

PARASITOLOGIE - COURS EN LIEN AVEC ED N°4

PARASITOSES ET MYCOSES OPPORTUNISTES

☐ **Toxoplasmose** (voir ED 2)

☐ **Cryptococcoses** (p.1)

☐ **Pneumocystose** (p.4)

☐ **Aspergilloses** (p.7)

☐ **Candidoses invasives** (p.11)

I. CRYPTOCOCCOSES

Cryptococcoses	
Introduction	- Infection fongique invasive (IFI) la plus fréquente dans le monde, - Maladie opportuniste : • Grande cause de décès chez les patients infectés par le VIH et non traités. - Les patients immunocompétents peuvent également être infectés. - Les formes cliniques diffèrent selon le statut immunitaire du patient. - L'atteinte la plus fréquente et engageant le pronostic vital est la méningoencéphalite.
Agent pathogène	- Genre <i>Cryptococcus</i>. - Levure basidiomycète capsulée. - Champignon cosmopolite. - 7 espèces dont : • <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Cryptococcus deneoformans</i>, <i>Cryptococcus gattii</i>. • <i>Cryptococcus neoformans</i> se retrouve en particulier chez les patients immunodéprimés. - Niche écologique : oiseaux (pigeons), plantes (eucalyptus)... - Porte d'entrée respiratoire par inhalation de spores (exceptionnellement, la contamination peut survenir par inoculation cutanée directe traumatique).
Physiopathologie	- L'acquisition se fait très tôt dans l'enfance et donne lieu à une primo-infection asymptomatique où l'infection est contrôlée par le système immunitaire. - Une partie des levures reste dormante, probablement dans les macrophages alvéolaires ou dans les ganglions (peut y persister jusqu'à 30 ans) - À l'occasion d'une immunosuppression (infection par le VIH, corticothérapie, traitement immunosuppresseur), les levures : • se développent à partir du gîte principal (poumon porte d'entrée), • disséminent par voie hématogène (fongémie), • entraînent les principaux signes cliniques de la maladie avec un tropisme particulier pour le SNC. - Ainsi, l'atteinte clinique la plus fréquente est une méningoencéphalite, ayant la particularité d'entraîner peu d'inflammation et donc d'être d'apparition très progressive (évolution sur plusieurs semaines) et paucisymptomatique au stade initial. - Les patients infectés par le VIH dont les CD4 sont inférieurs à 100/mm3 sont les plus à risque.
Clinique	Cryptococcose opportuniste à <i>Cryptococcus neoformans</i> • Atteinte pulmonaire : ▸ Souvent concomitante de la dissémination et de la méningoencéphalite mais peut être inaugurale et intervenir avant toute dissémination. ▸ Pneumopathie interstitielle isolée ou associée à une pleurésie et/ou des adénopathies médiastinales. ▸ Présence isolée d'une ou plusieurs opacités pulmonaires bien limitées dites nodulaires est une forme clinique classique. ▸ Une pneumopathie alvéolaire ou caverneuse est possible. • Atteinte neuro-méningée : ▸ Début est insidieux et très progressif, de plusieurs semaines à plusieurs mois, associant des céphalées persistantes, des modifications de l'humeur, avec parfois des signes neurologiques focalisés en rapport avec une atteinte des nerfs crâniens. ▸ Suivi d'un syndrome méningé plus franc, - avec des céphalées persistantes dans un contexte fébrile, des nausées, une photophobie, des convulsions. - des troubles de la conscience (conséquence d'une hypertension intracrânienne : pression > 25 cm d'eau, liée à une mauvaise résorption du liquide cébrospinal dont la viscosité augmente, en rapport avec une forte concentration de levures). ▸ En l'absence de traitement, ces atteintes évoluent vers un coma et le décès du patient.

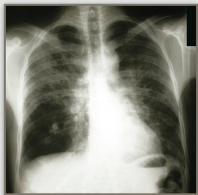
Clinique	• Atteinte cutanée : ▸ Peut être primaire par inoculation (rare), ▸ Résulte le plus souvent d'une dissémination hématogène. ▸ Prend des aspects variés chez les immunodéprimés (acnéiformes, pustuleux, papuleux, nodulaires ou ulcéro-nécrotiques). - Aspect de pseudo-<i>molluscum contagiosum</i>. - Macules-papules érythémateuses, - +/- Ulcérations. ▸ Principalement au visage et aux extrémités des membres, sans adénopathies satellites. • Autres atteintes possibles : tous les organes peuvent être atteints (os, ganglions, rate, foie, moelle osseuse). La localisation prostatique est fréquente et constitue un réservoir à l'origine de rechutes. <table><tr><td>Cryptococcoses à <i>C. gattii</i></td></tr></table> • Souvent asymptomatique ou pauci-symptomatique. • Prédilection à l'infection d'origine iatrogène ++ (corticothérapie, autres immunosuppresseurs). • Par rapport aux infections à <i>C. neoformans</i> : - Atteinte cérébrale avec une plus grande fréquence des lésions focales (cryptococcomes), - Atteinte pulmonaire avec une pneumopathie nodulaire isolée dans un plus grand nombre de cas.	Cryptococcoses à <i>C. gattii</i>
Cryptococcoses à <i>C. gattii</i>		
Diagnostic biologique	- <i>Cryptococcus</i> spp. est recherché dans le LCR (PL), le sang (hémocultures), les prélèvements respiratoires (expectorations induites, liquide de LBA), les urines, les exsudats cutanés (frottis mince) et dans les biopsies tissulaires. - Lors de la ponction lombaire, la pression d'ouverture doit être mesurée pour détecter la présence d'une hypertension intracrânienne, élément de très mauvais pronostic.	
Ponction lombaire	- LCR clair hypertendu. - Nombre d'éléments variable mais plutôt faible. - Formule mixte ou lymphocytaire (10 à 100 éléments/mm3) - Signes inconstants : hyperprotéinorachie et hypoglycorachie. - À noter que le liquide cébrospinal peut être normal sur le plan cellulaire et biochimique, en particulier chez le patient VIH-positif (CD4 < 100/mm3). - <u>Examen mycologique du LCR :</u> • Examen direct à l'encre de chine (présence de levures capsulées de 3 à 10 µm) • Culture du LCR sur milieu de Sabouraud. • Recherche d'antigènes solubles par test rapide. - La sérologie n'est pas contributive pour le diagnostic.	
Détection d'Ag	- La détection d'antigènes capsulaires spécifiques est un des meilleurs tests diagnostiques rapides existants en mycologie. - Le test a une utilité dans le liquide LCR, le sérum ou le LBA et peut être réalisé par différentes méthodes (agglutination au latex, ELISA, test immunochromato-graphique). - Un titre sérique élevé (> 1/512 en agglutination latex) est associé à un mauvais pronostic. - La recherche d'antigène circulant dans le sérum doit être réalisée systématiquement chez les immunodéprimés devant des symptômes généraux à type de fièvre prolongée et des symptômes respiratoires, neurologiques et/ou cutanés. - À noter que chez le patient VIH-sida avec CD4 < 100/mm3, la détection d'antigène sérique peut être réalisée en dépistage (sans signes cliniques), ce qui permet de diagnostiquer l'infection à un stade très précoce et d'instaurer un traitement étiologique. - La détection et la quantification de l'antigène sérique circulant permettent également de dépister les rechutes à moyen et long terme.	

Traitement et prévention	- La cryptococcose neuroméningée de l'immunodéprimé est traitée en trois phases : traitement d'induction, de consolidation et de maintenance. • L'induction consiste en une association d'amphotéricine B (Fungizone®, 0,7 à 1 mg/kg par jour) et de 5-fluorocytosine (Ancotil®, 100 à 150 mg/kg par jour) en intraveineux, pendant au minimum 2 semaines. La forme liposomale (Ambisome®, 3 à 5 mg/kg par jour) est mieux tolérée pour une efficacité équivalente. • Pour le traitement de consolidation, le relais est ensuite pris par le fluconazole de 400 à 800 mg par jour pendant au moins 6 semaines. Un traitement dit de maintenance à base de fluconazole à 200 mg par jour en prophylaxie secondaire doit être maintenu pendant 6 mois à 1 an, plus longtemps si le patient reste immunodéprimé. • Le traitement d'induction peut être évité et un traitement par fluconazole d'emblée utilisé en cas de cryptococcose pulmonaire ou cutanée localisée. - La présence d'une hypertension intracrânienne (> 25 cm d'eau) nécessitera la réalisation de ponctions lombaires évacuatrices. - Des séquelles neurologiques peuvent être observées après guérison (surdité, c�c�t�...). - Chez les patients immunodéprimés, particulièrement les patients VIH-sida ayant débuté un traitement antirétroviral, la restauration immunitaire peut être à l'origine d'une réaction inflammatoire inappropriée (IRIS) simulant un échec thérapeutique ou une rechute.
Conclusion	- Levure capsulée à porte d'entrée respiratoire (spores). - Tropisme pour le SNC : méningo-encéphalites. - Les immunodéprimés sont à risque de développer une forme invasive (VIH+, transplantation d'organe solide, hémopathies malignes, corticothérapie, sarcoïdose...) - Le diagnostic de la cryptococcose neuro-méningée se fait par : • Examen direct et culture du LCR, • Recherche d'Ag par test rapide, • Bilan d'extension (autres localisations), • Recherche et titrage de l'Ag « cryptocoque » dans le sérum et le LCR.

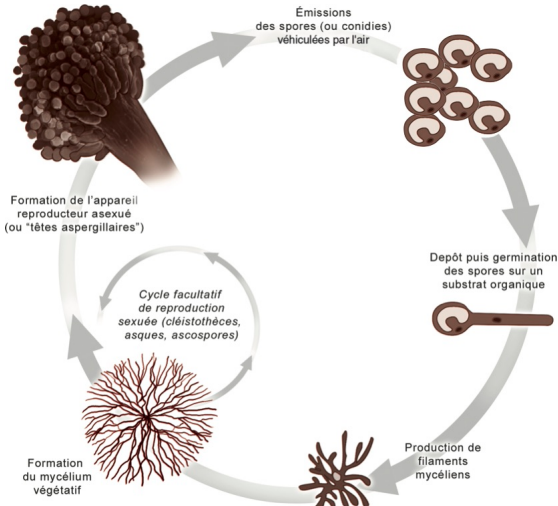
II. PNEUMOCYSTOSE

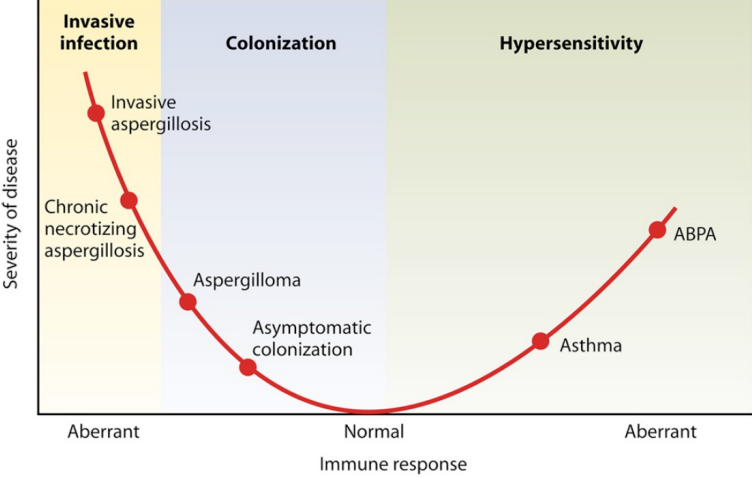
Pneumocystose	
Introduction	- La pneumocystose est une mycose pulmonaire due à un champignon cosmopolite opportuniste transmissible, dénommé <i>Pneumocystis jirovecii</i>, survenant majoritairement chez les patients immunodéprimés. - L'infection se présente essentiellement comme une pneumopathie, tandis que les localisations extrapulmonaires sont rares. - Les premières descriptions de pneumopathies à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) ont été faites dans les années quarante chez des nourrissons malnutris en Europe de l'Est ; des cas ont été ensuite signalés dans le monde chez des nourrissons prématurés, des patients immunodéprimés cancéreux et transplantés de rein.
Agent pathogène	- <i>Pneumocystis jirovecii</i> - Ascomycète, champignon cosmopolite atypique. - Strictement humain, pathogène opportuniste. - Mode de contamination mal connu : • La pneumonie à <i>Pneumocystis</i> résulte soit de l'acquisition de novo de <i>P. jirovecii</i> � partir d'une source extérieure, soit de l'aggravation d'un état de colonisation pulmonaire par <i>P. jirovecii</i> qui correspond alors à la phase d'incubation de l'infection. • Aucun réservoir environnemental pour aucune espèce de <i>Pneumocystis</i> n'a été à ce jour caractérisé. Spécificité des espèces de <i>Pneumocystis</i> pour leur mammifère hôte permet d'écarter un réservoir animal pour <i>P. jirovecii</i>. • De plus, la transmission interindividuelle de <i>P. jirovecii</i> par voie aérienne est désormais admise chez l'Homme. Elle peut être à l'origine de « cas groupés » ou d'épidémies dans les services hospitaliers accueillant des patients immunodéprimés (transplantés rénaux).

Cycle	- Cycle hypothétique. - Les stades connus sont extracellulaires et retrouvés essentiellement dans l'alvéole pulmonaire de l'Homme, plus rarement dans d'autres organes dans un contexte d'infection extrapulmonaire. - La contamination par voie aérienne a été démontrée chez des modèles murins : ce mode d'acquisition est admis pour <i>P. jirovecii</i> chez l'Homme, mais les stades inhalés infectants restent inconnus. - Les asques contiennent huit ascospores qui, après libération et selon un cycle hypothétique, donneront des petites formes trophiques puis des plus grandes formes trophiques polymorphes. Les formes trophiques par conjugaison donneront de nouveaux asques qui, après maturation, libéreront de nouvelles ascospores.
Principales populations à risque	- Patients immunodéprimés : VIH + (<200 CD4), hémopathies malignes, cancers solides, transplantation d'organe solide, corticothérapie à forte dose, autres immunosupresseurs, enfants prématurés, dénutris, déficit immunitaire congénital.
Physiopathologie	- Chez le sujet sain, les macrophages, les médiateurs de l'immunité humorale (interférons, cytokines, TNFα) ou de l'immunité cellulaire (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes T CD4 et CD8) jouent un rôle important dans la destruction du micro-organisme et dans la défense de l'hôte. - Chez les patients à risque, le développement de <i>P. jirovecii</i> entraîne des lésions de l'épithélium alvéolaire par réaction inflammatoire, menant à un épaississement des cloisons et, <i>in fine</i>, à une pneumopathie interstitielle diffuse à l'origine d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire.
Clinique	Adulte infecté par le VIH • Triade classique d'apparition progressive dans la moitié des cas : ➤ Fièvre, toux sèche, dyspnée d'intensité croissante. • Il peut exister des formes fébriles pures. L'auscultation pulmonaire est normale au début. • Rx pulmonaire montre un infiltrat interstitiel diffus bilatéral à prédominance hilare. • Le scanner thoracique retrouve un aspect en « verre dépoli ». Ces images peuvent être associées à des éléments nodulaires, à un pneumothorax ou à un pneumo-médiastin. • L'étude des gaz du sang montre le plus souvent une hypoxémie. • Au début de l'infection, les signes cliniques peuvent être absents et la radiographie pulmonaire peut être normale. À l'inverse, lorsque le diagnostic est tardif, les patients se présentent dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë. • La radiographie pulmonaire est quasi opaque, en « verre dépoli » (ou « poumons blancs »). • Les gaz du sang peuvent montrer une hypoxémie grave (PaO2<60 mm Hg). Ces cas sont de mauvais pronostic. • Diagnostic facile chez un patient VIH+ présentant une pneumopathie avec un taux de CD4 bas (moins de 200/mm3 et/ou inférieur à 15 %). ➤ Quand le taux de CD4 est inférieur à 100/mm3, d'autres infections opportunistes peuvent être évoquées devant une pneumopathie interstitielle d'origine parasitaire ou fongique (toxoplasmosse, cryptococcose, histoplasmosse, pénicilliose), d'origine bactérienne (pneumocoque, <i>Haemophilus</i>, tuberculose). ➤ Une maladie de Kaposi ou une pneumopathie interstitielle lymphoïde peuvent être également discutées.

	Adulte immunodéprimé non-infecté par le VIH
Clinique	• Les autres états d'immunodépression exposent également au risque de pneumocystose : les transplantations d'organes dans les quatre premiers mois (surtout au cours d'épisodes de rejet aigu nécessitant d'augmenter les doses d'immunosuppresseurs), les hémopathies (leucémies aiguës, lymphomes), les greffes de cellules souches hématopoïétiques (la plupart dans les 6 mois suivant la greffe), les collagénoses (maladies de Wegener, périartérite noueuse, lupus...), les patients traités avec des chimiothérapies pour tumeurs solides, notamment cérébrales. • La pneumocystose survient surtout lorsque les facteurs sont cumulatifs en risque (terrain fragilisé et thérapeutiques immunosuppresseurs, telles que les immunomodulateurs à base d'anticorps monoclonaux). • La symptomatologie est proche de celle rencontrée chez le patient infecté par le VIH, mais elle est plus aiguë (début brutal) et évolue plus vite vers l'insuffisance respiratoire. • La mortalité est de 40%.
 Diagnostic	- <u>Gaz du sang</u> : hypoxémie. - <u>Imagerie</u> : • Rx : infiltrat interstitiel diffus bilatéral. • Scanner : image en verre dépoli. - <u>Diagnostic mycologique</u> : • Prélèvements respiratoires (LBA++, expectorations, aspirations). • Examen microscopique : ▸ Coloration non-spécifique (imprégnation argentique, Giemsa). ▸ Marquage spécifique (immunofluorescence indirecte) • PCR sur prélèvement respiratoire. • PAS DE CULTURE POSSIBLE. • Marqueur fongique : (1,3)-Beta-D-glucane dans le sérum.
Traitement	- <u>Traitement anti-infectieux</u> : • Cotrimoxazole (triméthoprim + sulféthoxazole) ++ ▸ 20mg/kg/j de triméthoprim et 100mg/kg/j de sulfaméthoxazole en 3-4 prises. ▸ Voie orale ou IV, ▸ 3 semaines. • Alternatives si intolérance (pentamidine, atovaquone, clindamycine/primaquine). - <u>Corticothérapie adjuvante possible</u> : • Hypoxie sévère (<60mmHg), • Patient VIH+
Prévention	- Prophylaxie primaire : cotrimoxazole (1cp/j). • Patients VIH+ < 200 CD4. • Transplantés d'organe solide (au moins 6 mois). • Hémopathies, cancer (selon l'immunodépression). - Isolement des patients infectés : • Risque de contamination interhumaine. - Prophylaxie secondaire : cotrimoxazole (1cp/j). • Jusqu'à la remontée des CDA (VIH+), • Jusqu'à la levée de l'immunodépression.
Aussi	- Le diagnostic de pneumocystose chez un patient non connu immunodéprimé doit faire rechercher une immunodépressive géniale (VIH+++, déficit immunitaire congénital...).

III.ASPERGILLOSES

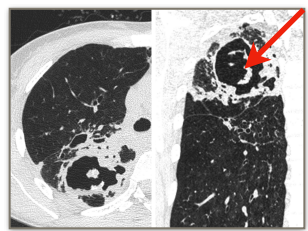
Aspergillose	
Introduction	- Les aspergillose et les affections dues aux autres moisissures opportunistes constituent un ensemble nosologique très large et de pronostic variable. - Les infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> constituent une préoccupation majeure dans les services hébergeant des patients immunodéprimés, notamment dans les services d'hématologie. • Généralement de très mauvais pronostic et peuvent être liées aux soins. - Il comprend également des manifestations immunoallergiques. - Le diagnostic de ces mycoses est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.
Agent pathogène	- <i>Aspergillus</i> = moisissure habituellement non pathogène, très répandue dans l'environnement, produisant des conidies aéroportées (spores) responsables de la contamination. - Champignon filamenteux = moisissure • Saprophyte (se nourrit de matière organique morte), • Ubiquitaire, • Thermophile, • Pathogène opportuniste. - Plusieurs centaines d'espèces, dont quelques dizaines impliquées en pathologies humaine : • <i>Aspergillus fumigatus</i> (+++), <i>A. flavus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. terreus</i>, <i>A. nidulans</i>.
Réservoir	- Omniprésent dans l'environnement. - En extérieur : • Décomposition végétale, compost, sol.. - En intérieur : • En suspension dans l'air, poussière, gaines de ventilation, plantes en pot, aliments (poivre, thé), • Aérocontaminant : 1 à 100 spores/m³. • Inhalation quotidienne : 10 à 1000 spores. - Production de spores ou conidies aéroportées (2 à 3 µm de diamètre) assurant la dissémination.
Mode de contamination	- Spores aéroportés responsables de la contamination des patients. - À l'hôpital, risque liés aux travaux. - Inhalation de conidies dormantes, gonflées, germées, hyphes (filament). - La contamination cutanée directe par dépôt de spores sur des plaies ou brûlures ou dans un site opératoire peut aboutir à des infections locales, à risque de dissémination en fonction du contexte clinique.
Cycle naturel	 Le diagramme illustre le cycle naturel de l'Aspergillus. Il se déroule en plusieurs étapes : 1. Formation du mycélium végétatif à partir de spores ou conidies déposées sur un substrat organique. 2. Production de filaments mycéliens. 3. Formation de l'appareil reproducteur asexué (ou 'têtes aspergillaires'). 4. Émission des spores (ou conidies) véhiculées par l'air. 5. Dépôt puis germination des spores sur un substrat organique. 6. Cycle facultatif de reproduction sexuée (cléistothèces, asques, ascospores).

Pathologies liées à <i>Aspergillus</i>	- Il existe différentes aspergilloses dont l'expression clinique est conditionnée par la réponse que l'hôte développe au contact du champignon. - On retrouve donc : • Les phénomènes immunoallergiques (réponse trop forte du système immunitaire) ▸ ABPA, asthme... • Les phénomènes invasifs (chez les sujets immunodéprimés) ▸ Aspergillose invasive, aspergillose pulmonaire chronique nécrosante...
Schéma	

Aspergillose invasive	
Facteurs de risque	- L'immunité innée réagit en réponse aux infections par des champignons : • Tout déficit prolongé inné ou acquis de ses intervenants (monocytes/macrophages, neutrophiles) expose à un risque d'aspergillose invasive. - De plus, la contamination par <i>Aspergillus</i> se fait le plus souvent par inhalation de spores : un épithélium respiratoire altéré constitue également un facteur de risque. - L'aspergillose invasive est donc une maladie du patient immunodéprimé (neutropénie profonde et prolongée, corticothérapie prolongée à dose élevée...) - On retiendra donc ici : • <u>Des facteurs locaux</u> : perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, notamment altération du tapis mucociliaire, cavités préformées... ; • <u>des facteurs généraux</u> : agranulocytoses (neutropénie et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles) primitives comme la granulomatose septique familiale ou résultant d'immunosuppressions iatrogènes (greffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organes solides, immunosuppresseurs, corticoïdes, cytolytiques, antibiotiques...) ou, plus rarement, secondaires à des infections virales ;
Aspergillose invasive	- Forme essentiellement pulmonaire. - Clinique non pathognomonique de pneumopathie fébrile résistante aux antibiotiques : • Toux 75-97%, • Fièvre > 90% • Dyspnée 45-90% • Douleur thoracique ± 25% • Hémoptysie ± 10% - Possibilité de localisation sinusienne et de dissémination cérébrale.

Patients à risque	- Patients d'hématologie (aplasie, allogreffe) : • Patients recevant de l'ibrutinib (LLC, lymphoïdes), • Syndromes myélodysplasiques, - Patients transplantés d'organes solides : • Traitement triple immunosuppression (mycophénolate mofetil, inhibiteur de calcineurine, corticoïdes). • Incidence et mortalité dépend de l'organe greffé. - Pathologies auto-immunes sous immunosupresseurs, - Patients de réanimation (SDRA post-grippe), - Cirrhose éthylique, Déficit congénital : granulomatose septique chronique. - <i>NB : l'infection à VIH constitue un risque très faible (immunité adaptative touchée).</i>
Pronostic	- Mortalité 50 à 90%. - Mortalité attribuable de 10% (les gens meurent plus avec <i>Aspergillus</i> que de par <i>Aspergillus</i>). - Dépend de la gravité de la pathologie sous-jacente. - Précocité du traitement = facteur pronostique essentiel.
Diagnostic	
Niveaux de preuve	- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : hôte, clinique, imagerie et mycologie. - On distingue différents niveaux de preuve : • Cas prouvé, cas probable et cas possible.
Cas prouvé	- Observation du champignon dans un prélèvement pathologique. - Culture positive à <i>Aspergillus</i>. - Obtenue à partir d'un site stérile (pas de prélèvement respiratoire hors ponction stérile comme LBA, hémoculture non applicable à <i>Aspergillus</i>). - Cas rares.
Cas probable	- <u>Sur un facteur d'hôte</u> : • Neutropénie, • Corticothérapie, • AGMO. - <u>Sur un critère clinique</u> : • Signes au scanner (halo, croissant gazeux), • Ulcération trachéo-bronchique. - <u>Sur un critère mycologique</u> : • Microscopie et culture, • Détection d'Ag, • +/- PCR.
Outils mycologiques utilisés	- Mise en évidence du champignon dans un prélèvement profond : observation et culture. - Galactomannane (antigène aspergillaire). - PCR.
Critères mycologiques	- Observation au microscope et mise en culture des prélèvements. - Prélèvements pulmonaires : • Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), • Prélèvement distal protégé (PDP), • Aspiration bronchique, • Crachat / crachats induits.
Recherche d'Ag	- Galactomannane = antigène aspergillaire • Se ~ 50 à 90% • Sp ~ 80 à 95% - Sucre de la paroi du champignon. - Méthode EIA (immuno-enzymatique). - Dans divers prélèvements (sérum, surnageant de LBA, Surnageant de LCR..)

PCR Aspergillus	- Plus spécifique que la recherche de galactomannane, - Différentes cibles, spécifiques ou non d'une espèce. - Dans divers prélèvements (sérum/plasma, prélèvements respiratoires, LCR...)
----------------------------	---

Aspergilloses non-invasives	
Principales formes	- <u>Formes respiratoires</u> : • Aspergillome, • Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), • Autres formes immunoallergiques - <u>Formes extra-respiratoires</u> : • Auriculaires, oculaires, cutanées, unguéales..
Aspergillome	- Colonisation d'une cavité pré-formée : • Tuberculose, • Scaroïdose, • Poumon fibro-kystique, cancer excavé... - Observation d'une boule fongique = truffe aspergillaire • Envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (grelot) - Signes du grelot en Rx/scanner. - Risque majeur = hémoptysie massive. 
ABPA	- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou <i>maladie de Hinson-Pepys</i>. - Terrain favorisant : asthme, mucoviscidose, - Réaction inflammatoire en lien avec la présence du champignon. - Physiopathologie complexe aboutissant à la destruction des bronches. - Clinique : • Toux, expectorations purulentes, dyspnée, impactions mucoïdes. - Critères diagnostiques : • Bronchectasie, • Présence d'<i>Aspergillus</i> dans les prélèvements respiratoires. • Hyperéosinophilie. • Sérologie positive (Ac anti-<i>Aspergillus</i>).
Autres aspergilloses IA	- Asthme aspergillaire. - Pneumopathie d'hypersensibilité, alvéolite extrinsèque. - Sinusite fongique allergique.
Aspergilloses extra-respiratoires	- En général de pronostic favorable : • <u>Auriculaires</u> : avec les otomycoses, fréquemment dues à <i>A. niger</i>, favorisées par des lésions préexistantes du conduit auditif externe (eczéma, otorrhée chronique, malformation anatomique) et par l'usage des corticoïdes locaux ; • <u>Oculaires</u> : elles sont le plus souvent primaires post-traumatiques (projectiles inertes ou végétaux souillés par des <i>Aspergillus</i>) ; il s'agit principalement de kératite ou de choriorétinite ; • Cutanées : elles surviennent chez les grands brûlés ; la peau peut également être le siège de métastases septiques au cours de l'API ; • <u>Unguéales</u> : l'onychomycose aspergillaire est rare ; le diagnostic n'est affirmé que sur la présence répétée d'<i>Aspergillus</i> à l'examen direct et en culture pure à tous les points d'ensemencement.

Autres filamenteux opportunistes	
Moisissures opportunistes	- Grande diversité des agents fongiques : • Mucorales ou « <i>Mucor</i> » (zygomycètes) • Fusarium, • <i>Scedisporium</i>, - Champignons environnementaux plus rarement impliqués en pathologie humaine comparativement à <i>Aspergillus</i>. - Entraînent des tableaux similaires à ceux provoqués par <i>Aspergillus</i> : • Formes invasives, • Atteintes extra-pulmonaires.
Diagnostic mycologique	- Difficulté car moins d'outils disponibles. - Prélèvements d'un site incriminé : - Colonisation d'une cavité pré-formée : • Observation microscopique. • Culture et identification. - PCR pour quelques agents fongiques (« <i>Mucor</i> ») - Problèmes d'interprétation liés à leur présence environnementale.

IV. CANDIDOSES INVASIVES

Candidoses invasives	
Introduction	- Les <i>Candida</i> sont des levures, micro-organismes endogènes ou exogènes, dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisant locaux ou généraux. - Responsable d'infections opportunistes dont les causes sont très variées. - Spectre clinique s'étend des formes localisées (cutanées et/ou muqueuses), d'une grande fréquence en médecine générale, aux atteintes invasives rencontrées chez les patients hospitalisés cumulant de nombreux facteurs de risque et dont le pronostic est souvent réservé.
Agent pathogène	- Genre Candida = levures ascomycètes, non capsulée, capables de former des filaments (par exemple <i>C. albicans</i>) ou non (par exemple <i>C. glabrata</i>) et donnant des colonies blanches et crémeuses en culture - <u>Commensal des muqueuses</u> : • C. albicans, C. glabrata. • Digestives : bouche 56%, côlon 70%, anorectal 24% • Vulvo-vaginal : 25-40%. - <u>Commensal de la peau</u> : • C. parapsilosis, C. famata. - <u>Opportuniste</u> : • Conditions locales ou générales favorables. - Responsable d'infections superficielles et d'infections invasives.
Candidose invasive Définitions	- Une fongémie ou septicémie à levure correspond à la présence de levures dans le sang • La plupart des fongémies sont des candidémies. - Une candidose profonde ou invasive correspond à la présence de levures dans un site normalement stérile. - Une candidose disséminée correspond à la présence de levures dans au moins 2 sites non contigus et normalement stériles.

Patients à risque de candidose profonde	- Infections opportunistes et/ou associées aux soins. - Patients cumulant des facteurs de risque : • Facteur d'immunodépression : neutropénie (<0,5 G/L) prolongée, corticothérapie prolongée, chimiothérapie anticancéreuse, séjour prolongé en réanimation. • Facteurs favorisant la prolifération fongique : antibiothérapie à large spectre, cathétérisme et matériel étranger, brûlure. • Facteurs favorisant la translocation des <i>Candida</i> : chirurgie, colonisation fongique, nutrition parentérale totale. • <i>Autre</i> : toxicomanie IV.
Épidémiologie	- La majorité des fongémies à levures sont des candidémies. - Espèces les plus fréquentes : • <i>Candida albicans</i> (>50%), • <i>Candida glabrata</i> (~20%) • <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> • <i>C. krusei</i>, <i>C. kefyr</i>. - La majorité des cas sont en réanimation, chirurgie et onco-hématologie. - La répartition des espèces varie selon les populations de patients, il est important de connaître l'épidémiologie de son hôpital.
Physiopathologie	- La présence de levures dans le tube digestif, en particulier <i>C. albicans</i>, est un phénomène physiologique (microbiote normal). - Les étapes conduisant à l'infection passent par une phase de colonisation. - La multiplication du champignon s'accompagne également de la formation de biofilms, sur le matériel étranger ou sur les muqueuses, rendant la levure moins accessible aux antifongiques. - Les traitements anticancéreux (cytolytiques) et les interventions sur le tube digestif altèrent la muqueuse, favorisant le passage des levures à travers cette muqueuse (translocation digestive). - <u>Voie endogène</u> : • Commensalisme des muqueuses +/- peau, • Multiplication locale favorisée par déséquilibre de la flore (antibiothérapie), point de fixation (matériel étranger), éléments nutritifs (nutrition parentérale), immunodépression. • Translocation, d'origine digestive, cutanée. - <u>Voie exogène</u> : • Epidémies monoclonales. • Portage manuel ~ 30% • Acquisition nosocomiale de <i>Candida</i>
Clinique	- La candidémie est une candidose systémique définie par la présence d'un <i>Candida</i> dans au moins une hémoculture — une seule suffit. Une candidose disséminée correspond à une situation où une levure a été identifiée dans au moins deux sites non contigus, impliquant une dissémination hémotogène, bien que les hémocultures soient parfois restées négatives. - D'autres termes peuvent être utilisés comme « candidose profonde » ou « candidose invasive ». Leur traitement est identique, mais peut être modulé en fonction des sites anatomiques infectés. - Il n'existe pas de symptomatologie spécifique des fongémies et des infections systémiques à <i>Candida</i> spp. - Une fièvre persistante sous antibiotiques et accompagnée d'une altération de l'état général est observée dans ~ 80 % des cas et une leucocytose dans 50 %. - Les candidémies rapidement dépistées peuvent répondre aux antifongiques et au retrait d'un cathéter. - Lorsque le dépistage de la candidémie a été tardif ou que l'épisode initial est passé inaperçu, il existe un risque important de localisations uni- ou multiviscérales, qui peuvent apparaître au premier plan des semaines après le premier épisode.

Clinique	- Malgré une meilleure prise en charge des candidémies et des candidoses systémiques et l'apparition de nouveaux antifongiques, la mortalité reste élevée (plus de 40 %). • Risque de défaillance d'organe, de choc septique. - <i>C. albicans</i> reste la levure prédominante, dans plus de 50 % des cas. - Les candidoses systémiques se manifestent aussi par des manifestations cutanées qui résultent de la dissémination hématogène, prenant l'aspect de papulo-pustules uniques ou multiples et siégeant préférentiellement au tronc et aux extrémités. De même, des manifestations oculaires sont à rechercher systématiquement en cas de candidémies. L'aspect typique réalisé au fond d'œil est celui de nodules rétinien blanchâtres ou jaunâtres et duveteux. Chez les toxicomanes par voie intraveineuse, on décrit des folliculites douloureuses de la barbe et du cuir chevelu. - Enfin, d'autres localisations de candidoses disséminées, plus rares, peuvent exister, comme des localisations cardiaques (endocardites avec végétations visibles à l'échographie), ostéoarticulaires (spondylodiscites) ou neurologiques. - La candidose systémique peut être associée aux soins. - Le <i>Candida</i> est issu habituellement de la flore commensale du patient, d'origine digestive le plus souvent, parfois cutanée (cathéter veineux central...).
Diagnostic mycologique prouvé	- Hémocultures = examen de référence pour la candidémie • Une seule hémoculture positive suffit pour poser le diagnostic de fongémie. • Identification possible de l'espèce causale par spectrométrie de masse directement à partir du flacon positif. • Se moyenne (50-75%) • Il existe des hémocultures dédiées à la recherche de champignon. - Candidose invasive : prélèvements profonds orientés • En fonction de la localisation, • Examen direct et mise en culture. • Examens anatomopathologie permet de confirmer le caractère invasif.
Diagnostic mycologique probable	- Recherche dans le sérum d'antigènes et d'anticorps circulants • <u>Antigène β-D-glucane</u> : panfongique $\Leftrightarrow$ non spécifique de <i>Candida</i>. • <u>Antigène « <i>Candida</i> » (mannane)</u> couplé à la sérologie (anticorps anti-mannane) : spécifique de <i>Candida</i>. • À noter que la PCR <i>Candida</i> est non pertinente. - Bilan de colonisation • Cartographie fongique multisite.
Traitement fongémie	- <u>Curatif</u> : • >75% des isolats responsables de candidose invasive sont sensibles au fluconazole. • Traitement antifongique systémique à instaurer le plus rapidement possible. • Échinocandine recommandée avec identification d'espèce. • Retrait / changement des cathéters vasculaires. • Traitement à adapter en fonction des résultats de l'identification et/ou de l'antifongogramme. • Traitement à poursuivre 14 jours après la dernière hémoculture négative (en absence de localisations secondaires). - <u>Autres stratégies</u> : • Prophylaxie. • Préemptif. • Empirique.