentent sous forme de cellules levuriformes bourgeonnantes **ovales ou fusiformes, mesurant 2,5 à 3µm de diamètre sur 3,5 à 6,5µm de longueur** appelées « **corps en cigare** » ou « **cigar-bodies** ».



Figure 13. 2 : **Corps en « cigare » ou en « navet »** correspondant à la forme levure du complexe de *Sporothrix schenckii* ([9] / Atlas de mycologie médicale. Paris Masson)

### 3. Biologie [9]

Les espèces du complexe *S. schenckii* se reproduisent par deux voies: la **voie asexuée** (par bourgeonnement) et la **voie sexuée** (par production d'ascospores).

Ces espèces sont **inactivées par la chaleur humide** (121°C pendant 15mn). Elles sont sensibles à **l'éthanol à 70%**, à **l'hypochlorite de sodium (500-1000ppm)**, au **peroxyde d'hydrogène accéléré (6 000ppm)**, à un **mélange sulfate de zinc anhydre et au formaldéhyde**.

### 4. Pathogénie [8 ; 10 ; 19]

Après la contamination résultant généralement d'un traumatisme par du bois ou des végétaux infestés, plus rarement d'une griffure, vient une **période d'incubation** variable de quelques jours à 3 semaines pouvant atteindre 3 mois. Elle se traduit par un **nodule ulcéro bourgeonnant**, appelé **chancre sporotrichosique**, d'évolution ulcérée et/ou végétante, simulant une pyodermite ou un granulome pyogénique.

### B. Habitat /Ecologie [3 ; 9 ; 17]

Saprophytes ubiquitaires de l'environnement, les espèces du complexe *Sporothrix schenckii* sont capables de survivre dans le sol, les eaux de surface et la végétation en décomposition, le bois, du foin, les graines et divers épineux (**forme mycélienne**).

Elles sont retrouvées chez les animaux (chat, chameau, cheval) aussi chez les rongeurs, les poissons, les perroquets, les animaux sauvages et chez l'Homme (**sous forme levures ou corps en cigare**).

La sporotrichose est couramment observée chez l'Homme et l'animal. La sporotrichose féline est d'ailleurs la zoonose la plus fréquente dans le monde [20-24]. En outre, des cas humains par contact avec des chiens malades et par suite d'une morsure de rongeur ont été rapportés [21 ; 22].

## C. Mode de contamination

Les espèces du complexe sont des champignons ubiquitaires de l'environnement retrouvées dans les plantes en décomposition, le bois pourri, les eaux de surface, et, à l'occasion, les piscines. Chez l'Homme et l'animal, l'infection est presque toujours consécutive à une **effraction cutanée**. La contamination survient par **contact direct avec les lésions** ulcéreuses ou par **les griffures ou les morsures** de chat ou piqûre de rongeurs, parfois, de chien ou d'écureuil [19 ; 21 ; 22].

L'inoculation transcutanée du champignon peut résulter d'une piqûre par une écharde, une épine ou une ronce, un insecte ou un outil de jardinage ainsi que de la manipulation de copeaux de bois ou de balles de foin. Les personnes devant manipuler des chats ou chiens malades sont aussi à risque de contracter l'infection [21 ; 22].

La possibilité d'une contamination par voie aérienne du champignon doit être envisagée. Toutefois, la contamination inter humaine est rare.

## D. Facteurs favorisants [13 ; 19-23]

Parmi ces facteurs, on peut citer en autres :

- **L'ignorance du mode de contamination ;**

- **Le contact avec les animaux** (chats, chiens) : l'augmentation du taux d'incidence de la sporotrichose chez les enfants du centre-sud du Pérou, semblait acquise principalement par contact avec des chats ;

- **La culture de roses** : cette pratique professionnelle semble avoir un lien avec la **sporotrichose** encore appelée « **syndrome du jardinier** » ou « **maladie des éleveurs de roses** » ;

- **La profession** : les activités professionnelles associées à l'infection comprennent la charpenterie, le jardinage, l'agriculture, l'horticulture, la fleuristerie, l'apiculture, la chasse, la pêche, l'élevage d'animaux et la pratique vétérinaire du fait de contact de la terre et des végétaux où le champignon vit en saprophyte et des animaux (vétérinaire). Au cours d'une épidémie qui a touché Rio de Janeiro (Brésil) entre 1998 et 2001, un total de **178 cas étaient observés dont 5% de vétérinaires** ;

## Sporotrichose

-**L'âge** : la sporotrichose pulmonaire touche principalement les hommes de 30 à 60 ans avec des facteurs de comorbidités (tabac, alcool, VIH) ;

Les **conditions de température et d'humidité** influencent de manière importante la répartition géographique des zones endémiques et expliquent le développement d'épidémies comme celle des mines du Transvaal en Afrique.

### E. Répartition géographique [5-8 ; 10 ; 11 ; 19 ; 24]

La sporotrichose est principalement observée dans les régions tropicales et subtropicales humides (Brésil, Colombie, Costa Rica, delta du fleuve Mississippi, Venezuela, Guatemala, Mexique, Asie du Sud-Est [particulièrement en Indonésie], Afrique du Sud et Australie).

En Europe, on a observé une augmentation des cas en Italie, tandis que seuls des cas sporadiques ont été signalés dans les autres pays.

La prévalence de l'infection est supérieure en Asie, au Brésil, en Amérique centrale, au Mexique, en Afrique du Sud et au Zimbabwe.

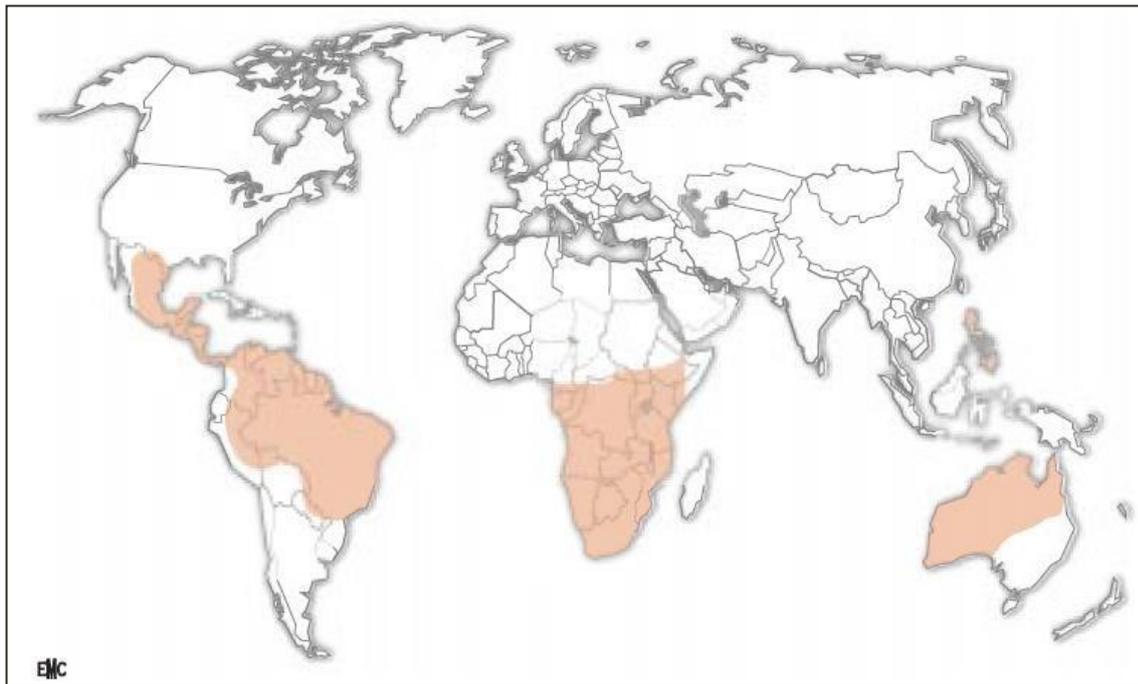


Figure 13. 3 : Répartition géographique de la sporotrichose [24]

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique/Éléments d'orientation [8-10 ; 17 ; 18]

#### a) Éléments épidémiologiques

- **L'origine géographique** : séjour en zone d'endémie, essentiellement en régions tropicales et subtropicales humides (Amérique latine, Asie du Sud-Est particulièrement en Indonésie, Afrique du Sud, Soudan, Madagascar et Australie).
- **La profession** : principalement les jardiniers, les charpentiers, les fleuristes, les vétérinaires, les éleveurs d'animaux.
- **L'âge** : les hommes de 30 à 60 avec des facteurs de comorbidités (tabac, alcool, VIH) pour la sporotrichose pulmonaire.

#### b) Signes et syndromes cliniques

La sporotrichose se traduit par des **lésions dermoépidermiques polymorphes subaiguës ou chroniques**, et, en cas d'immunodépression, **par une atteinte disséminée**.

**Les principales formes cliniques d'orientation sont :**

- **Forme lympo-cutanée** : elle est la plus fréquente de la maladie, observée dans plus de 75% des cas. Elle est caractérisée par l'apparition **d'une papule indurée** d'environ 2 à 4 cm de diamètre entre 7 et 30 jours après l'inoculation du champignon dans la peau. Une induration progressive mène à la formation d'un **nodule**, qui est suivie d'une **ulcération** encore appelée **gomme ou chancre sporotrichosique**.

- **Forme cutanée fixée ou localisée** : elle est observée chez certains patients. Aucune dissémination lymphatique ne se produit au cours de l'évolution de l'atteinte, les lésions observées demeurant localisées au site de l'inoculation initiale. Cette atteinte est nommée **sporotrichose cutanée localisée**. Des **lésions papulaires, des plaques et des lésions nodulaires, verruqueuses ou ulcérées** peuvent apparaître sur la face, le cou, le tronc ou les jambes. La chronicité est fréquente en raison de l'absence de résolution spontanée. Un érythème noueux est possible.

- **Autres formes cliniques** pouvant conduire aux circonstances du diagnostic biologique. Il s'agit de localisations assez rares telles que :

- **les formes ostéoarticulaires** : elles sont observées chez jusqu'à 80 % des patients, qui peuvent présenter une monoarthrite associée à de l'œdème, une effusion synoviale et une atteinte fonctionnelle. La main, le poignet, le coude, la cheville et le genou sont les sièges les plus fréquents. En l'absence de traitement, l'infection évolue vers l'ostéomyélite. Cette forme touche presque exclusivement les patients présentant des déficits profonds de l'immunité cellulaire ;
- **les formes muqueuses** : elles sont caractérisées par la formation de nodules dans le nez, la bouche, le pharynx, le larynx et la trachée. Elles peuvent être confondues avec la stomatite, la glossite, la laryngite ou les rhinites d'autres étiologies ;
- **la forme pulmonaire** (pneumopathie consécutive à l'inhalation ou à la dissémination hématogène du champignon), cette localisation est souvent cavitaire ; il s'agit d'un pseudo tuberculose associant la lymphadénopathie hilare et les épanchements pleuraux ;
- **les formes cérébro-méningées** : elles sont extrêmement rares et presque exclusivement associées à l'immunosuppression ;
- **les formes disséminées**: elles sont observées chez l'immunodéprimé ;
- **les localisations oculaire, conjonctivale, génitale et péniennne**: elles sont aussi observées à quelques rares occasions.

## **B. Modifications biologiques non spécifiques**

La sporotrichose évolue suivant un mode chronique ; elle ne s'accompagne généralement pas de signes systémiques.

Plus rarement, la maladie peut se disséminer dans l'organisme au niveau des viscères (atteinte multi viscérale en cas de sida par dissémination hématogène).

## **C. Diagnostic mycologique [9 ; 17 ; 18 ; 24 ; 25]**

### **1. Prélèvements**

Après aseptie antibactérienne soigneuse, le **pus des lésions**, les **squames ou les croûtes**, sont prélevés par grattage à l'aide d'un bistouri ou d'une curette.

En cas d'atteinte profonde, on réalise le recueil **des exsudats, des biopsies d'organes** (la biopsie de la synoviale est bien supérieure à la ponction articulaire), des **aspirations bronchiques** ou une **ponction de liquide céphalo-rachidien et, rarement, le sang**

peuvent également être mis en culture, dans les cas de localisations extra cutanées, selon la symptomatologie.

## 2. Techniques

### a) Examen mycologique direct

L'examen direct se réalise entre lame et lamelle en dilacérant finement le prélèvement. Les frottis sont **colorés au Gram après fixation**.

La forme **parasitaire est souvent difficile à observer**, car peu abondante. Il s'agit **d'éléments levuriformes appelés « corps en cigare »**.

**Toutefois, un examen direct négatif n'est pas suffisant. C'est la culture qui fera le diagnostic.**

### b) La culture

Elle est réalisée **sur le milieu de Sabouraud** (gélose type agar-glucose-peptone) **placé à 25-27°C** (obtention de filaments mycéliens ou hyphes) et, d'autre part, **sur la gélose au sang placée à 37°C en atmosphère humide (obtention de levures)**.

C'est cette transformation réversible dépendant à la fois de la température et de la composition du milieu qui est caractéristique du complexe *Sporothrix schenckii*, champignon thermodimorphique.

Le **tube est préférable à la boîte de Pétri**. Il doit être muni d'un bouchon à vis hermétique, qui permet un meilleur confinement de la culture en évitant sa déshydratation et les risques de contamination.

## 3. Résultats et interprétation : Identification de la culture

### a) Examen macroscopique

Les **colonies se développent rapidement en 3 à 7 jours à la température ambiante**, mais le délai d'obtention **des cultures est parfois retardé et impose de garder les tubes 4 semaines**.

**L'identification mycologique se fait à partir de la morphologie des colonies, malgré de grandes variations (sectorielles) d'aspect sur une même culture.**

**Sur Sabouraud à 25 - 27°C**, les colonies ont un **aspect crémeux et sont plates à surface ondulée**. La teinte va du blanc crème au brun chocolat en passant par toutes les nuances, et devient progressivement noire. Elles se recouvrent de replis en rayons avec le temps.

**Sur la gélose au sang à 37°C**, l'aspect est celui de petites colonies crémeuses, humides et blanchâtres.



Figure 13. 4 : **Aspect microscopique des colonies de la culture sur gélose au sang à 37°C** (Aspect blanchâtre devenant brunâtre)  
(Photo TP de Cours Pasteur, Paris 2009)

b) Examen microscopique

**L'aspect microscopique** (au grossissement 40) peut être précisé en effilochant la culture à l'aide de l'écouvillon en coton, ou en appuyant un morceau de scotch tenu avec la pince et placé dans une **goutte de bleu de lactophénol entre lame et lamelle**.

**Sur Sabouraud à 27°C** : on retrouve des **hyphes septés** caractérisés par leur finesse et leur aspect gracile et hyalin. Des **filaments branchés perpendiculairement** portent de petites conidies, ovoïdes ou allongées, claires (mesurant 1,5 à 2,5 sur 2,5 à 5,5µm). Puis apparaissent **des macroconidies** (mesurant de 2,5 à 4µm) en goutte ou triangulaires en toupie et de coloration brune, placées en manchon autour des filaments.

## Sporotrichose

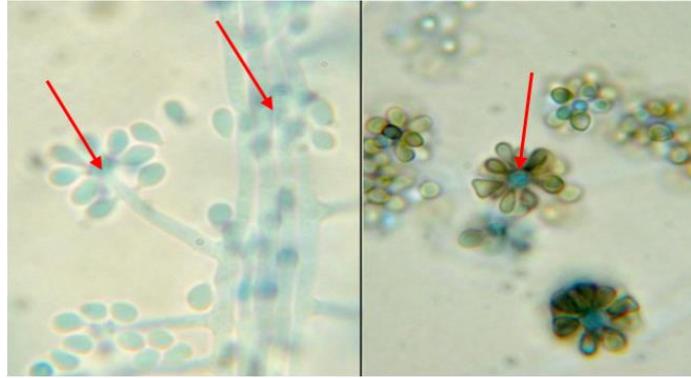


Figure 13. 5 : **Macroconidie en bouquets (mesurant de 2,5 à 4 $\mu$ m) ou en goutte ou en triangulaires en toupie et de coloration brune placées en manchon autour des filaments sur milieu de Sabouraud à 25-27°C**

(Photo TP de Cours Pasteur, Paris 2009)

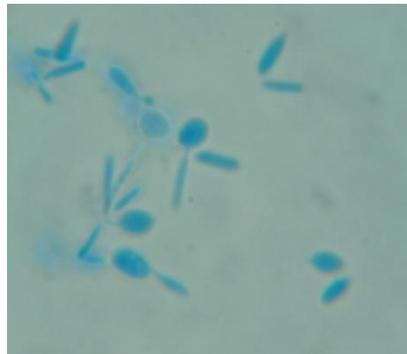


Figure 13. 6 : **Blastospores solitaires (Photo TP de Cours Pasteur, Paris 2009)**

**Sur gélose au sang à 37°C, on observe des levures ovales en cigare (mesurant 2,5 à 3 sur 3,5 à 6,5 $\mu$ m). Certaines possèdent des tubes germinatifs rappelant leur origine filamenteuse.**

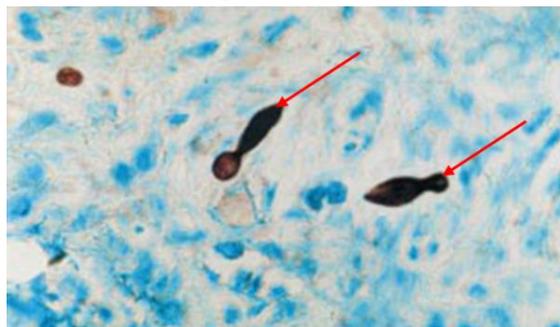


Figure 13. 7 : **Corps en « cigare » ou en « navet » correspondant à la forme levure du complexe *Sporothrix schenckii* (Gomori X100), sa forme est variable suivant l'axe de la coupe (Coll. H I A Sainte Anne / HIA Val-de-Grâce)**

## D. Diagnostic immunologique spécifique [26 ; 27]

Les techniques immunologiques sont peu contributives au diagnostic biologique de la sporotrichose. En effet, ni les techniques classiques immunologiques comme les tests d'agglutination, de précipitation, de fixation du complément ou l'immunodiffusion, ni l'immunofluorescence et les méthodes immunoenzymatiques, ni l'intradermoréaction (IDR) à la sporotrichine (d'extrait de phase levure dilué et purifié), n'aident réellement au diagnostic immunologique de la sporotrichose ; d'autant qu'en zone d'endémie l'IDR peut être positive chez des sujets n'ayant jamais montré le moindre signe clinique de sporotrichose. L'IDR est en effet positive chez moins de 90% des cas confirmés de même que chez les patients présentant des antécédents de sporotrichose. Elle est considérée peu utile dans le diagnostic clinique de l'infection.

Les techniques classiques immunologiques sont à réserver aux formes profondes et doivent être interprétées selon le contexte clinique et épidémiologique.

## E. Diagnostic moléculaire (PCR) [4 ; 16 ; 28]

Le génotypage et le diagnostic moléculaire de *Sporothrix schenckii* sont basés sur l'identification des biomarqueurs génétiques utilisant des techniques telles que **l'amplification aléatoire d'ADN polymorphe** (ou Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD)), **le polymorphisme des fragments amplifiés de restriction** (ARFLP ou Amplified Fragment Length Polymorphism), la **Polymérisation de Réaction en Chaîne combinée au Polymorphisme des fragments de restriction** (ou PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP)), ou par des **techniques d'empreintes protéiques comme la désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI TOF)**.

La méthode de référence pour la reconnaissance des espèces est basée sur les séquences d'ADN localisées sur les loci génomiques qui codent pour des protéines telles que la calmoduline, la bêta-tubuline et le facteur d'allongement de la traduction. En outre, les espaceurs internes transcrits du Ribosome sont aussi recommandés comme marqueurs de diagnostic de *Sporothrix*.

Parmi les techniques de diagnostic disponibles, les méthodes basées sur la **PCR** prédominent car elles ont classiquement une sensibilité et une spécificité plus élevées à distinguer les espèces de *Sporothrix* comparés aux tests de phénotypage. Cependant, ces techniques (PCR nichée) ne sont pas utilisées en routine.

Les amorces spécifiques sont disponibles pour l'identification des espèces du complexe *S. schenckii*, pour détecter l'ADN de *Sporothrix* des tissus frais et des échantillons biologiques des animaux expérimentalement infestés. La taxonomie moléculaire a, en effet, permis récemment de montrer que l'agent responsable de la sporotrichose, *Sporothrix schenckii*, est en fait un complexe d'espèces. Au moins six espèces ont été individualisées : *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix luriei*, *Sporothrix globosa*,

*S. schenckii sensu stricto*, *Sporothrix mexicana* et *Sporothrix pallida* grâce à la biologie moléculaire.

## F. Diagnostic histologique [17 ; 29]

L'analyse histologique est souvent le mode de découverte précoce de la sporotrichose, alors que le diagnostic n'a généralement pas été évoqué cliniquement. Les biopsies de **tissu cutané, les ganglions et des nodules sous-cutanés** sont colorées au *periodic acid Schiff* (PAS), ou à l'hémalun-éosine-safran (HES). L'observation de ces biopsies colorées montre une **réaction granulomateuse épithélioïde, gigantocellulaire** et suppurée au centre. Il existe parfois une **hyperplasie pseudo épithéliomateuse périphérique, avec des micro-abcès dermiques ou intraépidermiques**, correspondant à des phénomènes d'élimination des cellules fongiques.

Les levures, bien colorées par le PAS ou le Gomori-Grocott, sont à rechercher dans la zone suppurée : elles apparaissent sous forme ronde (en coupe transversale) ou en navette (en coupe longitudinale) de **3,5 à 6,5µm** de long, avec bourgeonnement polaire à base large de **2,5 à 3µm** d'épaisseur.

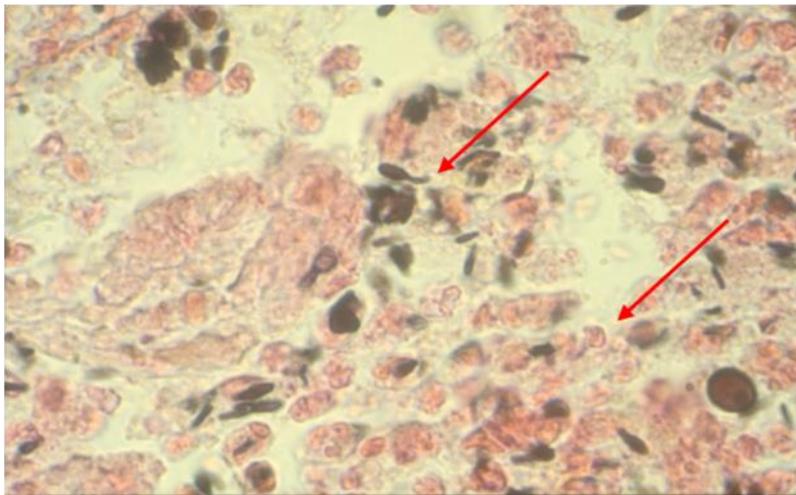


Figure 13. 8 : **Section d'une lésion cutanée fixe indiquant les formes levures du complexe *Sporothrix schenckii* après coloration au Gomori-Grocott**

*(Photo TP de Cours Pasteur, Paris 2009)*

Le signe indirect est représenté par le **corps astéroïde** (phénomène de Splendore-Hoeppli). Ce nodule extracellulaire, centré autour d'un élément fongique, de **10 à 30µm de diamètre, de forme stellaire** avec des rayons de matériel éosinophile, traduit la réaction de l'hôte dans les formes chroniques.

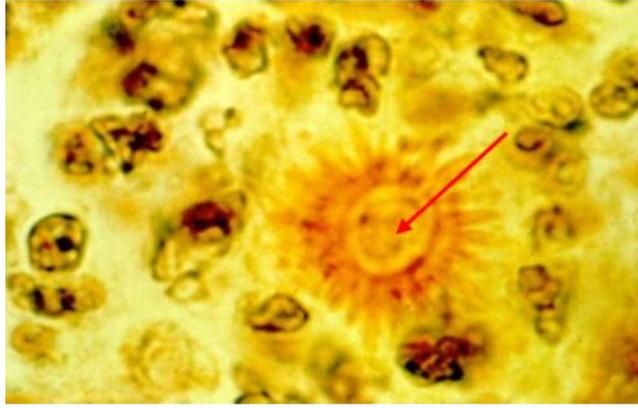


Figure 13. 9 : **Corps astéroïde** une forme ronde, étoilée ou massuée mesurant jusqu'à 10µm de diamètre, "corps astéroïdes" (*phénomène de Splendore-Hoepli*)  
(Photo de Cours Pasteur, Paris 2009)

### III. Principes thérapeutiques

#### A. But

Le but du traitement est de stériliser le foyer infectieux et d'éviter des complications (dissémination en cas d'immunodépression sévère).

#### B. Moyens

Il existe des moyens médicamenteux et autres thérapies.

#### 1- Moyens médicamenteux [12 ; 14 ; 15 ; 30-35]

Les antifongiques disponibles sont : l'itraconazole, le fluconazole, la solution saturée d'iodure de potassium (IK), la griseofulvine, le kétoconazole, d'autres triazolés (Voriconazole, saperconazole, posaconazole, ravuconazole), la terbinafine, l'amphotéricine B (Ampho B) et la 5-fluorocytosine.

#### 2- Autres thérapies [15]

- La cryothérapie,
- La thermothérapie par rayonnement infrarouge.

## C. Indications/posologie

### 1- Moyens médicamenteux

-**Formes cutané-lymphatiques et fixées** : les médicaments utilisés sont :

- **Itraconazole** (Sporanox®) : il est le traitement de choix de la **sporotrichose lymphocutanée**, à raison de 100 à 200mg/j durant 3 à 6 mois (5mg/kg/j chez l'enfant sans dépasser 200mg/j); les doses prescrites sont plus fortes (200 à 400mg/j) lors des **formes ostéoarticulaires** et des **disséminations viscérales** au cours du VIH avec une durée de traitement très longue, au minimum de 6 mois, allant jusqu'à un an et demi ;
- **Solution saturée IK** : elle est utilisée en alternative si l'itraconazole n'est pas disponible. Elle est administrée per os (dans du lait) pendant au moins 3 mois à la posologie de **5 à 50 gouttes x 3/j** (à utiliser sur 3-4 semaines) **chez l'adulte**, et chez l'enfant à la posologie de **1-10 gouttes x 3/j**. Le produit a cependant un goût amer, et présente une intolérance digestive, un iodisme et une allergie. Malgré ses effets secondaires non négligeables, tant sur le plan digestif que sur le métabolisme thyroïdien, l'iodure de potassium reste le traitement de choix dans la plupart des zones endémiques ;
- **Fluconazole** (Triflucan®) : ce médicament est utilisé à raison de 200 à 800mg/j. Son efficacité ne dépasse pas tout de même 75% de taux de guérison. Il est réservé en cas d'intolérance aux deux premiers traitements ;
- **Griséofulvine** : la molécule a été utilisée avec succès ;
- **Kétoconazole** (Nizoral®) : à la posologie de 200 à 600mg/j, ce médicament est moins utilisé en raison d'effets secondaires plus nombreux et d'une efficacité moindre ;
- **Terbinafine** (Lamisil®) : la molécule est administrée à la posologie de 500mg/j pendant 3-6 mois). Son action fongicide permet une action rapide.

-**Formes graves** : en fonction de l'atteinte, les médicaments utilisés sont :

- **Pulmonaire** : Amphotéricine B (AmphoB) est administrée par voie intraveineuse (IV) puis le relais est assuré per os par itraconazole à 800mg/j ± résection ;
- **Ostéo-arthrite**: itraconazole est indiquée à la posologie de 200mg x2 /j pendant 12 mois ;
- **Cerebroméningée**: AmphoB est administrée en première intention puis le relais est assuré par de l'itraconazole ou le fluconazole à 800mg/j ;
- **Atteinte systémique** : Ampho B par est réservée aux formes systémiques de même que la 5-fluorocytosine. Toutefois, certains isolats sont résistants à l'amphotéricine B.

## 2- Autres thérapies [15]

La cryothérapie a été utilisée avec succès, et la thérapie par rayonnement infrarouge semble aussi efficace dans les lésions limitées de la sporotrichose.

### D. Suivi biologique/ post-thérapeutique

Un prélèvement (le **pus des lésions**, les **squames ou les croûtes**, le recueil **des exsudats**, des **biopsies d'organes**, des **aspirations bronchiques** ou une **ponction de liquide céphalorachidien** selon la symptomatologie) est réalisé pour un examen mycologique et /ou histologique après traitement pour vérifier l'efficacité de la stratégie thérapeutique.

## IV. Prévention/Prophylaxie [18]

### A. But/objectifs

Le but de la prévention est de rompre la chaîne de transmission et d'éviter des réinfestations.

### B. Moyens/stratégies

#### **Prophylaxie primaire**

Il n'existe aucun vaccin pour prévenir la sporotrichose. On peut cependant réduire le risque de la maladie par le port de vêtements de protection tels que des gants, des bottes et des manches longues lors de la manipulation des fils, des rosiers, des balles de foin, des plants de pin, ou d'autres matériaux qui peuvent provoquer des coupures mineures ou des perforations dans la peau. Il est également conseillé d'éviter tout contact de la peau avec la mousse de sphaigne.

#### **Prophylaxie secondaire**

Les patients souffrant du SIDA ont impérativement besoin de traitement d'entretien à vie par l'itraconazole contre les formes méningées et disséminées. Le posaconazole peut être utile.

## Résumé-Conclusion

*Sporothrix schenckii*, un organisme **thermodimorphe** qui, depuis plus d'un siècle, a été reconnu comme le seul agent causal **de la sporotrichose**, une mycose le plus souvent cutanée ou rarement disséminée avec une distribution mondiale. Actuellement, il a été

proposé, sur la base d'aspects physiologiques et moléculaires, que *S. schenckii* est un **complexe d'espèces distinctes composé de *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix globosa*, *S. schenckii sensu strictu*, *Sporothrix luriei* et *Sporothrix albicans***. Ces champignons ubiquitaires sont transmis **par effraction cutanée** à la faveur d'une piqûre (épine, bois) ou morsure (chat, chien, rongeur).

**Le diagnostic mycologique** repose sur **l'examen direct** après coloration de Gram ou au MGG permettant d'observer la forme levure appelée « **corps en cigare** » (**cigar-bodies**), **la culture** sur milieu de **Sabouraud à 27°C** ou **sur gélose u sang à 37°C**. Outre l'examen mycologique, un **examen histologique** est nécessaire après coloration à HES, au PAS ou au Gomori Grocott montrant des **corps astéroïdes**. **Le diagnostic moléculaire** dispose d'un panel de marqueurs novateurs, pour l'identification à grande échelle.

Le **traitement** de premier choix est médicamenteux à base d'itraconazole ou de la terbinafine si l'itraconazole est contre-indiqué et ; le fluconazole est réservé aux patients ne tolérant pas les deux premiers traitements pour les formes cutanées. Les effets secondaires de l'iodure de potassium limitent son utilisation actuellement. En cas d'atteinte pulmonaire sévère ou forme disséminée, l'amphotéricine B liposomiale est administrée en première intention, itraconazole en relais, pendant un an au minimum.

Somme toute, l'aspect clinique fruste fait que la prévalence de cette pathologie est certainement sous-estimée en Afrique. La collaboration clinicien-biologiste est nécessaire pour la mise en évidence de ce champignon qui nécessite une mise en culture dans des milieux spéciaux.

## Bibliographie

1. López-Romero E, Reyes-Montes Mdel R, Pérez-Torres A, Ruiz-Baca E, Villagómez-Castro JC, Mora-Montes HM et al. ***Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem.** Future Microbiol. 2011; 6(1):85-102.
2. Martínez-Álvarez JA, Pérez-García LA, Mellado-Mojica E, López MG Martínez, Duncker I, López-Bezerra LM, Mora-Montes HM. ***Sporothrix schenckii* sensu stricto and *Sporothrix brasiliensis* Are Differentially Recognized by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells.** Front Microbiol. 2017; 10;8:843. doi: 10.3389/fmicb.2017.00843. eCollection 2017
3. Sanhotene KO, Brandolt TM, Klafke GB, Poester VR, Xavier MO. ***In vitro* susceptibility of *Sporothrix brasiliensis*: Comparison of yeast and mycelial phases.** Med Mycol. 2017; 4. doi: 10.1093/mmy/myw143.
4. Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. **Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin.** Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78(4):383-7
5. Dangerfield LF, Gear J. **Sporotrichosis among miners on the Witwatersrand goldmines.** S Afr Med J 1941:128–31
6. Govender NP, Maphanga TG, Zulu TG, Patel J, Walaza S, Jacobs C, Ebonwu JI, Ntuli S, Naicker SD, Thomas J. **An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa.** PLoS Negl Trop Dis. 2015 Sep 25;9(9):e0004096.
7. Rapelanoro-Rabenja, F, Ralandison, SD., Ramarozatovo LS, Randrianasolo, FMP, Ratrimoarivony C. **Sporotrichose à Madagascar : une pathologie meconnue** in Nouvelles Dermatologiques; 2007; 26, 4; 10, Congrès international des dermatologues de l'Océan Indien; une mosaïque de peaux sous les tropiques
8. Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. ***Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis.** Clin Microbiol Rev.2011; 24(4): 633
9. Grigoriu D. **Sporotrichose.** In Delacrétaz J, Grigoriu D, Duce G. éd. Atlas de mycologie médicale. Paris Masson ; 1976.p.122-124.
10. Buot G, Lavalley P, Mariat F. **Sporotrichose.** Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-604A-10. 1993 : 4p.
11. Ramírez Soto MC. **Sporotrichosis among children of a hyperendemic area in Peru: an 8-year retrospective study.** Int J Dermatol. 2017. doi: 10.1111/ijd.13643;
12. Brilhante RSN, de Aguiar FRM, da Silva MLQ, de Oliveira JS, de Camargo ZP, Rodrigues AM et al. **Antifungal susceptibility of *Sporothrix schenckii* complex biofilms.** Med Mycol. 2017. doi: 10.1093/mmy/myx043
13. Callens SF, Kitetele F, Lukun P, Lelo P, Van Rie A, Behets F, Colebunders R. **Pulmonary *Sporothrix schenckii* infection in a HIV positive child.** J Trop Pediatr. 2006 ; 52 (2):144-6
14. Ishida K, Castro RA, Torrado JJ, Serrano DR, Borba-Santos LP, Quintella LP, de Souza W, Rozental S, Lopes-Bezerra LM. **Efficacy of a poly-aggregated formulation of**

- amphotericin B in treating systemic sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*.** Front Microbiol. 2017 ; 10;8:843.
15. Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, Ishibashi A, ContiDiaz IA. **Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays.** Mycoses. 1992; 35 : 293-299
  16. Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. **Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex.** Rev Iberoam Micol. 2014; 31(1):2-6
  17. Segretain. **Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale.** Maloine, 1987
  18. Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. **Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis.** For the mycoses study group, infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2000; 30 : 684-687
  19. Campos P, Arenas R, Coronado H. **Epidemic cutaneous sporotrichosis.** Int J Dermatol 1994;33:38-41
  20. Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, Wakenell PS. **Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans.** J Am Acad Dermatol 1986; 15:37-45
  21. Fleury RN, Taborda PR, Gupta AK, Fujita MS, Rosa P, Weckwerth AC et al. **Zoonotic sporotrichosis. Transmission to humans by infected domestic cats cratching : report of four cases in Sao Paulo, Brazil.** Int J Dermatol 2001;40:318-322
  22. Frean JA, Isaacson M, Miller GB, Mistry BD, Heney C. **Sporotrichosis following a rodent bite. A case reports.** Mycopathologia.1991; 116:5-8
  23. **Grillot R. Les mycoses humaines.** Collection Option Bion 1996 ; 24-30
  24. Maslin J, Morand JJ, Civatte M. **La sporotrichose.** Med. Trop.2002; 62 : 9-11
  25. RodriguezG, SarmientoL. **The asteroid bodies of sporotrichosis.** Am J Dermatopathol 1998; 20:246-249
  26. Oliveira LC, Almeida-Paes R, Pizzini CV, Gutierrez-Galhardo MC, Freitas DFS, Zancope-Oliveira RM. **Diagnostic performance of mycologic and serologic methods in a cohort of patients with suspected sporotrichosis.** Rev Iberoam Micol. 2019;36(2):61-65. doi: 10.1016/j.riam.2018.09.002.
  27. Fernandes GF, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Schubach TM, Dias MA, Pereira SA, de Camargo ZP. **Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens.** Vet Microbiol. 2011;147(3-4):445-9. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.07.007.
  28. Marimon R, Cano J, Gene J, Sutton DA, Kawasaki M,Guarro J. ***Sporothrix brasiliensis*, *S.globosa*, and *S.mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest.** J Clin Microbiol. 2007 ; 45 (10):3198– 206
  29. Byrd DR, El-Azhary RA,Gibson LE, Roberts GD. **Sporotrichosis Masquerading as Pyoderma Gangrenosum: Case Report and Review of 19 Cases of Sporotrichosis** J Eur Acad Dermatol Venereol . 2001;15(6):581-4. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00363.x.
  30. Ottonelli Stopiglia CD, Magagnin CM,Castrillon MR, Mendes SD,Heidrich D,Valente P, et al. **Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil.** Med Mycol.2014;52(1):56–64

31. Cullen SI, Mauceri AA, Warner N. **Successful treatment of disseminated cutaneous sporotrichosis with ketoconazole.** J Am Acad Dermatol 1992; 27: 463-464
32. Baker JM, Goodpasture HC, Kuhns HR, Rinaldi MG. **Fungemia caused by an amphotericin B resistant isolate of *Sporothrix schenckii*: successful treatment with itraconazole.** Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 1279-1281
33. Hull PR, Vismer HF. **Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine.** Br J Dermatol 1992; 126: 51-55
34. Astro LG, Belda W, Cuce JC, Sampaio SA, Stevens DA. **Successful treatment of sporotrichosis with oral fluconazole: a report of three cases.** Br J Dermatol, 1993; 128: 352-356
35. Bolao F, Podzamczar D, Ventin N, Gudiol F. Efficacy of acute phase and maintenance therapy with itraconazole in an AIDS patient with sporotrichosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1994; 13: 609-612.

## **14 COCCIDIOIDOMYCOSE**

---

*Rédigé par Pr Dieng Yemou (Sénégal), Relu par Pr Ndiaye Daouda (Sénégal) et  
Pr Ndiaye Mouhamadou (Sénégal)*

## Introduction

La coccidioïdomycose, appelée aussi maladie de Posadas et Wernicke, fièvre de la vallée de Joaquin, rhumatisme du désert, granulome coccidioïdien, est une mycose profonde causée par un champignon dimorphique, *Coccidioïdes immitis* actuellement reconnu comme deux espèces distinctes, *C. immitis* et *C. posadasii*.

C'est une infection respiratoire généralement bénigne qui peut devenir fatale dans de rares cas après une évolution aiguë ou chronique. Elle est une infection opportuniste du Sida.

Elle sévit dans les régions désertiques de l'Ouest des Etats-Unis d'Amérique, de l'Amérique Centrale et du Sud.

Elle représente un réel problème de santé publique dans ces pays d'endémie où 150 000 à 300 000 nouveaux cas de primo-infection sont dénombrés par an aux Etats-Unis.

Elle ne doit pas être ignorée des cliniciens du fait des cas importés à la suite d'un séjour en zone d'endémie.

## I. Epidémiologie

### A. Agents pathogènes

#### 1. Taxonomie

- Phylum : *Ascomycotina*
- Classe : *Euascmycetes*
- Ordre : *Onygenales*
- Famille : *Onygenaceae*
- Genre : *Coccidioïdes*
- Espèces : *C. immitis*, *C. posadasii*

#### 2. Morphologie

C'est un champignon dimorphique qui se présente sous forme :

- Sphérule ou sporange, forme parasitaire, dans les tissus et en culture à 37°C, sous atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>, elle mesure 10 à 80µm de diamètre avec une forme sphérique. Elle possède une double paroi réfringente d'environ 2µm d'épaisseur et contient des endospores mesurant 2 à 5µm de diamètre (Figure 14. 1).

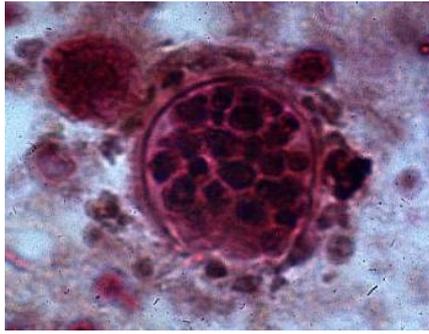


Figure 14. 1 : **Forme levure de *Coccidioides sp***  
(<https://botit.botany.wisc.edu/>)

- Filamenteuse, forme saprophytique, dans l'environnement et en culture sur milieu de Sabouraud glucosé à 25°C. Ce sont des filaments septés se transformant en arthrospores qui prennent la forme de petits barils de 2,5 à 4µm d'épaisseur sur 3 à 6µm de longueur et sont séparées les unes des autres par des segments vidés de leur substance appelés disjoncteurs ou cellules disjonctrices (Figure 14. 2).



Figure 14. 2 : **Forme filamenteuse de *Coccidioides sp***  
(<https://path.upmc.edu/>)

### 3. Biologie

*Coccidioides sp* vit en saprophyte sur et dans les sols. Il sporule dès que la sécheresse se manifeste et peut être dispersé par le vent. Sa résistance dans le milieu extérieur est relativement importante ; ainsi il survit à 38°C et à 3°C. Il a aussi une grande résistance à divers sels à de fortes concentrations (sulfate de calcium, borate de sodium).

## 4. Pathogénie

L'arthrospore inhalée se transforme en sphérule dans le poumon. Celle-ci à maturité libère les endospores qui assurent la dissémination du processus infectieux par formation de nouvelles sphérules dans les tissus environnants. Ce processus est dû à l'action d'une chitinase contenue dans la paroi de ces éléments.

## B. Habitat

- La forme saprophytique est retrouvée sur et dans les sols des zones désertiques ainsi que dans les milieux de culture notamment Sabouraud glucosé.
- La forme parasitaire est retrouvée chez l'homme, les animaux domestiques (chiens, bovins, porcs), les rongeurs, les renards, les coyotes, les hiboux et les milieux de culture enrichis notamment la gélose au sang.

## C. Mode de contamination

La contamination se fait essentiellement par voie aérienne en inhalant des poussières et aérosols naturels porteurs d'arthrospores.

Accidentellement, la contamination est possible par voie cutanéomuqueuse soit par des sphérules mûres lors des manipulations de cadavres, soit par des arthrospores en cas d'inoculation par des végétaux épineux souillés.

## D. Facteurs favorisants

### 1. D'ordre général

- Climat : sec et chaud avec végétation xérophile, vent
- Faune : rongeurs, coyotes, renards
- Exposition environnementale aux poussières et au sol : tremblements de terre, travaux de terrassement, démolitions.

### 2. D'ordre individuel

- Race : les sujets noirs et latino-américains seraient plus exposés
- Sexe : l'homme adulte a un risque de dissémination de l'infection plus grand que la femme adulte.
- Troubles nutritionnels : diabète
- Immunodéficience

- Grossesse.
- Transplantation d'organe

## E. Répartition géographique

*C. immitis* est retrouvé au sud-ouest des USA en Californie alors que *C. posadasii* est retrouvé aussi au Nord du Mexique et en Amérique du Sud.

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances

Éléments épidémiologiques et cliniques : Un agriculteur afro-américain de 35 ans résidant dans l'Arizona ou un adulte qui y a séjourné et qui présenterait :

- Soit un syndrome pseudo grippal avec érythème multiforme ;
- Soit une atteinte pulmonaire chronique caractérisée par des nodules isolés à la radio pulmonaire ;
- Soit une méningite avec atteinte de la peau à type de lésions granulomateuses d'aspect verruqueux.

### B. Modifications biologiques non spécifiques

L'hémogramme montre une hyperéosinophilie sanguine.

### C. Diagnostic mycologique

#### 1. Prélèvements

- Crachats, LBA, lavages gastriques, exsudats des lésions cutanées, pus d'ostéite, moelle, LCR, liquide pleural, sang, urines, biopsies pulmonaires et ganglionnaires

#### 2. Techniques

- Examen direct des spécimens dans la potasse à 10%.
- Frottis et appositions sont colorés au MGG.
- Culture réalisée sur milieu de Sabouraud glucosé additionné d'antibiotique avec ou sans cycloheximide à 25°C ou sur gélose au sang à 37°C sous CO<sub>2</sub>, elle est

déconseillée car particulièrement dangereuse à manipuler. Elle doit être faite sous hotte de sécurité.

### 3. Résultats

- L'examen direct permet de voir la sphérule, forme parasitaire du champignon
- La culture à 25°C en milieu de Sabouraud glucosé permet d'obtenir en 3 à 5 jours, une colonie duveteuse, blanc-grisâtre, devenant brune. L'examen microscopique permet de voir la forme saprophytique du champignon. L'identification de cette phase filamenteuse peut se faire soit par la technique des exo-antigènes, soit la conversion de la phase filamenteuse en sphérule.
- La culture à 37°C en milieu gélosé au sang permet d'obtenir la forme parasitaire à partir de la forme saprophytique. Les sphérules peuvent être obtenues « *in vitro* » à 40 °C sur BHI.

## D. Diagnostic immunologique spécifique

### 1. Détection d'antigène

- Mise en évidence des exo-antigènes dans les cultures par immunodiffusion.
- Recherche de l'antigène urinaire par ELISA avec possibilité de réactions croisées surtout avec l'histoplasmose.

### 2. Détection d'anticorps par

- Immunodiffusion en gélose
- Réaction de fixation du Complément
- ELISA

Il existe des faux négatifs en cas d'infection aiguë ou de déficit immunitaire.

### 3. IDR à la coccidioïdine ou à la sphéruline

Elle est positive 10 à 21 jours suivant l'infection aiguë chez l'immunocompétent mais est habituellement négative en cas de maladie évolutive. Ce test est plutôt utilisé pour les études épidémiologiques que dans un but diagnostique.

## **E. Diagnostic moléculaire**

Il permet le diagnostic de l'espèce. Il s'agit d'une amplification génomique utilisant des amorces spécifiques de chacune des 2 espèces. Il utilise une sonde à ADN spécifique sur une culture de moins d'1 cm de diamètre avant sporulation.

## **F. Diagnostic histologique**

Le champignon est visible dans les coupes de tissus colorés à l'hématoxyline éosine. Il se présente :

- Soit sous forme d'arthrospore ou endospore dans une réaction de nécrose à polynucléaires qui survient lors de l'envahissement du poumon par les arthrospores infestantes et lors de la rupture des sphérules qui s'accompagne de libération d'endospores ;
- Soit sous forme de sphérule dans une réaction granulomateuse avec cellules géantes de Langhans, lors du développement et la maturation des sphérules dans les tissus. Les sphérules jeunes ont un centre clair avec un cytoplasme périphérique.

Le champignon est bien coloré par le PAS et le Gomori-Grocott.

## **III. Principes thérapeutiques**

### **A. But**

Guérir la personne malade et éliminer l'agent pathogène de l'organisme.

### **B. Moyens**

- Dérivés Azolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole.
- Amphotéricine B.

### **C. Indications/Posologie**

- Dans la majorité des cas (60%), l'infection est asymptomatique et dans sa localisation primaire pulmonaire aiguë la guérison peut se faire sans traitement.
- Les formes légères ou modérées sont traitées par fluconazole ou itraconazole.
- En cas de maladie sévère : amphotéricine B.
- En cas d'atteinte extra-pulmonaire non méningée de gravité faible ou modérée : fluconazole 400mg /j PO ou itraconazole 200mg x2/j PO. Le voriconazole 200mg x 2 / j PO ou IV ou le posaconazole 400mg x 2/j PO sont des alternatives.

- En cas de maladie grave : amphotéricine B 0,5 à 1,0mg/kg/j IV en 2 à 6 h, pendant 4 à 12 semaines jusqu'à une dose totale de 1 à 3g, selon la sévérité de l'infection. Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B sont préférées à l'amphotéricine B standard.
- Lors d'une coccidioïdomycose liée au SIDA : fluconazole 200mg /j PO ou l'itraconazole 200 mgx2 PO jusqu'à ce que le taux de cellules CD4 soit >250/ $\mu$ L
- En cas de coccidioïdomycose méningée : fluconazole : 800 à 1200mg /j.
- Le traitement de la coccidioïdomycose méningée doit être administré.
- Pour le traitement de l'ostéomyélite, l'exérèse chirurgicale de l'os atteint peut s'avérer nécessaire.

## **D. Suivi biologique**

Il est assuré par la sérologie. Sous traitement, l'absence de décroissance du titre des anticorps est de mauvais pronostic.

## **IV. Prophylaxie**

### **A. But**

Empêcher la survenue de la maladie.

### **B. Moyens**

- Prophylaxie primaire : en zone d'endémie, éviter l'exposition aux poussières et au sol.
- Prophylaxie secondaire : en zone d'endémie, un sujet VIH positif ayant une coccidioïdomycose doit être maintenu sous fluconazole jusqu'à la reconstitution immunitaire avec un taux de CD4 > 250 /mm<sup>3</sup> pendant 6 mois.

## **Conclusion**

La coccidioïdomycose est une affection qui doit être évoquée chez un individu présentant une infection pulmonaire sévère et vivant ou ayant séjourné en zone d'endémie.

Le diagnostic biologique est assuré par la mycologie et la sérologie.

Le traitement à base d'amphotéricine B et de dérivés azolés devant être maintenu à vie dans sa localisation méningée, explique l'importance de la prophylaxie primaire chez les sujets à risque vivant dans les zones d'endémie. Celle-ci consiste à éviter l'exposition aux poussières et sol qui véhiculent les formes infectantes du champignon.

**Bibliographie**

Bialek R, Kern J, Herrmann T, Tijerina R, Ceceñas L, Reischl U, González GM: PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen 2/proline-rich antigen. *J Clin Microbiol* 2004, 42:778-83.

Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ, et al. Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2007; 45(1): 173–8.

Brown J, Benedict K, Park BJ, et al. *Coccidioidomycosis*: epidemiology. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 185–97.

Desai NR, McGoey R, Troxclair D, Simeone F, Palomino J. *Coccidioidomycosis* in nonendemic area: case series and review of literature. *J La State Med Soc.* 2010; 162(2):97–103.

Durkin M, Connolly P, Kuberski T, Myers R, Kubak BM, Bruckner D, Pegues D, Wheat LJ: Diagnosis of *coccidioidomycosis* with use of the *Coccidioides* antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2008, 47:e69-73.

Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW: Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002, 94:73-84.

Gago S, Buitrago MJ, Clemons KV, et al. Development and validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of *coccidioidomycosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(2):214–21.

Gaidici A, Saubolle MA. Transmission of *coccidioidomycosis* to a human via a cat bite. *J Clin Microbiol.* 2009;47(2):505–506.

Lan F, Tong YZ, Huang H, Xiong WN, Xu YJ, Xiong SD. Primary pulmonary *coccidioidomycosis* in China. *Respirology.* 2010;15(4): 722–725.

Masannat FY, Ampel NM. *Coccidioidomycosis* in patients with HIV-1 infection in the era of potent antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):1–7.

Mitchell M, Dizon D, Libke R, et al. Development of a real-time PCR Assay for identification of *Coccidioides immitis* by use of the BD Max system. *J Clin Microbiol* 2015;53(3):926–9.

MOULINIER C. Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie. Cachan : Ed. Médicales Internationales, 2003, -XVIII-796p.

## *Coccidioidomycose*

Pappagianis D: Serologic studies in coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001, 16:242-50.

Sarosi GA, Lawrence JP, Smith DK, Thomas A, Hobohm DW, Kelley PC: Rapid diagnostic evaluation of bronchial washings in patients with suspected coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001, 16:238-41.

Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D: Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007, 45:26-30.

Stevens DA, Clemons KV. Azole therapy of clinical and experimental coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1111:442–54.

Sutton DA: Diagnosis of coccidioidomycosis by culture: safety considerations, traditional methods, and susceptibility testing. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1111:315-25.

Thompson GR 3rd, Lunetta JM, Johnson SM, et al. Early treatment with fluconazole may abrogate the development of IgG antibodies in coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):e20–4.

## **15 PARACOCCIDIOIDOMYCOSE**

---

*Rédigé par Pr Dieng Yemou (Sénégal), Relu par Pr Ndiaye Daouda (Sénégal) et  
Pr Ndiaye Mouhamadou (Sénégal)*

## Introduction

La paracoccidioïdomycose, appelée aussi maladie de Lutz-Splendore-Almeida, ou la blastomycose sud-américaine, est une mycose profonde caractérisée par des lésions granulomateuses cutané-muqueuses, viscérales et ganglionnaires. Elle est causée par un champignon dimorphique, *Paracoccidioïdes brasiliensis* récemment reconnu comme deux espèces, *P. brasiliensis* et *P. lutzii*. Elle est une infection opportuniste au cours du Sida.

Elle est la mycose la plus répandue d'Amérique latine et peut représenter une pathologie d'importation avec les voyages intercontinentaux des personnes.

## I. Epidémiologie

### A. Agent pathogène

#### 1. Taxonomie

- Phylum : *Ascomycotina*
- Classe : *Eurotiomycetes*
- Ordre : *Onygenales*
- Famille : *Ajellomycetaceae*
- Genre : *Paracoccidioïdes*
- Espèce : complexe *P. brasiliensis*, *P. lutzii*

#### 2. Morphologie

C'est un champignon dimorphique qui se présente sous forme :

- Levure dans les tissus infectés et dans les cultures en milieux enrichis à 37°C. C'est une levure arrondie, à paroi mince, dont le diamètre varie de 5 à 15µm et qui présente des bourgeons (blastospores) multiples en plusieurs points de sa surface. Ces bourgeons sont rattachés à la cellule-mère par d'étroits ponts cytoplasmiques, conférant à la levure un aspect semblable à une « roue de gouvernail » (Figure 15. 1) ;

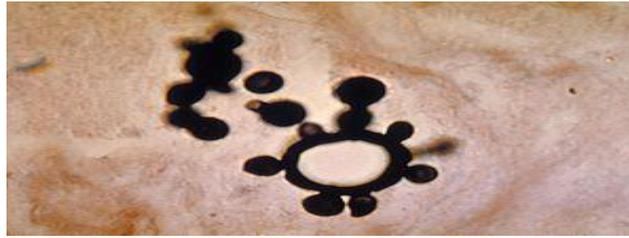


Figure 15. 1 : Levure de *Paracoccidioïdes sp*  
(<https://upload.wikimedia.org/>)

- Filamenteuse retrouvée dans le sol mais aussi dans les cultures en milieu de Sabouraud glucosé à 25°C. Ce sont des filaments septés de 2 à 4µm avec des spores piriformes, terminales, mesurant 2 à 5µm et des arthrospores. Parfois, il existe de très grosses chlamydoconspores intercalaires de 20µm de diamètre (Figure 15. 2).



Figure 15. 2 : Forme filamenteuse de *Paracoccidioïdes sp*  
(<https://s3.amazonaws.com/>)

### 3. Pathogénie

La spore inhalée se transforme en levure à l'intérieur des macrophages alvéolaires. Cette transformation est à l'origine d'une réaction inflammatoire non spécifique. La dissémination peut se faire par voie sanguine ou lymphatique causant des lésions granulomateuses dans de nombreux tissus.

### B. Habitat

Ce champignon vit à l'état filamenteux dans le sol où il produit des spores. C'est sous cette forme saprophytique qu'il est aussi retrouvé dans les milieux de culture à 25°C. Par contre, dans les tissus infectés et dans les milieux de culture à 37°C, il se présente sous la forme levure.

En dehors de l'homme, certains animaux (chien, tatou) peuvent être infectés.

## **C. Mode de contamination**

La contamination se fait essentiellement par voie aérienne par inhalation de spores et rarement à travers la peau ou les muqueuses à la suite d'un traumatisme.

Il y a des possibilités d'atteintes buccales secondaires au nettoyage des dents avec des végétaux infestés.

## **D. Facteurs favorisants**

### **1. D'ordre général**

Climat : nature du sol (acidité), température (12 à 30°C), altitude (150 à 2000 m), pluviométrie (1000 à 4000 mm /an).

### **2. D'ordre individuel**

- Profession : agriculteurs
- Sexe : masculin
- Immunodéficience

## **E. Répartition géographique**

La paracoccidioïdomycose est une affection qui sévit à l'état endémique en Amérique Centrale et du Sud (Mexique à l'Argentine).

## **II. Diagnostic biologique**

### **A. Circonstances**

#### **1. Eléments épidémiologiques et cliniques**

- Soit un agriculteur brésilien âgé de 20 ans ou un sujet de 20 ans ayant séjourné dans ce pays et qui présenterait :
  - un amaigrissement, une fièvre ;
  - des adénopathies, une hépatosplénomégalie et des abcès sous cutanés.

- Soit un agriculteur brésilien âgé de 40 ans ou un sujet de 40 ans ayant séjourné dans ce pays et qui présenterait :
  - une asthénie, un amaigrissement, une fébricule, une toux sèche parfois hémoptoïque, une dyspnée ;
  - des lésions de la muqueuse orale à type d'érosion des gencives, ulcération végétante avec présence de fines granulations hémorragiques au niveau des lèvres, de la langue, du palais, du pharynx et du larynx ;
  - Des adénopathies cervicales.

## **B. Modifications biologiques non spécifiques**

L'hémogramme peut montrer une anémie et une hyperéosinophilie.

## **C. Diagnostic mycologique**

### **1. Prélèvements**

- Crachats et sécrétions provenant de l'arbre respiratoire.
- Pus, matériel aspiré ou issu de biopsies de lésions cutanées ou muqueuses.

### **2. Techniques**

- Examen direct des spécimens dans la potasse à 10%.
- Frottis et appositions sont colorés au MGG ou Gomori Grocott.
- Culture réalisée sur milieu de Sabouraud glucosé additionné d'antibiotiques à 25°C ou sur gélose au sang à 37°C.
- Inoculation à l'animal de laboratoire. C'est l'examen de choix par voie intrapéritonéal ou intra testiculaire chez le cobaye, la souris.

### **3. Résultats**

- L'examen direct permet de voir la levure avec les bourgeonnements multiples, forme parasitaire du champignon.
- La culture à 25°C en milieu de Sabouraud glucosé permet d'obtenir en 15 à 25 jours, une colonie qui peut être glabre, cireuse ou, au contraire, blanche et floconneuse. L'examen microscopique permet de voir la forme saprophytique du champignon. L'identification de *Paracoccidioïdes sp* nécessite la conversion de la phase filamenteuse en phase levure.
- La culture à 37°C en milieu gélosé au sang permet d'obtenir la forme parasitaire.

- L'inoculation à l'animal de laboratoire permet d'amplifier et de révéler la forme parasitaire caractéristique.

## **D. Diagnostic immunologique spécifique**

### **1. Détection d'antigène**

- Mise en évidence des exo-antigènes dans les cultures par immunodiffusion.
- Mise en évidence de la glycoprotéine gp 43 par anticorps monoclonal.

### **2. Détection d'anticorps par**

- Immunodiffusion en gélose
- Immunoélectrophorèse indirecte
- ELISA
- Western Blot

### **3. IDR à la paracoccidioïdine**

Elle est lue 24 à 48 h, mais est habituellement négative chez les sujets gravement atteints qui sont anergiques. Par ailleurs, il peut y avoir des réactions croisées avec la coccidioidomycose, l'histoplasmosse et la blastomycose. Ce test est plutôt utilisé pour les études épidémiologiques que dans un but diagnostique.

## **E. Diagnostic moléculaire**

La PCR est utilisée pour faire le diagnostic d'espèce avec des amorces spécifiques. Cependant, elle a des limites dans le sérum ou le plasma.

## **F. Diagnostic histologique**

L'histologie met en évidence une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, associée à une inflammation génératrice de granulomes et à une infiltration plasmocytaire et lymphocytaire, avec parfois une suppuration. Dans ces lésions, et, essentiellement, au sein des granulomes, le champignon apparaît sous sa forme de levure. Celle-ci peut être colorée par l'hématoxyline – éosine, le PAS ou les techniques d'imprégnation argentique Gomori-Grocott.

Diagnostic différentiel histologique, dans les zones d'endémie qui se chevauchent avec

- Sphérule de *C. immitis*
- Levure de *Blastomyces dermatidis*
- Base d'implantation unique et large possibilité d'utilisation d'Ac fluorescents *in situ*

### **III. Principes thérapeutiques**

#### **A. But**

Guérir la personne malade et éliminer le champignon de l'organisme.

#### **E. Moyens**

- Les sulfamides : Sulfaméthoxazole-Triméthoprim (Cotrimoxazole)
- Amphotéricine B
- Dérivés azolés : Kétoconazole, fluconazole, itraconazole

#### **C. Indications / Posologie**

- Sulfaméthoxazole-Triméthoprim : 1600mg/j X 1 à 2 ans
- Amphotéricine B dans les cas graves : 0,2 à 1 mg/kg/j
- Kétoconazole : 200 à 400mg /j X 1 à 2 mois puis 200mg/j X 12 mois
- Itraconazole : 100mg/j X 8 mois ; dans les cas graves : 200mg/j X 2mois puis 100mg/j X 6 à 8 mois
- Fluconazole : 400mg/j X 6 mois

#### **D. Suivi biologique / post thérapeutique**

Une diminution du titre des anticorps témoigne d'une bonne réponse au traitement. Par contre, une augmentation peut refléter une rechute.

Intérêt IDR chez les malades au stade terminal :

- Négativation du test ;
- Traduction : gravité du pronostic ;
- Alors que les Ac précipitant détectés en ID sont encore présents.

A l'inverse, chez les malades traités efficacement :

- L'IDR peut se positiver ;
- Ce qui est la traduction d'un bon pronostic.

## **IV. Prophylaxie**

### **A. But**

Empêcher la survenue de la maladie.

### **B. Moyens**

Prophylaxie primaire : en zone d'endémie, chez les sujets à risque de développer des formes sévères de la maladie en cas d'immunodéficiência, l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime peut être prescrite en prophylaxie des infections opportunistes. Des études sur le vaccin sont en cours, notamment avec le gène de la glycoprotéine gp 43 qu'on ne retrouve que chez *P. brasiliensis*.

## **Conclusion**

La paracoccidioïdomycose est une affection qui doit être évoquée chez un individu présentant une pneumopathie associée à des lésions cutanéomuqueuses et vivant ou ayant séjourné en Amérique latine.

Le diagnostic biologique est assuré par la mycologie et la sérologie.

La molécule de choix pour le traitement est l'itraconazole, mais l'amphotéricine B est aussi utilisée dans les cas sévères.

Devant la difficulté d'éradiquer le champignon, une prophylaxie primaire à base de cotrimoxazole devrait être instaurée chez les sujets immunodéficients des zones d'endémie dans l'attente d'un vaccin efficace.

## Bibliographie

- Ajello L, Polonelli L. Imported paracoccidioïdomycosis. A public health problem in non endemic areas. *Eur J Epidemiol* 1985;1:160-5.
- Bouree P, Durand F, Quillard J, Fabre M, Ink O, Ravisse P, et al. Paracoccidioïdomycose chez un Guadeloupéen. Activité thérapeutique du fluconazole. *Bull Soc Fr Mycol Méd* 1989;18:69-72.
- Clyti E., de Queiroz Telles Filho F., Couppie P. Paracoccidioïdomycose. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-610-A-10, 2007.
- Horre R, Schumacher G, Alpers K, Seitz HM, Adler S, Lemmer K, et al. A case of imported paracoccidioïdomycosis in a German legionnaire. *Med Mycol* 2002;40:213-6.
- Mangiaterra ML, Giusiano GE, Alonso JM, Gorodner JO. Infection par *Paracoccidioïdes brasiliensis* dans une région subtropicale avec changements importants de l'environnement. *Bull Soc Pathol Exot.* 1999;92:173-6.
- MOULINIER C. Parasitologie et mycologie médicales : éléments de morphologie et de biologie. Cachan : Ed. Médicales Internationales, 2003, -XVIII-796p.
- Onda H, Komine M, Murata S, Ohtsuki M. Letter: imported paracoccidioïdomycosis in Japan. *Dermatol Online J.* 2011;17:11.
- Silva-Vergara ML, Martinez R, Chadu A, Madeira M, Freitas-Silva G, Leite Maffei CM. Isolation of a *Paracoccidioïdes brasiliensis* from the soil of a coffee plantation in Ibia, State of Minas Gerais, Brazil. *Med Mycol* 1998;36:37-42.
- Sarazin F, Sainte-Marie D, Demar M, Aznar C, Sarrouy J, Pradinaud R, et al. Paracoccidioïdomycose cutanéomuqueuse : premier cas décrit en Guyane française. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:136-9.
- Van Damme PA, Bierenbroodspot F, Telgt DS, Kwakman JM, De Wilde PC, Meis JF. A case of imported paracoccidioïdomycosis: an awkward infection in The Netherlands. *Med Mycol.* 2006; 44:13-8.
- Walker SL, Pembroke AC, Lucas SB, Vega-Lopez F. Paracoccidioïdomycosis presenting in UK. *Br J Dermatol.* 2008;158:624-6.

## **16 ZYGOMYCOSES**

---

*Rédigé par Pr Nzenze Solange (Gabon), Relu par Pr Gaye Oumar (Sénégal) et  
Pr Dorkenoo Ameyo Monique (Togo)*

## Introduction

### Définition

Les zygomycoses sont des affections fongiques causées par des micromycètes de la classe des zygomycètes caractérisés par un mycélium coenocytique fait de filaments irréguliers, non cloisonnés et par des spores asexuées qui se forment à l'intérieur de sacs appelés sporocystes. Trois ordres appartiennent aux zygomycètes : il s'agit des Mucorales, des Entomophthorales et des Mortierellales. Dans ce chapitre, nous n'étudierons pas les Mortierellales qui sont très rarement impliqués en pathologie humaine.

### Intérêt

Les mucormycoses

Ce sont des affections aiguës et secondaires, graves, de pronostic souvent péjoratif, cliniquement hétérogènes, allant de l'infection sinusienne à l'infection disséminée avec une sévérité croissante, directement liée au statut immunitaire du patient [1].

L'angiotropisme des agents incriminés expliquent leur potentiel de dissémination.

L'incidence de ces affections augmente dans les pays développés notamment en France [2]

Les Entomophthoromycoses

Ce sont des affections chroniques, primaires et superficielles (sinusiennes ou sous-cutanées). Elles intéressent les patients immunocompétents vivant en zone tropicale et subtropicales

En zone d'endémie, les déformations qu'elles engendrent surtout au niveau de la face posent des problèmes sociaux [3]

### Historique

Concernant les mucormycoses, la première description clinique de zygomycose date de 1948, sous la forme de mucormycose cérébrale survenue chez un patient atteint d'hémochromatose [4]. Les premières épidémies de mucormycoses rapportées, datent de 1977 [5].

Les Entomophthoromycoses sont de découverte plus récente, puisque le premier cas humain a été décrit en Indonésie en 1956 [6].

# I. Épidémiologie

## A. Agents Pathogènes

### 1. Taxinomie

Les agents responsables des zygomycoses sont des micromycètes de la division des Zygomycotina, de la classe des zygomycètes. Leur reproduction sexuée donne lieu à des spores appelées zygospores. Trois ordres existent, deux ont un intérêt en pathologie humaine : ordre des Mucorales et celui des Entomophthorales. Chez les mucorales, les spores asexuées sont produites à l'intérieur d'un sac appelé sporocyste (sporangie), tandis que chez les entomophthorales, les spores asexuées sont produites à l'extrémité des filaments et sont habituellement projetées à distance, elles portent le nom de ballistospores (Figure 16. 1). L'ordre des mucorales comprend les genres *Mucor*, *Rhizopus*, *Lichtheimia (Absidia)*, *Rhizomucor*, et plus rarement *Syncephalastrum*, *Cunninghamella*, *Cokeromyces* et *Saksenaea*. Parmi les Entomophthorales, les principaux genres sont *Conidiobolus* et *Basidiobolus* [7].

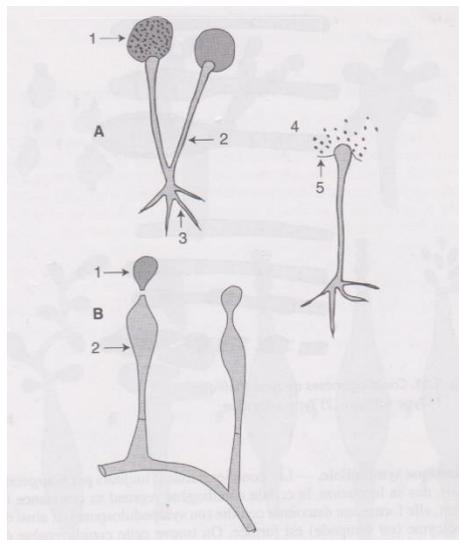


Figure 16. 1 : **Mode de production des spores chez les Mucorales et les Entomophthorales**

Source : Mycologie médicale (D. Chabasse, Cl. Guiguen, N. Contet-Audonneau)

A-Mucorales : 1. sporocyste (sporangie); 2. Sporocystophore (sporangiphore);  
3. Rhizoïde ; 4. Rupture d'un sporocyste ; 5. Collerette ; B- Entomophthorales :  
1. Ballistospores ; 2. Conidiophore

## 2. Morphologie

### - Caractères macroscopiques

Les Zygomycètes ont en général une croissance rapide, toutefois les mucorales sont caractérisées par des colonies à développement aérien le plus souvent (genre *Mucor*), floconneuses, extensives envahissant le tube ou la boîte (genres *Lichtheimia*, *Rhizopus*, *Cunninghamella*...). Dans le cas des Entomophthorales, les colonies sont plutôt planes et glabres

### - Caractères microscopiques

Le thalle est coenocytique, constitué de filaments peu ou pas cloisonnés, de diamètre large (5 à 20µm de diamètre) et irrégulier. Dans les cultures âgées, des chlamydozoospores peuvent se former. Les filaments adhèrent au substrat par des rhizoïdes, plus ou moins développés, qui évoquent des racines.

## B. Habitat

Les mucorales sont des mycètes microscopiques saprophytes du sol, ils se développent sur les matières organiques en décomposition tels que le pain, les fruits, les graines de céréales (orge, blé, riz, etc.), les excréments d'animaux et sont rarement retrouvés dans l'eau [8, 9].

Tout comme les Mucorales, les Entomophthorales sont retrouvés sur le sol, les matières végétales et les fruits en décomposition ; ils peuvent également être pathogènes pour les animaux (chevaux, brebis, chiens, chimpanzés, lama) ; ils sont classiquement retrouvés chez les amphibiens et dans les fèces des animaux des forêts de la zone intertropicale.

Plus récemment, ces agents ont été décrits comme colonisateurs des débris végétaux, mais également comme saprophytes des arthropodes [9-14]. Les insectes, termites et araignées sont également intéressés dans le cas de *Conidiobolus coronatus*. Par ailleurs, *Basidiobolus ranarum* est décrit comme commensal du tractus digestif des batraciens et lézards [15].

## C. Mode de contamination

Les espèces responsables de zygomycoses produisent des spores en abondance dans l'environnement. Elles sont véhiculées par le vent et inhalées par l'Homme. Le fonctionnement physiologique de l'appareil muco-ciliaire permet de débarrasser l'arbre pulmonaire de ces spores. Toutefois, en cas d'altération du dispositif muco-ciliaire ou lorsque les défenses immunitaires des patients sont amoindries, l'inhalation de spores peut conduire à une infection de la sphère pulmonaire, voire à une atteinte disséminée.

Pour les Mucorales :

## Zygomycoses

- la contamination se fait donc essentiellement par voie aérienne (sinus, arbre aérien).

D'autres voies de contamination sont possibles, il s'agit de:

- La contamination par voie cutanée (inoculation ou par contact), possible, à l'origine de formes cutanées notamment chez les patients présentant des brûlures étendues ;
- La contamination par voie digestive, par ingestion de mucorales, peut conduire à des formes digestives particulièrement sévères chez l'enfant prématuré.

Concernant les Entomophthoromycoses les modes de contamination sont :

- La voie respiratoire (par inhalation) à l'origine des formes sinusiennes ;
- La voie cutanée (par inoculation) à l'origine des formes cutanées.

## D. Facteurs favorisants

C'est dans le cadre des mucormycoses que le rôle des facteurs favorisants est déterminant. Il s'agit par ordre d'importance décroissante [15] :

- du diabète acidocétosique ;
- de l'insuffisance rénale avancée avec acidose ;
- des hémopathies malignes (leucémies aiguës, lymphomes, etc.) avec aplasie ;
- des greffes de moelle ou d'organes ;
- de la corticothérapie prolongée ;
- du traitement avec la déféroxamine, agent chélateur du fer ;
- de la malnutrition protidocalorique (kwashiorkor) ;
- des brûlures étendues et de divers traumatismes avec délabrement cutané.

## E. Répartition géographique

Les mucorales sont des mycètes cosmopolites, présents dans l'environnement ; par contre, la distribution géographique des entomophthorales est tropicale : il s'agit des régions tropicales humides d'Asie, d'Afrique et d'Amérique où on retrouve l'espèce *Conidiobolus coronatus*. C'est surtout en Afrique centrale (République Démocratique du Congo, Nigeria et Cameroun), à Madagascar, mais aussi en Inde et au Brésil que l'affection est la plus décrite. Les entomophthoromycoses sous-cutanées (Basidiobolomycose) sont décrites dans les zones tropicales et subtropicales d'Afrique noire (Nigeria, Kenya, Ouganda, Burkina-Faso, Mali, etc.), d'Asie (Inde, Indonésie et Myanmar). La maladie serait absente de Madagascar, et les cas américains sont exceptionnels [16].

## II. Diagnostic biologique

### A. Circonstances du diagnostic biologique

#### 1. Éléments épidémiologiques

- Les mucormycoses surviennent essentiellement chez des patients aux défenses immunitaires amoindries ; en effet, chez le diabétique mal équilibré, l'hyperglycémie associée à l'acidocétose favorisent la germination des mucorales et leur progression dans les tissus [17] ;
- Les entomophthoromycoses vont intéresser les sujets originaires des zones tropicales concernées, et particulièrement les adultes de sexe masculin pour la Conidiobolomycose (ou Rhinoentomophthoromycose), de préférence les enfants de 2 à 15 ans de sexe masculin pour la basidiobolomycose ou Entomophthoromycose sous-cutanée [16].

#### 2. Signes cliniques

##### a. Mucormycoses

On distingue les formes cliniques fréquentes, moins fréquentes et les formes rares

- **Forme rhino-orbito-cérébrale**

Elle survient préférentiellement sur terrain de diabète déséquilibré. Cette forme clinique commence par le palais [18] ou le sinus paranasal, atteint progressivement le niveau orbital et, si le diagnostic est tardif, elle s'étend au cerveau, déterminant ainsi la forme rhino-orbito-cérébrale.

Le patient présente un certain nombre de symptômes : fièvre, obstruction nasale, sinusite, léthargie parfois céphalées, douleur orbitale, perte soudaine de la vision, ptosis voire une cellulite périorbitale.

Des thromboses du sinus caverneux ou de l'artère carotide interne sont des complications possibles de la forme sinusienne ou rhinocérébrale.

L'espèce *Lichtheimia (Absidia) corymbifera* est fréquemment mise en cause lors d'atteinte rhinofaciale [19] ou cutanée.

- **Forme pulmonaire**

Forme plus fréquente chez les patients neutropéniques.

- Dans la mucormycose pulmonaire : le patient présente une toux, une fièvre, des hémoptysies et/ou des douleurs thoraciques. Le diagnostic clinique différentiel

est difficile à établir avec d'autres affections fongiques à champignons filamenteux du genre *Aspergillus* ou *Fusarium*.

- **Forme cutanée**

La forme cutanée est notamment observée chez le patient présentant des brûlures étendues, les lésions sont des pustules, des nodules, des ulcérations nécrotiques, ou des cellulites nécrosantes.

- **Mucormycose disséminée**

Elle est définie lorsque deux organes non contigus sont atteints. Elle fait souvent suite à la mucormycose pulmonaire. Les localisations les plus fréquentes sont cérébrales, spléniques, rénales, cardiaques, hépatiques et digestives.

- **Formes digestives**

Elles sont rares mais particulièrement sévères chez l'enfant prématuré. Elles font suite à une contamination de l'alimentation parentérale. Les signes cliniques de mucormycose digestive ne sont pas spécifiques et comprennent des douleurs abdominales, des hématoméses et des mélémas [20].

## b. Entomophthoromycoses

Elles se présentent sous 2 formes essentielles :

- **Rhinoentomophthoromycose,**

La maladie se présente comme un granulome endonasal au niveau du cornet inférieur entraînant une sensation de gêne respiratoire, de nez bouché et parfois une épistaxis, signes pour lesquels le malade consulte.

- Début : on observe une tuméfaction de la partie médiane de la face. Les lésions vont ensuite s'étendre au nasopharynx, à l'oropharynx, au palais et au sinus maxillaire puis ensuite aux os du nez, de la région frontale, aux joues, aux paupières et à la lèvre supérieure. Les symptômes communément associés à cet envahissement sont l'obstruction nasale, l'écoulement nasal et la sinusite chronique [21] ;
- Au stade avancé : le nez, les joues et les lèvres sont complètement infiltrés et déformés donnant des aspects véritablement monstrueux en tête d'hippopotame [16] (photo 1a).

- **Basidiobolomycose**

- Début : Elle se caractérise cliniquement par une paniculite du tronc et de la racine des membres, se présentant d'abord comme un nodule sous-cutané, d'allure phlegmoneux.
- Phase d'état : Les lésions ressemblent ensuite à un placard ferme, cartonné, ligneux, à bords nets avec quelquefois des nodules en périphérie.

## Zygomycoses

La tumeur est mobile sur les plans profonds ; elle adhère à la peau qui est hyperpigmentée mais rarement ulcérée.

D'autres localisations sont aussi fréquentes chez le jeune enfant : les fesses, les cuisses, le périnée. Dans tous les cas, l'atteinte ganglionnaire loco-régionale est possible mais inconstante.

- Evolution : elle est lente et se fait par poussées. La guérison spontanée est possible, mais il peut aussi exister des formes viscérales profondes après dissémination hémotogène ou lymphatique.



Figure 16. 2 : **Hinoentomophthoromycose**  
**Plus de 33 mois d'évolution**  
source : Blumentrah et *al.* [3]



Figure 16. 3 : **Patient photo 1a**  
**avant la maladie**



Figure 16. 4. **Rhinoentomophthoromycose**  
**Plus de 24 mois d'évolution**  
Source : Pr. Nzenze Afène



Figure 16. 5. **Patient photo 16.**  
**2 avant la maladie**

La rhinoentomophthoromycose ne doit pas être confondue avec le rhinosclérome ou granulome nasal à cellules de Mickleiliez dont l'agent étiologique est *Klebsiella rhinoscleromatis*.

La basidiobolomycose doit faire discuter :

- une cellulite (surtout au niveau des fesses) ;
- un phlegmon ligneux au moment des poussées ;
- un sarcome des parties molles ;
- et un éléphantiasis (complication d'une filariose lymphatique).

## B. Diagnostic mycologique

### 1. Prélèvements

- Pour le diagnostic des Mucormycoses, en fonction de la localisation, les prélèvements sont :
  - prélèvements sinusiens, pulmonaires (liquide de lavage broncho-alvéolaire, aspiration bronchique, crachats) ;
  - prélèvements cutanés (écouvillons, biopsie) ;
  - prélèvements de selles plus rarement.
- Pour le diagnostic des Entomophthoromycoses, il s'agit des prélèvements sinusiens ou cutanés.

### 2. Examen direct

L'examen direct est fondamental, car permet la mise en évidence dans les produits pathologiques de la forme parasitaire des zygomycètes.

Il peut être fait, selon le type de prélèvement, avec ou sans éclaircissant, entre lame et lamelle, ou être réalisé après utilisation de réactifs fluorescents (Mycetfluor<sup>®</sup>, Mykoval<sup>®</sup>) ou encore après imprégnation argentique (Gomöri-Grocott).

A l'observation microscopique, au grossissement 10x ou 20X puis 40X, on met en évidence la présence de filaments larges, irréguliers, non ou peu cloisonnés et ramifiés à angles droits. Ces filaments sont caractéristiques des zygomycètes (photo 3)



Figure 16. 6 : Examen direct du prélèvement cutané du patient  
photo 16. 1: Présence de filament large non septé, et  
ramifications à angle droit

(source: Pr.Nzenze- Afène )

### 3. Cultures et interprétations

La mise en culture permet le diagnostic du micromycète en cause, et confirme son rôle pathogène dès lors que l'examen direct est positif.

Les zygomycètes sont des champignons peu exigeants en culture ; ils se développent sur des milieux de Sabouraud chloramphénicol sans cycloheximide pour les mucorales, sans chloramphénicol et sans cycloheximide pour les Entomophthorales, à des températures d'incubation de 37°C (voire plus) pour les mucorales et de 30°C pour les Entomophthorales excepté *Conidiobolus incongruus* dont la température optimale est de 37°C.

Etant donné le caractère envahissant des cultures, l'utilisation des tubes est préférée pour éviter la contamination des autres prélèvements de l'étuve.

Dans le cas de la mise en culture d'un fragment de biopsie, il est recommandé de le découper en plusieurs morceaux, sans dilacérer la biopsie de manière excessive, car le mycélium non septé du zygomycète est fragile. Les morceaux seront déposés en plusieurs points de la gélose. Ainsi, lorsque le zygomycète se développe en culture au niveau de chacun des points d'ensemencement, le diagnostic de zygomycose est conforté, car la contamination de tous les points d'ensemencement par un zygomycète de l'environnement est peu probable.

Les micromycètes de l'ordre des mucorales poussent rapidement (en 24-48h) et envahissent complètement le tube ou la boîte de culture ; ils ont un aspect de coton grisâtre (photo 4). Les entomophthorales se développent lentement et donnent des colonies moins envahissantes en culture (photo 5.1 et 5.2).

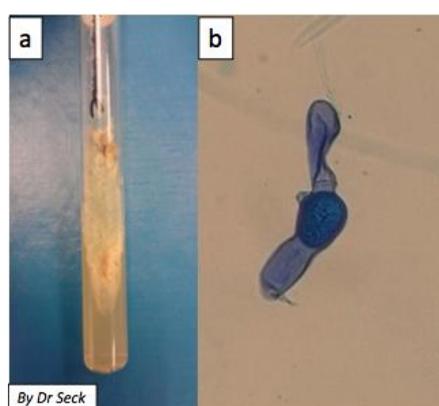


Figure 16. 7 : Culture de *Basidiobolus sp.*

- a. aspect macroscopique sur Sabouraud ; b. aspect microscopique (zygospore)

Source : MC. Seck, Laboratoire parasitologie-mycologie, Hôpital militaire de Ouakam-Dakar



Figure 16. 8 : Colonie glabre, plissées de *Basidiobolus ranarum*



Figure 16. 9 : Colonies de *Coniobolus coronatus*

Le diagnostic de genre est établi à l'examen microscopique des champignons obtenus en culture. Ce diagnostic repose sur un certain nombre de caractéristiques microscopiques, notamment la présence de rhizoïdes, le mode de ramification des sporangiophores et la présence d'une apophyse (Tableau 16. 1).

Tableau 16. 1 : Caractéristiques microscopiques permettant le diagnostic de genre des principales mucorales [20]

Genre	Apophyse	Rhizoïdes
<i>Rhizopus</i>	Peu marquée	Présentes Ramifications à la base des rhizoïdes
<i>Lichtheimia</i>	Très marquée	Souvent absentes
<i>Mucor</i>	Absente	Absentes
<i>Rhizomucor</i>	Peu marquée	Présentes Ramifications au-delà de la base des rhizoïdes

## C. Diagnostic histologique

L'étude histo-pathologique met en évidence des éléments fongiques isolés ronds à ovalaires (coupe transversale), entourés d'un dépôt éosinophile « phénomène de

## Zygomycoses

Splendore –Hoëppli », au sein d'une réaction scléro-inflammatoire hypodermique (coloration H.E.S) (photo 16.10).

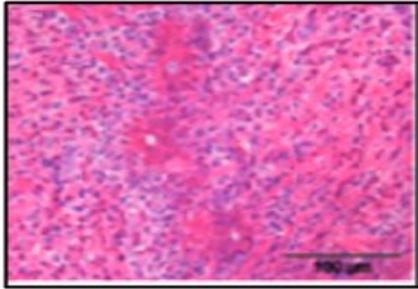


Figure 16. 10 : Réaction scléro inflammatoire autour d'éléments fongiques Coloration H.E.S

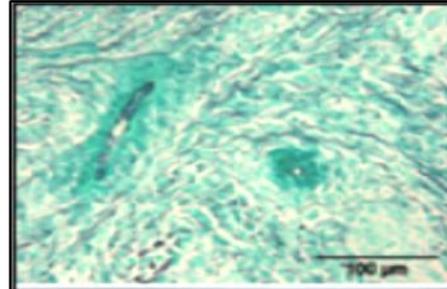


Figure 16. 61 : Hyphe fongique, Coloration Gomorit- Grocott

(source: Blumentrah C. et al [3])

## D. Diagnostic moléculaire

Dans le cadre du diagnostic des Zygomycètes, la biologie moléculaire peut être une aide au diagnostic microscopique [22]. Les séquences les plus souvent utilisées sont des cibles ribosomales, 18S, 28S et l'*Internal Transcribed Spacer* (ITS). Des cibles au niveau de l'ADN, la perméase FTR1 ou le cytochrome B, ont été également décrits pour ce diagnostic de genre. Toutefois les ITS seraient les cibles les plus fiables pour les identifications de genre des zygomycètes.

## III. Principes thérapeutiques

### A. Buts

Les buts de la prise en charge thérapeutique des zygomycoses est d'éliminer l'agent pathogène et de guérir le patient.

### B. Moyens thérapeutiques

Ils font appel à la chimiothérapie et au traitement chirurgical :

- Amphotéricine B, forme injectable IV,
- Posaconazole comprimés,
- Itraconazole,
- Iodure de potassium.

## C. Indications

- **Pour les mucormycoses :**

Le traitement médicamenteux est fondé sur l'utilisation de l'amphotéricine B par voie intraveineuse [23]. Ce traitement doit être le plus précoce possible afin de réduire la mortalité, dont le taux serait deux fois plus important en cas de délai de traitement de 6 jours [24].

Le posaconazole peut être proposé par voie orale en relais du traitement par Amphotéricine B [25]. Son activité serait fonction des espèces en cause [26].

Le voriconazole et les échinocandines sont inefficaces pour le traitement des mucormycoses et participeraient à la sélection de ces agents fongiques [27].

Les associations d'antifongiques dans le cadre du traitement des zygomycoses ne sont pas recommandées, compte tenu de l'absence de données permettant de démontrer leur meilleure efficacité comparativement à la monothérapie.

Au cours de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de mucormycoses, les traitements visant à renforcer le système immunitaire des patients, seront entrepris.

L'efficacité du traitement sera objectivée par la disparition des signes cliniques et paracliniques et par la négativation des examens mycologiques.

- **Pour les Entomophthoromycoses**

Le traitement repose sur l'iodure de potassium, à la dose de 40mg/kg/jour [20]. L'itraconazole peut également être utilisée [28].

Tout comme pour le traitement des mucormycoses les associations médicamenteuses peuvent être préconisées, elles montrent une efficacité relative comme le témoigne le cas rapporté par Blumentrah C.G et *al.* [3] et qui, par ailleurs, relève la difficulté majeure pour les patients vivant en zone d'endémie de pouvoir entreprendre un traitement sans l'interrompre à cause du coût élevé des antifongiques.

L'abandon du traitement et les récurrences sont donc souvent observés (photo 7).



Figure 16. 72 : Après 18 mois de traitement (fluconazole et terbinafine) chez patient photo

16. 13



Figure 16. 13 : Patient avant traitement

## **Résumé**

Les zygomycoses sont des mycoses causées par des micromycètes de la classe des zygomycètes caractérisés par un mycélium coenocytique fait de filaments irréguliers, non cloisonnés et par des spores asexuées qui se forment à l'intérieur de sacs appelés sporocystes. Deux ordres parmi les trois décrits, sont impliqués en pathologie humaine : il s'agit des Mucorales et des Entomophthorales.

Les mucormycoses sont des affections cosmopolites, aiguës, graves, de pronostic souvent péjoratif, cliniquement hétérogènes, allant de l'infection sinusienne à l'infection disséminée avec une sévérité croissante, directement liée au statut immunitaire du patient, d'où le rôle central des facteurs favorisants. Les Entomophthoromycoses sont, quant à elles, des affections des régions tropicales et subtropicales, chroniques et superficielles (sinusiennes ou sous cutanées). Elles affectent les patients immunocompétents et occasionnent des déformations handicapantes surtout au niveau de la face.

Le diagnostic mycologique ou histologique met en évidence dans les prélèvements, des filaments caractéristiques : larges (10µm en moyenne), irréguliers, non ou peu septés avec des ramifications à angle droit. Les mucorales développent en culture un mycélium aérien envahissant le milieu de culture. Par contre, les entomophthorales donnent des colonies glabres et planes.

Le traitement fait appel à la chimiothérapie et à la chirurgie. Le médicament de référence dans le cas des mucormycoses est l'Amphotéricine B par voie intraveineuse, et l'itraconazole dans le cas des Entomophthoromycoses.

L'évolution sous traitement antifongique dans les mucormycoses est améliorée par la restauration ou le contrôle de l'état immunitaire du patient.

Par ailleurs, les traitements longs et onéreux des lésions d'entomophthoromycoses, vont rendre compte de la mauvaise observance de la prescription médicamenteuse et souvent de son abandon.

La prévention de ces affections est en soi illusoire. Néanmoins, un diagnostic rapide et une sensibilisation des populations et du personnel soignant, sur les facteurs de risque des mucormycoses, de même que sur les circonstances de la contamination par les entomophthorales pourrait aider à réduire d'une part, la mortalité liée aux mucormycoses et d'autre part, la morbidité associée aux entomophthoromycoses.

## Bibliographie

- 1-Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of Zygomycosis. *Clin.Microbiol. Infect.* 2009;15(Suppl. 5):15-20
- 2-Bitar D, Van Cauteren, lanternier F, Dannaoul E, CHE D , Dromer F, Desenclos J.C, Lortholary O. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis). *Em. Infect. Dis.* 2009;15:1395-1401
- 3-Blumentrah C.G, Grobusch M.P, Matsiégui P.B, Pahlke F, Zoleko-Manego Rella, Nzenze-Afène S. et al. Classification of rhinoentomophthoromycosis into atypical, early, intermediate and late disease: a proposal. *PLoS neglected tropical diseases* 9 (10) e003984
- 4-Lecompte P.M, Meissner W.A. Mucormycosis of the Central Nervous System Associated with Hemochromatosis: Report of a Case. *Am J Pathol* 1947 ;23:673-7
- 5-Antoniadou A.Outbreaks of zygomycosis in hospitals. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009 ;15 (suppl 5) :55-9
- 6-Koenig H. Guide de Mycologie Médicale. Paris ellipses/édition marketing S.A. 1995: 135-42
- 7-Kwon-chung KJ. Taxonomy of Fungi causing Mucormycosis and Entomophthoromycosis (Zygomycosis) and nomenclature of the disease: Molecular Mycologic perspectives. *Clin Infect Dis.* 2012;54 :S8-S15
- 8-Chabasse D, Guiguen Cl, Contet –Audonneau N. Mycologie Médicale. Paris Masson 1999 :206-10
- 9-Manning R.J, Waters S.D, Callaghan AA, Saprotrophy of Conidiobolus and Basidiobolus in leaf litter. *Mycol Res.* 2007 ;111 :1437-49
- 10-Roy AD, Cameron HM. Rhinophycomycosis Entomophthorae occurring in a chimpanzee in the wild in East Africa. *Am J Trop Med Hyg.*1972;21 :234-37
- 11-Koreneck NL, Legendre AM, Andrews FM, Blackford J T, Wan PY, Breider MA et al. Treatment of Mycotic Rhinitis with itraconazole in three horses. *J V et Intern Med.* 1994 ;8 :224-27
- 12-Hawkins EC, Grooters AM, Cowgill ES, Proulx DR, Davainis GM, Ruslander DM, et al. Treatment of Conidiobolus sp. Pneumonia with itraconazole in a dog receiving immunosuppressive therapy. *J Vet Intern Med.* 2006 ;20 :1479-82
- 13-Silva SMMS, Casytro RS, Costa FAL, Vasconcelos AC, batista MCS, Riet-Correa F et al. Conidiobolomycosis in sheep in Brazil. *Vet Pathol.*2007 ;44:314-19
- 14-French RA, Ashworth CD. Zygomycosis caused by Conidiobolus coronatus in a Llama (*lama glama*). *Vet Pathol.* 1994 ;31:120-22
- 15-Koenig H. Guide de Mycologie Médicale. Paris ellipses/édition marketing S.A. 1995: 239-41
- 16-Chabasse D, Guiguen Cl, Contet –Audonneau N. Mycologie Médicale. Paris Masson 1999 :240-45
- 17-Ben Dhaou B, Boussema F, AYdi Z et RokbaniL. Mucormycose parotidienne : nouvelle observation et revue de la littérature. *J.Mycol.Méd.* 2011;21:217-20
- 18-El Benaye J, Zoobo T, et Sedrati O. Erysipèle de la face révélant une mucormycose. *J. Mycol. Méd* 2011;21:202-05
- 19-Abilkassem R, Dini N, EN-Nouali H, Lemkhente Z, Agadr A et Lmimouni B. Mucormycose rhinofaciale à *Absidia corymbifera* : un cas observé au Maroc. *J. Mycol.Med.*2011;21:51-4

## Zygomycoses

- 20-Bienvenu A.L. Zygomycoses: mucormycoses et entomophthoromycoses. In: Ripert C. eds. Mycologie médicale. Paris Lavoisier 2013 :516-25
- 21-Twizeyimana E, Chauty A, Pihet M, Zidane M, De Gentile L, Saint André J.P, Bouchara J.P et Chabasse D. Deux cas béninois d'entomophthoromycoses (basidiobolomycose et conidiobolomycose). *J. Mycol. Méd.* 2011;21 :226-27
- 22-Dannaoui. Molecular tools for identification of Zygomycètes and the diagnosis of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009 ;15 Suppl :66-70
- 23-Petrikos G.L. Lipid formulations of amphotericin B as first-line treatment of zygomycosis. *Clin ; Microbiol. Infect.* 2009 ;15 Suppl : 87-92
- 24-Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of zygomycosis. *Clin. Microbiol. Infect* 2009;15(Suppl.5):15-20
- 25-Cornely O A, Vehreschild J J, Ruping M J. Current experience in treating invasive zygomycosis with posaconazole. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 5):77-81
- 26-Dannoui E, Meis J.F, Loebenberg D. et Verweil P.E. Activity of posaconazole in treatment of experimental disseminated zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 ; 47 :3647-50
- 27-Pongas G N, Lewis R E, Samonis G, Kontoyiannis D P. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices ? *Clin. Microbiol. Infect.* 2009;15(Suppl):93-7
- 28- Kombaté K, Saka B, et Pitché P. Basidiobolomycose : revue générale. *Méd. Santé. Trop.* 2012;22:145-52
- 29- Bamba S, Konsegré V, Zida A, Sangaré I, Cissé M, Beogo R, Diallo B. Un cas d'entomophthoromycose rhinofaciale en climat tropical soudano-sahélien au Burkina Faso. *J. Mycol. Méd.* 2017;27(2):254-260.

## **17 MOISSURES ET LEVURES EMERGENTES**

---

*Rédigé par Pr Ndiaye Daouda (Sénégal), Relu par Pr Nzenze Solange (Gabon) et  
Pr Sissinto Savi de Tové Yolande (Bénin)*

# **I. Généralités**

## **A. Définition**

Il n'existe pas de définition univoque des maladies infectieuses émergentes. Ce terme est en effet utilisé de manière très large pour qualifier une maladie « dont on parle » ou bien souvent « dont on souhaiterait que l'on parle ». Selon le dictionnaire Larousse®, « l'émergence » est l'état de ce qui émerge à savoir « dépasse le niveau moyen, retient l'attention ou sort du lot ». En termes épidémiologiques, il s'agit d'une maladie qui apparaît ou dont l'incidence augmente en un lieu donné. Dans une perspective d'anticipation, on se doit aussi d'inclure dans cette définition les maladies infectieuses dont l'incidence pourrait augmenter du fait de conditions propices à leur transmission. Quand il s'agit d'une maladie connue, ayant disparu ou diminué en importance, la réapparition ou la recrudescence de cette dernière amène alors à parler de « résurgence »

Trois phases évolutives ont été décrites dans les émergences d'agents infectieux nouveaux ou préexistants, nouvellement introduits dans une population : l'introduction de l'agent dans la population humaine, sa diffusion ou dissémination et sa pérennisation [1].

En résumé, dans cette partie le terme de « champignons émergents » sera consacré à des champignons pathogènes classiques ou non, dont la fréquence d'isolement est en augmentation, ou à des champignons qui sont de plus en plus isolés (responsables de mycoses) au niveau de sites où habituellement ils ne sont pas retrouvés.

## **B. Intérêt**

La fréquence d'isolement des champignons est en augmentation au laboratoire. On observe en effet l'émergence d'espèces auparavant inconnues du milieu médical, ainsi que la réémergence d'espèces au pouvoir pathogène établi, mais qui sont responsables de nouvelles formes cliniques, survenant sur des terrains particuliers. Ces infections sont associées à des taux de mortalité élevés, souvent liés à un retard au diagnostic. La liste des « nouveaux champignons » isolés en pathologie humaine s'allonge ainsi chaque jour [2], et les raisons en sont multiples. Le nombre de patients à risque (prématurés, patients greffés) est de plus en plus important ; l'utilisation de procédures thérapeutiques générant de nouveaux risques infectieux (anti-TNF, anti-CD52) est de plus en plus fréquente (notamment au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les services d'onco-hématologie ; ces procédures ont certes permis de prolonger la survie des patients atteints de maladies autrefois incurables, mais cela au prix d'une immunodépression profonde et prolongée) ; les

voyages de la population générale – et notamment des immunodéprimés – dans des zones d'endémies de certains champignons sont de plus en plus observés ; enfin les améliorations diagnostiques expliquent également l'émergence de certains champignons. Les nouveaux outils moléculaires ont permis l'identification précise d'un certain nombre de souches isolées en culture [2, 3].

Au Sénégal, une étude rétrospective portant sur la pathogénicité de champignons non dermatophytes et non *Candida* isolés au laboratoire de parasitologie et mycologie du CHU Aristide Le Dantec de Dakar, durant la période de novembre 2013 à décembre 2014, a colligé 22 cas d'infections impliquant dix *Fusarium*, cinq *Trichosporon*, deux *Chrysosporium*, deux *Geotrichum*, un *Rhodotorula*, un *Neoscytalidium dimidiatum* et un *Histoplasma capsulatum var. duboisii* [4]. Pourtant, si nous reculons d'une décennie ou même au-delà, ces mêmes champignons étaient quasi exclusivement considérés comme des contaminants de culture au laboratoire, associés le plus souvent à un pathogène classique, dans les prélèvements à visée diagnostique ; le premier cas diagnostiqué d'infection à moisissure à Dakar date de 2013 [5]. En 2016, les moisissures représentaient 5,3% des agents de mycoses superficielles isolés au CHU Aristide Le Dantec de Dakar [6].

Les champignons émergents concernent donc les champignons filamenteux autres qu'*Aspergillus spp.* comme *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* et d'autres, mais également les levures comme celles du genre *Trichosporon* [3, 7] et des dimorphiques comme *Talaromyces marneffeii* [38].

## II. *Fusarium* et *Scedosporium*

Les *Fusarium* et les *Scedosporium* sont des hyalohyphomycètes, c'est-à-dire, des champignons filamenteux, hyalins, caractérisés par une faible pigmentation (à l'opposé des phaeohyphomycètes caractérisés par un mycélium mélanisé). Ils possèdent un mycélium septé qui, microscopiquement, peut difficilement se distinguer de celui des *Aspergillus*.

En dehors des *Fusarium* et des *Scedosporium*, on incrimine plus rarement d'autres hyalohyphomycètes comme *Paecilomyces spp.*, *Acremonium spp.*, *Schizophyllum spp.* et *Rasamsonia*, dont certains sont par ailleurs associés à des pathologies ou à certains états, en particulier chez les sujets à risque etc., en particulier chez des patients souffrant de leucémies aiguës (90 % des cas), de myélome, chez les cancéreux, les greffés de moelle ou d'organes solides ou encore chez les brûlés [7].

## A. *Fusarium*

Actuellement, le genre *Fusarium* comprend au moins 300 espèces phylogénétiquement distinctes, 20 complexes d'espèces et neuf lignées monotypiques. La plupart des *Fusarium* identifiés comme pathogènes opportunistes appartiennent au complexe *F. solani*, au complexe *F. oxysporum* et au complexe *F. fujikuroi*. Moins fréquemment rencontrés sont les membres des complexes *F. incarnatum-equiseti*, *F. dimerum* et *F. chlamyosporum*, ou des espèces comme *F. sporotrichoides* [8].

### **Morphologie de *Fusarium* spp.**

Les colonies sont généralement de croissance rapide, d'aspect duveteux, velouteux, cotonneux à floconneux. La couleur du thalle varie du blanchâtre au jaune, au rose, au rouge ou violet. Les espèces de *Fusarium* produisent généralement des macroconidies et des microconidies à partir de conidiophores (phialophores) élancés ou courts et trapus [9]. Les macroconidies sont hyalines, constituées de deux à plusieurs logettes ; elles sont fusiformes et plus ou moins incurvées. Les microconidies sont uni- ou bicellulaires, hyalines, plus petites que les macroconidies, fusiformes à ovoïdes, droites ou courbées. Les chlamyospores peuvent être présentes ou absentes [8] (Figure 17. 1).

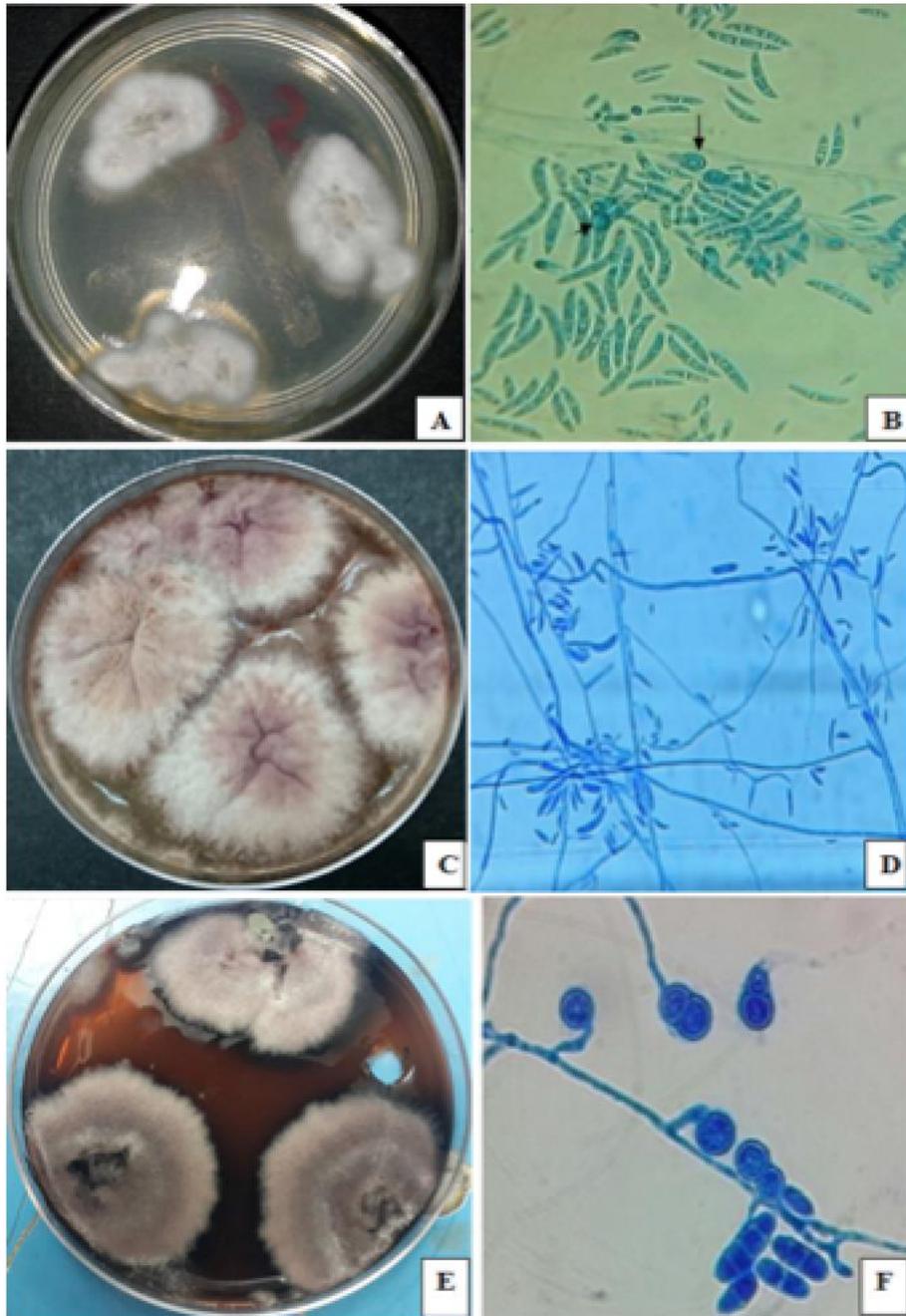


Figure 17. 1 : Aspects macroscopique et microscopique (x40) de *Fusarium solani* (A et B), *Fusarium oxysporum* (C et D) et *Fusarium lichenicola* (E et F)

Photo Dr K. Diongue (CHU Le Dantec, Dakar)

L'identification des espèces de *Fusarium* est souvent difficile en raison de la variabilité de certains caractères macroscopiques en fonction des isolats (par exemple, la couleur de la colonie, la forme et la taille des conidies) et parce que toutes les caractéristiques requises ne sont pas toujours bien développées (par exemple, l'absence de macroconidies dans certains isolats après la subculture), d'où la nécessité d'induire la sporulation à partir de milieux appropriés ou de procéder à une culture sur lame.

Les caractères importants utilisés dans l'identification des espèces de *Fusarium* sont les suivants :

- Taille de la colonie après croissance sur pomme de terre dextrose agar (PDA) et/ou sur pomme de terre saccharose agar après incubation dans l'obscurité pendant quatre jours à 25°C ;
- Pigmentation de la culture sur la gélose pomme de terre dextrose agar (PDA) et/ou sur pomme de terre saccharose agar après incubation pendant 10 à 14 jours avec exposition quotidienne à la lumière ;
- Caractères microscopiques, incluant la forme des macroconidies, la présence ou l'absence de microconidies, le mode de formation (conidiogénèse) des microconidies et leur forme ; la présence ou l'absence de chlamydospores [8].

#### **Biotope de *Fusarium* spp.**

Le genre *Fusarium* regroupe des espèces telluriques saprophytes et des pathogènes de plantes. Très cosmopolites, on trouve les *Fusarium* dans les zones tropicales, les régions tempérées, les zones désertiques, montagneuses et même arctiques [10].

#### **Mode de contamination**

Les atteintes superficielles sont généralement secondaires à un traumatisme. Les kératites font souvent suite à des blessures oculaires d'origine tellurique ou végétale, mais elles existent aussi sans traumatisme préalable chez les porteurs de lentilles. Les onychomycoses sont favorisées à la marche pieds-nus et affectent préférentiellement le gros orteil. Les atteintes cutanées sont toujours des surinfections de plaies, d'ulcères ou de brûlures.

La porte d'entrée concernant les fusarioses disséminées est habituellement respiratoire (aérocontamination) ou cutanée, post-traumatique, ou à point de départ d'une onychomycose. En effet, les onychomycoses à *Fusarium* peuvent constituer, chez l'immunodéprimé, une porte d'entrée pour des infections disséminées [10, 11].

#### **Facteurs de risque**

La rupture des tissus par traumatisme direct ou par la présence d'un corps étranger chez un patient sont les facteurs de risque habituels pour les infections localisées, à l'exemple : des kératites (après traumatisme ou chez les porteurs de lentilles de contact); de l'onychomycose (chez les personnes qui marchent pieds nus) ; et plus rarement de la péritonite (chez des patients subissant une dialyse péritonéale ambulatoire continue), mais également d'une cellulite (après une blessure et autres). Parmi les facteurs de risque de la fusariose disséminée, on distingue : une

immunosuppression sévère, portant particulièrement sur les neutrophiles et les lymphocytes (principalement chez des patients atteints d'hémopathies malignes); la corticothérapie ou tout autre traitement immunosuppresseur ; les receveurs de greffe de cellules souches, et les sujets atteints de myélome multiple [12].

## Clinique

- **Fusarioses localisées**

**Atteintes oculaires.** - Très fréquemment rencontrés, *Fusarium spp.* représentent le principal agent fongique de kératite aux États-Unis. Ces kératites font souvent suite à des blessures oculaires d'origines tellurique ou végétale, mais elles existent aussi sans traumatisme préalable chez les porteurs de lentilles. L'application d'antibiotiques ou de corticoïdes locaux peut aggraver ces lésions cornéennes. Les signes, au début, sont peu spécifiques, mais devant une ulcération douloureuse qui s'accompagne de céphalée et parfois de fièvre, il faut évoquer la possibilité d'une kératite fongique. D'autres atteintes oculaires comme des endophtalmies ou des dacryocanaliculites peuvent éventuellement faire suite aux kératites [10, 12].

**Onychomycoses.** - Assez fréquentes, les onychomycoses à *Fusarium* sont favorisées par la marche pieds-nus et infectent préférentiellement le gros orteil. Elle se présente comme une tache blanche (leuconychie superficielle) de la partie proximale de l'ongle, qui va s'étendre sur son bord libre (partie distale de l'ongle). Un périonyxis (paronychie) est souvent associé à l'atteinte de l'ongle (car le micromycète pénètre d'abord le tissu périunguéal et secondairement la tablette unguéale). L'ongle parasité va ensuite s'épaissir et devenir friable. Il évoluera vers une onychomycodystrophie totale [10, 12].

**Atteintes cutanées.** - Les atteintes cutanées sont le plus souvent des surinfections de plaies, d'ulcères ou de brûlures. Elles se présentent sous la forme de granulomes, d'ulcères, de nodules, de mycétomes, de nécroses, de panniculites ou d'intertrigo. Toutefois, les lésions cutanées peuvent faire suite à une infection disséminée et donner lieu à des lésions de type nodules sous-cutanés, ou ecthymas. Les nodules sont érythémateux, douloureux à centre nécrotique [13].

**Autres.** - Avec une vingtaine de cas rapportés, les péritonites à *Fusarium* sont rares et font toujours suite à une dialyse péritonéale [14] la porte d'entrée étant le cathéter. Plus rarement, les *Fusarium* peuvent être les agents d'ostéomyélites, d'arthrites, d'otites, de sinusites et d'abcès cérébraux [10, 12].

- **Fusarioses disséminées**

Les infections disséminées à *Fusarium* apparaissent le plus souvent chez des immunodéprimés ou chez des patients atteints de pathologies sanguines (leucémiques, Hodgkiniens) avec un taux de mortalité variant de 50 à 80 %, mais elles peuvent survenir chez l'immunocompétent ayant subi de sévères brûlures. Voisines des aspergilloses, le tableau des fusarioses disséminées est celui d'une fièvre persistante sous antibiothérapie avec souvent une symptomatologie cutanée ou pulmonaire (douleurs, toux, hémoptysie) associée. Les myalgies fréquentes de même que les lésions ou métastases cutanées sont évocatrices, les hémocultures sont habituellement positives [10, 12].

- **Intoxications à *Fusarium***

Les *Fusarium spp.* produisent également des mycotoxines, qui, une fois ingérées, sont à l'origine d'intoxications alimentaires et de manifestations allergiques et peuvent devenir carcinogènes après une longue exposition. Les fumonisines sont les toxines produites par *F. moniliforme* dans les maïs et peuvent provoquer un cancer de l'œsophage [10, 12].

## Traitement

- **Objectif**

Le but du traitement des fusarioses est d'éliminer totalement le champignon de l'organisme. Un traitement rapide des infections localisées est nécessaire pour prévenir la progression vers les infections disséminées [12].

- **Moyens**

Ils font appel à des antifongiques systémiques. Les *Fusarium* sont parmi les champignons les plus résistants. La terbinafine a été utilisée avec succès dans des cas d'infections superficielles à Dakar notamment sur l'intertrigo inter-orteils et l'onychomycose [15]. Bien que le traitement optimal ne soit pas codifié, le voriconazole, l'itraconazole et l'amphotéricine B, surtout dans ses formulations lipidiques, ont été associés à des succès thérapeutiques. Le voriconazole est notamment reconnu à la fois par l'US Food and Drug Administration aux États-Unis et par la European Medicines Agency en Europe pour le traitement des infections sévères à *Fusarium* [10].

- **Indications**

La terbinafine est utilisée à la dose de 250mg deux fois par jour avec ou sans adjonction d'un traitement local pendant 1 à 3 mois ; parfois la guérison clinique est obtenue avant la stérilisation complète du foyer fongique [16].

L'amphotéricine B, sous forme lipidique, est utilisé à fortes doses mais il n'y a pas de codification du traitement des fusarioses disséminées. Il sera fonction des résultats de l'antifongogramme et de la gestion de la maladie sous-jacente [11].

## **B. *Scedosporium***

*Scedosporium prolificans*, récemment proposé pour adopter le nom générique de *Lomentospora prolificans*, et les membres du complexe d'espèces de *S. apiospermum* (forme sexuée de *Pseudallescheria boydii*) sont les agents pathogènes les plus courants dans ce genre. Dans le complexe d'espèces *S. apiospermum*, les espèces les plus fréquentes sont : *S. apiospermum* et *S. boydii*, *S. aurantiacum* et *S. dehoogii* qui ont été récemment décrites comme des pathogènes humains. Parce qu'il existe des différences propres à l'espèce dans la virulence et la susceptibilité antifongique, ainsi l'identification du genre et de l'espèce de l'agent causal est essentielle [7].

### **Morphologie des *Scedosporium***

L'identification morphologique des espèces de *Scedosporium* manque de plus en plus de fiabilité et les méthodes d'identification moléculaire sont maintenant recommandées. Les conidiogénèses de *S. apiospermum* et de *S. boydii* sont morphologiquement indiscernables ; bien que ce dernier soit homothallic et produise des ascocarpes. *S. aurantiacum* présente également une morphologie similaire, mais la plupart des souches produisent un pigment diffusible jaune pâle à jaune vif sur PDA [8].

Par exemple, pour *S. apiospermum*, les colonies sont en croissance rapide, blanc-grisâtre, duveteuses à l'avant avec un revers noir-grisâtre. La température optimale pour la croissance est de 30 à 37°C. De nombreuses conidies, unicellulaires, marron-pâles, largement claviformes à ovoïdes, de 4-9 x 6-10µm, avec des bases tronquées sont observées. Les conidies sont isolées ou en petits groupes, portées par un conidiophore allongé, simple ou ramifié, ou latéralement par les hyphes. Le développement des conidies est de type annelidique, bien que les annulations (cicatrices semblables à des anneaux laissés au sommet d'un annelide après sécession conidienne) soient extrêmement difficiles à voir. Des corémies (stade Graphium) donnant naissance à des conidies hyalines, plus fines, allongées, de 5 à 7µm x 2 à 3 de large, peuvent être présentes dans certains isolats (Figure 17. 2) [8, 9].

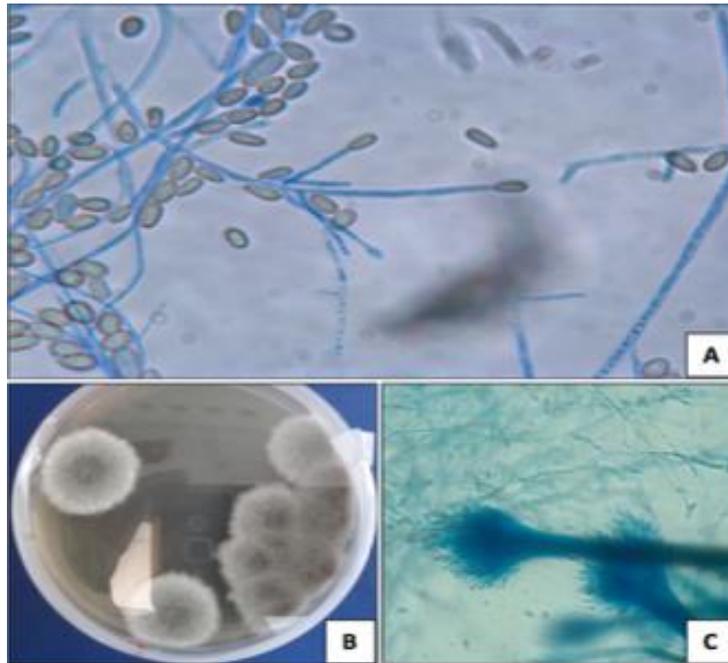


Figure 17. 2 : *Scedosporium apiospermum* (a) conidiophores et conidies, (b) culture et (c) corémies (stade *Graphium*)

Source : K. Diongue, Laboratoire Parasitologie-Mycologie, CHU Aristide Le Dantec - Dakar

### **Biotope de *Scedosporium***

Ce sont des champignons telluriques, présents dans les sols enrichis de débris organiques (litières animales, fumiers) et dans les eaux boueuses et polluées [9].

### **Mode de contamination**

La contamination de l'Homme par les champignons du genre *Scedosporium* se fait soit par l'inhalation de spores, soit par voie cutanée ou transcutanée à la suite d'un traumatisme ou d'une blessure tellurique, soit par l'ingestion accidentelle d'eaux polluées [17].

### **Facteurs de risque**

Dans une étude australienne sur l'épidémiologie des infections par les moisissures non-*Aspergillus*, *Scedosporium* était au deuxième rang des moisissures incriminées, après les mucormycètes [19]. Chez l'immunocompétent, un certain nombre de scedosporioses ont été observées, survenant la plupart du temps dans un contexte particulier. *S. apiospermum* a ainsi été associé à d'authentiques infections disséminées survenant après accident de noyade en eau stagnante (pneumopathies associées à des abcès cérébraux) [19]. Par ailleurs, le traumatisme favorise l'inoculation du champignon, c'est le cas dans les kératites, ostéo-arthrites et les mycétomes à grains

blancs, il en est de même de la mucoviscidose, au décours de laquelle de rares formes allergiques de type ABPA (aspergillose broncho-pulmonaire allergique) ont été décrites. Ce champignon colonise, en effet, fréquemment les bronches des patients atteints de mucoviscidose, le plus souvent en association avec *A. fumigatus*. La grande majorité des infections disséminées à *S. apiospermum* s'observe cependant chez le patient immunodéprimé, notamment chez les transplantés d'organes [2].

### **Clinique**

Connu pour être un agent de mycétome à grains blancs en Amérique, en Afrique du Nord et en Europe Centrale, *S. apiospermum* est aussi à l'origine d'atteintes broncho-pulmonaires sur des terrains particuliers (mucoviscidose et autres pneumopathies chroniques). Les infections chez les immunodéprimés sont plus fréquentes ; elles sont principalement disséminées et concernent les poumons, les sinus et le système nerveux central. Les manifestations pulmonaires vont de la balle fongique asymptomatique à l'infection pulmonaire invasive, disséminée, qu'on ne peut cliniquement distinguer d'une aspergillose pulmonaire sévère. Les atteintes du système nerveux sont caractérisées par la présence de plusieurs abcès cérébraux chez un immunodéprimé et ce, dans un contexte d'infection disséminée. Chez les immunocompétents, *S. apiospermum* est l'agent d'infections localisées des tissus mous, des os et des articulations. Outre les mycétomes, on retrouve des kératites, des endophtalmies, des arthrites septiques, des otites, des ostéomyélites, des rhinosinusites et des endocardites [10].

*Scedosporium prolificans* (ex *S. inflatum*) est une espèce moins fréquemment rencontrée, mais dont le spectre clinique est très proche de celui de *S. apiospermum* [2]. Il serait même actuellement transféré dans le genre *Lomentospora* (*L. proliferatum*) [8].

### **Traitement**

- **Objectifs**

Le but du traitement des scedosporioses est d'éliminer l'agent pathogène totalement de l'organisme, notamment des poumons qui sont fréquemment colonisés chez les patients atteints de mucoviscidose.

- **Moyens**

*S. apiospermum* est résistant *in vitro* au fluconazole, à l'amphotéricine B et à la flucytosine. De sensibilité variable à l'itraconazole, cette espèce est sensible au voriconazole et à la caspofungine.

Au vu des excellents résultats obtenus par le voriconazole sur différentes pathologies causées par *S. apiospermum*, cet antifongique pourrait être considéré comme le traitement de première intention [10].

- **Indications**

Aucun traitement n'est codifié, mais de manière générale, il faut pratiquer, chaque fois que cela est possible, une exérèse des tissus lésés [10].

## C. *Trichosporon*

Les espèces émergentes sont également décrites dans le groupe de champignons levuriformes. En effet, parmi les levures où les genres *Candida* et *Cryptococcus* sont les principaux pathogènes, on note une incidence croissante du genre *Trichosporon*, variable en fonction des sites infectés [11].

Avant la révision taxinomique du genre en 1992 par Guého, les différentes espèces de *Trichosporon* étaient difficilement identifiées du fait de l'imprécision des critères d'identification. Presque toutes les souches isolées étaient décrites comme *T. beigeli* ou *T. cutaneum* [20], les caractéristiques physiologiques étant souvent décrites comme « variables ». Ainsi, cette révision taxinomique du genre *Trichosporon* a été réalisée en 1992 par Guého [20] utilisant la morphologie, l'ultrastructure, la physiologie, le système ubiquinone, le pourcentage en guanine et cytosine (GC), les réassociations acide désoxyribonucléique (ADN) et le séquençage de l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr). Aujourd'hui, le genre *Trichosporon* est constitué de nombreuses espèces dont certaines appartiennent à des biotopes très particuliers. Six espèces ont été décrites en pathologie humaine : *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. ashaii*, *T. asteroides*, *T. cutaneum* et *T. mucoides* [21, 24, 25].

### Morphologie des *Trichosporon*

Les espèces de *Trichosporon* sont des levures qui se présentent sous forme de colonies habituellement en relief et ont une apparence cireuse en fonction des espèces des fissures radiales, des plis irréguliers, voire un aspect cérébriforme caractérisant la surface des colonies. Ce sont des basidiomycètes, non encapsulées et uréase positive, caractérisées par le développement d'hyphes hyalines et septées qui se fragmentent en arthroconidies rectangulaires ou ovales. Certaines blastoconidies sont également observées (Figure 17. 3) [8].

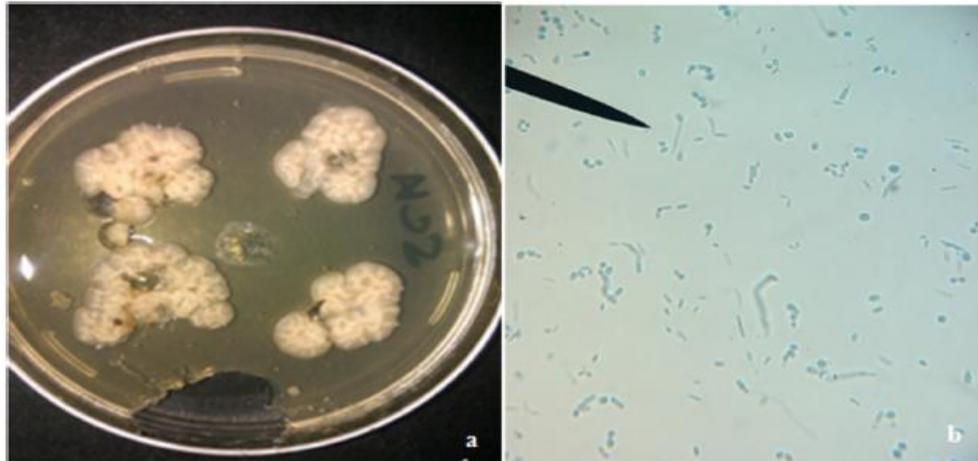


Figure 17. 3 : *Trichosporon* sp. (a) culture sur gélose de Sabouraud et (b) examen microscopique montrant des blastoconidies, des arthroconidies et éléments en « club de golf » (bout de la flèche) [4]

#### **Biotope de *Trichosporon***

*Trichosporon* spp. sont des levures de distribution cosmopolite. Elles sont isolées du sol, des plantes et de l'eau et font également partie de la flore cutanée normale de l'Homme, et parfois des muqueuses. Ces levures sont essentiellement présentes au niveau des plis inguino-cruraux et périnaux [24].

#### **Mode de contamination**

Ce sont des levures commensales qui, en présence de facteurs favorisant, conduisent à des trichosporonoses. La porte d'entrée de l'infection disséminée serait probablement le tractus digestif ou la voie broncho-pulmonaire ou encore la présence de matériel étranger intravasculaire [24].

#### **Facteurs favorisants**

Les formes cliniques les plus sévères, sont observées dans les populations-cibles : immunodépresseurs sévères, neutropénies prolongées, hémopathie ou cancer, greffés de moelle et transplantés d'organes solides, prématurés, brûlés. Une incidence accrue de trichosporonose a été associée à l'hémochromatose ; l'excès de fer pourrait faciliter la croissance de ce champignon [25]. Des trichosporonoses profondes, mais localisées, sont possibles dans des populations moins débilisées (diabétiques, corticothérapie prolongée, dialyse péritonéale ou polyopathologies de réanimation) sans les facteurs favorisants classiques. Leur pronostic est différent.

#### **Clinique**

Ces espèces sont responsables d'infections superficielles comme la « piedra blanche », et d'infections profondes survenant essentiellement chez le sujet immunodéprimé. La piedra blanche est une infection bénigne des cheveux et des poils.

Cette infection est le plus souvent rencontrée dans les pays tempérés ou tropicaux (Amérique du Sud, Afrique, Europe), mais quelques cas ont été décrits en Scandinavie. La piedra blanche des cheveux habituellement due à *T. ovoïdes* est devenue rare dans les pays dont les conditions d'hygiène sont correctes. Cependant, la piedra blanche des poils pubiens, qui est essentiellement due à *T. inkin*, a été décrite au Gabon [26].

Les lésions cutanées à type d'intertrigo inguino-cruraux et périaux ont également été décrits mais la responsabilité des *Trichosporon spp.*, dans ces infections, est encore très mal documentée. Toutefois, le rôle de *T. asahii* et de *T. inkin* a été envisagé dans les lésions dermatologiques hors Piedra blanche au Gabon [27]. Par ailleurs, une étude plus récente estime à 31,4% la prévalence de *Trichosporon spp.* parmi les étiologies des affections inguino-pubiennes au Gabon. De même, leur responsabilité dans la survenue d'onychomycose a été rapportée. En effet, ces levures ont été isolées dans 12,7% des prélèvements provenant des ongles des pieds au Gabon [28].

Concernant les trichosporonoses profondes, ce sont des infections opportunistes qui surviennent essentiellement chez le patient atteint de leucémie aiguë et profondément neutropénique. A propos de la trichosporonose disséminée, il est rapporté dans la littérature que la leucémie aiguë représente la pathologie sous-jacente dans 70% des cas. Les autres cas ont été décrits chez des transplantés d'organes et chez des patients atteints de syndrome de l'immunodéficience acquis (sida) [24]. La symptomatologie clinique est peu spécifique, proche de celle de la candidose disséminée à savoir persistance de la fièvre sous antibiothérapie bien conduite ou traitement antifongique inadapté, accompagnée de signes cutanés fugaces et peu spécifiques, en comparaison à ceux des fusarioses [11].



Figure 17. 4 : Piedra blanche des poils pubiens  
Source : Dr C. Kalter, Walter Reed Army Medical Centre, Etats-Unis.

## Traitement

- **Objectifs**

Le but du traitement des trichosporonoses est d'éliminer les levures des sites infectieux primaires afin d'éviter leur passage dans le sang (fongémie) et leur dissémination à tout l'organisme, proche de 60 à 80% contre 10 à 20% dans les candidémies [11].

- **Moyens**

L'amphotéricine B n'est pas active sur toutes les espèces de *Trichosporon*, et si seules des posologies élevées sont parfois utilisées, il faut noter que 47% des souches de *T. asahii* décrites par Ruan et al., ont une CMI à l'amphotéricine supérieure à 2µg/ml [29]. Parmi ces souches, 85% ont des CMI élevées à la 5-flucytosine. La caspofungine et les autres échinocandines sont inactives sur l'ensemble de *Trichosporon spp.* [30, 31]. La variabilité des CMI fait recommander l'identification précise des souches, pour la réalisation rapide de l'antifongigramme. Le voriconazole peut être recommandé en première intention compte tenu de son activité régulière *in vitro*, de sa disponibilité en forme injectable et sous réserve du contrôle des taux sériques. Le posaconazole est moins pratique d'utilisation en cas de sepsis grave. Par ailleurs, un cas d'infection émergente à *T. asahii* sous posaconazole a été rapporté et soulève des questions, à ce jour sans réponse, sur l'antifongigramme et le dosage sérique du posaconazole [32].

- **Indications**

Le traitement de la piedra blanche fait appel à un rasage des poils qui pourra être accompagné de l'application d'un antifongique local tel qu'un antifongique de la famille des imidazolés [28].

La prise en charge thérapeutique des trichosporonoses disséminées se caractérise par l'absence de traitement de référence. Un traitement de quatre à six semaines paraît raisonnable, mais peut être poursuivi tant que dure la neutropénie [33].

## III. Diagnostic

Dans le laboratoire de mycologie, la question la plus fréquemment posée au biologiste est la suivante : l'espèce isolée est-elle impliquée dans un processus pathologique ?

Tout champignon isolé en culture pure d'un prélèvement profond (LBA, LCR, biopsies...) ou superficiel (expectorations, urines, sérosités, peau, ...) doit être considéré comme un pathogène, surtout lorsqu'il est isolé à plusieurs reprises.

La notion de contaminant ou de commensal ne sera ainsi retenue qu'après avoir écarté l'hypothèse d'une mycose opportuniste. Le contexte d'isolement (infection nosocomiale, notion de voyages, ...) est, par ailleurs, très important à connaître pour l'interprétation des résultats.

L'interprétation des résultats au laboratoire ne pourra donc se faire sans une collaboration clinico-biologique.

## A. Démarche diagnostique au laboratoire

À partir d'un prélèvement réalisé dans de bonnes conditions, l'examen direct permet de visualiser les structures fongiques (éléments levuriformes et/ou filaments mycéliens) au sein des produits pathologiques (**Figure 17. 5**). L'aspect des éléments fongiques observés est souvent évocateur d'un type de mycose particulier : les filaments de type *Aspergillus*, mesurant de 2 à 4µm de diamètre, apparaissent hyalins, cloisonnés, et parfois ramifiés (dichotomie avec angles aigus à 45°), la présence de blastospores et d'arthroconidies évoquent un *Trichosporon*. Les données de l'examen histopathologique peuvent être contributives. Ce dernier permet en effet d'affirmer le diagnostic de mycose, par la mise en évidence du champignon en situation parasitaire, mais également d'apprécier la réponse cellulaire de l'hôte.

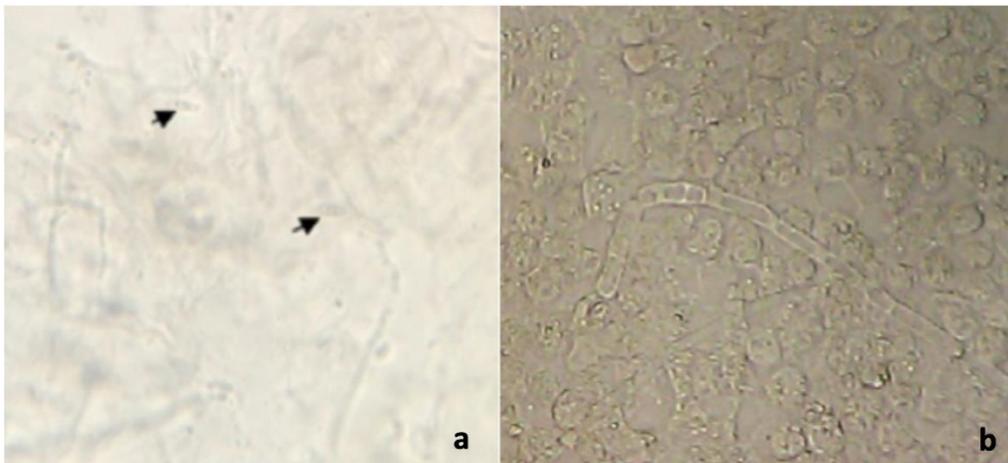


Figure 17. 5 : Examen direct montrant des filaments irréguliers et des microconidies (flèches noires) de *Fusarium* dans des squames (a), et un filament arthrosporé au sein de leucocytes d'un pus (b) [4]

La deuxième étape de la démarche diagnostique consiste en la mise en culture des produits biologiques sur des milieux standards ou spécifiques. Les colonies fongiques isolées seront dénombrées, puis identifiées.

Pour les *Trichosporon*, qui poussent sur milieu de Sabouraud sans et avec Actidione® (toutefois, certaines espèces y sont sensibles), le test à l'uréase est positif (hydrolyse rapide de l'urée). L'identification d'espèce est possible par spectrométrie de masse MALDI-TOF, mais la référence est la biologie moléculaire (séquençage de la région IGS1 de l'ADN ribosomal) [34]. En revanche, pour les champignons filamenteux, l'identification repose presque uniquement sur l'étude des caractères morphologiques (macroscopiques et microscopiques). Les techniques de biologie moléculaire sont plus performantes que les cultures mycologiques, en termes de sensibilité et de rapidité de rendu du résultat. Ainsi, la PCR en temps réel permet un diagnostic dans la journée, tandis que le séquençage des produits de PCR assure une identification précise des espèces isolées.

Cependant, faute de standardisation et du faible nombre de kits commercialisés, elles ne sont actuellement utilisées que dans les laboratoires universitaires ou de référence, auxquels sont souvent adressés les isolats posant des problèmes d'identification.

Lorsque les prélèvements sont difficilement réalisables et que l'isolement du champignon ne peut être envisagé, les examens sérologiques, ainsi que les recherches d'antigènes circulants (actuellement limitées au diagnostic d'aspergillose, de candidose et de cryptococcose) s'avèrent un complément utile au diagnostic. Ces dernières techniques sont ainsi largement utilisées dans le cadre du suivi des patients à risque dans les services d'onco-hématologie. Dans le cas de *Trichosporon*, l'hémoculture est de loin l'examen le plus important car elle est positive dans 50 à 80% des trichosporonémies. Pour certains auteurs, *Trichosporon* spp. occupent la seconde place dans les levures isolées sur hémocultures. Cependant, il peut positiver le dosage de 1,3-β-D-glucane, de l'antigène cryptococcique sérique, de l'antigène galactomannane aspergillaire et conduire ainsi à des erreurs diagnostiques [35].

## B. Antifongigramme

La détermination de la sensibilité aux antifongiques ne doit pas être systématique, mais réservée aux souches isolées d'un site profond ou pour lesquelles on redoute une résistance (patients sous azolés). Pour la détermination des CMI (qui sont également intéressantes pour la surveillance épidémiologique), les techniques de référence suivent les recommandations du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) aux États-Unis, ou de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) en Europe. En pratique, la technique E-Test® (AB Biodisk) est la plus utilisée au laboratoire. Pour plus de détails, des références d'ouvrages de mycologie sont proposées au lecteur [2].

## **IV. Prophylaxie**

Selon Dignani et Anaissie [12], en raison de la morbidité et de la mortalité élevées des infections fongiques disséminées, tous les efforts devraient être consentis afin de prévenir ces infections et d'améliorer l'état immunitaire du patient, peut-être en atténuant ou en supprimant si possible les agents immunosuppresseurs. Il est aussi recommandé chez les patients susceptibles de recevoir une thérapie sévèrement immunosuppressive de procéder à un examen clinique minutieux de la peau afin d'identifier les zones présentant des lésions évocatrices de mycose, qui devront bénéficier d'un traitement antifongique si des champignons sont isolés et identifiés. En outre, les patients sévèrement immunodéprimés présentant des lésions cutanées devraient éviter l'exposition aux sources de champignons de l'environnement telles que l'eau de robinet. En effet, il a été démontré que l'eau de l'hôpital pouvait être contaminé par les champignons et conduire à une aérosolisation (surtout après la douche) exposant les patients aux mycoses [36]. L'exposition à l'eau de robinet peut ainsi être évitée par l'utilisation d'éponge de bain stérile au lieu de douche (pour minimiser l'aérosol) et par la consommation d'eau stérile pendant les périodes d'immunosuppression sévère. Le nettoyage des surfaces environnementales (sols de salle de bains) à l'eau et antiseptiques a entraîné une diminution significative de la concentration de l'air en moisissures pathogènes dans les salles de bains d'une unité de transplantation de moelle osseuse [37]. Ainsi, un nettoyage adéquat de la salle de bain par des désinfectants est recommandé avant la douche (pour les patients qui insistent sur la douche pendant la période d'immunosuppression sévère).

En raison du risque de rechutes chez les personnes immunodéprimées atteintes d'infections fongiques antérieures, la prophylaxie secondaire devrait être envisagée.

## Références Bibliographiques

1. Desenclos J-C, DeValck H. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) 49-61.
2. Chabasse D, Pihet M, Bouchara J-P. Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. *Rev Fra Lab* 2009 ; 416 : 71-86.
3. Bertholom C. Champignons émergents. *Option Bio* 2012 ; 468 : 12-13.
4. Diongue K, Diallo M.A, Badiane A.S, Seck M.C, Ndiaye M, Ndoye N.W. Champignons non dermatophytiques et non candidosiques isolés au CHU Le Dantec de Dakar en 2014 : étude épidémiologique, clinique et mycologique. *J Mycol Med* 2015; 25: 181-190.
5. Diongue K, Ndiaye M, Badiane A.S, Seck M.C, Ndoye N.W, Diallo S, et al. Intertrigo inter-orteils à *Fusarium solani* à Dakar. *J Mycol Med* 2014
6. Diongue K, Diallo M.A, Ndiaye M, Badiane A.S, Seck M.C, Diop A, et al. Champignons agents de mycoses superficielles isolés à Dakar : une étude rétrospective de 2011 à 2015. *J Mycol Med* 2016 ; 26 : 368-376.
7. Douglas AP, Chen SC-A, Slavin MA, Emerging infections caused by non-*Aspergillus* filamentous fungi. *Clinical Microbiology and Infection* 2016; 22(8): 670-80.
8. Kidd S, Halliday C, Alexiou H and Ellis D. Descriptions of medical fungi. 3<sup>rd</sup> ed (revised), Underdale: the national library of Australia; 2016: 266 pages.
9. Chabasse D, Bouchara JP, De gentile L, Brun S, Cimon B, Penn P. Les moisissures d'intérêt médical. *Cah Form Biol Med* 2002 ; 25: 46-85.
10. Hocquette A, Grondin M, Bertout S, Mallié M. Les champignons des genres *Acremonium*, *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Onychocola*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scedosporium* et *Scopulariopsis* responsables de hyalohyphomycoses. *J Mycol Med*. 2005 ; 15: 136-149.
11. Bastides F. Zygomycoses, fusarioses, scédosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes. *Réanimation* 2010 ; 19: 319-326.
12. Dignani MC, and Anaissie E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004 ; 10 (1): 67-75.
13. Meriglier E, Puyade M, Cateau E, Maillard N. Nodules cutanés révélant une fusariose chez un patient atteint d'une aplasie médullaire idiopathique. *Presse Med* 2015; 44: 574-576.
14. Sharma R, Christopher K.T.F, Gransden W.R, and Ogg C.S. Peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis due to *Cylindrocarpon lichenicola* infection. *Nephrol Dial transplant* 1998 ; 13 : 2662-64.
15. Diongue K, Diallo MA, Seck MC, Ndiaye M, Badiane AS, Diop A, et al. *Tinea pedis* due to *Cylindrocarpon lichenicola* beginning onycholysis. *Medical Mycology Case Reports*, 2016; 11:13-15.
16. Romano C and Gianni C. *Tinea pedis* resulting from *Fusarium* spp. *Int J Dermatol*

- 2002, 41, 360-362.
17. Dupont B, Improvisi L, Ronin O. Aspects épidémiologiques et cliniques des infections à *Scedosporium* et *Pseudallescheria*. *J Mycol Med* 1991; 118: 42.
  18. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriot DJ, Daveson K et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 490.e1-490.e10.
  19. Katragkou A, Dotis J, Kotsiou M, Roilides E. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. *Mycoses* 2007; 50(5): 412-21.
  20. Gueho E, de Hoog GS, Smith MT. *Neotypification of the genus Trichosporon*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1992; 61: 285-8.
  21. Gueho E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* humans: a practical account. *Mycoses*, 1994; 37:3-10.
  22. Padhye AA, Verghese S, Ravichandran P, Balamurugan G, Hall L, Padmaja P, et al. *Trichosporon loubieri* infection in a patient with adult polycystic kidney disease. *J Clin Microbiol*, 2003; 41:479-82.
  23. Marty FM, Barouch DH, Coakley EP, Baden LR. Disseminated trichosporonosis caused by *Trichosporon loubieri*. *J Clin Microbiol*, 2003 ; 41 : 5317-20.
  24. Lacroix C, Feuilhade de Chauvin M. Infections dues à *Trichosporon* spp. et à *Geotrichum* spp. *EMC-Maladies Infectieuses* 2005 ; 2 : 97-104.
  25. Gueho E, Faergemann J, Lyman C, Anaissie EJ. *Malassezia* and *Trichosporon*: two emerging pathogenic basidiomycetous yeast-like fungi. *J Med Vet Mycol*, 1994; 32 (suppl1): 367-78.
  26. Thérizol-ferly M., Kombila M. et coll. White piedra and *Trichosporon* species in Equatorial Africa II- clinical and mycological associations. *Mycoses* 1994 ;37 :255-60
  27. Nzenze Afène S, kombila M., et coll. Les espèces du genre *Trichosporon* isolées en dermatologie au Gabon hors Piedra Blanche. Communication affichée SFMM 11-13 juin 1998-Rennes
  28. Nzenze-Afène S, Ngoungou E.B, Mabika Mamfoumbi M, Bouyou Akotet M.K, Avome Mba I.M, Kombila M. Les onychomycoses au Gabon : aspects cliniques et mycologiques. *J Mycol Med* 2012; 21 (4): 248-255.
  29. Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2009; 49: e11-7.
  30. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002; 53: e35-6.
  31. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 753-7.
  32. Rieger C, Geiger S, Herold T, Nickening C, Osterman H. Breakthrough infection of *Trichosporon asahii* during posaconazole treatment in a patient with acute myeloid

- leukaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 843-5.
33. Meyer M, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R. Chronic disseminated *Trichosporon asahii* infection in a leukemic child. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : e22-5.
  34. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (Anofel). Polycopié national. *Université Médical Virtuelle Française* 2014 ; 409 pages.
  35. Fekkar A, Brun S, D'Ussel M, Uzunov M, Cracco C, Dhédin N, et al. Serum cross-reactivity with *Aspergillus* galactomannan and cryptococcal antigen during fatal disseminated *Trichosporon dermatis* infection. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 1457-8.
  36. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system. A new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1871-8.
  37. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC et al. Cleaning patient shower facilities: a novel approach to reducing patient exposure to aerosolized *Aspergillus* species and other opportunistic molds. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : E86-8.
  38. Guiguemde KT, Sawadogo PM, Zida A, Cisse M, Sangare I, Bamba S. First case report of *Talaromyces marneffe*i infection in HIV-infected patient in the city of Ouagadougou (Burkina Faso). *Medical mycology case reports*, 2019, 26, 10-12

<b>1 GENERALITES SUR LA MYCOLOGIE.....</b>	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
I. Place des champignons dans la systématique du vivant .....	14
II. Caractères généraux des champignons .....	15
A. <i>Thalle végétatif</i> .....	15
B. <i>Thalle reproducteur</i> .....	16
1. Reproduction par bouturage .....	17
2. Reproduction par formation de spores de reproduction .....	17
a. Reproduction asexuée (stade anamorphe) .....	17
b. Reproduction sexuée (stade téléomorphe).....	17
III. Classification des champignons .....	18
IV. Physiologie des champignons .....	19
V. Notions de mycologie médicale .....	19
A. <i>Définition des mycoses</i> .....	20
B. <i>Classification des champignons d'intérêt médical</i> .....	20
1. Levures.....	20
2. Champignons filamenteux.....	20
3. Les Dimorphiques .....	20
C. <i>Habitat des champignons et mode de contamination</i> .....	21
<b>2 CANDIDOSES .....</b>	<b>22</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>23</b>
<b>I. Epidémiologie .....</b>	<b>24</b>
A. <i>Agent pathogène</i> .....	24
B. <i>Habitat</i> .....	26
C. <i>Mode de contamination</i> .....	26
D. <i>Facteurs favorisants</i> .....	27
E. <i>Répartition géographique</i> .....	28
<b>II. Diagnostic biologique.....</b>	<b>29</b>
A. <i>Circonstances du diagnostic</i> .....	29
B. <i>Les modifications biologiques non spécifiques</i> .....	31
C. <i>Diagnostic mycologique</i> .....	31
<b>III. Diagnostic Immunologique .....</b>	<b>42</b>
<b>IV. Principes thérapeutiques .....</b>	<b>43</b>
A. <i>But</i> .....	43
B. <i>Moyens : ce sont des moyens essentiellement médicamenteux</i> .....	43
C. <i>Indications</i> .....	45
<b>V. Prévention .....</b>	<b>48</b>
A. <i>But : réduire la colonisation et empêcher l'infection</i> .....	48
B. <i>Les moyens</i> .....	48

## Table des matières

<b>C. Indications</b> .....	48
<b>CONCLUSION</b> .....	49
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	50
<b>3 CRYPTOCOCCOSE</b> .....	51
<b>INTRODUCTION</b> .....	52
I. Épidémiologie .....	55
A. <i>Agent pathogène</i> .....	55
1. Taxonomie .....	55
2. Morphologie.....	56
3. Biologie .....	57
4. Pathogénie .....	59
B. <i>Habitat</i> .....	59
C. <i>Mode de contamination</i> .....	59
D. <i>Facteurs favorisants</i> .....	60
E. <i>Répartition géographique</i> .....	60
II. Diagnostic biologique.....	63
A. <i>Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation</i> .....	63
B. <i>Modifications biologiques non spécifiques</i> .....	63
C. <i>Diagnostic mycologique</i> .....	64
D. <i>Diagnostic immunologique spécifique</i> .....	67
E. <i>Diagnostic anatomopathologique</i> .....	69
F. <i>Diagnostic moléculaire</i> .....	69
III. Principes thérapeutiques .....	70
A. <i>But</i> .....	70
B. <i>Moyens</i> .....	70
C. <i>Indications/posologies</i> .....	71
E. <i>Suivi biologique/ post-thérapeutique</i> .....	72
IV. Prévention/prophylaxie .....	72
A. <i>But/objectifs</i> .....	72
B. <i>Moyens/stratégies</i> .....	73
<b>CONCLUSION</b> .....	73
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	73
<b>4 DERMATOPHYTOSES</b> .....	77
I. Généralités .....	78
A. <i>Définition</i> .....	78
B. <i>Intérêt</i> .....	78
II. Épidémiologie .....	79
A. <i>Agents pathogènes</i> .....	79
B. <i>Réservoir de micromycètes parasites</i> .....	81
C. <i>Mode de contamination</i> .....	81
D. <i>Facteurs favorisants</i> .....	82
E. <i>Répartition géographique</i> .....	82
III. Diagnostic biologique.....	83

## Table des matières

A. Circonstances du diagnostic biologique.....	83
B. Diagnostic différentiel.....	93
C. Diagnostic mycologique.....	93
IV. Principes thérapeutiques.....	100
A. But.....	100
B. Moyens.....	100
C. Indications.....	101
E. Résultats/Evolution/Surveillance.....	102
V. Prévention.....	102
A. Mesures individuelles.....	102
B. Mesures collectives.....	102
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>103</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>109</b>
<b>5 MALASSEZIOSES.....</b>	<b>110</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>111</b>
I. Epidémiologie.....	112
A. Agent pathogène.....	112
B. Habitat.....	113
C. Facteurs favorisants.....	113
D. Répartition géographique.....	114
II. Diagnostic biologique.....	114
A. Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation.....	114
B. Diagnostic mycologique.....	118
C. Diagnostic histologique.....	121
III. Principes thérapeutiques.....	122
A. But.....	122
B. Moyens.....	122
C. Indications - posologie.....	122
D. Suivi biologique/ post-thérapeutique.....	123
IV. Prévention /Prophylaxie.....	123
A. But.....	123
B. Moyens/Stratégies.....	123
<b>6 PNEUMOCYTOSE.....</b>	<b>126</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>127</b>
I. Epidémiologie.....	128
A. Agent pathogène.....	128
B. Habitat.....	131
C. Hôte définitif / Réservoir de parasites.....	131
D. Mode de contamination.....	131
E. Voie de sortie.....	131
F. Cycle biologique.....	131
G. Facteurs favorisants.....	132
H. Répartition géographique.....	133

## Table des matières

II. Diagnostic biologique.....	133
A. Circonstances du diagnostic biologique .....	134
B. Diagnostic mycologique .....	134
C. Diagnostic immunologique.....	139
D. Diagnostic histologique.....	139
E. Diagnostic moléculaire.....	140
III. Principes thérapeutiques .....	140
A. Buts.....	140
B. Moyens.....	140
C. Indications/posologie.....	141
IV. Prophylaxie.....	142
A. Buts.....	142
B. Moyens.....	142
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>142</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>142</b>
<b>7 MICROSPORIDIOSES .....</b>	<b>144</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>145</b>
I. Épidémiologie .....	146
A. Agent pathogène .....	146
1. Taxonomie .....	146
2. Morphologie.....	146
3. Biologie .....	147
4. Pathogénie.....	147
B. Hôtes et Réservoir de parasites .....	147
C. Habitat .....	148
D. Mode de contamination.....	148
E. Cycle biologique .....	148
F. Facteurs favorisants .....	149
G. Répartition géographique.....	149
II. Diagnostic biologique.....	150
A. Circonstances du diagnostic biologique .....	150
B. Diagnostic mycologique .....	150
C. Diagnostic immunologique spécifique.....	151
D. Diagnostic moléculaire.....	151
E. Diagnostic histologique .....	151
F. Microscopie électronique.....	151
III. Principes thérapeutiques .....	152
A. But .....	152
B. Moyens.....	152
C. Indications/posologies .....	152
D. Suivi biologique/post-thérapeutique .....	152
IV. Prévention .....	153
A. But .....	153
B. Moyens/stratégies.....	153

## Table des matières

<b>RESUME .....</b>	<b>153</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>153</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>154</b>
<b>8 MYCETOMES .....</b>	<b>155</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>156</b>
<b>I. Épidémiologie .....</b>	<b>157</b>
<i>A. Agent pathogène .....</i>	<i>157</i>
<i>B. Habitat .....</i>	<i>161</i>
<i>C. Mode de contamination .....</i>	<i>162</i>
<i>D. Facteurs favorisants.....</i>	<i>162</i>
<i>E. Répartition géographique.....</i>	<i>163</i>
<b>II. Diagnostic biologique.....</b>	<b>164</b>
<i>A. Circonstances du diagnostic biologique/éléments d'orientation.....</i>	<i>164</i>
<i>B. Diagnostic mycologique .....</i>	<i>166</i>
<i>C. Diagnostic histologique .....</i>	<i>172</i>
<i>D. Diagnostic moléculaire.....</i>	<i>175</i>
<i>E. Diagnostic immunologique.....</i>	<i>175</i>
<i>F. Diagnostic radiologique.....</i>	<i>176</i>
<b>III. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES .....</b>	<b>177</b>
<i>A. But .....</i>	<i>177</i>
<i>B. Moyens.....</i>	<i>177</i>
<i>C. Indications.....</i>	<i>177</i>
<b>IV. Prévention/prophylaxie .....</b>	<b>179</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>180</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>181</b>
<b>9 ASPERGILLOSES .....</b>	<b>184</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>185</b>
<b>I. Epidémiologie .....</b>	<b>186</b>
<i>A. Agent pathogène .....</i>	<i>186</i>
1. Taxonomie .....	186
2. Morphologie.....	187
3. Biologie .....	188
4. Pathogénie .....	188
<i>B. Habitat .....</i>	<i>188</i>
<i>C. Mode de contamination .....</i>	<i>189</i>
<i>D. Facteurs favorisants.....</i>	<i>189</i>
<i>E. Répartition géographique.....</i>	<i>189</i>
<b>II. Diagnostic biologique.....</b>	<b>190</b>
<i>A. Circonstances du diagnostic biologique .....</i>	<i>190</i>
<i>B. Modifications biologiques non spécifiques.....</i>	<i>192</i>
<i>C. Diagnostic mycologique .....</i>	<i>192</i>
1. Prélèvements :.....	192
2. Examen microscopique .....	193
3. Culture .....	194

## Table des matières

4. Identification des cultures: Elle est basée sur les caractères morphologiques de la culture: .....	195
5. Identification par la spectrométrie de masse: .....	197
6. Interprétation des résultats:.....	198
7. Antifongigramme.....	198
D. Diagnostic immunologique .....	198
E. Biologie moléculaire.....	200
F. Examen anatomopathologique.....	200
<b>III. Principes thérapeutiques .....</b>	<b>201</b>
A. Buts.....	201
B. Moyens.....	201
C. Indications / posologies :.....	202
D. Suivi biologique / post thérapeutique .....	202
<b>IV. Prévention .....</b>	<b>203</b>
A. But .....	203
B. Moyens.....	203
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>203</b>
<b>10 HISTOPLASMOSES .....</b>	<b>205</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>206</b>
<b>I. Épidémiologie .....</b>	<b>206</b>
A. Agents pathogènes.....	206
1. Taxonomie .....	206
2. Morphologie.....	207
3. Biologie .....	207
4. Pathogénie.....	207
B. Habitat .....	207
C. Modes de contamination .....	208
D. Facteurs favorisants.....	208
1. D'ordre individuel.....	208
2. D'ordre général .....	208
3. Liés au champignon .....	208
E. Répartition géographique.....	209
<b>II. Diagnostic biologique.....</b>	<b>209</b>
A. Circonstances du diagnostic biologique.....	209
1 Epidémiologiques .....	209
2 Cliniques .....	209
B. Diagnostic mycologique .....	211
1. Prélèvement.....	211
2. Techniques .....	211
a. Examen direct et frottis.....	211
b. La culture .....	212
c. L'inoculation à l'animal.....	213
C. Diagnostic histologique .....	213
D. Diagnostic immunologique .....	214
1. L'IDR à l'histoplasmine.....	214
2. Les réactions sérologiques .....	214
E. Diagnostic moléculaire .....	215
<b>III. Principes thérapeutiques .....</b>	<b>215</b>

## Table des matières

A. But .....	215
B. Moyens.....	215
C. Indications / posologies.....	215
1. Forme américaine (variété <i>capsulatum</i> ) .....	215
2. Forme africaine (variété <i>duboisii</i> ) .....	216
D. Suivi post-thérapeutique.....	216
IV. Prévention .....	216
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>216</b>
<b>11 BLASTOMYCOSE .....</b>	<b>219</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>220</b>
I. Epidémiologie .....	221
A. Agent pathogène .....	221
B. Habitat .....	224
C. Hôtes.....	224
D. Mode de contamination.....	224
E. Facteurs favorisants.....	224
F. Répartition géographique.....	225
II. Diagnostic biologique.....	226
A. Circonstances du diagnostic biologique .....	226
B. Diagnostic mycologique .....	227
1. Prélèvements .....	227
2. Examen direct.....	228
3. Culture .....	229
a. Isolement .....	229
b. Identification .....	229
C. Diagnostic immunologique spécifique.....	230
D. Diagnostic histologique.....	231
III. Principes thérapeutiques .....	232
A. But .....	232
B. Moyens.....	232
C. Indications/posologie.....	232
IV. Prévention/ Prophylaxie .....	233
A. But .....	233
B. Moyens/ stratégies .....	233
<b>12 CHROMOMYCOSE.....</b>	<b>235</b>
I. Epidémiologie .....	237
A. Agents pathogènes .....	237
B. Habitat des champignons.....	237
C. Mode de contamination.....	238
D. Facteurs favorisants.....	238
E. Répartition géographique .....	238
II. Diagnostic biologique.....	239
A. Circonstances du diagnostic biologique.....	239
B. Diagnostic mycologique .....	242
C. Diagnostic histologique.....	244

## Table des matières

<i>D. Diagnostic Immunologique spécifique</i> .....	245
<i>E. Diagnostic moléculaire</i> .....	245
<b>III. Principes thérapeutiques</b> .....	<b>245</b>
<i>A. But</i> .....	245
<i>B. Moyens thérapeutiques</i> .....	245
<i>C. Indications/posologies</i> .....	246
<i>D. Suivi thérapeutique</i> .....	247
<b>IV. Prévention</b> .....	<b>247</b>
<i>A. Buts</i> .....	247
<i>B. Stratégies</i> .....	247
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>248</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>249</b>
<b>13 SPOROTRICHOSE</b> .....	<b>251</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>252</b>
<b>I. Epidémiologie</b> .....	<b>254</b>
<i>A. Agent pathogène</i> .....	254
1. Taxonomie / Classification .....	254
2. Morphologie .....	254
3. Biologie .....	255
4. Pathogénie .....	255
<i>B. Habitat /Ecologie</i> .....	255
<i>C. Mode de contamination</i> .....	256
<i>D. Facteurs favorisants</i> .....	256
<b>II. Diagnostic biologique</b> .....	<b>258</b>
<i>A. Circonstances du diagnostic biologique/Eléments d'orientation</i> .....	258
<i>B. Modifications biologiques non spécifiques</i> .....	259
<i>C. Diagnostic mycologique</i> .....	259
1. Prélèvements .....	259
2. Techniques .....	260
3. Résultats et interprétation : Identification de la culture .....	260
<i>D. Diagnostic immunologique spécifique</i> .....	263
<i>E. Diagnostic moléculaire (PCR)</i> .....	263
<i>F. Diagnostic histologique</i> .....	264
<b>III. Principes thérapeutiques</b> .....	<b>265</b>
<i>A. But</i> .....	265
<i>B. Moyens</i> .....	265
1- Moyens médicamenteux .....	265
2- Autres thérapies .....	265
<i>C. Indications/posologie</i> .....	266
1- Moyens médicamenteux .....	266
2- Autres thérapies .....	267
<i>D. Suivi biologique/ post-thérapeutique</i> .....	267
<b>IV. Prévention/Prophylaxie</b> .....	<b>267</b>
<i>A. But/objectifs</i> .....	267
<i>B. Moyens/stratégies</i> .....	267

## Table des matières

<b>RESUME-CONCLUSION .....</b>	<b>267</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>269</b>
<b>14 COCCIDIOIDOMYCOSE .....</b>	<b>272</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>273</b>
<b>I. Epidémiologie .....</b>	<b>273</b>
<b>A. Agents pathogènes.....</b>	<b>273</b>
1. Taxonomie .....	273
2. Morphologie.....	273
3. Biologie.....	274
4. Pathogénie.....	275
<b>B. Habitat.....</b>	<b>275</b>
<b>C. Mode de contamination.....</b>	<b>275</b>
<b>D. Facteurs favorisants.....</b>	<b>275</b>
1. D'ordre général .....	275
2. D'ordre individuel.....	275
<b>E. Répartition géographique.....</b>	<b>276</b>
<b>II. Diagnostic biologique.....</b>	<b>276</b>
<b>A. Circonstances.....</b>	<b>276</b>
<b>B. Modifications biologiques non spécifiques.....</b>	<b>276</b>
<b>C. Diagnostic mycologique.....</b>	<b>276</b>
1. Prélèvements .....	276
2. Techniques.....	276
3. Résultats .....	277
<b>D. Diagnostic immunologique spécifique.....</b>	<b>277</b>
1. Détection d'antigène .....	277
2. Détection d'anticorps par.....	277
3. IDR à la coccidioïdine ou à la sphéruline .....	277
<b>E. Diagnostic moléculaire.....</b>	<b>278</b>
<b>F. Diagnostic histologique.....</b>	<b>278</b>
<b>III. Principes thérapeutiques .....</b>	<b>278</b>
<b>A. But.....</b>	<b>278</b>
<b>B. Moyens.....</b>	<b>278</b>
<b>C. Indications/Posologie.....</b>	<b>278</b>
<b>D. Suivi biologique.....</b>	<b>279</b>
<b>IV. Prophylaxie.....</b>	<b>279</b>
<b>A. But.....</b>	<b>279</b>
<b>B. Moyens.....</b>	<b>279</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>279</b>
<b>15 PARACOCIDIOIDOMYCOSE .....</b>	<b>282</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>283</b>
<b>I. Epidémiologie .....</b>	<b>283</b>
<b>A. Agent pathogène.....</b>	<b>283</b>
1. Taxonomie .....	283
2. Morphologie.....	283
3. Pathogénie.....	284

## Table des matières

<i>B. Habitat</i> .....	284
<i>C. Mode de contamination</i> .....	285
<i>D. Facteurs favorisants</i> .....	285
1. D'ordre général .....	285
2. D'ordre individuel .....	285
<i>E. Répartition géographique</i> .....	285
<b>II. Diagnostic biologique</b> .....	<b>285</b>
<i>A. Circonstances</i> .....	285
1. Eléments épidémiologiques et cliniques .....	285
<i>B. Modifications biologiques non spécifiques</i> .....	286
<i>C. Diagnostic mycologique</i> .....	286
1. Prélèvements .....	286
2. Techniques .....	286
3. Résultats .....	286
<i>D. Diagnostic immunologique spécifique</i> .....	287
1. Détection d'antigène .....	287
2. Détection d'anticorps par .....	287
3. IDR à la paracoccidioïdine .....	287
<i>E. Diagnostic moléculaire</i> .....	287
<i>F. Diagnostic histologique</i> .....	287
<b>III. Principes thérapeutiques</b> .....	<b>288</b>
<i>A. But</i> .....	288
<i>E. Moyens</i> .....	288
<i>C. Indications / Posologie</i> .....	288
<i>D. Suivi biologique / post thérapeutique</i> .....	288
<b>IV. Prophylaxie</b> .....	<b>289</b>
<i>A. But</i> .....	289
<i>B. Moyens</i> .....	289
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>289</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>290</b>
<b>16 ZYGOMYCOSES</b> .....	<b>291</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>292</b>
<b>I. Épidémiologie</b> .....	<b>293</b>
<i>A. Agents Pathogènes</i> .....	293
1. Taxinomie .....	293
2. Morphologie .....	294
<i>B. Habitat</i> .....	294
<i>C. Mode de contamination</i> .....	294
<i>D. Facteurs favorisants</i> .....	295
<i>E. Répartition géographique</i> .....	295
<b>II. Diagnostic biologique</b> .....	<b>296</b>
<i>A. Circonstances du diagnostic biologique</i> .....	296
1. Eléments épidémiologiques .....	296
2. Signes cliniques .....	296
a. Mucormycoses .....	296
b. Entomophthoromycoses .....	297
<i>B. Diagnostic mycologique</i> .....	299

## Table des matières

1. Prélèvements .....	299
2. Examen direct.....	299
3. Cultures et interprétations.....	300
C. Diagnostic histologique.....	301
D. Diagnostic moléculaire.....	302
III. Principes thérapeutiques .....	302
A. Buts.....	302
B. Moyens thérapeutiques.....	302
C. Indications.....	303
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>305</b>
<b>17 MOISSURES ET LEVURES EMERGENTES.....</b>	<b>307</b>
I. Généralités .....	308
A. Définition.....	308
B. Intérêt .....	308
II. Fusarium et Scedosporium.....	309
A. Fusarium .....	310
B. Scedosporium .....	315
C. Trichosporon.....	318
III. Diagnostic .....	321
A. Démarche diagnostique au laboratoire .....	322
B. Antifongigramme.....	323
IV. Prophylaxie.....	324
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>325</b>

**Les Éditions d'AVENIR, Abidjan, Côte d'Ivoire**

Tome2 – Affections mycosiques

ISBN 978-2-38003-028-0

Dépôt légal N° 17103 du 08 janvier 2021 (Première édition)