

# Introduction à la mycologie

- Règne propre au sein des eucaryotes : animaux, végétaux, champignons
- Caractéristiques communes des agents de mycoses : **eucaryotes** (= présence d'un noyau et d'organites membranés), se nourrissent par **absorption transmembranaire**, en général **saprophytes<sup>1</sup> ou commensaux<sup>2</sup>**
- 2 grands aspects morphologiques :
  - **Levuriformes** (Levures) : *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia furfur* (ou *Pityrosporum furfur*)...
    - ⇒ Levure = cellule qui se reproduit par bourgeonnement unique ou multiple (parfois ce bourgeonnement s'allonge générant une expansion qu'on appelle pseudo-filament)
  - **Filamenteux** : Dermatophytes (*Epidermophyton*, *Trichophyton*, *Microsporum*), Moisissures (*Aspergillus*)
    - ⇒ Spore<sup>3</sup> => filament (tubes limités par des parois, contenant des noyaux et du cytoplasme) => mycélium (= enchevêtrement de filaments) => libération de spores (= sporulation)
- Pénétration : voie cutanée (dermatophytes), voie des muqueuses (candidoses), voie pulmonaire (aspergilloses)
- Transmission : surtout par l'intermédiaire de spores libres dans l'environnement => air (inhalation), sol (contact), eau (contact, alimentaire), animaux (contact), végétaux (contact), homme (contact)
- **Rares pathogènes vrais, le + souvent opportunistes** : passage de la forme saprophyte/commensale à la **forme parasite** (grec : *para*, auprès et *sitos*, nourriture => vit aux dépens d'un organisme vivant en lui causant des **préjudices**)

Facteurs favorisant le développement d'une infection fongique	
<b>Facteurs intrinsèques</b>	D'ordre <u>physiologique</u> : âge ( <b>vieux, nnés</b> ), <b>grossesse</b> D'ordre <u>pathologique</u> (le + svt) : <b>hémopathies malignes</b> (leucémie +++), tumeurs solides, <b>diabète</b> , <b>endocrinopathies</b> , <b>déficit acquis de l'immunité</b> (ex : SIDA), <b>plaies</b> (brûlures +++) <u>Facteurs locaux</u> : <b>humidité/transpiration/macération</b> , <b>irritations chroniques</b> , <b>sécheresse de la peau</b> , <b>pH</b> (acide pour candidose, basique pour dermatophytose => savon alcalin pour candidose, savon acide pour dermatophytose)
<b>Facteurs extrinsèques</b>	<b>Iatrogènes +++</b> : médicaments ( <b>ATB large spectre</b> avec antituberculeux +++, <b>oestroprogestatifs</b> , <b>corticothérapie</b> , <b>immunosuppresseurs</b> , <b>chimiothérapies</b> ), <b>pose de cathéters</b> veineux ou artériels, <b>sondes vésicales</b> ou gastriques, <b>chirurgies</b> (digestives +++ : rupture barrière cutanée/muqueuse), transplantations d'organes ou greffes

- 2 types de pathologies/localisations :
  - Mycoses **superficielles** (très fréquentes => **10-15% pop française**) : lésions de la peau, des phanères, des muqueuses
  - Mycoses **profondes/invasives** (rares, chez l'ID) : viscérales, ostéo-articulaires, septicémiques
- 3 types de conséquences cliniques : allergies, toxi-infection, mycoses
- Principales caractéristiques cliniques des mycoses :
  - **Évolution lente**, d'allure chronique ou subaiguë, pouvant durer **plusieurs semaines à plusieurs mois**
  - Un **prurit** pour la majorité des atteintes cutanées
  - Une **sensation inconstante de brûlure en localisation muqueuse**
  - **Peu d'influence (±) sur la formule et numération sanguine**
  - Une **absence de fièvre (sauf en cas de mycose profonde** telle septicémie ou de colonisation d'organes profonds)
  - Une **absence de douleurs (sauf localisations nerveuses)**
- Diagnostic biologique des mycoses superficielles :
  - Prélèvement stérile (périphérie de lésion) : à **distance de tout TT antifongique**, 1 prélèvement par site atteint
  - Examen direct (± solution éclaircissante type KOH, ± solution colorante) : aspect du thalle => TT de 1<sup>ère</sup> intention
  - Mise en culture (jusqu'à 4 semaines, isolement => qté +++) : identification précise (genre, espèce), CMI => adaptation TT
    - ⇒ Conditions : 2 milieux (Sabouraud + ATB = chloramphénicol ± **cycloheximide\*** + antiseptique + aérobie + 27°C ou 35°C)
    - ⇒ Temps de croissance (élément de diagnostic) :
      - ✓ 1-2 jrs : levures
      - ✓ 1-3 jrs : moisissures
      - ✓ 7-21 jrs : dermatophytes

\*Cycloheximide = Ø moisissures (permet de différencier les levures des moisissures)

- Objectifs de la prise en charge des mycoses superficielles :
  - Disparition des lésions **SANS** récurrence : TT antifongique prolongé +++
  - Prévention de la recontamination et de la surinfection (évitance des circonstances de contamination ou de prolifération mycosique)
  - Prévention de la diffusion systémique (terrain ID)

<sup>1</sup> Du grec sapos = fumier/pourri et phyton = végétal => résidents habituels de la terre, de l'eau, de l'air, se nourrissant de matières organiques non vivantes/en décomposition, qu'ils transforment en matière minérale = **flore environnementale**

<sup>2</sup> Du grec mensa = table et co = avec => résidents habituels de la peau et des muqueuses des animaux et êtres humains, se nourrissant des déchets se trouvant à l'extérieur des tissus comme la peau, les muqueuses de la bouche, de la gorge et du système digestif => stimulation continue de notre système de défense, construction de l'immunité, occupation des places disponibles au niveau des muqueuses accessibles comme le nez, la bouche, le pharynx, l'intestin, la cavité vaginale, ce qui empêche les intrus non désirables de venir s'y fixer, notre SI les empêche de pénétrer dans les tissus où ils pourraient causer des infections = **flore humaine**

<sup>3</sup> Cellules ou organes de résistance (survie dans des conditions défavorables jusqu'à plusieurs milliers d'années) et de dissémination sans fécondation

## Candidoses

- Agents pathogènes : **Candida spp** = champignons **lévuriformes** avec allongement possible du bourgeon pour former des **pseudo-filaments**, **commensal des muqueuses** et **pathogène opportuniste** (pouvoir pathogène requiert la filamentation de la blastospore)
- Mode de contamination : **endogène +++**
- Clinique :
  - Mycoses cutanées/muqueuses (*C. albicans* +++): cf. infections cutanées
  - Mycoses invasives : septicémies, candidoses viscérales aiguës (foie, rein, endocarde, œil, poumon...) ou disséminées => **fièvre résistante aux ATB chez un patient présentant des FDR => mortalité +++**
- Examen direct : réalisé à l'état frais dans du NaCl 9‰ (+ colorant) = mise en évidence des éléments fongiques => **blastospores arrondies ou ovalaires agglomérées ou ovalaires, pseudofilaments** (pas avec *C. glabrata*), **chlamydospores** (= forme de résistance de *C. albicans* = spores terminales ou latérales arrondies de grande taille)





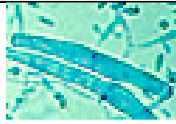
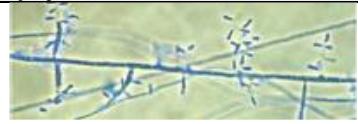
- Identification : **TDR** (agglutination de particules de latex sensibilisées, assimilation du tréhalose...), **test de blastèse** (= test de filamentation), auxanogramme, spectrométrie de masse (= identification par contenu protéique), MALDI-TOF (identification comparativement à des bibliothèques => ions de masses ≠, individualisation selon leur rapport masse/charge)
- Sérologie : **Ac anti-Candida** (ELISA) => colonisation ou infection ? (60% de positivité chez les patients colonisés, mais faible positivité si patient neutropénique => intérêt de la recherche d'Ag), **Ag circulant** (= Mannanes) => recherches bi-hebdomadaires pour évaluer le risque et traiter le patient sans atteindre les signes cliniques
- Attention : la seule présence de Candida dans un prélèvement non stérile n'est pas synonyme de maladie et la décision thérapeutique implique une analyse concertée de l'ensemble des données cliniques et biologiques
- Détermination de la CMI (antifongogramme) : lorsque la levure est isolée d'une hémoculture ou d'un site profond, lorsqu'il existe une récurrence ou un échec thérapeutique, lorsqu'il s'agit d'un patient immunodéprimé => **méthode par dilution (E-test)** => attention : mauvaise corrélation in vivo/in vitro = on parle de CMI haute !

TRAITEMENT	
Candidoses <b>superficielles</b>	Candidoses <b>profondes</b>
<u>Antifongique local</u> : C. cutanées/muqueuses : <b>Imidazolé, Amphotéricine B</b> Onyxis : <b>Ciclopirox</b> ou <b>Amorolfine</b> (solution filmogène) Vulvovaginite : <b>Imidazolé</b> (ovule LP) <u>± ATF systémique</u> : <b>Fluconazole +++</b> (sauf <i>C. glabrata</i> ou <i>C. krusei</i> ) (terrain/lésions étendues, récurrence) Posaconazole : Candidoses oropharyngées de l'ID	<u>Prévention des FDR = élimination des voies veineuses colonisées</u> <u>Installation précoce du TT</u> (< 12h après la 1 <sup>ère</sup> hémoculture positive) : <b>Triazolés IV puis VO</b> <b>Echinocandine IV</b> <b>Amphotéricine B</b> (classique ou liposomal) <u>Prophylaxie primaire</u> des IFI par <b>Posaconazole/Voriconazole</b> <b>Poursuivre le TT 2 semaines après la dernière hémoculture +</b>

- Clinique : tube digestif haut +++ (**candidose oro-pharyngée/oesophagienne**), surtout chez VIH+ ( $CD4 < 500-200/mm^3$ )
- Traitement curatif :
  - Candidose **orale** (muguet) :
    - ⇒ **Antifongiques en bain de bouche** = Polyènes (**Nystatine, Amphotéricine B**) (suspension), **Miconazole** (gel buccal Daktarin® ou cp) => **prise à distance des repas/boissons** avec conservation du produit en bouche
    - ⇒ **Antifongiques systémiques** (si formes sévères/rechutes) : **Triazolé** = **Fluconazole** (sauf *C. krusei*, *C. glabrata*), **Itraconazole** (prise avec un repas gras), **Posaconazole** (VIH+)
  - Candidose **oesophagienne** : **Fluconazole** (200 mg puis 100 mg/j pdt 14-21j) puis selon AFG => caspofungine, voriconazole, micafungine, posaconazole
- Prophylaxie secondaire : restauration immunitaire, antifongique
- Remarque : **attention aux interactions entre les IP et les antifongiques**

## Dermatophytoses (= dermatophyties)

- Agents pathogènes = **Dermatophytes** (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum) = champignons **filamenteux à mycélium cloisonné** caractérisés par leur **affinité pour la kératine de la couche cornée** => **mycoses superficielles/bénignes de la peau et des phanères** (épiderme, poils, cheveux et ongles) (cf. infections cutanées)
- Mode de contamination : **exogène** (= absents du microbiote cutané, pénétration dans l'épiderme à la faveur d'une excoriation)
  - Espèces **anthropophiles** (= lésions souvent discrètes) : **squames** issues de la peau parasitée contenant les spores virulentes/filaments => contact direct (**judokas, lutteurs...**), **sols souillés** (salle de bain, piscines...), objets divers (**peignes, brosses, serviettes, vêtements**)
  - Espèces **zoophiles** (= lésions inflammatoires) : **contact/micro-effraction cutanée** => direct (caresses) ou indirect (poils) (**animaux de compagnie, d'élevage ou de rentes** => **milieu rural +++**)
  - Espèces **telluriques** (lésions inflammatoires ++, rarement impliquées en pathologie humaine) : **traumatisme/micro-effraction cutanée** et contact à partir de **sols enrichis en kératine animale** contenant l'espèce en cause
- **Interrogatoire** minutieux : mode de vie, sports pratiqués, animaux de compagnie...
- Physiopathologie :
  - Adhésion à la peau d'une spore ou un morceau de filament => **pénétration dans l'épiderme favorisée par des lésions cutanées minimales pré-existantes** => germination de la spore avec **formation d'une lésion arrondie** ± érythémato-squameuse/inflammatoire (car **filaments évoluent de façon centrifuge dans la couche cornée de l'épiderme**) (**la progression en profondeur s'arrête quand le champignon ne trouve plus de kératine utilisable**)
  - Croissance initialement lente avec **accélération progressive au fur et à mesure de la libération de composants nutritifs au cours de la lyse des tissus** => facteurs d'accélération du processus = **kératinases, collagénases, élastases** ; libération de facteurs chimiotactiques, antigéniques et de cytokines par le dermatophyte et les kératinocytes => réponse inflammatoire non spécifique et réponse immunitaire cellulaire spécifique
- Prélèvements : réalisés à la **zone de croissance fongique (en périphérie de lésion)** à **distance de toute thérapeutique**
- Examen direct (± solution éclaircissante KOH et colorant type bleu coton)

<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Microsporum</i>	<i>Trichophyton</i>	
			
Anthropophile Atteinte de la peau glabre uniquement Pas de microconidie Macroconidies en forme de massue	Zoophile +++ (chat) Peau et cheveux (Wood +) Microconidies piriformes Macroconidies fusiformes	Anthropophile, le + fréquent Peau et phanères (Wood -) T. rubrum +++ (ttes les cliniques) T. mentagrophytes interdigitale	Tellurique ou Zoophile <b>T. mentagrophytes var. mentagrophytes</b> => teignes, sycosis, lésions circinées ou folliculites Filaments à angle droit

- Traitements : **topique antifongique** avec adaptation de la forme galénique à l'aspect clinique (crème, lotion, poudre, vernis) ± traitement par voie générale en cas de lésions étendues => **1 semaine à plusieurs mois selon les sites atteints** (reprise rapide du traitement en cas de récurrence), **antifongogramme inutile car pas de résistance rapportée**
  - **Lésions de la peau glabre et des plis (ou intertrigos)** :
    - ⇒ **Lésion isolée = topique antifongique** en application quotidienne après la toilette (Imidazolé, **Terbinafine**, Tonalate...)
    - ✓ Lotion, gel et poudre : traitement des lésions humides
    - ✓ Crème : traitement des lésions sèches
    - ✓ Lotion : traitement des régions pileuses
    - ⇒ **Lésions très étendues = association d'un ATF par voie générale** (**Terbinafine** = 1<sup>ère</sup> intention chez l'adulte)
  - **Onyxis** :
    - ⇒ **Sans atteinte matricielle : traitement local (verniss)** => **Amorolfine** (1 application hebdomadaire) ou **Ciclopiroxolamine** (application quotidienne) => pdt 3 à 6 mois ± avulsion de l'ongle (bifonazole + urée)
    - ⇒ **Avec atteinte matricielle : traitement local + traitement par voie générale** => **Terbinafine** (3 mois mains, 6 pieds)
  - **Teignes** : coupe des cheveux infectés en pourtour de la lésion + TT des bonnets, brosses, tondeuse par poudre ATF
    - ⇒ **Voie locale** : **Imidazolé** (crème, lotion, shampooing...)
    - ⇒ **Voie générale** : **Griséofulvine** pendant **6 à 8 semaines**
    - ⇒ En cas de teignes inflammatoires et suppurées, une antibiothérapie et des corticoïdes peuvent être associés

- ⇒ *Teigne anthropophile* : rechercher un contact infestant dans l'entourage, éviction scolaire
- ⇒ *Teigne zoophile* : rechercher l'animal contaminateur, éviction scolaire inutile

## Aspergilloses

Production de médicaments : lovastatin (*A. terreus*), anidulafungine (*A. nidulans*)  
Agroalimentaire : sauce soja (*A. oryzae*)

***Aspergillus fumigatus*** (classe des **Ascomycètes, moisissures**) :

- Champignons **filamenteux** saprophytes cloisonnés, colonies ± pigmentées, identifiés par leur système de conidiogenèse,
- **Cosmopolites**, habitat = environnement +++ (ubiquiste : **végétation en décomposition, poussières, climatiseurs**, humidité, alimentation...)
- Dispersion par l'air et l'eau = **contamination aérienne +++ par inhalation de spores (ou conidies)** ou contamination directe par dépôt de spores sur plaies ou brûlures cutanées
- **Opportunistes (neutropéniques)** : greffé pulmonaire, allogreffé de MO +++ => 30-50% des infections fongiques en hématologie)
- **Mauvais pronostic** (évolution rapide, mortalité élevée = 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez les transplantés de cellules souches)
- Incidence en augmentation

Facteurs favorisants :

- **Liés à l'hôte** : lésions cutanées, brûlures, déficit immunitaire (neutropénie), traitement immunosuppresseur, corticothérapie prolongée, greffe de MO, leucémie, transplantation d'organes, mucoviscidose, nombre de spores inhalées
- **Liés au champignon** : tropisme vasculaire (sécrétion de toxine nécrosante => hémorragie, hémoptysie), longueur du filament (↓ phagocytose), taille +++ de l'inoculum, spores de faible taille, thermophilie jusqu'à 45°, production d'aflatoxine (=> cancer du foie), pouvoir allergisant des spores
- **Liés à l'environnement** : travaux, climatiseurs

Physiopathologie : inhalation de conidies inactives => accumulation des conidies dans le tractus respiratoire inférieur => gonflement des conidies (blocage par les macrophages) => bourgeonnement des conidies en filaments => envahissement tissulaire par les filaments (blocage par les neutrophiles) => envahissement des vaisseaux sanguins par les filaments et dissémination sanguine (aspergillose invasive très dangereuse)

Signes cliniques peu évocateurs : **toux** avec **expectoration et hémoptysie\***, **dyspnée, fièvre**, douleurs thoraciques, résistance ATB

- Atteintes pulmonaires : **poumon du fermier, asthme** (☑ IgE), **aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)** (hypersensibilité immédiate par inhalation massive et répétée de spores), **aspergillome** (colonisation cavité pré-existante)
- Atteintes extra-pulmonaires : sinusite chronique, otite, atteintes oculaires/cutanées, toutes localisations (hépatiques, osseuses...)

\*Tropisme vasculaire => sécrétion de toxine nécrosante => hémorragie, hémoptysie

Diagnostic :

- Imagerie : lésions nodulaires, épanchement pleural, signe du halo ou du croissant gazeux
- Examen direct : filaments septés de type « aspergillaire », peu sensible (50% faux négatifs/LBA) mais spécifique
- Culture : milieu de Sabouraud sans actidione (2-4 jours) => identification, CMI
- Biomarqueurs :
  - **Antigène galactomannane** : composant de la **paroi des Aspergillus**, technique ELISA, faux positifs +++ (spores de l'environnement, médicaments, *Histoplasma sp*, aliments), faux négatifs (traitements)
  - **β-glucan** (« pan-marqueur ») : **cible thérapeutique des échinocandines**, composé de la **paroi** de nombreux agents fongiques sauf Cryptocoque/Zygomycètes, faux positifs (hémodialyse, traitement par Ig, albumine, polysaccharides naturels)
- PCR (ADN, identification moléculaire de l'espèce, recherche de résistance)

Prélèvements : expectorations, LBA, biopsie (certitude, caractère invasif), hémocultures négatives

Traitement :

- Empirique (neutropénie fébrile résistante à une ATB large spectre) : **Amphotéricine B liposomale IV** (néphrotoxique) ou **Caspofongine/micafongine/anidulafongine** (échinocandines)
- Documenté (API probable ou prouvée) : **Voriconazole IV** (triazolés) (ou posaconazole ou itraconazole) puis **relais PO** (au minimum 6-12 semaines) => pb : dvpt de résistances aux azolés => faire CMI

Différents types de traitement :

- Traitement **empirique** (suspicion clinique d'une mycose invasive) : voriconazole, amphotéricine B, caspofongine si IR ou autre néphrotoxique = traitement probabiliste SANS critère mycologique (seulement facteurs d'hôtes et critères cliniques)
- Traitement **documenté** (mycose invasive prouvée ou probable) => 1 preuve histologique + 1 culture mycologique positive (biopsie ou site normalement stérile => exclusion LBA, sinus, urines)
- Traitement de **sauvetage** (progression de la maladie ou non amélioration clinique et radiologique de la maladie après 7 jours de traitement standard) : posaconazole, isavuconazole ou association voriconazole + échinocandines

Suivi thérapeutique : dosage itératifs Ag galactomannane, dosages plasmatiques voriconazole, clinique, imagerie

**Prévention** : isolement (masque, chambre à flux laminaire), alimentation contrôlée, éviter les travaux et les poussières, dépistage des patients à risque (Ag), chimioprophylaxie des patients à risque (induction de LAM/SMD, allogreffe, GVH) => **Posaconazole PO**

## Pneumocystose

Généralités	<p><b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b> :</p> <p>Champignon extracellulaire <b>cosmopolite ubiquitaire spécifique de l'homme</b></p> <p><b>Opportuniste</b> (= 1<sup>ère</sup> cause d'infection opportuniste chez les VIH+ surtout si CD4+ &lt; 200/mm<sup>3</sup> mais également chez neutropéniques, transplantés [rénaux +++], hémopathies malignes, TT IS ou corticoïdes...) =&gt; <b>porteurs sains +++</b></p> <p><b>Culture impossible</b></p> <p><b>Pas d'ergostérol dans sa paroi =&gt; insensible aux ATF mais sensible aux anti-protazoaires</b></p> <p>Cycle de multiplication (alvéoles) proche des protistes : kystes =&gt; trophozoïtes (formes végétatives) =&gt; pré-kystes =&gt; kystes</p> <p>Paroi trilamellaire riche en chitine et en <b>β-glucan</b>, affinité pour les colorations argentiques</p> <p>Contamination : transmission par <b>voie aérienne vraisemblable</b> (avec présence d'ADN dans l'air, au niveau nasal ou pharyngé chez des soignants), transmission <b>interhumaine</b> (milieu hospitalier +++)</p> <p>FDR : prématurés, nourrissons dénutris, VIH, immunosuppresseurs (corticoïdes, Ac), transplantés, hémopathies</p>												
Clinique	<p>Formes pulmonaires : <b>pneumopathie interstitielle bilatérale</b> avec <b>toux sèche, dyspnée d'aggravation progressive, hypoxie</b>, alcalose aux gaz du sang, <b>fièvre</b> =&gt; évolution par paliers vers l'insuffisance respiratoire aiguë</p> <p>Formes extra-pulmonaires (rares) : foie, reins, digestif</p> <p><b>Mortalité élevée</b></p> <table><tr><td></td><td>VIH +*</td><td>VIH -</td></tr><tr><td>Début</td><td>progressif</td><td>brutal</td></tr><tr><td>Fièvre 38-38,5°C Toux, Dyspnée</td><td>+/-</td><td>++</td></tr><tr><td>Mortalité (malgré le traitement)</td><td>10-20 %</td><td>30-60 %</td></tr></table> <p>* Souvent révélatrice du statut VIH</p>		VIH +*	VIH -	Début	progressif	brutal	Fièvre 38-38,5°C Toux, Dyspnée	+/-	++	Mortalité (malgré le traitement)	10-20 %	30-60 %
	VIH +*	VIH -											
Début	progressif	brutal											
Fièvre 38-38,5°C Toux, Dyspnée	+/-	++											
Mortalité (malgré le traitement)	10-20 %	30-60 %											
Diagnostic	<p>Imagerie médicale : nodules, pneumothorax ou excavation</p> <p>Diagnostic de certitude : <b>mise en évidence du champignon</b> (pas cultivable) donc prélèvements LBA, expectorations, biopsies</p> <p>Diagnostic direct : coloration des trophozoïtes (MGG), des kystes (GG, BTO), immunofluorescence, PCR (ADN)</p> <p>Diagnostic indirect +++ : détection des <b>β-glucan</b> dans le sérum = <b>test pan-fongique</b> (sauf cryptocoque et zygomycètes) =&gt; pb de faux positifs (dialyse, cocci gram +), coût élevé</p> <p>Anticorps : épidémiologie uniquement, pas pour le diagnostic</p> <p>Diagnostics différentiels : <b>tuberculose, toxoplasmose, cryptococcose</b></p>												
Traitement	<p><b>COTRIMOXAZOLE</b> (Sulfaméthoxazole + Triméthoprime) pdt 3 semaines ± corticoïdes (Prednisone) ± oxygénothérapie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Effets indésirables : allergie cutanée, myélotoxicité, neutropénie, agranulocytose</li><li>➤ Contre-indications : grossesse, IR, IH sévère, déficit en G6PD</li></ul> <p><u>Alternatives</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- PENTAMIDINE IV (21 jrs) : hypoglycémie, néphrotoxicité, neutropénies, bronchospasmes (en aérosols)</li><li>- ATOVAQUONE PER OS : éruptions, nausées, fièvre</li><li>- Autres : dapsone, clindiamycine + primaquine</li></ul>												
Prophylaxie	<p><b>VIH +</b> : arrêt des prophylaxies primaire et secondaire si les LY CD4 &gt; 200/μl de façon durable (6 mois) et si la charge virale (ARN VIH plasmatique) est &lt; 1000 copies/ml</p> <p><u>Prophylaxie secondaire</u> : <b>Cotrimoxazole</b> (1 cp/j, tant que CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> et que CV &gt; 1000 copies/ml), pentamidine (aérosol mensuel de 300 mg), atovaquone (1500 mg/j en 1 prise), dapsone (50-100mg/j)</p> <p><u>Prophylaxie primaire</u> : si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup> (ou &lt; 15%), corticothérapie prolongée, chimiothérapie =&gt; <b>idem prophylaxie secondaire</b></p>												



## Cryptococcose

Généralités	<p><b>Cryptococcus neoformans</b> : levure ronde (3-8 µm) de paroi épaisse doublée d'une <b>capsule</b> (4 sérotypes A-D), absence de mycélium, <b>cosmopolite</b>, saprophyte, tellurique, <b>fientes d'oiseaux (pigeons +++)</b>, guano de chauves-souris, champignon <b>opportuniste</b>, division <b>Basidiomycota</b></p> <p>Mode de contamination : <b>pulmonaire (inhalation +++)</b>, cutanée (blessure), digestive (exceptionnelle)</p> <p>Facteurs favorisants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Déficit de l'immunité cellulaire +++</b> : VIH+ (&lt; 100 CD4/mm<sup>3</sup>), traitement immunosuppresseur (corticothérapie, transplantation d'organe, cancers), maladies diverses (maladie de Hodgkin, sarcoïdose, hémopathie maligne)</li> <li>- <b>Maladies broncho-pulmonaires</b> (tuberculose, DDB...)</li> </ul> <p>Physiopathologie : <b>lésions inflammatoires diffuses</b> (méningoencéphalite disséminée), <b>lésions granulomateuses</b> (granulome), <b>atteintes viscérales multiples</b> (peau, poumon)</p>
Clinique	<p><b>Souvent asymptomatique, parfois syndrome grippal guérissant spontanément</b>, pneumopathie</p> <p><b>Cryptococcose neuro-méningée</b> : <b>méningoencéphalite disséminée</b> d'évolution subaiguë ou chronique +++, <b>gravité +++ =&gt; céphalées rebelles aux antalgiques</b>, fièvre modérée puis vertiges, paralysies des nerfs crâniens, <b>syndrome méningé (raideur de la nuque, vomissement)</b></p> <p><b>Cryptococcose cutanée</b> : post traumatique (sujets immunocompétents) ou par dissémination hématogène (sujets immunodéprimés) =&gt; papules pouvant se nécroser</p> <p>Rares cryptococcoses osseuses ou viscérales</p>
Diagnostic	<p><b>Prélèvement</b> : LCR, LBA, biopsies cutanées ou tissulaires, sang, urines</p> <p><b>Examen direct</b> : URGENCE =&gt; blastospores, pas d'hyphe ou de pseudofilament, <b>test à l'encre de chine = mise en évidence de la capsule (=facteur de virulence majeur)</b>, genre <b>Cryptococcus</b></p> <p><b>Culture</b> : Sabouraud SANS Cycloheximide (30-37°C) avec E-test (CMI) =&gt; capsule mucopolysaccharidique, uréase + Recherche d'antigène capsulaire avec 4 sérotypes =&gt; ELISA avec Ac monoclonaux (URGENCE) =&gt; manque de fiabilité chez les patients immunodéprimés</p> <p><b>Mauvais pronostic</b> : clinique (confusion, obnubilation, léthargie), LCR (pression élevée &gt; 20 mmHg), hémoculture +, CMI du fluconazole élevée</p>
Traitement	<p style="text-align: center;"><b>Traitement de la cryptococcose neuro-méningée (VIH +)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Traitement d'attaque</b> (8 semaines) <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Association : <b>AMPHOTÉRICINE B IV</b> (0,5-1 mg/kg/j) + <b>5-FLUOROCYTOSINE</b> (100-150 mg/kg/j), 2 semaines min</li> <li>⇒ Relais par <b>FLUCONAZOLE</b> (400 mg/j PO)</li> </ul> </li> <li><b>Traitement d'entretien</b> (restitution CD4 &gt; 200/mm<sup>3</sup>) : <b>FLUCONAZOLE</b> (200 mg/j)</li> </ol>

- **Épidémiologie** : levure ronde **opportuniste** (cf. facteurs favorisants), **cosmopolite** (Afrique/Asie +++), saprophyte, tellurique
- **Contamination** : **pulmonaire** (inhalation +++ de **fientes d'oiseaux/pigeons +++**, **guano de chauve-souris**), cutanée (blessure), digestive (exceptionnelle)
- **Physiopathologie** : **lésions inflammatoires diffuses** (méningoencéphalite disséminée), **lésions granulomateuses** (granulome), **atteintes viscérales multiples** (peau, poumon)
- **Clinique** :
  - **Individu sain** : **souvent asymptomatique, parfois syndrome grippal guérissant spontanément**, pneumopathie
  - **ID** : **méningoencéphalite disséminée** d'évolution subaiguë ou chronique +++ (céphalées rebelles aux antalgiques, fièvre modérée puis vertiges, paralysies des nerfs crâniens, syndrome méningé = raideur de la nuque, vomissements) ± signes cutanés (papules pouvant se nécroser)
- **Diagnostic** : imagerie, examen direct (**encre de chine** : capsule, blastospores, pas d'hyphe ou de pseudofilament), Ag capsule
- **Facteurs favorisants** :
  - **Déficit de l'immunité cellulaire +++** : VIH+ (< 100 CD4/mm<sup>3</sup>), traitement immunosuppresseur (corticothérapie, transplantation d'organe, cancers), maladies diverses (maladie de Hodgkin, sarcoïdose, hémopathie maligne)
  - **Maladies broncho-pulmonaires** (tuberculose, DDB...) car risque de surinfection
- **Traitement** :
  - ⇒ **Traitement d'attaque** (8 semaines)
    - ✓ Association : **Amphotéricine B IV** (0,5-1 mg/kg/j) ± **5-fluorocytosine** (100-150 mg/kg/j), 2 semaines min
    - ✓ Relais par **Fluconazole** (400 mg/j po en 1 prise) au moins 8 semaines (2 mois)
  - ⇒ **Traitement d'entretien = prophylaxie secondaire** : **Fluconazole** (200 mg/j) ou Voriconazole jusqu'à restitution CD4 > 100/mm<sup>3</sup> et CV VIH indétectable mais 12 mois minimum

## Autres agents fongiques

### I Histoplasmosse à *H. capsulatum*

---

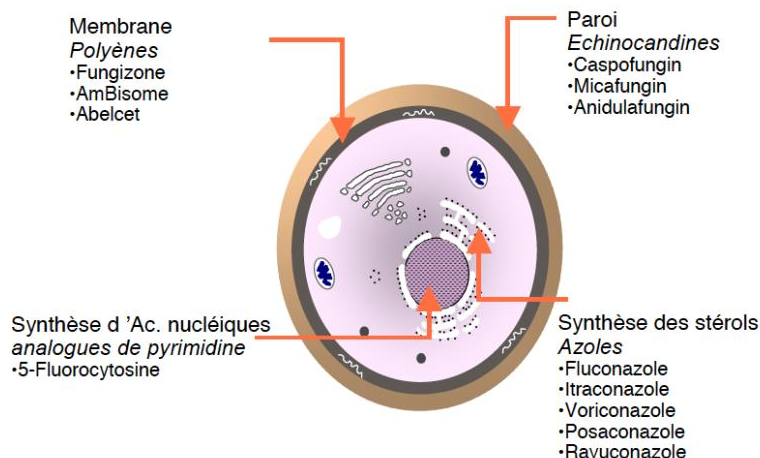
- Épidémiologie : champignon dimorphique, endémie aux USA (Ohio, Mississippi)/Caraïbes (Haïti, Antilles)/Amérique latine
- Diagnostic : pancytopénie, fièvre, ED/culture
- Traitement :
  - **Amphotéricine B liposomale** (3 mg/kg/j pdt 1 à 2 semaines) et relais **Itraconazole** (200 mg x2/j pdt 12 mois)
  - **Itraconazole** : 600 mg/j puis 400 mg/j pdt 12 mois
  - Arrêt si CD4 > 150/mm<sup>3</sup> depuis 6 mois ; attention aux interactions médicamenteuses avec les IP

### II Microsporidiose

---

- Agents fongiques :
  - *Encephalitozoon intestinalis* : infection disséminée
  - *Enterocytozoon bieneusi* : infection digestive
- Traitement :
  - *Encephalitozoon intestinalis* : **Albendazole** (Zentel®) 400mg x2/j pdt 3 semaines
  - *Enterocytozoon bieneusi* : **Fumagilline** (Flisint®) 20 mg x 3/j pendant 14j => toxicité hématologique

## Antifongiques



	Cible/Mode d'action	Spectre d'action, Modalités de prise
<b>Pyridones</b> Ciclopirox base Ciclopiroxolamine (Mycoster®)	Membrane : altération des fonctions d'absorption AA/ions et de chélation des cations ( $Fe^{2+}/Al^{3+}$ )	<b>Mycoses superficielles</b> : dermatophytes, levures ( <i>Candida spp</i> ), certaines moisissures ( <i>Scopulariopsis spp</i> ) Solution filmogène : ongles (= onychomycoses) => <b>quotidien</b> Crème/solution/poudre : mycoses cutanées
<b>Allylamines</b> Terbinafine (Lamisil®, Lamisilate®)	Inhibition de la squalène époxydase Squalène x lanostérol x ergostérol	Dermatophytes (fongicides), qq levures ( <i>C. albicans</i> => fongistatique), <i>aspergillus</i> <b>Applications répétées</b> => <input checked="" type="checkbox"/> <b>progressive de concentration</b> => <b>activité fongicide apparaît 7 jrs après l'arrêt du TT</b> (logique car intertrigo dure environ 15 jrs) <b>Crème et solution à 1%</b> : dermatophytoses de la peau glabre +++, activité + faible sur les levures (=> préférer azolés ou ciclopiroxolamine) <b>Monodose</b> : formation d'un film sur la peau, persistance à la CMI des dermatophytes jusqu'à 13 jours post-application <b>Cp 250 mg</b> : onychomycoses multiples, mycoses cutanées à dermatophytes (kératodermie palmo-plantaire, intertrigo plantaire...) étendues et résistantes au
<b>Morpholines</b> Amorolfine (Locéryl®)	Perméabilité membranaire : fongistatique Inhibition $\Delta 14$ réductase et C8-C7 isomérase	Dermatophytes, <i>Candida spp</i> , certaines moisissures ( <i>Scopulariopsis spp</i> ) Solution filmogène : onychomycoses <b>SANS</b> atteinte matricielle => <b>hebdomadaire</b> (EI rare : brûlures dans la zone périunguéal)
<b>Imidazolés</b> Miconazole Econazole Kétoconazole <b>Triazolés</b> Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole	Perméabilité membranaire : (méthystérol toxique) Inhibition de la lanostérol 14-déméthylase	Imidazolés (usage local, passage systémique faible) : mycoses superficielles Triazolés : mycoses profondes, mycoses superficielles (atteintes étendues ou résistantes au TT par voie locale) => interactions médicamenteuses +++ Lotion/gel/poudre : lésions humides Crème : lésions sèches Lotion : régions pileuses
<b>Polyènes</b> Nystatine Amphotéricine B	Perméabilité cellulaire : Liaison aux monomères d'ergostérol, lésion => <b>perte de fluidité membranaire et formation de pores</b> (fuite $K^+$ ) = fongicide	Dermatophytes, levures ( <i>Candida</i> , <i>Malassezia furfur</i> ), certaines moisissures ( <i>Scopulariopsis spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> ) Mycoses profondes : Candidoses systémiques, Aspergilloses invasives, Cryptococcoses
<b>Echinocandines</b> Caspofungine Anidulafongine Micafungine	$\beta$ (1,3) glucane synthase (paroi fongique) => fongicide par lyse	Candidoses systémiques, Aspergilloses invasives
<b>Griséofulvine</b>	Inhibition de la réplication : inhibition de la polymérisation des microtubules => inhibition de la mitose (production d'un ADN défectueux) + action anti-inflammatoire (inhibition PGE2, migration leucocytes...) => fongistatique	<b>Dermatophytes (teignes)</b> car fixation sélective de la Griséofulvine sur la kératine (cheveux, poils, ongles) => cellules kératinisées résistantes à leur invasion par les dermatophytes TT long (remplacement progressif des cellules parasitées par des cellules saines) Tolérance : photosensibilisation, effet antabuse
<b>5-FluoroCytosine (5-FC)</b>	Blocage de la synthèse des acides nucléiques et des protéines (fongistatique)	Levures +++ : <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> (++) , <i>Aspergillus</i> Toujours en association



	Fluco	Itra	Posa	Vorico	Am-B	5-FC	Caspo
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	±	+
<i>C glabrata</i>	±	±	+	+	+	±	+
<i>C krusei</i>	0	±	+	+	+	±	+
<i>Aspergillus spp</i>	0	+	+	+	+	0	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	+	0

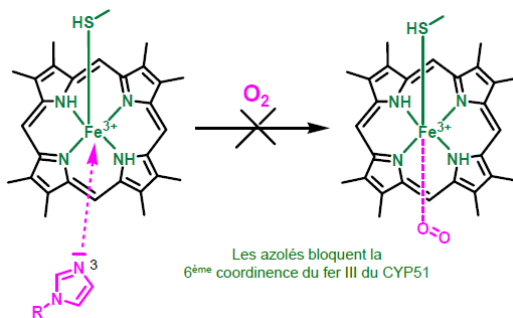
Fongistatique

Fongicide

Principe actif	spécialité	Formes galéniques	Spectre d'activité
Miconazole	Daktarin® 2%	gel buccal, ovule, poudre	Levures, dermatophytes
Econazole	Pevaryl® 1%	crème, poudre, émulsion fluide, solution, ovule	Levures, dermatophytes,
Isoconazole	Fazoll® 2%	crème, poudre, émulsion fluide, ovule	Levures, dermatophytes, Gram positif
Tioconazole	Trosyd® 1%	crème, ovule	Levures, dermatophytes,
Sulconazole	Myk® 1%	crème, poudre, solution	Levures, dermatophytes,
Butoconazole	Gynomyk®	ovule	Levures
Kétoconazole	Kétoderm® 2%	crème, gel récipient unidose, gel sachet-dose	Levures, dermatophytes
Omoconazole	Fongamil® 1%	crème, poudre, solution	Levures, dermatophytes
Oxiconazole	Fonx®	crème, poudre, solution	Levures, dermatophytes
Fenticonazole	Lomexin® 2% Lomexin 600mg Terlomexin 200mg	crème, capsule vaginale	Levures, dermatophytes
Bifonazole	Amycor® 1% Amycor® Onychoset®	crème, poudre, solution, préparation à l'urée	Levures, dermatophytes,, Gram positif

## I Conazoles et analogues (azolés)

Mécanisme d'action commun : les azolés vont **complexer le fer de la 14α-déméthylase** (enzyme à CYP451) via un l'azote libre de l'imidazole  
=> pas de réaction de déméthylation => **interfère avec la synthèse de l'ergostérol** => fongistatique ou fongicide selon la concentration

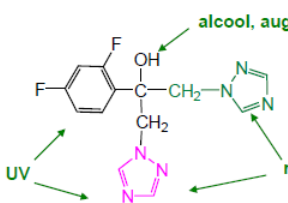
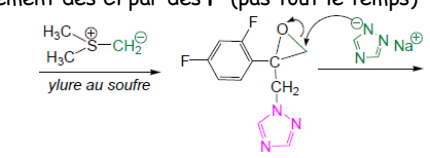
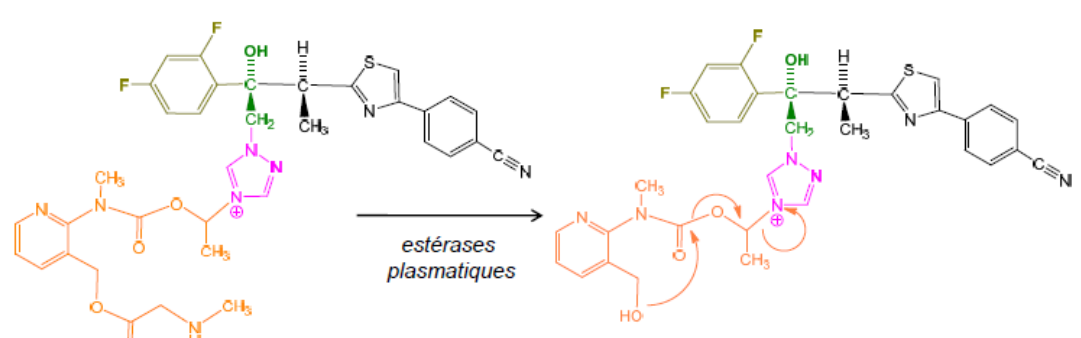


Inhibition non spécifique, d'autres CYP sont inhibés  
inhibiteurs enzymatiques (CYP3A4, 2C9, 2C19)  
nombreuses interactions médicamenteuses

### I.1 IMIDAZOLÉS (voie locale) => 2 azotes

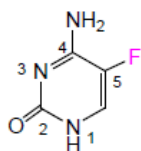
Structure et propriétés chimiques	
<p>Log D = 5 - 5,5</p> <p>Ex : miconazole pKa : 6,6</p> <p>Dosage : HClO<sub>4</sub> / AcOH + MeCOEt</p>	<p>Groupeement aromatique <b>Ar</b> la plupart du temps chloré  Parfois S sur Ar qui possède 2 DNL et qui peut donc interagir avec des H<sup>+</sup> et donc influencer les propriétés de passage des membranes  Dioxolane (kétoconazole) : <input checked="" type="checkbox"/> lipophilie  N-acétylpipérazine (kétoconazole) : se glisse bien dans le site actif et liaisons supplémentaires</p>

## I.2 TRIAZOLÉS (voie locale et générale) => 3 azotes

Structure et propriétés physico-chimiques	
 <p>alcool, augmente le solubilité dans l'eau Log D = 0,5</p> <p>Log D = 0,5</p> <p>noyau triazole monobasique pKa ~ 3-3,7</p> <p>Dosage : HClO<sub>4</sub> / AcOH</p> <p>Fluconazole</p> <p>Beaucoup + hydrophile =&gt; forme intraveineuse</p> <p>Par VO : passage actif dans la cellule avec un transporteur spécifique</p>	<p>Triazole &gt; Imidazole (éviter le métabolisme rapide, plus actifs, plus sélectifs de la 14α-déméthylase fongique par rapport à celle de l'homme)</p> <p>Présence d'un alcool tertiaire</p> <p>Remplacement des Cl par des F (pas tout le temps)</p>  <p>Attention à la <b>tautomérie</b> : en milieu alcalin, la SN peut se faire sur le mauvais azote et conduire à une impureté</p>
Exemple du Voriconazole	
 <p>estérases plasmatiques</p> <p>La prodrogue permet l'administration orale et parentérale</p>	

## II Autres antifongiques à action systémique

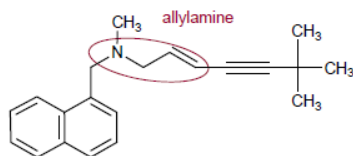
### II.1 5-fluorocytosine



5-Fluorocytosine (5-FC)  
Flucytosine

Mécanisme d'action : **antimétabolite** pris en charge par des cytosines désaminases => **fausse base** => action sur la **synthèse de l'ARN fongique** => **mycostatique** => toujours en association avec un autre antifongique

### II.2 Allylamine



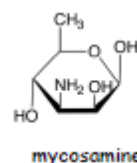
Mécanisme d'action : inhibition de la **squalène epoxydase** => interfère avec la **biosynthèse de l'ergostérol**.

## III Antifongiques naturels

### III.1 ATB antifongiques produits par des actinomycetales

#### III.1.1 Caractères généraux

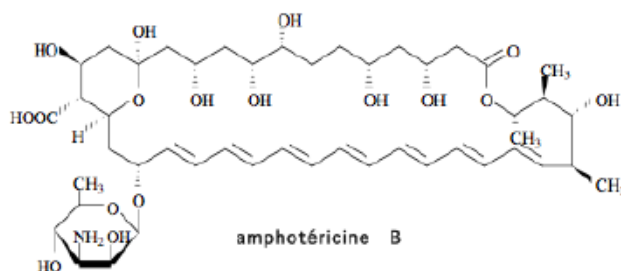
- Structure = **O-hétérosides**, **macrolides polyéniques** de 26 à 38 atomes (au moins 4 et jusqu'à 7 doubles liaisons conjuguées), liés à une osamine particulière : la **mycosamine**
- Origine biogénétique : voie des acétates (ex : amphotéricine B)



- Spectre d'action : **purement antifongique** (inactifs sur bactéries et virus) => levures (candida), champignons filamenteux (aspergillus), dermatophytes
- Mécanisme d'action : au niveau de la membrane cytoplasmique => **fixation sur les stérols membranaires en générant une fuite membranaire et une inhibition de la respiration**
- Résistances : **pratiquement inexistantes** (contrairement aux antifongiques de synthèse)
- **Mauvaise absorption digestive** (=> surtout voie locale) => voie orale (toxicité faible) pour le **traitement des candidoses intestinales**, voie parentérale (toxicité élevée) pour les **infections fongiques systémiques mettant en jeu le pronostic vital**
- Emplois : traitement des **mycoses viscérales ou généralisées**
- Mesures destinées à renforcer les défenses immunologiques : repos, alimentation adéquate, suppression du foyer d'ensemencement, éviter l'utilisation concomitante d'antibiotiques antibactériens, de corticoïdes, d'anticancéreux.

### III.1.2 Antifongiques généraux (ex : **amphotéricine b**)

- Source : produite par *Streptomyces nodosus*, extraction après lyse des parois par des enzymes
- Structure = **génine lactonique macrocyclique** à 7 double liaisons conjuguées, **caractère amphotère** qui lui donne son nom

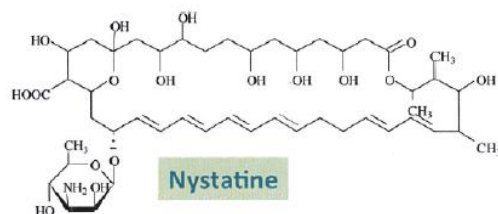


- **Fongistatique et fongicide à large spectre** : *Candida* (candidoses buccales, intestinales, vaginales ou cutanées ou en prévention d'une candidose chez un sujet immunodéprimé, sous chimiothérapie), *Aspergillus*, **protozoaires** (ex : leishmanioses)
- Incidents et accidents possibles : fièvre, malaise, troubles digestifs, altérations cardiovasculaires et hépatiques, atteintes rénales

### III.1.3 Antifongiques locaux

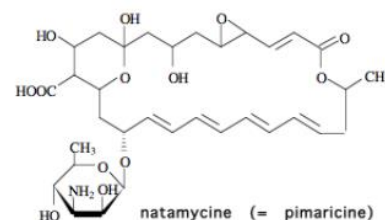
#### **Nystatine**

- Source : produite par *Streptomyces noursei*
- Insoluble dans l'eau et les solvants organiques
- Lactone macrocyclique à 38 atomes avec 6 doubles liaisons
- Indications : **candidoses cutanées, digestives et vaginales**



#### **Pimaricine (= natamycine)**

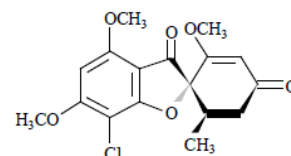
- Source : produite par *Streptomyces natalensis*
- Macrolides à 26 atomes, 4 double liaisons conjuguées
- Spectre antifongique très large : **levures** (*Candida*), **dermatophytes** (*Trichophyton*), **moisissures** (*Aspergillus*)
- Indications : **kératites, blépharites ou conjonctivites** dues à des champignons sensibles, en particulier *Fusarium solani*
- Autre emploi : additif alimentaire (E 235) pour les fromages



## III.2 ATB antifongiques produits par des champignons

#### **Griséofulvine :**

- Source : produite par *Penicillium griseofulvum* et *P. patulum*
- Structure : composé hétérocyclique chloré
- Spectre **étroit** => **dermatophytes** (microsporum, épidermophyton et trichophyton). Inactive sur les autres champignons.
- Mécanisme d'action :
  - ⇒ **Inhibe la synthèse des acides nucléiques et bloque le renouvellement de la paroi fongique**
  - ⇒ **Rend les cellules kératinisées résistantes aux dermatophytes**
- Emplois : traitement des **mycoses à dermatophytes de la peau, des ongles et du cuir chevelu**
- Biodisponibilité ☒ lors de repas riches en graisses
- Interactions médicamenteuses : **alcool et médicaments en contenant** (effet antabuse), **oestroprogestatifs**



▪ **Echinocandines :**

- Source : isolée de culture d'*Aspergillus sp*
- Très toxique => pas utilisée
- Structure : lipopeptide cyclique
- Mécanisme d'action : interfèrent avec la synthèse de la paroi fongique
- Spectre d'action : étendu, englobant les *Candida spp* (avantages fongicides sur *Candida* y compris souches résistantes aux azolés et à l'amphotéricine B), les *Aspergillus spp* (action fongistatique) et *Pneumocystis carinii*
- **Caspofungine** : obtenue par hémisynthèse à partir d'un produit de fermentation (ascomycète) => candidoses et aspergilloses invasives (meilleure tolérance que l'amphotéricine B même si troubles gastro-intestinaux, allergie, asthénie, frissons...)
- **Micafungine** : obtenu à partir d'un champignon *Coleophoma empetri*, **candidose œsophagienne, prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**, EI comme caspofungine (cas d'hépatotoxicité rapportés)
- **Anidulafungine** : synthétisé par *aspergillus nidulans*, **candidoses disséminées de l'adulte**