Préparation ED 4 - Parasitoses et mycoses opportunistes

Cryptococcoses

-> Cryptococcus

- Levure basidiomycète **capsulée**
- Taxonomie évolutive
  - 7 espèces dont ***Cryptocuccus neoformans, Cryptococcus deneoformans, Cryptococcus gattii***
- Champignon **cosmopolite répandu dans l'environnement**
- Niche écologique
  - Oiseaux (pigeons), plantes (eucalyptus)
- Porte d'entrée **respiratoire** par inhalation de spores (pas de levures !)

Facteurs favorisant de la forme invasive

- **Immunodepression**
  - **VIH**, mortalité très élevée dans les pays pauvres
  - Transplantation d'organe solide
  - Hémopathies malignes
  - Traitement par corticoïdes
  - Sarcoïdose
  - Autres
- Parfois, pas de facteur évident d'immunodépression

Présentation clinique

- Signes **neurologiques**
  - Céphalées, nausées, photophobie : ressemblant à une méningite
  - Convulsions, signes de localisation
  - Troubles de la conscience
- **Fièvre** isolée
- **Pneumopathie**
- Atteinte **cutanée** par dissémination
  - *Mulluscum contagiosum*
  - Maculo-papules érythémateuses
  - Ulcérations

Diagnostic

D'urgence

- **PL**
  - LCR clair hypertendu
  - Nombre d'éléments faibles
  - Formule lymphocytaire ou panachée
  - Hyperprotéinorachie, hypoglycorachie inconstants

- **Examen mycologique du LCR**
  - Observation **directe à l'encre de Chine** : visualisation des levures capsulées
  - Culture sur milieu de Sabouraud
  - Recherche d'antigènes solubles par test rapide

Bilan d'extension : necessité

- présence de cyptocoque dans un site = recherche dans d'autres sites
- Mise en culture +/- observation microscopique
- Prélèvements concernés :
  - **Sang** (hémoculture ++)
  - Urine
  - LBA / expectoration induite si atteinte respiratoire
  - Examen dermatologique, recherche de dissémination cutanée
  - PL si le foyer initial n'est pas méningé

Antigène de cryptocoque

- **polysaccharide** de la capsule
- Recherche dans différents fluides biologiques
  - Sérum
  - Surnageant de LCR, de LBA
- Méthodes
  - Test rapide
  - Agglutination de billes de latex sensibilisées ou test immuno-enzymatique
- Rendu en titre : 1/x (inverse de la dernière dilution positive)

Candidoses invasives

Le genre Candida

- Levure ascomycète
- **Commensal des muqueuses**
  - C. Albicans, C. Glabrata
  - Digestives et vulvovaginales
- **Commensal de la peau**
  - C. Parapsilosis, C. Famata

- **OPPORTUNISTE**
  - Conditions favorables
- Responsables d'infections superficielles ou profondes

Définitions

Une fongémie ou septicémie à levures 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 deux sites non contigus et normalement stériles.

40% des fongémies à levures sont diagnostiquées en réanimation.

Patients à risque de candidose profonde

- infections opportunistes et/ou associées aux soins

- **Patients cumulant des facteurs de risque**
  - Facteur **d'immunodépression** : neutropénie 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 *Candida*** : chirurgie, colonisation fongique, nutrition parentérale totale
  - Autre : toxicomanie IV

Epidémiologie

- La majorité des fongémies à levure sont des candidémies (surtout C. Albicans et C. Glabrata)
- La majorité des cas en **réanimation, chirurgie et onco-hématologie**

Physiopathologie

- **Endogène**
  - Commensalisme des muqueuses/peau
  - Multiplication locale
  - Translocation d'origine digestive ou cutanée
- **Exogène**
  - Epidémies monoclonales

- Portage manuel
- Acquisition nosocomiale de *Candida*

Clinique

- Symptomatologie **non spécifique**
  - AEG, fièvre, frissons…
- Défaillance d'organe, choc septique
- Localisations secondaires à la dissémination hématogène
  - Endocardite
  - Choriorétinite
  - Recherche d'un thrombus vasculaire ou d'un foyer profond (abcès)
  - Autres : os, neurologiques, hépatiques splénique, cutanée

---

Diagnostic mycologique prouvé

- **hémocultures** = examen de référence pour la **candidémie**
  - Une seule hémoculture positive suffit
  - Possible identification de l'espèce causale par spectrométrie de masse directement à partir du flacon

- candidose invasive : **prélèvements profonds orientés**
  - En fonction de la localisation
  - Examen direct et mise en culture
  - Examen anatomopathologique permet de confirmer le caractère invasif

---

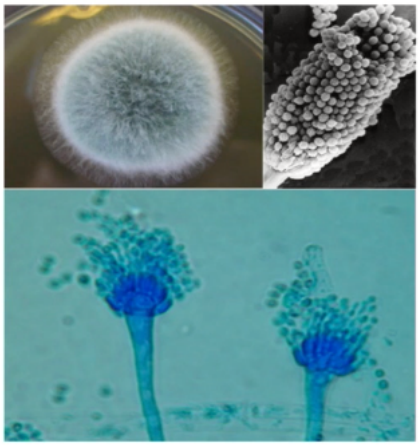
Diagnostic mycologique probable, éléments d'orientation

- Recherche **d'antigènes** dans le sérum et d'**anticorps circulants**
  - Antigène b-D-glucane : non spécifique (panfongique)
  - Antigène Candida (mannane) couplé à la sérologie (anticorps anti-mannane) : spécifique de Candida
  - Pas de test PCR Candida

- Bilan de colonisation
  - Cartographie fongique multisite (bouche, anus…)

Aspergilloses et autres filamenteux opportunistes

Un Aspergillus, des aspergilloses



Aspergillus
- champignon filamenteux = moisissure
  - Saprophyte
  - Ubiquitaire
  - Thermophile
  - Habituellement non pathogène
  - **Pathogène opportuniste**
- Plusieurs centaines d'espèces, quelques dizaines impliquées en pathologie humaine (A. fumigatus+++)
- Colonies duveteuses à thalle hyalin septé

Présence environnementale

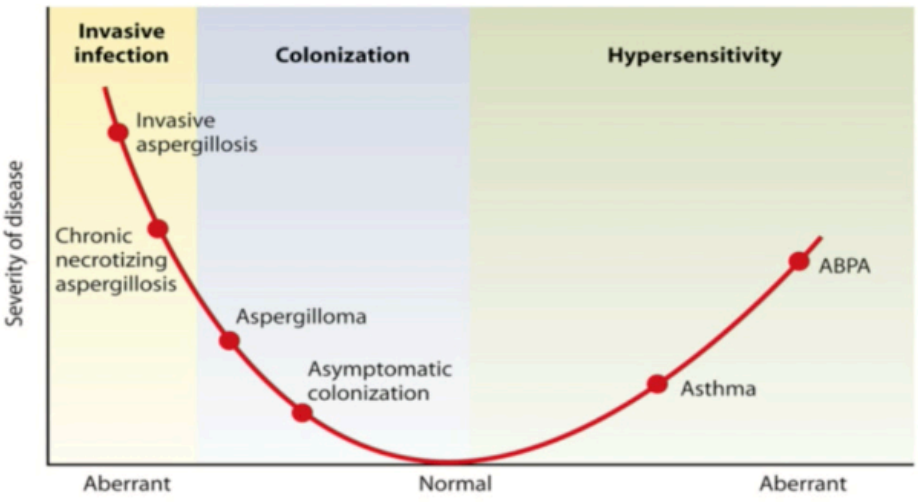
- Extérieur
  - Décomposition végétale, compost, sol
- Intérieur
  - Poussière, graines de ventilations, plantes en pot, poivre, thé
  - Aérocontaminant : 1 à 100 spores/m3
  - Inhalation quotidienne : 10 à 1000 spores
- Production de spores ou conidies aéroportées assurant la dissémination

---

Mode de contamination

- spores aéroportées responsables de la contamination des patients
- À l'hôpital, risques liés aux travaux
- Inhalation de **conidies**
  - Dormante
  - Gonflée
  - Germée
  - Hyphe = filament

Ce pathogène unique peut causer de nombreuses pathologies différentes, modulées selon la **réponse immunitaire de l'individu.**



ABPA : aspergilloses bronchopulmonaire allergique chez les patients atteints de mucoviscidose et les patients asthmatiques. -> Hypersensibilité : IgG anti-aspergillaire et hyperéosinophilie.

Les aspergilloses invasives surviennent chez les patients immunodéprimés, avec une mortalité élevée. La précocité du traitement est un facteur pronostique essentiel. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments.

Aspergilloses invasives : facteur de risque / présentation clinique / épidémiologie

L'immunité innée joue un rôle prépondérant dans l'infection à Aspergillus, notamment le neutrophile, le monocyte/macrophage alvéolaire et l'épithélium respiratoire.

Tout déficit inné ou acquis, quantitatif ou qualitatif, associé à une exposition aux spores d'aspergillus entrainera une aspergillose invasive (maladie du patient immunodéprimé : particulièrement les patients **neutropéniques** et ceux recevant une **corticothérapie prolongée** à dose élevée).

L'aspergillose invasive

- Forme essentiellement **pulmonaire**
- Clinique non pathognomonique : **pneumopathie fébrile résistante aux antibiotiques**
  - Toux
  - Fièvre
  - Dyspnée
  - +/- douleur thoracique et hémoptysie
- Possibilité de localisation sinusienne et de dissémination cérébrale

---

Incidence en hématologie +++

- 10 à 20% des **allogreffes de moelle osseuse** et 5 à 10% des **leucémies aiguës** en induction
- Diminution de l'incidence grâce aux greffes sous flux (diminution du risque environnemental) et à la prophylaxie antifongique
- Nouvelles populations à risque
  - Patient recevant de l'ibrutinib
  - Syndromes myélodysplasiques

Incidence en transplantation +++

- transplantation d'organe solide
- Ces patients ont une **triple immunosuppression**
  - Mycophénolate mofetil
  - Inhibiteur de calcineurine
  - Corticoïdes
- L'incidence et la mortalité dépendent de l'organe greffé (coeur, foie++)

Autres patients à risque d'aspergillose invasive

- Pathologies **auto-immunes sous immunosuppresseurs**
- Patients de **réanimation**
  - Syndrome de détresse respiratoire aigüe post-grippe
- Cirrhose éthylique
- Déficit congénital : granulomatose septique chronique
- **Attention : VIH constitue un risque très faible**

Pronostic

- **mortalité 50 à 90%**
- Mortalité attribuable de 10% : les patients meurent surtout de la gravité de la pathologie sous-jacente
- Précocité du traitement = facteur pronostique essentiel

Diagnostic

Critères diagnostiques:

- différents niveaux de preuves
  - Cas prouvé
  - Cas probable
  - Cas possible
- Souvent : diagnostic : **faisceau d'arguments**
  - Terrain
  - Clinique
  - Biologique
  - Radiologique

-> ASPERGILLOSE INVASIVE PROUVÉE

- Observation du champignon dans un prélèvement pathologique
- Culture positive à Aspergillus
- Obtenue à partir d'un site stérile
  - Pas de prélèvement respiratoire hors ponction stérile
  - **Hémoculture non applicable** à Aspergillus
- Cas rares

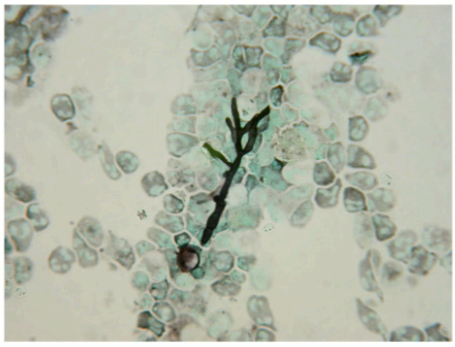
-> ASPERGILLOSE INVASIVE PROBABLE

- Un facteur **d'hôte** : neutropénie, corticothérapie…
- Un critère **clinique** : scanner (halo, croissant gazeux), ulcération trachéo-bronchique
- Un critère **mycologique** : microscope, culture, détection d'Ag, PCR

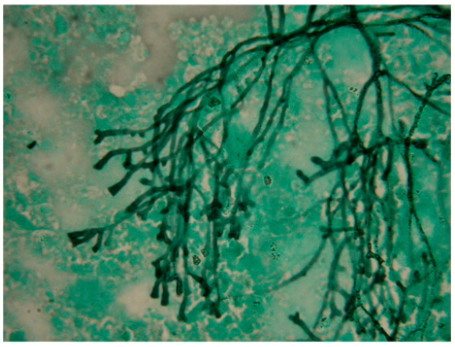
Critères mycologiques

- Observation au microscope et mise en culture de prélèvements
- Prélèvements pulmonaires :
  - LBA
  - Prélèvement discal protégé
  - Aspiration bronchique
  - Crachats

Observation de filaments mycéliens



LBA



Crachat induit

Recherche d'antigène

- **Galactomannane** = antigène aspergillaire
- Sucre de la paroi du champignon
  - Méthode immuno-enzymatique
  - Dans divers prélèvements : sérum, surnageant de LBA ou de LCR

PCR Aspergillus
- plus spécifique que la recherche de galactomannane

Aspergilloses non invasives

Aspergillome

- colonisation d'une cavité pré-formée au cours d'une pathologie respiratoire autre
  - Tuberculose
  - Sarcoïdose
  - Autres
    - Poumon fibro-kystique
    - Cancer excavé
- Observation d'une **boule fongique = truffe aspergillaire**
- Signe radiologique/scannographique du **grelot**
- Risque majeur : **hémoptysie** massive

Aspergilloses immuno -allergiques : ABPA

- 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, dyspnées, impactions mucoïdes

Critères diagnostiques :
- Bronchectasies
- Présente d'Aspergillus dans les prélèvements respiratoires

- Hyper-Eosinophilie
- Sérologie positive (anticorps anti-Aspergillus)

Autres aspergilloses immuns-allergiques

- Asthme aspergillaire
- Pneumopathie d'hypersensibilité, alvéolite extrinsèque
- Sinusite fongique allergique

Aspergilloses extra-respiratoires (très rares)

- **Otomycose**
  - Favorisée par des lésions pré-existantes du CAE
- **Ophtalmologique**
  - Post-traumatique
  - Kératite ou choriorétinite

Autres filamenteux opportunistes (moisissures autres que Aspergillus)

Moisissures opportunistes

- grande diversité des agents fongiques
  - **Mucorales** « Mucor » (zygomycètes)
  - **Fusarium**
  - Scedosporium
- Champignons environnementaux plus rarement impliqués en pathologie humaine par rapport à Aspergillus
- Entrainent des tableaux similaires à ceux provoqués par Aspergillus
  - Formes invasives
  - Atteintes extra-pulmonaires

<u>Diagnostic mycologique</u>

- prélèvement d'un site incriminé
  - Observation microscopique
  - Culture et identification
- PCR pour les Mucorales

Pneumocystose

- Infection **pulmonaire profonde**

- Agent pathogène : ***Pneumocystis jiroveci***
  - Champignon cosmopolite atypique :
    - Cycle partiellement connu
    - Présent dans les alvéoles pulmonaires
  - Strictement **humain**
    - Contamination inter humaine
  - Pathogène **opportuniste**
    - Contamination asymptomatique dans l'enfance
    - Colonisation asymptomatique

Pour développer une infection, il faut des facteurs de risque.

Facteurs de risque

Immunodépression :

- **VIH+ (<200 CD4)**
- **Hémopathies malignes**, cancers solides
- **Transplantation d'organe solide**
- **Corticothérapie** forte dose
- Autres immunosuppresseurs
- Enfants prématurés, dénutris
- Déficit immunitaire congénital

Physiopatholigque

- individu sain :
  - Destruction du champignon par le système immunitaire
  - Role majeur des lymphocytes T CD4+

- patient immunodéprimé :
  - Adhérence du champignon à l'épithélium alvéolaire :
    - **Réaction inflammatoire**
    - **Epaississement des cloisons**

      => Dégradation des échanges gazeux

      => Pneumopathie interstitielle diffuse

Signes cliniques

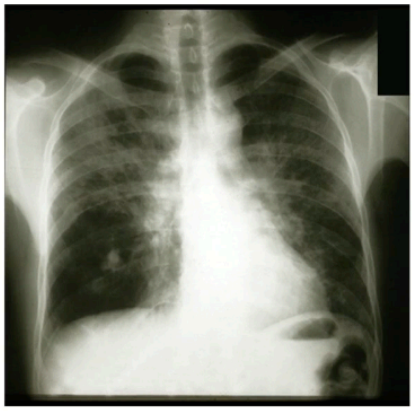
- incubation variable
- Triade classique
  - **Fièvre**
  - **Toux sèche**
  - **Dyspnée d'intensité croissante**

- Insuffisance respiratoire aigue :
  - **Hypoxémie sévère** : $PaO_2 < 60$ mmHg

A noter : Chez les patients VIH+ l'apparition est progressive tandis que chez les patients VIH- le début est plus brutal et plus sévère.

Diagnostic

- gaz du sang : hypoxie
- **Imagerie** +++ : RX thoracique et Scanner thoracique



Infiltrat interstitiel diffus bilatéral

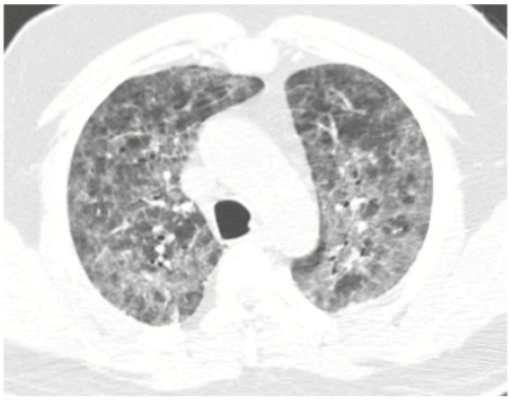
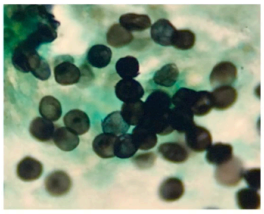


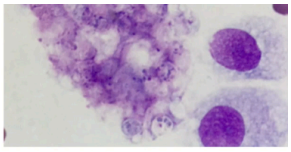
Image en verre dépoli

Diagnostic mycologique

Sur prélèvements respiratoires : **LBA** +++, expectorations, aspirations

Examen microscopique :
- colorations non spécifiques
  - Impregnation argentique
  - Giemsa
- Marquage spécifique : immunofluorescence directe.





Possible **PCR** sur prélèvement respiratoire.

Marqueurs fongiques :
b-D-glucane dans le sérum

Attention : pas de culture possible.

Traitement

- **Anti-infectieux +++**
  - **Cotrimoxazole**
- Possible corticothérapie adjuvante pour les VIH+

Prévention

- prophylaxie primaire : cotrimoxazole
    - Patients VIH < 200 CD4
    - Transplantés
    - Hémopathie, cancer
- Isolement des patients infectés
- Prophylaxie secondaire

Tout diagnostic de pneumocystose chez un patient non connu immunodéprimé conduit à rechercher une immunodépression générale.