



HAL
open science

Mycoses opportunistes et immunodépression

Anne-Lorraine Pierquin

► **To cite this version:**

Anne-Lorraine Pierquin. Mycoses opportunistes et immunodépression. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01733228

HAL Id: hal-01733228

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733228v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ – NANCY 1
2010

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Mycoses opportunistes et immunodépression

*Présentée et soutenue publiquement
Le 10 septembre 2010*

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

*par Anne-Lorraine PIERQUIN
née le 28 décembre 1982 à Laxou (54)*

Membres du jury

Président :

Mme Chantal FINANCE , Professeur de Virologie et Immunologie, Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur :

Mme Sandrine BANAS, Maître de Conférences, Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mme Anne DE BOURGOGNE, Pharmacien, Laboratoire de Parasitologie et Mycologie, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Mme Nelly CONTET-AUDONNEAU, Médecin, MCU-PH, CHU Hôpital Fournier, Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND.....	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....	Chimie Physique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie

Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET.....

Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

A ma présidente de thèse,

Madame le Professeur FINANCE,

Doyen honoraire et Professeur de Virologie et d'Immunologie,

Faculté de Pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury,

Pour votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail,

Pour votre enseignement et que j'ai su apprécier pendant ces six années.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame Sandrine Banas,

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Laboratoire de Parasitologie,

Pour m'avoir apporté son aide à la rédaction de cette thèse,

*Pour le temps accordé à l'accomplissement de ce travail et qui m'a permis
de le mener à bien.*

*Je vous prie de trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance
ainsi que l'expression de mes remerciements.*

A mes juges,

Madame Anne de Bourgogne,

Pharmacien au laboratoire de Mycologie et Parasitologie

CHU de Brabois à Vandœuvre-lès-Nancy

Madame Nelly Contet-Audonneau

Maitre de Conférences et Praticien Hospitalier

CHU Hôpital Fournier à Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, et pour l'attention que vous avez porté à ce travail.

Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mes parents,

*Pour m'avoir permis d'être qui je suis, et m'avoir donné la liberté
nécessaire à mon épanouissement,*

Pour m'avoir permis de faire des études dans les meilleures conditions,

Pour m'avoir supportée toutes ces années.

A mes frères et sœurs,

Joseph, Marie, Alice, Astrid, Paul et Louis

Pour tous les bons moments que nous passons ensemble.

A mes cousins et cousines,

En particulier à Lucie, Isabelle et Agathe,

*Pour vos encouragements, votre écoute, et pour avoir vécu avec moi toutes
les émotions de ces derniers mois.*

A Guillaume,

Pour son amitié,

Pour tous les bons moments partagés pendant nos études,

*Pour m'avoir toujours soutenue tout au long de cette thèse malgré
l'éloignement.*

A mes amis de Nancy et Paris,

*Farid, Pij, Nathalie M., Nathalie S., Vincent, Marie-Pauline, Héloïse, Christine, Franck,
Lakshmi, Marie-Laure, Ségo,*

Pour toutes ces week ends, vacances, soirées, et études passés avec vous,

A mes amis et collègues de Cannes,

Chris, Béchir, Greg, Sandrine, Jacques, Maeva, Nadia, Céline, Cathy

Pour m'avoir bien accueillie sur la Côte d'Azur,

Pour m'avoir encouragée durant l'écriture de cette thèse,

Pour tous les bons moments passés ensemble,

Pour votre gentillesse.

Cette thèse s'achève en même temps que ces deux années passées à Cannes,

*Vous en avez réussi à en faire une belle expérience même si ça n'a pas
toujours été facile.*

A Pascale,

Ma « maman » de Cannes,

Pour ta gentillesse, tout l'amour que tu m'as donné,

Pour tes précieux conseils,

Pour tous ces fabuleux moments partagés à rigoler,

Tu me manques déjà!

A Claire,

Pour cette passion commune de vouloir profiter de la vie,

Pour les futures aventures que nous allons partager ensemble en Australie!

Prépare ton sac!

SOMMAIRE

INTRODUCTION	-1-
<u>I. LES MYCOSES OPPORTUNISTES</u>	-2-
I.1. Définition générale	-2-
I.2. Les principaux agents fongiques et leur pouvoir pathogène	-2-
I.2.1. Les levures	-2-
1. Les candidoses	-3-
1.1. Définition	-3-
1.2. Les agents pathogènes	-3-
1.3. Clinique	-4-
1.3.1. Candidoses superficielles	-4-
1.3.1.1. Candidoses des muqueuses	-5-
1.3.1.1.1. Candidoses oropharyngées	-5-
<i>a. Candidose érythémateuse atrophique</i>	-5-
<i>b. Candidose pseudomembraneuse ou muguet</i>	-5-
<i>c. Candidose hyperplasique ou candidose pseudotrimorale</i>	-6-
1.3.1.1.2. Candidose œsophagienne	-6-
1.3.1.1.3. Candidose gastro-intestinale	-6-
1.3.1.1.4. Candidose anale	-7-
1.3.1.1.5. Candidoses génitales	-7-
<i>a. Candidose vulvo-vaginale</i>	-7-
<i>b. Balanite et balano-posthite</i>	-7-
1.3.1.1.6. Candidose urinaire	-8-
1.3.1.2. Candidoses cutanées et unguéales	-8-

1.3.1.2.1. L'intertrigo à <i>Candida</i>	-8-
1.3.1.2.2. Onyxis et périonyxis	-9-
1.3.1.2.3. La candidose cutané-muqueuse chronique (granulome candidosique)	-9-
1.3.1.2.4. La candidose cutanée néonatale ou congénitale	-10-
1.3.2. Les candidoses systémiques	-10-
1.4. Diagnostic biologique	-11-
1.4.1. Candidoses superficielles	-11-
1.4.2. Candidoses systémiques	-11-
2. La cryptococcose	-11-
2.1. Définition	-11-
2.2. Agents pathogènes	-12-
2.2.1. <i>Cryptococcus neoformans</i>	-12-
2.2.2. Autres <i>Cryptococcus</i>	-13-
2.3. Clinique	-13-
2.3.1. Atteinte pulmonaire	-13-
2.3.2. Atteinte neuroméningée	-14-
2.3.3. Atteinte cutanée	-14-
2.3.4. Atteinte osseuse	-14-
2.3.5. Forme disséminée	-14-
2.4. Diagnostic biologique	-14-
3. Autres levures	-15-
3.1. <i>Malassezia furfur</i>	-15-
3.2. <i>Rhodotorula rubra</i>	-15-
3.3. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	-15-
3.4. <i>Trichosporonoses</i>	-16-

I.2.2. L' aspergillose	-16-
1. Définition	-16-
2. Agent pathogène	-17-
2.1. Le genre <i>Aspergillus</i>	-17-
3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants	-17-
3.1. Pouvoir pathogène	-17-
3.2. Facteurs favorisants	-18-
4. Réservoirs et mode de contamination	-18-
4.1. Réservoirs	-18-
4.2. Modes de contamination	-19-
5. Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses	-19-
5.1. Les aspergilloses de l'appareil respiratoire	-19-
5.1.1. L'aspergillome	-19-
5.1.2. Les autres formes localisées	-20-
5.1.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (API)	-21-
5.2. Les aspergilloses extra-respiratoires	-22-
5.2.1. Les formes superficielles	-22-
<i>a. Les otomycoses</i>	-22-
<i>b. Les aspergilloses oculaires</i>	-22-
<i>c. Les aspergilloses cutanées</i>	-22-
<i>d. L'onyxis aspergillaire</i>	-22-
5.2.2. Les formes profondes	-23-
6. Diagnostic biologique des aspergilloses	-23-
6.1. Les prélèvements	-23-
6.2. Mise en évidence directe du champignon	-23-
6.2.1. Examen mycologique	-23-

6.2.2. Examen anatomopathologique	-24-
6.2.3. Biologie moléculaire	-24-
6.3. Signes indirects d'infection	-24-
6.3.1. Détection d'anticorps circulants	-24-
6.3.2. Détection d'antigènes circulants	-24-
I.2.3. Les mucorales	-25-
1. Définition	-25-
2. Agents pathogènes	-25-
3. Clinique	-25-
4. Diagnostic	-26-
I.2.4. La pneumocystose	-26-
1. Définition	-26-
2. Agent pathogène	-26-
3. Clinique	-27-
4. Diagnostic	-27-
I.2.5. Histoplamose	-27-
I.2.6. Autres mycoses	-28-

<u>II. IMMUNODEPRESSION</u>	-29-
II.1. Généralités sur l'immunodépression	-29-
II.2. Rappels sur l'immunité : Mécanismes de défenses de l'hôte contre l'infection fongique	-29-
II.2.1. Mécanismes de défense « non spécifiques »	-30-
1. La peau et les muqueuses	-30-
2. Les sécrétions superficielles	-30-
3. La flore endogène	-31-
4. La réponse inflammatoire	-31-
4.1. Les polynucléaires	-32-
4.2. Le macrophage	-32-
II.2.2. Mécanismes de défense spécifiques	-33-
II.2.3. Conclusion	-34-
II.3. Causes d'immunodéficience	-34-
II.3.1. Immunodéficience innée	-34-
1. Les déficits immunitaires spécifiques	-35-
1.1. A prédominance humorale	-35-
1.2. A prédominance cellulaire	-35-
2. Les déficits combinés	-35-
3. Autres déficits immunitaires constitutionnels	-36-
4. Déficits en protéines du complément	-36-
5. Déficits de l'activité du macrophage et du polynucléaire	-38-
II.3.2. Immunodéficience acquise	-37-
1. SIDA	-37-
2. Anomalies thymiques	-39-
3. Pathologies tumorales	-40-

4. Sarcoïdose	-40-
5. Immunodépression métabolique	-40-
6. L'immunodépression thérapeutique	-40-
6.1. Les antibiotiques et antiseptiques	-40-
6.2. La corticothérapie	-42-
6.3. Les contraceptifs oraux	-44-
6.4. Les immunosuppresseurs	-46-
6.4.1. Les immunodépresseurs	-46-
6.4.2. La chimiothérapie cytotoxique	-48-
6.4.3. L'hormonothérapie	-49-
6.5. Les autres médicaments	-49-
6.5.1. Les psychotropes	-50-
6.5.2. Les diurétiques	-51-
6.5.3. Les antiulcéreux	-51-

III. LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS

<u>FONGIQUES</u>	-53-
III.1. La prévention	-53-
III.1.1. La prévention médicale	-53-
III.1.2. La prévention pharmaceutique	-54-
III.2. Traitement	-58-
III.2.1. Les antifongiques conventionnels	-59-
1. Les antifongiques agissant sur la membrane fongique : les polyènes	-59-
1.1. La nystatine : MYCOSTATINE ®	-59-
1.2. L'amphotéricine B : FUNGIZONE ®	-60-
1.3. Les liposomes et les formulations lipidiques : AMBISOME® , ABELCET® , NYOTRAN®	-60-
1.4. Autres formulations	-63-
2. Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques : la 5 fluorocytosine : ANCOTIL®	-64-
3. Les antifongiques agissant sur la synthèse des stérols : les azolés	-65-
3.1. Les azolés de 1^{ère} génération	-65-
3.2. Les azolés de 2^{ème} génération	-66-
4. Les antifongiques agissant sur la paroi fongique : la caspofungine : CANCIDAS®	-66-
5. Divers	-69-
5.1. Les allylamines	-69-
5.2. Les thiocarbamates	-70-
5.3. Les phénylalkylmorpholines	-70-
III.2.2. Les associations d'antifongiques	-70-

IV. EXEMPLES D'INFECTIONS FONGIQUES GRAVES CHEZ

LES IMMUNODEPRIMES

-74-

IV.1. Les infections à *Candida*

-74-

IV.1.1. Candidoses systémiques en service de réanimation

-74-

IV.1.2. Endocardites à *Candida*

-75-

IV.1.3. Greffe rénale et artérite de greffon à *Candida albicans*

-77-

IV.1.4. Infection systémique à *Candida albicans* chez un prématuré

-78-

IV.2. Les infections à *Cryptococcus*

-78-

IV.2.1. Cryptococcose chez le patient atteint par le VIH

-78-

IV.2.2. Cryptococcoses cutanées primitives chez des patients transplantés

-79-

IV.3. Les infections à *Aspergillus*

-79-

IV.3.1. Les aspergilloses cérébrales

-79-

IV.4. Infections à *Pneumocystis*

-82-

IV.4.1. Pneumocystose chez les patients atteints d'une hémopathie

-82-

IV.5. Infections à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*

-83-

IV.5.1. Histoplamose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* chez les personnes atteintes du SIDA

-83-

CONCLUSION

-86-

BIBLIOGRAPHIE

-87-

INTRODUCTION

L'incidence des mycoses invasives se développant chez les patients immunodéprimés s'est modifiée ces dernières années. Elles sont en augmentation constante et sont difficiles à traiter. Elles sont souvent graves et fatales, leur diagnostic est difficile.

Nous verrons dans une première partie les champignons responsables des mycoses opportunistes les plus rencontrées.

Ensuite nous verrons que l'immunité peut être affaiblie par diverses pathologies mais également par les thérapeutiques.

Dans une troisième partie nous rappellerons quels sont les moyens actuels préventifs pour lutter contre les mycoses opportunistes notamment avec l'émergence de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Enfin nous rapporterons quelques cas graves de mycoses opportunistes chez les patients immunodéprimés.

I. LES MYCOSES OPPORTUNISTES

I.1. Définition générale

On appelle champignons opportunistes, des champignons facultativement pathogènes. Ils sont habituellement peu agressifs mais peuvent provoquer de graves complications chez les personnes ayant un système immunitaire très affaibli.

La plupart d'entre eux vivent à l'état de saprophyte dans le milieu extérieur sauf les levures du tube digestif comme *Candida albicans*.

Lorsque les conditions favorables se présentent dans l'organisme hôte (modifications de terrain), elles vont permettre l'adaptation parasitaire de nombreux champignons saprophytes aussi bien les levures que les champignons filamenteux. Dans de telles conditions, tous les contaminants pourront devenir des opportunistes ou pathogènes potentiels.

Les voies d'infestation de l'homme sont cutanées, digestives ou aériennes.

Trois champignons sont couramment isolés des prélèvements effectués chez les immunodéprimés : *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*.

I.2. Les principaux agents fongiques et leur pouvoir pathogène

I.2.1. Les levures

Actuellement 500 espèces sont connues dont une trentaine qui provoquerait des maladies humaines. Elles sont omniprésentes dans l'environnement et considérées, pour la plupart, comme des agents opportunistes. Elles profitent du moindre affaïssement de l'immunité pour induire des infections tantôt bénignes, tantôt graves, voire mortelles.

Elles sont essentiellement représentées par le genre *Candida* avec *Candida albicans* représentant à lui seul plus de 75% des levures isolées chez l'homme.

Au laboratoire, d'autres genres ont été identifiés tels que le genre *Cryptococcus*, avec principalement *Cryptococcus neoformans* et secondairement *Cryptococcus albidus* et *Cryptococcus laurentii*. Puis il existe les genres : *Malassezia* avec *Malassezia furfur*, *Rhodotorula* avec *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces* avec *Saccharomyces cerevisiae*, et *Trichosporon* avec *Trichosporon asahii*.

1. Les candidoses

1.1. Définition

Les champignons du genre *Candida* peuvent provoquer des infections superficielles touchant les muqueuses et la peau, et des infections viscérales : elles peuvent se limiter à un organe ou disséminer à travers l'organisme. Parmi les 200 espèces de *Candida* connues, seule une vingtaine est responsable d'infections humaines.

Les levures *Candida* sont souvent responsables d'infections nosocomiales systémiques.

Les principaux facteurs favorisant les candidoses sont les facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Les facteurs dits intrinsèques sont liés à l'hôte. On y retrouve, les facteurs:

- physiologiques: nouveaux nés, vieillard, grossesse,
- locaux : transpiration, macération, humidité, traumatismes, prothèses dentaires,
- liés au terrain du patient : diabète, immunodépression (SIDA), pneumopathie, neutropénie, cancer, baisse de l'état général.

Les facteurs extrinsèques sont d'origine iatrogène : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, anticancéreux, hormones contraceptives, antiseptiques, radiothérapie, héroïnomanie intraveineuse, chirurgie (digestive et cardiaque), transplantation d'organes, cathéters intraveineux, prothèses.
[99][100]

1.2. Les agents pathogènes

Les levures du genre *Candida* ont des morphologies variées qui se reproduisent toutes par bourgeonnement, elles sont non capsulées et non pigmentées. Certaines produisent du pseudomycélium et d'autres du vrai mycélium (*Candida albicans*).

Candida albicans est la principale levure impliquée en pathologie humaine. C'est une levure commensale du tube digestif et des cavités naturelles de l'homme.

Dans le même genre on retrouve :

- *Candida glabrata* : commensale des voies génito-urinaires et de l'intestin, retrouvée dans 10% des isolats et responsable de 7% des septicémies,
- *Candida tropicalis* : saprophyte de la nature (sol, eau céréales), retrouvée dans le tube digestif et

- les voies urinaires de l'homme, 4% des isolats et plus de 7% des septicémies,
- les levures commensales de la peau : *Candida parapsilosis* (20% des septicémies), *C. guilliermondii*, *C. famata*,
 - les espèces d'origine alimentaire : *C. kefyr* (produits laitiers fermentés), *C. krusei* (jus de raisin),
 - *Candida dubliniensis* : nouvelle espèce isolée chez les sidéens, longtemps confondue avec *C. albicans*.



Candida albicans [112]

1.3. Clinique

1.3.1. Candidoses superficielles

Les infections de la peau et des muqueuses peuvent se produire aussi bien chez les sujets sains que chez les individus immunodéprimés. Elles sont principalement dues à des modifications de l'hydratation, du pH, des concentrations de nutriments ou de l'environnement microbien de la peau et des muqueuses.

Les candidoses cutanées se développent dans les zones de transpiration, comme l'aîne, les aisselles, les zones interdigitales, et sur les endroits brûlés ou écorchés.

Les *Candida* peuvent infecter différentes muqueuses : la cavité buccale, la muqueuse vaginale et l'œsophage.

L'une des candidoses les plus connues touchant la cavité buccale est le muguet qui affecte fréquemment le nouveau-né, les patients traités par des antibiotiques à large spectre et les personnes immunodéprimées, surtout celles atteintes du SIDA.

Les candidoses génitales ou vulvo-vaginites sont également fréquentes et dues dans 80% des cas à

l'espèce *Candida albicans*. Elles ne sont pas considérées comme des IST et peuvent être le signe d'un diabète. Elles sont causées par les médicaments (cures répétées d'antibiotiques), les œstrogènes, les corticoïdes et immunosuppresseurs, la contraception par stérilet ou diaphragme. Les candidoses de l'œsophage enfin accompagnent souvent l'infection par le VIH. Elles nécessitent des traitements antifongiques dont les modalités et les durées sont adaptées à chaque situation.

1.3.1.1. Candidoses des muqueuses

1.3.1.1.1. Candidoses oropharyngées

Elles sont très fréquentes chez le sidéen (50%). Elles se traduisent généralement par des douleurs, une dysphagie, et un goût métallique.

a. Candidose érythémateuse atrophique

Il y a de nombreuses lésions multifocales (palais, dos de la langue). La muqueuse est luisante, rouge, la langue est dépapillée.

Cette mycose est aussi bien rencontrée chez les personnes âgées que chez les sujets infectés par le VIH.

b. Candidose pseudomembraneuse ou muguet

Les lésions sont blanc-jaunâtre, fermes, en placard ou confluentes. Elles adhèrent aux muqueuses de la langue, des gencives, de la face interne des joues, mais aussi sur le voile du palais, de la luette et sur les parois du pharynx. Après grattage, la muqueuse saigne.



Muguet du nourrisson [111]

c. Candidose hyperplasique ou candidose pseudotrimorale

Les lésions siègent au niveau de la muqueuse jugale et de la langue sous forme de plaques blanc-jaunâtre. Elle touche essentiellement les patients ayant des lésions cancéreuses de l'oropharynx.

1.3.1.1.2. Candidose œsophagienne

Elle est associée à une candidose oropharyngée. C'est une infection particulièrement fréquente chez les sujets porteurs du VIH dont le taux de lymphocytes TCD4+ est inférieur à 100/mm³ et son apparition marque l'évolution de la maladie.

On la retrouve aussi chez les cancéreux et les leucémiques.

Les signes cliniques sont : une dysphagie douloureuse, des brûlures rétrosternales, un pyrosis, des hoquets, des nausées, une anorexie.

L'examen endoscopique permet de montrer des colonies blanc-jaunâtre plus ou moins étendues, pseudomembraneuses.



La candidose œsophagienne [90]

1.3.1.1.3. Candidose gastro-intestinale

Elle peut atteindre tout le tube digestif, de l'estomac au côlon.

Elle est rare, se rencontre chez les sujets immunodéprimés, et se traduit par des diarrhées aqueuses, des douleurs abdominales à la palpation. Il y a un risque de perforation et d'hémorragie.

Elle est le plus souvent associée à une anite candidosique (prurit intense et sensation de brûlure anale).

1.3.1.1.4. Candidose anale

Elle peut être associée aux candidoses gastro-intestinales. Les principaux signes cliniques sont un prurit intense et une sensation de brûlure lors du passage des selles.

Il peut éventuellement y avoir un envahissement du sillon fessier, et des plis génito-cruraux.

1.3.1.1.5. Candidoses génitales

a. Candidose vulvo-vaginale

Elle est due à *Candida albicans* (80%) et *Candida glabrata* (10%). Elle est très répandue car 75% des femmes font un épisode de mycose génitale dans leur vie. Elle est déclenchée par une grossesse, une antibiothérapie ou une immunodépression. Elle est hormono-dépendante (rare avant la puberté et après la ménopause).

Les symptômes cliniques sont peu spécifiques. Elle provoque : un prurit vulvaire intense, des leucorrhées blanchâtres d'aspect grumeleux ou cailleboté, une dyspareunie et des brûlures en fin de miction fréquentes, mais pas de fièvre, ni de frissons, ni de douleurs pelviennes.

Elle n'est pas considérée comme MST.



La vulvo-vaginite à Candida [91]

b. Balanite et balano-posthite

Chez l'homme, l'infection débute au niveau du sillon balano-préputial puis s'étend ensuite au gland et au prépuce. Cette mycose se manifeste par un prurit, une irritation et des douleurs de la verge accompagnée d'un œdème, d'un érythème ou d'une excoriation.

On observe des petites colonies blanc-jaunâtre sur une muqueuse érythémateuse.

Lorsqu'il y a une récurrence, il est souhaitable de rechercher un diabète ou une candidose génitale chez le ou la partenaire.

1.3.1.1.6. Candidose urinaire

La candidose urinaire, également appelée urétrite à *Candida*, se limite souvent à une inflammation du méat urinaire accompagnée d'un écoulement et quelquefois de douleurs mictionnelles. Cette mycose est courante chez les diabétiques et les porteurs de sondes urinaires.

1.3.1.2. Candidoses cutanées et unguéales

Les infections superficielles cutanées comprennent les intertrigos, l'onxyxis et le périonyxis, la candidose cutanéomuqueuse chronique, et la candidose cutanée néonatale ou congénitale

1.3.1.2.1. L'intertrigo à *Candida*

On nomme intertrigo les infections des plis et replis de la surface cutanée.

Il siège au niveau : des plis des mains, des plis sous-mammaires, des plis inguinaux, axillaires, et au niveau des pieds (rare).

On observe une fissuration du pli, un érythème vif et prurigineux associé à des papules ou des pustules, un dépôt blanc-jaunâtre et une macération. Les lésions ont un aspect émiétté en périphérie. Elles peuvent par la suite se surinfecter.

Ces mycoses sont retrouvées chez deux types de patients prédisposés :

- les sujets souffrant de troubles du métabolisme (diabétiques, obèses, alcooliques) qui favorisent une colonisation massive par des espèces de *Candida*,
- les individus présentant des facteurs de risque d'infection à *Candida* de type environnemental (port de vêtements trop serrés, immersion fréquente ou prolongée dans l'eau).

Nous pouvons distinguer deux types d'intertrigos à *Candida* :

- l'intertrigo des petits plis : il peut atteindre les plis interdigitopalmaires et plus rarement ceux interdigitoplantaires. La lésion est ulcérée avec un bord blanchâtre et décollé ou plus discrètement couvert d'un enduit blanchâtre au bord du pli.
- l'intertrigo des grands plis : il touche les plis axillaires, inguinaux, sous-mammaires, interfessiers. Les lésions habituellement érythémateuses partent du fond du pli qui est plus ou

moins fissuré, suintant et recouvert d'un enduit blanchâtre, pour s'étendre de part et d'autre sous forme d'une nappe érythémateuse rouge foncé.



Intertrigo à Candida [92]

1.3.1.2.2. Onyxis et perionyxis

Contrairement aux dermatophytes qui infectent plus particulièrement les ongles des pieds, les *Candida* envahissent les ongles des mains.

La levure pénètre d'abord le bourrelet péri-unguéal et entraîne un périonyxis. La douleur est modérée, il se forme un exsudat transparent, non purulent. Ensuite il y a apparition d'un onyxis, qui désigne l'affection de l'ongle lui même, avec une invasion de l'ongle sur le bord latéral. L'ongle s'épaissit, devient cassant et opaque, une tache jaune gagne le bord libre.



Onyxis à Candida [93]

1.3.1.2.3. La candidose cutanéomuqueuse chronique (granulome candidosique)

C'est une affection rare qui touche les jeunes enfants qui est due à un trouble de l'immunité cellulaire préexistant.

On observe une atteinte des muqueuses, des ongles et de la peau sous forme de placards hyperkératosiques recouverts de croûtes jaunes, épaisses formant des « cornes » particulièrement

nombreuses au cuir chevelu, au visage et aux extrémités des membres. La levure envahit le derme et la graisse sous-cutanée.

1.3.1.2.4. La candidose cutanée néonatale ou congénitale

La candidose congénitale est rare. Elle apparaît lorsque la mère en fin de grossesse souffre d'une candidose vaginale mal contrôlée qui contamine le liquide amniotique. Ainsi, dès la naissance ou dans les 24 heures qui suivent, le nourrisson présente une éruption disséminée sur toute la surface cutanée, maculo-papuleuse ou vésiculo-pustuleuse.

Malgré un tableau clinique inquiétant, cette candidose congénitale reste bénigne et se guérit sans séquelles.

1.3.2. Les candidoses systémiques

Les candidoses systémiques relèvent de deux mécanismes différents sur le plan physiopathologique. Elles peuvent en effet être la conséquence de contaminations nosocomiales « exogènes » souvent chez les patients ayant des cathéters intravasculaires (produits de perfusion, transmission manuportée). Elles peuvent aussi être consécutives au passage vers le sang et les organes profonds de levures ayant colonisé des sites digestifs et/ou génito-urinaires « endogènes ». Cet évènement est favorisé principalement chez les patients hospitalisés en réanimation mais aussi chez les patients neutropéniques (atteints de déficit en certains globules blancs, les neutrophiles). Les facteurs de risque de candidoses systémiques sont nombreux : neutropénie prolongée, allo et autogreffe de moelle, corticothérapie, antibiothérapie, chirurgie digestive lourde, réanimation, prématurité, brûlures étendues, héroïnomanie intraveineuse.

Toutes les localisations peuvent se voir, en particulier les localisations rénales, valvulaires et cardiaques.

Au plan épidémiologique, tous facteurs de risque confondus, l'espèce *Candida albicans* est responsable d'environ la moitié des infections. Viennent ensuite, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis*. Les autres espèces sont moins fréquentes et leur émergence dépend souvent d'écologies particulières. L'identification de certaines espèces peut modifier la prise en charge thérapeutique en raison de leur résistance intrinsèque à certains antifongiques.

Le diagnostic de candidoses systémiques est souvent difficile et retardé. Il s'appuie sur la notion de fièvre prolongée résistante aux traitements antibiotiques chez un patient à risque de candidémie. Certains tests sérologiques et surtout la découverte d'une hémoculture positive permettent le

diagnostic. Le traitement antifongique doit être systématique ainsi que le retrait des cathéters intravasculaires souvent colonisés. La mortalité reste voisine de 40%.

Il existe des localisations secondaires liées à une dissémination hémotogène comme les localisations cutanée, oculaire, cardiaque, hépatosplénique, ostéoarticulaire, neuroméningée et pulmonaire. [99]

1.4. Diagnostic biologique

1.4.1. Candidoses superficielles

Le diagnostic biologique des candidoses superficielles peut se faire soit:

- par examen direct après prélèvement au niveau des lésions,
- par une mise en culture : on observera des cultures blanches crémeuses,
- par identification par le test de blastèse (test de filamentation) I.

1.4.2. Candidoses systémiques

Les candidoses systémiques peuvent être diagnostiquées par :

- les hémocultures,
- le sérodiagnostic avec recherche des anticorps anti-*Candida* et recherche de l'antigène circulant,
- examens directs et mises en culture après prélèvements au niveau des sites périphériques (bouche, expectoration, selles, urines) ou après biopsie pour toutes les lésions accessibles. [102]

2. La cryptococcose

2.1. Définition

La cryptococcose est une affection provoquée par la levure capsulée du genre *Cryptococcus neoformans*.

Cette mycose touche à la fois les sujets sains, surtout sous les tropiques mais surtout les patients à risque comme les immunodéprimés : sidéens, hémopathies sévères, maladie de Hodgkin, corticothérapie, sarcoïdose, greffes d'organes (rares).

La cryptococcose survient, selon les régions, chez 2 à 30% des personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), principal facteur favorisant l'infection. C'est une infection typiquement opportuniste chez les malades atteints de SIDA, qui survient à un stade de déficit immunitaire profond. L'introduction des trithérapies antirétrovirales a diminué son incidence (comme celle de toutes les infections opportunistes). En France, la cryptococcose est observée chez des patients en échappement virologique ou chez les patients ignorant leur séropositivité (environ 100 cas/an d'après les données de surveillance établies au Centre National de Référence de Mycologie et Antifongiques). Mais dans les pays où les trithérapies sont insuffisamment utilisées, elle est au 2^{ème} rang des infections opportunistes fatales chez les personnes atteintes du SIDA (Afrique, Asie du Sud-est). Chez les personnes non-infectées par le VIH, les facteurs favorisant l'infection sont une corticothérapie au long cours, les hémopathies lymphoïdes, les transplantations d'organe, et plus rarement la sarcoïdose, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose.

Cryptococcus neoformans est présent dans l'environnement et c'est par inhalation qu'a lieu la contamination. L'inoculation directe par des blessures de la peau peut provoquer des lésions cutanées à type de panaris ou de cellulite, voire une dissémination en cas d'immunodépression. Mais l'infection ne se transmet pas d'homme à homme en dehors des rares observations décrites après une greffe d'organes. De rares cas ont été rapportés après nettoyage de surfaces très contaminées par des fientes de pigeons, et le contact étroit avec de tels oiseaux est donc déconseillé pour les personnes immunodéprimées. [101]

2.2. Agents pathogènes

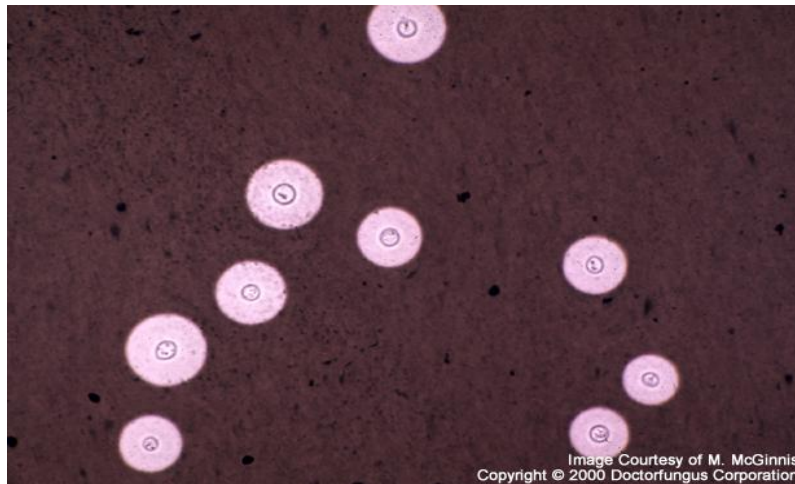
2.2.1. *Cryptococcus neoformans*

Cryptococcus neoformans est l'espèce la plus fréquente en pathologie humaine. C'est une levure saprophyte du milieu extérieur (fientes de pigeon, guano de chauve souris) qui a un comportement d'opportuniste. La contamination se fait par inhalation de spores (primo-infection pulmonaire latente), beaucoup plus rarement par inoculation cutanée.

Cryptococcus neoformans existe sous 2 variétés:

- *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* : variété cosmopolite qui infecte les sujets immunodéprimés.

- *Cryptococcus gattii* : dans les régions subtropicales (majoritaire en Afrique noire). [102]



Cryptococcus neoformans [113]

2.2.2. Autres *Cryptococcus*

Cryptococcus laurentii, *Cryptococcus albidus* et *Cryptococcus uniguttulatus* sont des exosaprophytes dont on ne connaît pas l'habitat de façon précise. Ils peuvent être à l'origine de rares infections superficielles (onyxis).

2.3. Clinique

La gravité de l'infection à *Cryptococcus* résulte des manifestations méningo-encéphaliques évoluant sur un mode subaigu ou chronique. Les sidéens ($CD4 < 100 \text{mm}^3$) sont particulièrement fréquemment infectés par cette levure.

2.3.1. Atteinte pulmonaire

Elle est habituellement asymptomatique dans la plupart des cas, et il s'agit alors d'une découverte radiologique fortuite.

Sinon, elle correspond à un syndrome grippal guérissant spontanément.

Exceptionnellement on peut rencontrer des formes pseudo-tuberculeuses ou pseudo-néoplasiques.

2.3.2. Atteinte neuroméningée

C'est la forme la mieux connue. Le début est insidieux est progressif (plusieurs semaines à plusieurs mois).

Les symptômes principaux sont : des céphalées, une modification du caractère, une paralysie des nerfs crâniens puis ensuite un syndrome méningé plus franc avec des céphalées, des vomissements, une raideur de la nuque et de la fièvre.

Il existe également des méningites à *Cryptococcus* à début brutal qui nécessite prise en charge thérapeutique urgente.

2.3.3. Atteinte cutanée

La cryptococcose cutanée est caractérisée par des abcès ou ulcères siégeant principalement au visage et aux extrémités des membres où ils déterminent des lésions acnéiformes, pustuleuses, papuleuses, nodulaires ou ulcéronécrotiques.

Elles résultent le plus souvent d'une dissémination hématogène (métastases)...

2.3.4. Atteinte osseuse

Elle prend l'aspect d'abcès froids, pseudo-tuberculeux qui siègent préférentiellement au niveau des os plats et des vertèbres. Ces abcès peuvent s'ouvrir sous la peau.

2.3.5. Forme disséminée

Tous les viscères peuvent être atteints : ganglions, rate, foie, moelle osseuse, prostate.

C'est une forme fréquente chez les sidéens.

Cryptococcus neoformans est retrouvé dans le sang, les urines, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le LCR et dans les tissus.

2.4. Diagnostic biologique

Le diagnostic de la cryptococcose peut se faire par examen direct des prélèvements dans le LCR, les urines, les produits de lavage alvéolaire, le pus et aussi après biopsie.

La culture est indispensable afin d'identifier l'espèce. Les colonies sont muqueuses d'aspect coulant.

On peut également faire des tests d'identification.

Le diagnostic direct repose sur la recherche de l'antigène circulant qui peut être mis en évidence dans le LCR, le LBA et les urines.

Il est systématique chez les sidéens ($CD4=50mm^3$). Cela permet la surveillance des rechutes.

Il faut noter que la recherche des anticorps manque de fiabilité car les patients sont immunodéprimés.

3. Autres levures

3.1. *Malassezia furfur*

Les affections à *Malassezia* sont généralement fréquentes et sans gravité hormis chez les prématurés et les immunodéprimés. Elles sont responsables de fongémies chez ces personnes nourries par voie intraveineuse. C'est donc surtout dans les secteurs de réanimation médicale et chirurgicale que cette levure peut générer des infections profondes. *Malassezia* est retrouvée dans les liquides d'hyperalimentation parentérale riche en lipides, mais ce risque demeure très faible ainsi qu'en témoignent les résultats des contrôles systématiques de stérilité des solutés de nutrition parentérale. [105]

3.2. *Rhodotorula rubra*

C'est une levure qui est très répandue dans la nature, retrouvée au niveau du sol, dans l'air, l'eau et les aliments. Elle est habituellement saprophyte chez l'homme rarement impliquée en pathologie humaine mais qui a été retrouvée à l'origine de septicémies, de méningites et de kératites.

Comme *Malassezia* elle survient dans les services de réanimation et de chirurgie car on retrouve cette levure sur cathéter. [110]

3.3. *Saccharomyces cerevisiae*

C'est une levure répandue dans la nature. Elle est rarement incriminée en pathologie humaine. La levure passe par la voie digestive vers les vaisseaux pouvant provoquer des fongémies. Elles sont surtout décrites chez les cancéreux et les leucémiques mais rarement chez les sidéens.

[106]

3.4. *Trichosporonoses*

Ce sont des infections rares en France. Les trichosporons sont des espèces commensales du revêtement cutané, mais aussi du pharynx et du tube digestif. Le passage à l'état pathogène est entre autres favorisé par l'immunodépression.

Chez les immunodéprimés, 3 espèces de *Trichosporon* sont responsables d'infections systémiques suite à une dissémination hématogène. Il s'agit des espèces poussant à plus de 37°C : *Trichosporon mucoïdes*, *Trichosporon asahii* et *Trichosporon inkin*. De nombreux organes peuvent être touchés comme les poumons, les reins, le foie, le cœur et le cerveau. La septicémie peut être accompagnée de métastases cutanées. [107]

1.2.2. L'aspergillose

Aspergillus est un champignon filamenteux (moisissure) dont les spores sont véhiculées par l'air et sont inhalées par tous les individus. Totalement inoffensif pour la majorité de la population, il peut cependant provoquer différentes formes de mycoses chez certains individus. L'espèce *Aspergillus fumigatus* est responsable de plus de 80% des aspergilloses humaines.

1. Définition

Ces affections sont provoquées par des champignons filamenteux cosmopolites, ubiquitaires et pathogènes opportunistes puisqu'ils profitent d'une défaillance naturelle ou iatrogène des systèmes de défense de l'hôte pour l'infecter. L'intensité des facteurs favorisants et le niveau d'exposition à une source environnementale seront déterminants dans la présentation clinique de l'infection. Le spectre clinique s'étend des formes localisées (colonisations ou infections d'évolution souvent chronique), aux atteintes multiviscérales gravissimes. Il comprend également des manifestations immunoallergiques. Le diagnostic de ces mycoses est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. [103][104]

2. Agent pathogène

2.1. Le genre *Aspergillus*

Les *Aspergillus* sont des moisissures à filaments cloisonnés hyalins appartenant à la famille des *Aspergillaceae*, et à la classe des Ascomycètes. Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine dans les pays tempérés.

Aspergillus flavus, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus terreus* ou d'autres espèces sont moins fréquemment observées.



Aspergillus flavus [114]

3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants

Les moisissures sont des organismes peu virulents mais très opportunistes.

3.1. Pouvoir pathogène

Parmi les principaux éléments qui participent au pouvoir pathogène de ces champignons, on retrouve:

- la petite taille des spores (2 à 3 μm de diamètre pour *Aspergillus fumigatus*) leur donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires,

- la thermotolérance permettant leur développement chez leur hôte à 37°C (jusqu'à 55°C pour *Aspergillus fumigatus*),
- la capacité d'adhérence à la membrane basale (via le fibrinogène, la lamine, la fibronectine, etc...) et la capacité d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires par le biais de toxines nécrosantes,
- le tropisme vasculaire (en particulier pour les *Aspergillus* et les mucorales),
- la production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

3.2. Facteurs favorisants

Ce sont les conditions locales et/ou générales qui contribuent le plus au développement du champignon chez son hôte. Parmi les principaux facteurs favorisants, on retrouve:

- des facteurs locaux : perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, notamment l'altération du tapis muco-ciliaire, cavités préformées, etc..,
- des facteurs généraux : neutropénie et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitives ou résultant d'immunosuppresseurs iatrogènes (greffe de moelle osseuse, greffe d'organes solides, immunosuppresseurs, corticoïdes, cytolytiques, antibiotiques, etc...) ou plus rarement, viro-induites.

4. Réservoirs et modes de contamination

4.1. Réservoirs

Les moisissures sont omniprésentes dans notre environnement. La plupart sont phytopathogènes et se développent en saprophytes dans la terre et sur les plantes ou débris végétaux en voie de putréfaction. L'humidité favorise leur survie et leur développement. Elles sont retrouvées dans l'air, sur le sol et les surfaces (verticales ou horizontales), dans l'alimentation et parfois dans l'eau. Elles sont donc également présentes dans l'air ou sur les surfaces à l'hôpital, notamment par remise en suspension en cas de travaux (petits travaux ou gros œuvres), et véhiculées par les systèmes de ventilation.

4.2. Modes de contamination

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures comme les bronches ou les sinus. La contamination directe par déposition de spores sur des plaies ou brûlures cutanées, ou un geste opératoire peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination en fonction du contexte clinique. Des infections localisées, post-traumatiques ou non, peuvent également résulter d'une contamination directe et atteindre par exemple, la peau, le conduit auditif externe (otomycose) ou la cornée (kératite). Plus rarement, la contamination est d'origine digestive.

5. Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses

5.1. Les aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.1. L'aspergillome

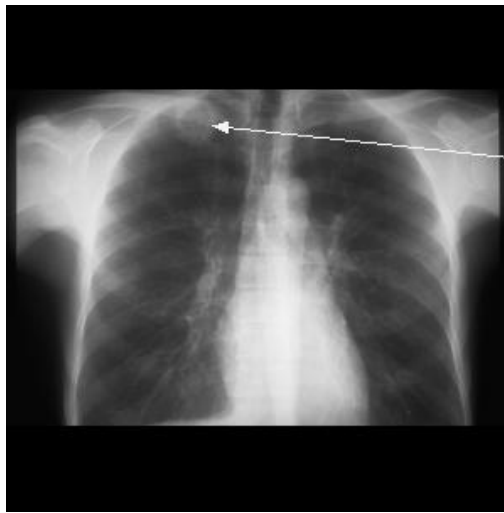
Il résulte de la colonisation d'une cavité préformée (le plus souvent secondaire à une tuberculose ou une sarcoïdose) communiquant avec les bronches et ayant perdu ses défenses phagocytaires. Ainsi, une boule fongique, ou truffe aspergillaire, envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du « grelot »).

Aspergillus fumigatus est l'espèce la plus souvent incriminée. Les signes cliniques observés sont les suivants : toux, expectoration, fièvre résistant aux antibiotiques, asthénie et amaigrissement. La sécrétion d'une toxine nécrosante est responsable d'hémoptysies récidivantes dans près de 60% des cas. Les complications peuvent menacer le pronostic vital. Parfois l'évolution peut être spontanément résolutive (7 à 10% des cas) ou stabilisée sans complication (25% des cas).



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

Aspergillome post mortem retrouvé chez un enfant leucémique de 4 ans [115]



Signe radiologique du « grelot » [94]

5.1.2. Les autres formes localisées

En cas général de pronostic favorable, le développement fongique peut se produire à différents niveaux :

- sinusien, à l'origine d'un aspergillome sinusien, le plus souvent unilatéral et maxillaire. Ce tableau de sinusite chronique est fréquemment d'origine dentaire (pâte dentaire, extraction). Rarement, il peut évoluer en aspergillose invasive, notamment locorégionale (sinus para-nasaux, orbites, cerveau chez le patient neutropénique ou sous corticothérapie),
- bronchique, à l'origine de troubles ventilatoires,
- pleural, à l'origine d'une pleurésie purulente : soit endogène, par contiguïté à point de départ pulmonaire, soit exogène, secondaire à un drainage ou à un acte chirurgical.

Sur terrains particuliers, la surinfection broncho-pulmonaire chronique peut évoluer progressivement vers une nécrose parenchymateuse locale, d'où le terme d'aspergillose chronique nécrosante, ou aspergillose semi-invasive. Les conditions favorisantes sont :

- les perturbations graves du pouvoir d'épuration broncho-pulmonaire chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive, un asthme, une mucoviscidose,
- une immunodépression partielle mais chronique, soit du fait de la maladie sous-jacente (éthylisme, diabète, maladies de système, dénutrition...) soit liée à un traitement immunosuppresseur au long cours.

Le diagnostic associe des signes cliniques locaux (toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie) et généraux (fièvre, altération de l'état général), des signes radiologiques, et des

arguments biologiques (mycologie et sérologie anticorps positive). Le pronostic peut être péjoratif en fonction du terrain, mais l'évolution est chronique (sur plusieurs mois) et généralement sans invasion vasculaire ni dissémination à distance, contrairement à l'aspergillose invasive.

5.1.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (API)

Il s'agit de la maladie la plus grave liée aux *Aspergillus*. Elle est de très mauvais pronostic, en partie parce qu'elle touche des patients sévèrement immunodéprimés. Le facteur favorisant majeur est la neutropénie profonde et prolongée, mais d'autres immunosuppressions profondes thérapeutiques (notamment une corticothérapie prolongée à forte dose) ou viro-induite (infection par le VIH), peuvent également favoriser une API. Ainsi plusieurs catégories de patients sont considérées à haut risque : les patients atteints d'hémopathie maligne, les transplantés de moelle et d'organes solides, les sidéens en phase terminale, mais aussi les patients sous corticothérapie et/ou chimiothérapie prolongées, ou encore les grands brûlés et les patients atteints de déficit immunitaire congénital.

Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient immunodéprimé devant un tableau infectieux sévère résistant depuis plus de 4 jours à une antibiothérapie à large spectre. La documentation du diagnostic est permise par l'utilisation précoce du scanner thoracique et par la recherche d'*Aspergillus*, en particulier dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou dans les prélèvements plus invasifs.

L'invasion vasculaire et la dissémination seront évoquées devant une antigénémie aspergillaire positive ou bien en cas de détection d'*Aspergillus* dans le sang par biologie moléculaire. En dépit des avancées technologiques, l'API reste un diagnostic difficile et communément classé comme possible, probable ou certain, en fonction des arguments disponibles.

L'API est caractérisée par une évolution rapidement péjorative, du fait de l'envahissement local avec nécrose, mais aussi de l'invasion des capillaires permettant une diffusion hématogène de l'infection. L'évolution est gravissime (mortalité entre 70 et 90% des cas), et seuls le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic. Le bilan d'extension doit faire rechercher des localisations cérébrales, sinusiennes, hépatiques, rénales, cardiaques, et cutanées.

Cette infection peut être d'origine nosocomiale et impose des mesures de prévention

notamment un traitement de l'air que respire le patient et un isolement protecteur.

5.2. Les aspergilloses extra-respiratoires

5.2.1. Les formes superficielles

a. Les otomycoses

Fréquemment due à *Aspergillus niger*, l'aspergillose du conduit auditif externe est favorisée par des lésions préexistantes (eczéma, otorrhée chronique, malformation anatomique) et par l'usage des corticoïdes locaux.

b. Les aspergilloses oculaires

Le plus souvent primaires post-traumatiques (projectiles inertes ou végétaux souillés par des *Aspergillus*), il s'agit principalement de kératite ou de chorioretinite. Rarement, l'atteinte oculaire peut être liée à une extension locorégionale d'une aspergillose nasosinusienne.

c. Les aspergilloses cutanées

Il s'agit principalement d'infections multiples chez les grands brûlés présentant des zones dermo-épidermiques nécrosées. La peau peut également être le siège de métastases septiques au cours de l'aspergillose invasive.

d. L'onyxis aspergillaire

Les moisissures sont rarement responsables d'onychomycoses comparativement aux dermatophytes ou aux levures.

5.2.2. Les formes profondes

Elles peuvent être soit localisées, soit disséminées, d'origine exogène (post-chirurgicale surtout) ou endogène, après diffusion hémotogène au cours d'une API. Les différentes atteintes peuvent être cérébrales, sinusiennes, hépatiques, péritonéales, rénales, cardiaques (endocardites), osseuses et cutanées. L'aspergillose disséminée du sujet neutropénique est gravissime.

6. Diagnostic biologique des aspergilloses

6.1. Les prélèvements

Ils peuvent être ciblés en fonction des points d'appel cliniques, ou sanguins pour la mise en évidence d'une dissémination hémotogène.

Le prélèvement doit se faire dans des conditions d'asepsie, dans un récipient stérile, et conservé à 4°C en attendant son acheminement rapide au laboratoire.

6.2. Mise en évidence directe du champignon

6.2.1. Examen mycologique

Il doit être effectué par un laboratoire expérimenté, et doit associer un examen direct et une culture sur milieu spécifique.

L'examen direct met en évidence les filaments mycéliens de type « aspergillaire ». Ces filaments sont hyalins, cloisonnés, ramifiés, sinueux, à angles aigus, à diamètre constant et parois bien délimitées.[87]

La mise en culture permet une analyse macroscopique (aspect poudreux, cotonneux) et microscopique (conidiophores, tête aspergillaire) du champignon et en facilite son identification.

6.2.2. Examen anatomopathologique

Il peut mettre en évidence des filaments mycéliens septés "de type aspergillaire" et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire.

6.2.3. Biologie moléculaire

Plus récemment, des techniques d'amplification génique ont été développées. Ce sont des techniques rapides et sensibles nécessitant toutefois un équipement spécifique et permettant difficilement de différencier la colonisation de l'infection réelle.

L'optimisation des techniques d'amplification (notamment la PCR en temps réel) et des méthodes de typage moléculaire, laisse envisager un intérêt grandissant pour ces méthodes.

6.3. Signes indirects d'infection

6.3.1. Détection d'anticorps circulants

Elle traduit la réponse immunitaire humorale d'un hôte non-neutropénique au contact du champignon. L'absence de réponse humorale au cours de diverses immunodépressions rend l'interprétation des résultats délicate dans le diagnostic d'aspergillose invasive.

6.3.2. Détection d'antigènes circulants

Une recherche positive dans le sang est un argument biologique majeur pour le diagnostic de l'aspergillose invasive, en particulier chez le patient neutropénique.

I.2.3. Les mucorales

1. Définition

Les zygomycoses regroupent l'ensemble des infections dues aux champignons filamenteux de la classe des Zygomycètes. Elles se divisent en deux types d'infections qui diffèrent par plusieurs aspects : les entomophthoromycoses dues aux Entomophthorales, infections chroniques des régions tropicales et subtropicales et les mucormycoses dues aux Mucorales et qui surviennent principalement sur des terrains fragilisés.

2. Agents pathogènes

Les principaux genres impliqués dans les mucormycoses sont *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, et *Rhizomucor*. Les mucormycoses surviennent dans des contextes bien précis : neutropénie sévère et prolongée au cours d'hémopathies malignes ou après greffe de moelle, immunodépression après transplantation d'organe ou de moelle osseuse, SIDA, corticothérapie, diabète en décompensation acidocétosique, insuffisance rénale avancée, traitement par déféroxamine. La porte d'entrée est surtout respiratoire, expliquant alors les localisations privilégiées nasosinusiennes ou respiratoires basses, mais aussi digestives ou cutanées. De façon rare, une mucormycose peut se développer chez un patient sans déficit immunitaire patent. La porte d'entrée est alors le plus souvent cutanée et l'infection fait suite à une plaie traumatique ou chirurgicale ou à une brûlure.

Les Mucorales ont une forte capacité d'angio-invasion expliquant leur pouvoir de dissémination par voie hématogène et leur aptitude à entraîner une nécrose ischémique des tissus infectés. [69]

3. Clinique

L'expression clinique caractéristique est l'atteinte rhinocérébrale. L'infection débute au niveau de la muqueuse nasale ou sinusienne puis s'étend aux tissus avoisinants jusqu'au système nerveux central. Les autres localisations primitives sont pulmonaires, gastro-intestinales ou cutanées. La dissémination multiviscérale est fréquente et pratiquement toujours synonyme d'évolution fatale.

4. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'isolement en examen direct ou à l'étude histologique des produits pathologiques de filaments mycéliens épais, courts, non ou peu septés, présentant des ramifications souvent à angle droit. La culture confirme le diagnostic de mucormycose et permet l'identification de genre et d'espèce.

I.2.4. La pneumocystose

1. Définition

La pneumocystose humaine est due à un microorganisme, cosmopolite très ubiquitaire à comportement opportuniste, *Pneumocystis jirovecii*, se développant principalement dans les poumons de patients profondément immunodéprimés. *Pneumocystis jirovecii* est classé actuellement dans le règne des champignons.

2. Agent pathogène

Pneumocystis jirovecii est une espèce spécifiquement humaine. Ce n'est pas une zoonose mais une anthroponose. La forme infectante demeure encore inconnue car on ne connaît pas encore à l'heure actuelle toutes les étapes du cycle parasitaire. Les formes connues de *Pneumocystis* sont retrouvées dans l'alvéole pulmonaire des mammifères et plus rarement d'autres organes comme rate, foie, cœur, ganglions lymphatiques, moelle osseuse.

La possibilité de transmission interhumaine de la pneumocystose en milieu hospitalier a été évoquée et prouvée dans un contexte de cas groupés observés dans les services de pédiatrie, d'hématologie-oncologie, de réanimation, de transplantation rénale, d'infectiologie (infection par le VIH).

La transmission par voie aérienne semble vraisemblable. On a pu retrouver l'ADN de *Pneumocystis jirovecii* dans l'air, dans des eaux d'étangs, dans l'air hospitalier en présence ou non de patients infectés par le microorganisme. [108]

3. Clinique

La pneumocystose est la plus fréquente des maladies opportunistes au cours du SIDA dans le monde et sous la dépendance étroite du taux de lymphocytes CD4 (inférieur à 200/mm³). Elle concerne aussi les autres patients immunodéprimés de plus en plus nombreux.

On la retrouve chez les nourrissons prématurés ou malnutris ainsi que chez les nourrissons infectés ou non par le VIH.

Chez l'adulte séropositif, les formes pulmonaires sont les principales. La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* se traduit par une triade classique d'apparition progressive faite de fièvre, toux sèche et de dyspnée d'intensité croissante dans 50% des cas.

Les formes extrapulmonaires sont dues à un essaimage de microorganismes par voie sanguine provoquant une atteinte disséminée ou localisée. La localisation splénique est la plus fréquente, mais tous les organes peuvent être atteints (foie, moelle, plèvre, ganglions, thyroïde, mastoïde, conduit auditif, rétine...).

Pour les autres adultes immunodéprimés, la clinique est voisine mais le début plus brutal, l'évolution est souvent plus rapide et fonction de l'immunodépression sous-jacente.

4. Diagnostic

Pneumocystis jirovecii est recherché au niveau des poumons. Son meilleur moyen de détection est l'étude du lavage broncho-alvéolaire. Le champignon est recherché à l'examen microscopique après coloration spécifique.

La biologie moléculaire peut être utile dans le sang pour le diagnostic des formes extrapulmonaires.

I.2.5. Histoplasmose

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* est la plus fréquente et la plus redoutable des histoplasmoses. Elle est en France métropolitaine la première étiologie des mycoses exotiques systémiques au retour de voyage. Elle est surtout rencontrée aux Etats-Unis, en Amérique centrale et du Sud, en Afrique intertropicale, en Afrique du Sud, en Asie et en Océanie. Les patients séropositifs pour le VIH sont particulièrement exposés.

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* est un champignon dimorphique présent dans les sols enrichis en fientes d'oiseaux et en guanos de chauves souris.

La transmission humaine se fait par voie respiratoire. Il n'y a pas de transmission interhumaine.

Souvent asymptomatique, lorsque l'inoculation est importante on décrit une forme pulmonaire aigue primitive et une forme disséminée. Cette dernière est rencontrée sur un terrain fragilisé, immunodéprimé, notamment chez les sujets VIH positifs. Cette forme clinique survient après plusieurs semaines voire plusieurs mois. Enfin la forme tertiaire ou pulmonaire chronique évolue vers l'insuffisance respiratoire et le cœur pulmonaire chronique. [109] On peut également retrouver *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* au niveau du cœur.

I.2.6. Autres mycoses

La liste des agents fongiques se développant comme des agents opportunistes chez les patients immunodéprimés s'allonge avec le temps et ces agents fongiques émergents sont souvent résistants aux traitements et sont de ce fait responsables d'une importante morbi-mortalité. Parmi ces infections dont l'incidence augmente chez les patients transplantés, il faut citer l'aspergillose, les candidoses dues à d'autres espèces que *Candida albicans*, en particulier *Candida glabrata*, la scedosporiose, la fusariose et les infections dues à *Acremomium sp.*, *Paecilomyces sp.*, et *Trichoderma sp.* D'autres champignons, tels les champignons de la famille des Dématiés, comme les infections à *Bipolaris sp.* peuvent entraîner chez le patient immunodéficient des sinusites graves, une pneumonie et des lésions du système nerveux central. Les infections à Mucorales, bien que classiques dans la sphère otorhinocérébrale, peuvent être diagnostiquées au niveau pulmonaire ou au niveau du tractus-intestinal, par exemple, et être fatales car de diagnostic tardif. [47] Enfin les infections à *Penicillium marneffe* chez le sidéen font partie des mycoses systémiques émergentes.

II. IMMUNODEPRESSION

II.1. Généralités sur l'immunodépression

L'immunodépression ou immunodéficienc e peut être de 2 origines:

- soit d'origine génétique, ou immunodéficienc e innée dont un des cas extrêmes est représenté par les « enfants-bulles »,
- soit acquise dont l'exemple le plus connu est celui du SIDA.

Une immunodéficienc e favorise d'une part le développement anormal de microorganismes ordinairement non pathogènes, responsables alors de maladies opportunistes, ainsi que le développement plus fréquent de graves infections à germes pathogènes, et d'autre part permet aussi dans un certain cas l'apparition de cancers qui se développent du fait de l'absence de contrôle de cellules anormales de l'organisme qui vont se mettre à se reproduire sans contrôle (chez la personne immunocompétente, le système immunitaire permet en effet de réduire le risque de certains cancers, notamment grâce au rôle des cellules NK dont une de leurs particularités est de détruire certaines cellules précancéreuses).

II.2. Rappels sur l'immunité : les mécanismes de défense de l'hôte contre les infections fongiques

Les mycoses sont rares chez les sujets sains. En règle générale, les mécanismes immunitaires protègent l'homme de l'invasion fongique avec la plus grande efficacité. La découverte d'une mycose, en particulier sous les climats tempérés, suppose généralement l'existence d'une perturbation de l'environnement normal des surfaces cutanées ou muqueuses ou une rupture du système des défenses immunitaires. L'incidence croissante des mycoses opportunistes démontre clairement que les mécanismes de défense de l'hôte jouent un rôle vital dans la protection de l'organisme humain contre les infections fongiques. L'orientation de la médecine moderne (immunosuppresseurs, meilleure réanimation des patients pancytopéniques), l'augmentation du nombre des patients VIH+, ont entraîné un accroissement considérable de la population dite « à risque ».

Les mécanismes de défense de l'hôte contre l'infection fongique sont soit « non spécifique »,

soit « spécifique » mettant en jeu la réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire. [7]

II.2.1. Mécanismes de défense « non spécifiques »

Ils constituent la première ligne de défense contre l'invasion par des microorganismes tels que les champignons.

1. La peau et les muqueuses

La peau et les muqueuses constituent une barrière mécanique superficielle efficace contre l'invasion par les champignons.

Une défaillance de la barrière mécanique peut survenir chez un hôte par ailleurs sain. Les excoriations cutanées sont fréquentes et ouvrent la voie à l'invasion des mycoses superficielles et sous-cutanées. Une humidité excessive, la chaleur peuvent compromettre l'intégrité de l'épithélium de revêtement. Les techniques invasives (cathéter, sonde urinaire, cathéter de dialyse péritonéale) ouvrent la voie aux infections fongiques et deviennent une source de dissémination de l'infection. Les liquides d'alimentation parentérale totale renfermant des fortes concentrations de produits nutritifs fournissent aux microorganismes un milieu de culture idéal. Chez les patients en alimentation parentérale totale, 54% des septicémies sont liées à un agent fongique.

La muqueuse constitue une barrière moins efficace bien que baignant souvent dans des liquides assurant une certaine action antifongique. Cependant, il existe au niveau de certaines muqueuses des sites de fixation qui permettent aux microorganismes d'adhérer à l'épithélium et de résister à l'action des sécrétions qui baignent la région. La rupture de la barrière cutanéomuqueuse peut être liée aux cathéters ou à des ulcérations qu'elles soient macroscopiques tels les ulcères gastroduodénaux ou de plus petite taille comme celles provoquées par la chimiothérapie.

2. Les sécrétions superficielles

Elles assurent une certaine protection en baignant les surfaces épithéliales. Elles contiennent de l'acide lactique, des acides gras qui ont un effet inhibiteur direct sur la plupart des agents infectieux y compris les champignons. Perturbées ou réduites, elles perdent leur action antifongique. L'augmentation des sucres au niveau des sécrétions superficielles est bénéfique aux

organismes du genre *Candida*, une augmentation de la concentration en œstrogènes dans le vagin (contraceptifs oraux, grossesse) accroît la réceptivité des cellules épithéliales aux agents pathogènes.

3. La flore endogène

Chez l'homme il existe des populations endogènes de microorganismes qui s'opposent à la prolifération de germes opportunistes, ceci grâce à un phénomène de compétition pour les produits nutritifs mais également grâce à la production de substances inhibitrices qui en empêchent la croissance.

Ainsi, dans l'intestin, la compétition pour une niche écologique, la fabrication de produits toxiques sont autant d'éléments qui contribuent à l'inhibition de la croissance de *Candida albicans*. Certains éléments modifient la flore endogène : les antibiotiques à large spectre par voie générale ou localement (décontamination intestinale) éliminent la flore microbienne et permettent la colonisation par les champignons. Ils jouent un rôle essentiel prédisposant chez les patients atteints de candidose sévère.

4. La réponse inflammatoire

La réponse inflammatoire est le mécanisme de défense non spécifique le plus important de l'hôte contre l'infection fongique. Celle-ci est renforcée par des mécanismes de défense spécifiques. La réponse inflammatoire est déclenchée par la pénétration d'éléments fongiques dans l'épithélium, la muqueuse des organes profonds. Elle se compose :

- d'une phase vasculaire immédiate,
- d'une phase cellulaire consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des microorganismes pathogènes et des tissus lésés. Les cellules de l'inflammation sont : les polynucléaires et les macrophages responsables de la phagocytose mais également de l'activation d'autres cellules jouant un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre l'infection fongique,
- et enfin d'une phase de cicatrisation qui aboutit en quelques jours à la restauration des tissus. [88]

4.1. Les polynucléaires

La neutropénie est le facteur de risque majeur des mycoses opportunistes. Le risque augmente en fonction de la profondeur de cette neutropénie et de sa durée. En effet, dans une étude de Meyers [81], la fréquence des infections fongiques passe de 21% quand la neutropénie est inférieure à 20 jours à 57% quand celle-ci est supérieure à 40 jours chez les patients allogreffés. Le polynucléaire a un rôle fondamental qui est la phagocytose. Celle-ci peut être augmentée par la fraction C3 du complément qui agit comme une opsonine en se fixant au champignon, le polynucléaire ayant un récepteur C3.

Il existe d'abord un phénomène d'adhésion sur la cellule fongique puis ensuite une phagocytose avec la formation d'un phagosome et la fusion avec le lysosome du polynucléaire. Cette fusion déclenche le mécanisme oxydatif du polynucléaire. Le métabolisme oxydatif du polynucléaire génère du peroxyde d'hydrogène, des radicaux libres. Le peroxyde d'hydrogène combiné à un halogène réactif et à la myelopéroxydase est mortel pour les espèces de genre *Candida*. Pour les champignons filamenteux, le polynucléaire adhère à la surface et induit des modifications morphologiques et des altérations métaboliques entraînant la mort du champignon.

Ainsi les risques de mycose opportuniste augmentent s'il existe une neutropénie, ou si la fonction phagocytaire est atteinte (granulomatose chronique familiale, diabète, antibiothérapie, etc).

4.2. Le macrophage

Le macrophage est doué d'une fonction phagocytaire par le biais d'un métabolisme oxydatif comme celui du polynucléaire et non oxydatif. Le système macrophagique peut constituer la première ligne de défense contre l'infection fongique au niveau du poumon pour les spores aspergillaires ou au niveau du foie et de la rate pour les mycoses à point de départ du tractus gastro-intestinal. De plus, le macrophage joue un rôle essentiel dans la réponse immunitaire en présentant l'antigène et en produisant des cytokines (IL1...) qui activent les lymphocytes.

Des anomalies fonctionnelles des cellules du système macrophagique peuvent entraîner des mycoses opportunistes. La corticothérapie diminue la capacité du macrophage à empêcher la germination des conidies fongiques avec une fusion défectueuse du lysosome et du phagosome. Des anomalies de la phagocytose sont également rencontrées dans les macrophages du sujet diabétique.

II.2.2. Les mécanismes de défense spécifiques

L'immunité spécifique ou acquise constitue la seconde ligne de défense contre les microorganismes qui triomphent des barrières non spécifiques. Les lymphocytes T et B sont les principaux supports de la réponse spécifique. Les lymphocytes T sont impliqués dans la réponse à médiation cellulaire, les lymphocytes B dans la réponse à médiation humorale aboutissant à la production d'anticorps. Les deux mécanismes sont déclenchés par contact des lymphocytes avec l'antigène.

Leur rôle dans les mycoses opportunistes semble moins important que celui de la réponse immunitaire non spécifique.

Au cours de l'infection à *Candida*, il n'existe pas de relation entre le taux d'anticorps et la protection acquise. L'immunité humorale peut se trouver impliquée dans la croissance des hyphes, vraisemblablement en association avec les phagocytes. Les anticorps se fixent également sur des champignons en augmentant la phagocytose par un phénomène d'opsonisation. L'immunité cellulaire joue un rôle plus important. La fréquente survenue d'infections fongiques chez les patients dont les défenses immunitaires à médiation cellulaire sont altérées illustre le rôle des lymphocytes T dans les mécanismes de défense contre les champignons principalement du genre *Candida*. Dans les infections à VIH, le fonctionnement perturbé des lymphocytes T est responsable d'une candidose muqueuse fréquente. Cependant, la candidose disséminée est exceptionnelle chez ces patients, le nombre de polynucléaires neutrophiles étant normal.

Au cours des aspergilloses et mucormycoses, les mécanismes de défense spécifiques à médiation cellulaire et humorale jouent un rôle restreint.

Les éléments entraînant une perturbation des mécanismes de défense spécifiques sont : les hémopathies, la chimiothérapie, la greffe de moelle osseuse, la corticothérapie, l'antibiothérapie, les infections au VIH et CMV (CytoMégaloVirus) et les déficits congénitaux. Les chimiothérapies entraînent fréquemment un dysfonctionnement sévère des défenses immunitaires spécifiques en provoquant une lymphopénie. Les stéroïdes ont un effet complexe sur la fonction lymphocytaire touchant essentiellement les fonctions T. Les infections fongiques sont fréquentes chez les patients infectés par le VIH qui ont un déficit de l'immunité à médiation cellulaire. Les déficits immunitaires congénitaux tels que le syndrome de Di George ou l'agammaglobulinémie congénitale de type

suisse, conduisent à des infections à *Candida* récidivantes.

II.2.3. Conclusion

Les mécanismes de défense de l'hôte contre l'infection fongique sont intriqués entre eux. Souvent plusieurs facteurs de risque sont réunis chez le même individu (neutropénie, antibiothérapie, corticothérapie, cathéter central...). L'amélioration du pronostic des mycoses opportunistes nécessite un meilleur contrôle de la maladie sous-jacente et des facteurs de risque qui s'y associent. Elle est également liée à un traitement plus précoce de l'infection quand celle-ci apparaît et à une amélioration des mesures prophylactiques chez les patients à risque.

II.3. Causes d'immunodéficience

II.3.1. Immunodéficience innée

L'immunodéficience innée existe dès la naissance. Elle a alors souvent une origine génétique. Certains acteurs de la défense immunitaire ne sont pas fabriqués correctement en raison d'une anomalie du gène qui code cette information. Ce manque s'exprime par un mauvais fonctionnement de la moelle osseuse, chargée de la fabrication des cellules de l'immunité.

Ex: La moelle osseuse d'un enfant atteint d'une telle immunodéficience ne peut pas fabriquer de phagocytes ou de lymphocytes B (donc pas d'anticorps) ou T. Il ne possède donc pas les éléments nécessaires pour se défendre contre les infections.

L'immunodéficience innée signifie que le système immunitaire est incapable de lutter efficacement contre les microorganismes. La moindre infection peut donc être fatale et c'est pourquoi certains patients, comme les enfants-bulles, atteints d'immunodéficience innée, vivent dans une « bulle » stérile qui les maintient à l'abri des micro-organismes.

Il est parfois possible de corriger une immunodéficience innée grâce à une greffe de moelle osseuse.

Ces déficits immunitaires de l'enfant sont héréditaires.

On peut les classer de la façon suivante :

1. Les déficits immunitaires spécifiques

1.1. A prédominance humorale

Ils sont dus à un déficit en lymphocytes B.

On distingue:

- l'agamma globulinémie liée au sexe ou maladie de Bruton : c'est un déficit en immunoglobuline lié au chromosome X. Elle ne touche pratiquement que les garçons,
- l'hypogammaglobulinémie commune d'expression variable : il s'agit d'un déficit immunitaire d'expression et de gravité variable. Elle apparaît vers l'âge de 2-3 ans,
- les déficits sélectifs en immunoglobulines : ils peuvent concerner une ou plusieurs classes spécifiques d'immunoglobulines.

1.2. A prédominance cellulaire

Il s'agit d'un déficit immunitaire en lymphocytes T.

On retrouve :

- le syndrome de Di George : il est dû à la microdélétion 22q11. Il associe à la fois une malformation cardiaque, une anomalie du palais, une mauvaise régulation du taux de calcium dans le sang, des perturbations du système immunitaire et des difficultés d'apprentissage, [119]
- le syndrome de Hong et Good : il s'agit d'une anomalie congénitale très rare. Il associe une hypoplasie du thymus et de la thyroïde, conséquence d'un trouble embryonnaire au niveau des 2^{èmes} et 3^{èmes} arcs branchiaux. Sur le plan immunologique il existe une lymphopénie mais l'immunité humorale est conservée,
- le syndrome de Nezelof : c'est une maladie héréditaire rare liée au chromosome X. Il existe une hypoplasie du thymus avec déficit de l'immunité cellulaire et une immunité humorale altérée malgré des taux d'immunoglobulines quantitativement normaux,
- le déficit en purine nucléoside phosphorylase : il est associé à un déficit sévère en cellules T,
- les déficits isolés en lymphocytes T. [120] [118]

2. Les déficits combinés

On retrouve :

- le déficit immunitaire combiné sévère par déficit en adénosine désaminase : il y a une anomalie

dans la voie de dégradation des purines, ce qui est toxique pour le lymphocyte,

- le syndrome des lymphocytes dénudés : avec un défaut d'expression des molécules HLA I et II.
- l'amégacaryocytose congénitale avec anomalie du développement des lignées T et B'
- le syndrome Wiskott-Aldrich : il s'agit d'une anomalie d'une protéine impliquée dans l'activation lymphocytaire. Elle est associée à un eczéma et à une thrombocytopenie,
- l'ataxie télangiectasie : il s'agit d'un défaut de réparation de l'ADN (cassure de l'ADN au cours du réarrangement des gènes codant pour les récepteurs de l'antigène). Les signes cliniques sont une ataxie cérébelleuse et des télangiectasies oculaires. [117]

3. Autres déficits immunitaires constitutionnels

Certains déficits échappent à la classification.

Il en est ainsi pour la candidose cutanéomuqueuse chronique, de l'acrodermatitis enteropathica, du syndrome à Hyper IgE, et de certains déficits fonctionnels du système immunitaire combiné à d'autres malformations, notamment dans le cadre du développement osseux (nanisme).

4. Déficits en protéines du complément

Le système du complément est très complexe, avec des réactions en cascade de nombreuses protéines à action enzymatique et qui concourent à la lyse cellulaire avec le système immunitaire spécifique.

Chaque protéine du complément peut exprimer un déficit, génétique, autosomal récessif.

Ces déficits ont comme manifestations cliniques, des infections à répétitions et des maladies auto-immunes, type LED (Lupus Erythémateux Disséminé).

5. Déficits de l'activité du macrophage et du polynucléaire

Il s'agit des déficits de la phagocytose et de la bactéricidie.

Notamment:

- la granulomatose septique : elle est due à une incapacité des phagocytes à produire des anions superoxydes et des dérivés oxygénés bactéricides. Par conséquent ces phagocytes ne peuvent plus tuer les microorganismes préalablement englobés par endocytose.[121]
- le déficit en myéloperoxydase : les patients atteints de ce déficit souffrent peu ou pas d'infections sévères, sauf dans de rares cas de diabète sucré,[122]

- le syndrome de Chediak Higashi : c'est une maladie lysosomale, c'est une affection très rare caractérisée par un albinisme oculo-cutané avec dilution pigmentaire, des cheveux argentés, une hypertrophie hépato-spléno-ganglionnaire et des infections cutané-respiratoires récurrentes à pyogènes. Ces signes résultent d'anomalies fonctionnelles des polynucléaires contenant de grosses inclusions lysosomales caractéristiques et d'un déficit des lymphocytes NK. Sa transmission est de type autosomique récessif, [123]
- le dysfonctionnement de l'actine : il correspond au syndrome des leucocytes paresseux, qui ont donc un défaut de mobilité, [117]
- le syndrome de Schwachman : associe une atteinte hématologique et un syndrome malformatif dont l'élément le plus constant est une lipomatose du pancréas responsable d'une insuffisance pancréatique externe. Il existe une neutropénie avec une baisse du chimiotactisme, une thrombopénie peu sévère, une anémie modérée, avec élévation de l'hémoglobine fœtale. L'atteinte hématologique, d'origine centrale, s'aggrave avec le temps et évolue dans un quart des cas vers une aplasie. [120]

II.3.2. Immunodéficience acquise

Un grand nombre de situations pathologiques s'accompagnent d'un dysfonctionnement du système immunitaire, générateur d'infections à répétition. Il est difficile de les citer toutes, et nous devons nous contenter de faire état des situations les plus souvent rencontrées.

1. SIDA

Le syndrome de l'immunodéficience acquise est provoqué par l'infection au VIH.

L'histoire du SIDA débute en 1981 lorsque plusieurs cas de grave pneumocystose pulmonaire sont décrits chez des homosexuels et des toxicomanes aux Etats-Unis. L'agent causal du SIDA est le virus VIH-1 isolé pour la première fois par Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier à l'Institut Pasteur de Paris en 1983 puis aux USA en 1984.

Les virus VIH sont des lentivirus ayant un tropisme particulier pour le lymphocytes T CD4+ et les cellules de la lignée monocytes/macrophages.

Le VIH est présent dans la plupart des liquides biologiques (sang, sperme, lait, sécrétions vaginales...). Il existe trois modes de contamination : sexuelle, sanguine et mère-enfant.

Les personnes infectées sont exposées à des infections opportunistes parasitaires, fongiques, bactériennes et virales.

Parmi les mycoses opportunistes les plus souvent rencontrées on retrouve les candidoses, la cryptococcose, la pneumocystose. L'histoplasmosse, l'aspergillose et la penicilliose à *P. marneffeii* sont plus rares.

D'après des études, plus de 90% des patients porteurs du VIH développent une forme quelconque de candidose chronique ou récidivante, le plus souvent une candidose buccale pseudomembraneuse ou érythémateuse à un moment de leur maladie. [8] En effet, la découverte d'une candidose buccale volumineuse, en l'absence d'étiologie évidente telle que le port d'une prothèse ou un traitement antibiotique prolongé, peut être un signe évocateur du SIDA.

Lors du stade SIDA, les sujets présentent une forte immunodépression ouvrant les portes à une multitude d'affections opportunistes dont les mycoses. Il est important de souligner que les lymphocytes T jouent un rôle central dans les mécanismes de défense contre l'invasion fongique, comme en témoigne la fréquente survenue de mycoses chez les patients dont les défenses immunitaires à médiation cellulaire sont altérées. Lors du SIDA, le déficit immunitaire est surtout cellulaire, ce qui illustre parfaitement cette sensibilité aux infections fongiques. A la différence de la candidose vaginale, la candidose oropharyngée implique une immunité cellulaire, donc 80 à 95% des patients atteints du SIDA sont concernés. Cette candidose orale est l'un des premiers signes de l'infection du VIH et son diagnostic informe d'un pronostic grave.

Il existe une corrélation entre le taux de CD4 bas et l'incidence des *Candida*. En effet, lorsque le taux de CD4 est bas, l'immunité est réduite et les mycoses surviennent [9]. La candidose oropharyngée peut survenir à tous les stades de l'infection, dès que les CD4 diminuent au dessous de $300/\text{mm}^3$, elle peut être atrophique ou pseudomembraneuse. La candidose œsophagienne survient à un stade plus avancé de la maladie, lorsque les CD4 sont en dessous de $100/\text{mm}^3$. [10]

Les candidoses sont des mycoses le plus souvent rencontrées, mais il peut y avoir également apparition de la cryptococcose qui représente le principal facteur favorisant l'infection.

Il s'agit d'une infection typiquement opportuniste qui survient à un stade de déficit immunitaire profond. Il a été constaté la diminution de son incidence depuis l'introduction des trithérapies antirétrovirales. En France, la cryptococcose est observée chez les patients en échappement virologique ou chez des sujets ignorant leur séropositivité. Cependant, dans les pays où la trithérapie n'est pas utilisée, elle est au deuxième rang des infections opportunistes fatales chez les personnes atteintes du SIDA (Afrique, Asie du Sud-est). L'amélioration du pronostic de cette mycose passe par un traitement adapté et l'amélioration du statut immunitaire des patients sous trithérapie antirétrovirale.

Cependant, le traitement antirétroviral peut entraîner une reconstitution des réponses immunitaires pouvant être pathologique et à l'origine du syndrome de reconstitution immunologique (SRI). Ce SRI regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques lié à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre les antigènes d'un agent infectieux ou non infectieux. Lors des infections fongiques, le SRI a le plus souvent pour forme clinique l'aggravation paradoxale des lésions, après l'introduction des antirétroviraux et malgré un traitement antifongique efficace. Les professeurs Breton et Dupont ont constaté dans des études que ce SRI survenait dans 28% des cas de cryptococcoses et plus rarement au cours des histoplasmoses. L'évolution est spontanément favorable dans environ la moitié des cas. Ils ont remarqué que la dissémination de l'infection initiale et le délai d'introduction du traitement antirétroviral par rapport au traitement antifongique inférieur à un mois font partie des facteurs de risque de survenue d'un SRI lors des cryptococcoses. Ils en ont conclu qu'il faudrait retarder l'introduction du traitement antirétroviral afin de diminuer l'apparition du SRI. Cependant cette stratégie thérapeutique risquerait de favoriser le développement d'infections opportunistes ce qui pourrait être dangereux pour les patients immunodéprimés. Ainsi l'apparition de ce SRI complique la prise en charge des patients séropositifs. Afin d'améliorer le diagnostic et le développement des stratégies préventives, une meilleure connaissance de ce syndrome paraît nécessaire. [11]

Ainsi, dans cette affection les lésions orales sont un indicateur de la progression de la maladie. Il est important que le personnel de santé soit éduqué sur la pertinence des besoins de santé oraux et l'utilisation des lésions orales comme marqueurs de découverte du VIH.

2. Anomalies thymiques

Le thymome est une tumeur bénigne ou maligne qui se développe aux dépens des cellules du thymus c'est-à-dire les thymocytes. Il s'agit d'une tumeur rare qui, plus souvent, n'entraîne aucune symptomatologie (en l'occurrence, signes pouvant faire suspecter un thymome).

Les anomalies congénitales du thymus, à l'origine d'un déficit immunitaire sévère, sont appelées hypoplasie ou aplasie thymique. Cette pathologie se rencontre dans le syndrome de Di George dont le traitement fait appel à la greffe de thymus d'embryon. [95]

3. Pathologies tumorales

Il s'agit en grande partie des patients atteints d'hémopathies malignes telles que : la leucémie aiguë, la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome malin, le myélome multiple, la maladie de Waldenström.

4. Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie auto-immune non maligne du système lymphoïde qui s'accompagne d'un déficit de l'immunité cellulaire.

La sarcoïdose est une maladie dont on ne connaît pas la cause, qui touche essentiellement l'adulte jeune et atteint de nombreux organes, mais plus spécifiquement l'appareil respiratoire (poumons).

Elle se caractérise par la présence dans l'organisme de granulomes épithélioïdes, qui sont des amas de cellules accumulées et de type particulier. Ces cellules sont des cellules géantes et des cellules épithélioïdes (macrophages qui se sont transformés), c'est-à-dire une variété de globules blancs destinés à l'absorption et à la digestion des corps étrangers entrant dans l'organisme (poussières, microbes, etc).

Il y aurait peut-être une diminution des défenses immunitaires avec une augmentation des immunoglobulines non spécifiques d'un agresseur en particulier. Il semble que le nombre de lymphocytes T activateurs soit en diminution et celui des lymphocytes T suppresseurs en augmentation. [96]

5. Immunodépression métabolique

Cela concerne : la malnutrition, l'obésité, le syndrome néphrotique, le déficit en oligoéléments, l'alcoolisme, le diabète sucré, l'insuffisance rénale...

6. Immunodépression thérapeutique

6.1. Les antibiotiques et antiseptiques

Les antibiotiques modifient la composition de la flore microbienne endogène en détruisant

les germes intestinaux pathogènes normalement présents dans la lumière mais ils sont sans effet sur le *Candida*. Par conséquent, ils laissent libre champ au développement des champignons microscopiques pathogènes de type *Candida*, qui se multiplient et deviennent contaminants en l'absence d'organismes compétitifs. Il se produit alors quelques modifications telles que les dommages tissulaires dus aux antibiotiques et aux endotoxines libérées par le champignon, une conversion du *Candida* et une forme plus invasive, une dépression directe des mécanismes de défense humaine touchant la synthèse d'anticorps et la phagocytose. Ainsi, la combinaison des produits irritants de la multiplication des levures et des effets de l'antibiothérapie contribue à augmenter l'incidence des infections fongiques.

Au niveau vaginal, les antibiotiques déséquilibrent également la flore microbienne. On peut souligner que le glycogène est la source alimentaire importante pour le *Candida* et les lactobacilles. Ce glycogène est retrouvé dans les cellules vaginales. Lors d'un traitement antibiotique, ce glycogène est augmenté et il y a une modification de la flore microbienne. Par conséquent, le *Candida* a une croissance facilitée et sa virulence augmente. La disparition des autres bactéries permet au *Candida* d'adhérer plus facilement aux cellules vaginales, ainsi il ne peut que proliférer davantage. [48]

L'antibiothérapie favorise l'apparition des mycoses en diminuant les systèmes immunologiques de défense. En effet, ils favorisent la colonisation de la bouche et du rectum par différentes levures du genre *Candida* essentiellement.

Les antibiotiques mis en cause le plus souvent sont ceux appartenant à la famille des bêta-lactamines, des cyclines ou des céphalosporines. Cependant, des études nous ont montré qu'il n'y avait pas d'antibiotique particulier qui entraînerait des mycoses, mais par contre la durée du traitement était en corrélation avec la fréquence des infections fongiques. En effet, il s'agit surtout de l'antibiothérapie à large spectre et de longue durée qui est incriminée. [49] Les mycoses vaginales post antibiotique ne sont pas uniquement la conséquence d'absorptions orales de ces derniers, mais résultent quasi inéluctablement de l'introduction d'antibiotiques dans le vagin. En effet, la voie intra vaginale permet des concentrations élevées d'antibiotiques, ce qui entraîne une destruction plus rapide et plus complète aussi bien de la flore physiologique que pathogène. Une antibiothérapie à large spectre de plus de 3 jours chez les femmes en âge de procréer est suivie dans près de 80% des cas de vaginite à *Candida*. Ainsi, après un traitement antibiotique il est nécessaire de mettre en place une thérapie antifongique (voie orale ou vaginale). [50][48]

Il est important de souligner que l'administration d'un traitement antibiotique chez un enfant en bas âge provoque le plus souvent une candidose oropharyngée pseudomembraneuse.

De plus, en ce qui concerne les maladies nosocomiales, l'antibiothérapie étant de plus en

plus efficace vis-à-vis des infections bactériennes, elle permet la prolongation de la survie d'un plus grand nombre de personnes à risque pour les infections fongiques.

Ainsi, les antibiotiques sont les médicaments le plus souvent incriminés lors de l'apparition des mycoses notamment vaginales. Ils favorisent le passage des formes saprophytes en formes parasites pour le genre *Candida*. Cependant des études mettent toujours en doute cette corrélation. [51]

A coté des antibiotiques, nous pouvons citer brièvement, les antiseptiques qui modifient également la flore microbienne endogène et favorisent la colonisation par différents germes pathogènes. L'utilisation mal adaptée des antiseptiques entraîne un pH acide favorable à la multiplication des champignons.

6.2. La corticothérapie

Certains médicaments peuvent devenir favorables à l'apparition de mycoses lorsqu'ils sont utilisés pendant de longues périodes. La corticothérapie en fait partie.

Depuis 1948, les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes sont utilisées en thérapeutique. Ainsi, la corticothérapie générale a constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses maladies : en rhumatologie, pour les affections dermatologiques, les problèmes endocriniens, ophtalmiques, oto-rhino-laryngologiques et respiratoires. Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, ils ont une activité hormonale concernant principalement les régulations métaboliques, notamment le métabolisme protido-glucidique. Ils agissent également sur les régulateurs du métabolisme de l'eau et des électrolytes (effet minéralo-corticoïde). Ils jouent aussi et surtout un rôle dans les défenses immunitaires et diminuent l'inflammation. Ils diminuent le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, la maturation du monocyte en macrophage et la prolifération des lymphocytes T. [88] Ainsi, ils exercent des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs puissants.

Ces corticoïdes sont alors très utilisés, mais l'immunodépression dont ils sont responsables les rendent victimes d'une mauvaise réputation. Dans cette classe pharmaceutique, les effets indésirables dépendent du terrain du patient (âge, antécédents pathologiques, maladies...), de la posologie du corticoïde et de sa voie et son mode d'administration. Cependant, ces effets indésirables peuvent être minimisés voire évités en administrant une dose de médicament générant une activité thérapeutique suffisante et des effets secondaires tolérables. En cas de nécessité de traitement prolongé, il faut préférer un corticoïde d'action brève, administré en une seule prise, le

matin à 8h. De ce fait, le choix d'une corticothérapie se fait sur un équilibre acceptable entre bénéfice et risque.

Parmi leurs nombreux effets indésirables, les corticoïdes par voie générale ou locale (dermique, buccale, nasale...) engendrent une dépression des fonctions du système immunitaire lorsqu'ils sont administrés fréquemment et à fortes doses. Ils favorisent ainsi le passage du saprophytisme au parasitisme des germes endogènes. [52]

L'asthme est l'affection la plus courante entraînant une candidose oropharyngée par administration d'une corticothérapie inhalée. Ces corticostéroïdes inhalés présentent essentiellement les effets secondaires locaux, ceux systémiques sont rares. Nous constatons qu'ils induisent une insuffisance dans l'immunité topique du patient. [53] Des études ont montré qu'il y avait une diminution des IgA salivaires chez les sujets traités par corticoïdes inhalés, ce qui pourrait être à l'origine de l'apparition de mycoses orales. [54] La candidose oropharyngée peut être due à une diminution de l'immunité locale ou une augmentation des niveaux salivaires de glucose qui stimulent la croissance des champignons pathogènes notamment *Candida albicans*. Une étude a été réalisée afin de comparer la fréquence de candidose orale chez des patients traités par fluticasone ou bécloéthasone. Ces deux principes actifs peuvent être administrés sous forme de poudres pour inhalation ou sous forme de solutions et suspensions pour inhalation. Lors de l'inhalation du produit, une partie de la dose est déglutie et éliminée par les fèces alors que l'autre pénètre dans les bronches où elle exerce son activité thérapeutique, qui passe dans la circulation générale. Cependant, un peu de principe actif se dépose sur les parois de la région oropharyngée. Lors de cette étude, nous avons pu constater que la molécule fluticasone se déposait davantage sur cette région que la bécloéthasone. Ainsi, les sujets asthmatiques traités par la fluticasone présentent plus de risque de développer une candidose oropharyngée que ceux sous bécloéthasone. Le dispositif d'inhalation doit être également pris en compte, car il génère plus ou moins de dépôt sur la région oropharyngée. En dépit des différentes formes pharmacologiques, les divers corticoïdes inhalés disponibles ont une efficacité comparable, cependant le système d'inhalation a une influence déterminante sur l'activité thérapeutique et systémique de ses produits. [55]

Des conseils d'hygiène comme se rincer la bouche après chaque inhalation et la recherche d'une dose thérapeutique active la plus faible possible, permettent d'améliorer l'incidence des infections fongiques opportunistes causées par les glucocorticostéroïdes inhalés. [56][52]

De multiples affections ont un traitement médicamenteux nécessitant la prise de corticoïdes par voie orale. Nous pouvons citer la maladie de Crohn, les rectocolites hémorragiques, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque où lors des poussées évolutives le patient prend de la cortisone par voie orale à forte dose, ce qui peut favoriser l'apparition de mycoses, notamment

génitales. De même, on utilise la cortisone par voie orale dans le lupus érythémateux disséminé, les otites séreuses, les sinusites aiguës, les urticaires aiguës, la maladie d'Addison, dans le traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques et également dans les cas de transplantation.

Ne pouvant tout développer, nous ne nous attarderons que sur le cas des transplantations d'organes. Dès 1960, la cortisone a été utilisée dans le traitement du rejet aigu après transplantation rénale. Actuellement elle a toujours l'indication dans la prophylaxie ou le traitement du rejet de greffe et la prophylaxie et ou le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte. Lors d'une transplantation d'organe, l'organisme est affaibli, donc l'administration de corticoïdes entraîne une immunodépression lourde qui favorise le développement des infections fongiques. La plupart des chercheurs considèrent qu'une administration de prednisone ou méthylprednisone à une posologie supérieure à 1,25mg/kg/j représente un facteur favorisant l'apparition des mycoses et des infections. Nous constatons que lors de greffe, des infections à *Aspergillus* surviennent dans les premiers mois de traitement avec les corticoïdes. Ces infections peuvent se localiser au niveau pulmonaire ou sinusien, mais parfois il y a une dissémination hématogène et nous retrouvons des localisations cardiaques, hépatiques, rénales, gastro-intestinales, osseuses, cutanées. De plus certaines infections fongiques rares peuvent être observées chez les greffés comme : mucormycose, coccidioidomycose, histoplasmosse, infection à *Scedosporium* ou à *Fusarium*. [57]

Donc en diminuant la destruction intracellulaire des spores d'*Aspergillus* par les macrophages, l'administration d'une corticothérapie chez les patients cancéreux ou recevant une transplantation, potentialise l'invasion de l'aspergillose. [58]

Ainsi, l'action symptomatique anti-inflammatoire des glucocorticoïdes est utilisée dans le traitement prolongé de nombreuses maladies. Cependant, le bénéfice escompté doit toujours l'emporter largement sur les effets indésirables.

6.3. Les contraceptifs oraux

La méthode de contraception hormonale par voie orale est la plus utilisée, à la fois par le nombre de femme et la durée d'utilisation en continu.

Des nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet et ont mis en évidence que cette contraception hormonale par voie orale, est susceptible de provoquer des modifications locales et générales par rapport aux populations témoins sans une atrophie de l'épithélium vaginal due aux oestroprogestatifs (ou aux progestatifs seuls administrés à des doses antigonadotropes), une modification de la nature biochimique du mucus cervical, avec épaissement le rendant

impénétrable aux agents infectieux et au sperme, une diminution du flux menstruel et une modification éventuelle du comportement sexuel. [59]

La candidose vulvo-vaginale est une infection fongique provoquée essentiellement par le champignon *Candida albicans*. Nous retrouvons également en proportion moindre *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei*. Cette infection de la muqueuse est opportuniste, elle affecte un grand nombre de femmes en bonne santé en âge de procréer. Nous constatons que les épisodes de candidose se produisent le plus souvent pendant la grossesse et pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Ces périodes correspondent à des niveaux de progestérone et d'œstrogènes élevés. Des études expérimentales sur des souris femelles ont démontré que la progestérone seule n'a aucune influence sur l'induction et la persistance de l'infection fongique. Par contre, la présence d'œstrogènes s'est avérée réduire la capacité des cellules épithéliales vaginales à empêcher la croissance des *Candida albicans*. Ainsi, les hormones oestrogéniques sont un facteur important dans le développement des candidoses vulvo-vaginales. [60]

La contraception orale diminue le pH vaginal, ce qui instaure un milieu acide favorable au développement de *Candida albicans*. Les pilules fortement dosées en hormones augmentent le taux des hydrates de carbone dans les cellules épithéliales vaginales, ce qui potentialise l'adhésion et la virulence du *Candida*. Des changements immunologiques se produisent avec une augmentation des anticorps dans le mucus cervical et une possible diminution de la prolifération des lymphocytes. Nous avons une diminution de la résistance aux infections fongiques. Donc il est important de faire la différence entre les pilules fortement et faiblement dosées en œstrogènes. [48]

Une étude a été réalisée sur des souris femelles adultes ne portant aucune marque d'infection quelle qu'elle soit. Ces souris ont été soumises à un traitement oestrogénique. Il a été constaté une augmentation du nombre des lymphocytes T en particulier vers la cinquième et la sixième semaine après le début du traitement. Donc, ces résultats indiquent que les œstrogènes sont capables de perturber les réactions commensales entre l'hôte et les champignons et ainsi d'induire une candidose vaginale. [61]

La progestérone pourrait également participer à l'apparition des mycoses, en facilitant l'adhérence des levures aux récepteurs des cellules vaginales. L'adhérence représente la première étape vers le caractère pathogène des levures ce qui explique la recrudescence des récidives des mycoses vaginales en seconde partie du cycle ou pendant la grossesse, lorsque le taux de progestérone est à son maximum. [59]

D'après des études, l'hormone œstradiol stimule la colonisation du vagin par *Candida albicans*. Il a été remarqué que la levure exprimait une protéine obligatoire d'œstrogène (EBP estrogen-binding protein). Ainsi, il a été pensé que l'œstradiol a un effet direct sur la stimulation de la colonisation du

vagin par *Candida albicans* et aussi l'effet indirect par changement de l'épithélium vaginal sous l'influence de cette hormone. Cette expérience a été réalisée chez des rats ovariectomisés qui ont été traités pendant 7 jours avec de l'œstradiol ou du diéthylstilbestrol qui est un récepteur oestrogénique agoniste qui n'a aucune affinité détectable pour la protéine obligatoire d'œstrogène de *Candida albicans*. Par la suite, il a été inoculé dans le vagin *Candida albicans*. Puis il a été constaté que chez les rats traités par œstradiol il y avait 6 à 8 fois plus de colonisation par *Candida albicans* que ceux traités par diéthylstilbestrol. Donc, cela a confirmé que lors de la colonisation sensible à l'œstrogène, *Candida albicans* a besoin d'une interaction entre ligand et EBP. [62]

Ainsi, un milieu favorable au développement des infections fongiques se met en place sous l'influence des hormones sexuelles. Et plus le traitement anticonceptionnel est prolongé plus le risque de mycoses augmente.

6.4. Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs comprennent tous les médicaments capables d'entraîner une diminution importante des défenses immunitaires de l'organisme. Ils agissent soit directement sur les cellules de l'immunité, soit ils inhibent la multiplication cellulaire ou engendrent des modifications de l'organisme. Ces produits diminuent l'activité des lymphocytes qui sont les cellules principales des mécanismes de défense de l'organisme contre les agressions extérieures, qu'ils s'agissent de bactéries, de virus, de champignons, ou de tissus étrangers comme dans les cas de greffe ou de tissu cancéreux. Parmi les différentes classes d'immunosuppresseurs, aucun n'a une activité spécifique sur un type de lymphocyte. L'immunosuppresseur qui n'agirait que contre les lymphocytes à l'origine des rejets de greffe, sans action sur ceux luttant contre les infections fongiques n'est pas connu. [99]

Parmi les immunosuppresseurs, nous avons les corticoïdes et les antibiotiques que nous avons détaillé précédemment. Dans cette partie nous décrirons uniquement les immunodépresseurs, la chimiothérapie cytotoxique ainsi que l'hormonothérapie.

6.4.1. Les immunodépresseurs

Les immunodépresseurs sont employés en transplantation d'organe, ils regroupent : [67]

- les inhibiteurs des cytokines : ciclosporine (NEORAL®), tacrolimus (PROGRAF®), sirolimus (RAPAMUNE®),
- les anticorps antilymphocytaires : les anticorps polyclonaux et monoclonaux,

- les inhibiteurs de la synthèse d'ADN : mycophénolate mofétil (CELLCEPT®).

Ces immunosuppresseurs sont largement utilisés en cancérologie et en transplantation d'organe, ils agissent sur les différentes étapes de l'activation ou de la prolifération des lymphocytes T. Cependant, ils ne sont pas toujours spécifiques des LT, donc de l'immunité cellulaire, et il existe une coopération entre LT et B, entraînant alors une dépression de l'immunité humorale. [63]

Les malades atteints de cancers, quels qu'en soient la localisation et le type histologique, vont subir de nombreux traitements anticancéreux comprenant de la radiothérapie, de la chimiothérapie, de la chirurgie et divers traitements associés. Toutes ces mesures thérapeutiques présentent des effets directs ou indirects au niveau de la cavité buccale des patients. Une chimiothérapie induit des effets directs ou indirects au niveau de la cavité buccale des patients. Ils décrivent qu'une chimiothérapie induit des effets directs sur la muqueuse buccale. En arrêtant les mitoses, le traitement chimiothérapeutique perturbe le renouvellement des cellules abimées, donc celles-ci ne sont plus remplacées et on observe des ulcérations superficielles. De plus, certains médicaments anticancéreux entraînent également une hyposialie accentuant les risques infectieux. Puis il y a des effets indirects avec des complications hématologiques : anémie, neutropénie, thrombocytopenie, lymphopénie, tout ceci entraînant une dépression immunologique qui favorise l'apparition des infections virales, bactériennes et mycosiques au niveau de la cavité buccale. Il est important de noter que la durée et la profondeur de la neutropénie restent les éléments fondamentaux dans la survenue d'une infection, de son incidence et de sa gravité. Les mycoses buccales se rencontrent généralement lors de cancers de la cavité buccale ou lors d'hémopathie maligne et sont aggravées dans tous les cas par l'immunodépression. La candidose pseudomembraneuse ou érythémateuse représente la forme clinique habituellement retrouvée. [64] Ainsi les antimétabolites créent des portes d'entrée pour les levures au niveau des épithéliums et sont toxiques pour les cellules de la phagocytose et les cellules immunologiques compétentes.

Aux Etats-Unis, une étude a été réalisée chez 3 femmes en post ménopause, âgées de 60 à 81 ans, traitées par du tamoxifène et atteintes d'une candidose vulvovaginale récurrente. La candidose vulvovaginale est dépendante d'œstrogènes, ce qui explique sa rareté en période ménopausale due à la carence d'hormones oestrogéniques. Le tamoxifène est un anticancéreux indiqué dans le traitement du cancer du sein. C'est un antioestrogène par inhibition de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. Cependant, il possède un effet oestrogénique sur plusieurs tissus tels que l'endomètre et l'os.

Ainsi, les femmes traitées par ce principe actif ont une imprégnation hormonale vaginale plus favorable à l'apparition des mycoses. C'est pour cela que dans cette étude, il a été conclu que l'administration de tamoxifène pendant une longue durée peut se compliquer d'une candidose vulvovaginale récidivante. [65]

Les immunosuppresseurs sont très employés dans la prophylaxie du rejet de greffe après transplantation. Ils favorisent le développement d'infections fongiques par l'instauration d'une baisse des défenses de l'organisme. Ces infections fongiques opportunistes prédominent du premier au sixième mois après la greffe car l'immunodépression est plus importante et les rejets plus fréquents. Les infections à *Candida* sont les plus fréquentes et les plus précoces. Lors de transplantation d'organe, elles restent le plus souvent localisées au niveau de la bouche, du tube digestif, de l'appareil urinaire, mais elles peuvent être responsables d'infections disséminées gravissimes en période post greffe immédiate.

Les progrès des transplantations d'organes sont liés au développement de traitements efficaces prévenant le rejet de greffe. Initialement, on utilisait des produits antimétaboliques non spécifiques comme l'azathioprine ou le cyclophosphamide associés le plus souvent à une corticothérapie. Cette association entraînait de nombreux effets indésirables dont la baisse des défenses immunitaires à l'égard des infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires. Ainsi, l'utilisation des immunosuppresseurs spécifiques comme la ciclosporine a permis d'obtenir une meilleure tolérance vis-à-vis du traitement immunosuppresseur et une plus grande efficacité dans la prévention du rejet de greffe. En effet, depuis l'utilisation de ces nouvelles molécules le risque d'aspergillose invasive a diminué en transplantation rénale et cardiaque. [66] Ainsi, c'est l'équilibre à plus long terme entre le risque de rejet chronique et les complications de l'immunodépression qui représente l'objectif principal des progrès à réaliser. [67]

Les progrès significatifs réalisés ces dernières années dans le traitement des maladies cancéreuses et la prévention du rejet de greffe, ont été accompagnés d'un développement d'infections fongiques opportunistes. Ainsi, l'utilisation de nombreux médicaments immunosuppresseurs rendent le patient plus sensible aux champignons ce qui représente un danger pour son état de santé contrairement aux sujets ayant des mécanismes de défense intacts.

6.4.2. La chimiothérapie cytotoxique

◆ Les agents alkylants qui se combinent avec les acides nucléiques par alkylation entraînant la formation de ponts intercalaires entre deux chaînes d'ADN. Ainsi, ils dénaturent les protéines

cellulaires et suppriment la production des cellules immunitaires permettant d'assurer les défenses de l'organisme. Ils sont composés de deux familles : les moutardes à l'azote avec comme principal agent le cyclophosphamide (ENDOXAN®) et les nitrosourées avec carmustine (BICNU®). Il existe les apparentés des agents alkylants qui ont un mode d'action similaire. Ils comprennent les dérivés du platine avec le cisplatine (CISPLATYL®) et les autres alkylants comme l'estramustine (ESTRACYT®) indiqué dans les cancers prostatiques hormonodépendants.

◆ Les anti-métabolites dont la structure chimique, proche de celle des constituants de la cellule, leur permet de s'incorporer dans la cellule, et d'entraver ou modifier le fonctionnement normal cellulaire. Ils sont composés des antifoliques avec le méthotrexate (NOVATREX®), connus pour entrainer des mycoses buccales en particulier le muguet, les antipyrimidique avec le 5-fluoro-uracile (EFUDIX®) et les antipuriques avec l'azathioprine (IMUREL®) et les 6-mercaptopurine (PURINETHOL®).

◆ Les substances d'origine végétale essentiellement représentées par les alcaloïdes de la pervenche vincristine (ONCOVIN®); elles sont un poison du fuseau, bloquent la division cellulaire.

◆ Les inhibiteurs des topo-isomérases avec comme exemple topotécan (HYCAMTIN®)

6.4.3. L'hormonothérapie

◆ Les hormones et apparentés avec les œstrogènes (DISTILBENE®), les progestatifs mégestrol (MEGACE®), les analogues de la GnRH triptoréline (DECAPEPTYL®) et ceux de la somatostatine.

◆ Les antihormones et apparentés avec les antioestrogènes : tamoxifène (NOLVADEX®), les antiandrogènes (ANDROCUR®) et les inhibiteurs de l'aromatase : létrozole (FEMARA®).

6.5. Autres médicaments

Après avoir cité les principaux médicaments favorisant le développement des infections fongiques, nous décrirons brièvement quelques médicaments incriminés dans l'apparition de mycoses.

6.5.1. Les psychotropes

En France, la prescription des psychotropes touche environ un quart de la population. En effet, nous constatons que de nombreuses ordonnances délivrées comportent des anxiolytiques, des antidépresseurs, des hypnotiques ou des neuroleptiques. En psychothérapie, ces différentes catégories de médicaments sont les plus utilisées. Cependant, ces diverses molécules comportent de nombreux effets indésirables, parmi lesquels certaines manifestations buccales sur lesquelles nous nous attarderons dans cette partie. L'hyposialie est la cause essentielle dans le développement des candidoses, car elle va entraîner une baisse du pH buccal, une diminution du flux salivaire et du taux l'immunoglobines. L'hyposialie marquée et a fortiori l'asialie entraîneront souvent des candidoses érythématoérosives avec parfois glossite exfoliatrice. Une hyposialie modérée impliquera souvent des glossites villoses et des chéléites. Ainsi, les champignons vont profiter d'un déséquilibre de la flore commensale, d'une acidification du milieu buccal pour se développer.

Les psychotropes agissent sur les processus biochimiques du cerveau, en modifiant la neurotransmission au niveau des synapses. Leurs effets anticholinergiques sont responsables de la sécheresse buccale. En bloquant les récepteurs cholinergiques, les psychotropes exercent des effets parasympatholytiques qui se manifestent en périphérie par une constipation, une rétention urinaire, une tachycardie, une sécheresse buccale et au niveau central par une confusion et des troubles de la mémoire. Ainsi, les psychotropes agissant sur les récepteurs cholinergiques comme : les atropiniques psycholeptiques, les antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques, sont responsables de l'apparition de la bouche sèche.

La sécheresse buccale se traduit par une salive rare, épaisse, filante, voire inexistante. Normalement, les glandes salivaires sécrètent de la salive qui humidifie et lubrifie la paroi interne de la bouche et du pharynx. La salive constitue alors une défense physique qui assure une protection élémentaire. En effet, les muqueuses humides sont difficiles à pénétrer et la salive avalée entraîne les microorganismes qui sont alors attaqués par les acides de l'estomac. De plus, les anticorps IgA de la salive empêchent la colonisation à la surface des dents des bactéries responsables de caries dentaires. Grâce à ses enzymes, la salive intervient également dans la digestion du bol alimentaire. Ainsi, une sécheresse buccale prolongée est responsable de différentes complications comme un délabrement gingivo-dentaire avec une parodontopathie, associée à un état de polycaries, des candidoses chroniques, une intolérance au port de prothèses, voire un état de dénutrition avec perte de goût et un retentissement psychique.

De nos jours, l'utilisation des psychotropes ne cesse d'augmenter, les personnes les consomment afin de mieux résister à la fatigue, au stress et à la dépression. Le pharmacien a une

place importante car il doit exercer plus que jamais son rôle de conseil, afin d'éviter l'apparition des incidents iatrogènes provoqués par cette famille médicamenteuse. Des recommandations hygiéno-diététiques et une thérapeutique sialagogue appropriée permettent ainsi de lutter efficacement contre ces inconvénients. De plus un examen régulier de la cavité buccale est nécessaire chez les personnes recevant ce type de médicament car la xérostomie augmente la survenue de pathologies buccales.[68]

6.5.2. Les diurétiques

Les diurétiques peuvent favoriser l'apparition des mycoses au niveau de la bouche. Les diurétiques représentent une des classes de médicaments les plus prescrites. Leurs indications principales concernent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque, mais il existe d'autres indications telles que le traitement de l'hypokaliémie, des œdèmes, de l'hypotension portale. Ils inhibent la réabsorption rénale du sodium et provoquent donc une élimination urinaire de l'eau et du chlorure de sodium. Malgré leur large utilisation, les diurétiques ont de nombreux effets indésirables. Ici, nous ne soulignerons que celui de la déshydratation. En effet, cette classe thérapeutique entraîne une déshydratation qui est d'autant plus significative que la prescription des diurétiques est prolongée ou leurs posologies élevées. Cette déshydratation est fréquente lors de régime sans sel strict et chez les sujets âgés. Elle se manifeste par de nombreux symptômes dont la soif, l'asthénie, la sécheresse buccale et le pli cutané. Ainsi, en provoquant une sécheresse de la bouche, les diurétiques favorisent l'apparition de mycoses par le même mécanisme que les psychotropes. [100]

6.5.3. Les antiulcéreux

Les antiulcéreux peuvent favoriser l'apparition de mycoses. Il s'agit des antiacides qui neutralisent l'acidité des sécrétions gastriques ou bloquent les glandes responsables de la sécrétion acide. Ainsi, ils augmentent le pH gastrique pour permettre une meilleure cicatrisation de l'ulcère. Cependant, en même temps la hausse du pH favorise la colonisation de la muqueuse par les champignons avec notamment *Candida albicans* responsable de candidoses gastriques. Ces médicaments en augmentant l'acidité gastrique vont accélérer la croissance de micro-organismes avec notamment celle des champignons.

Une étude a été réalisée chez des patients afin de comparer l'action de différentes molécules antiacides sur le développement de *Candida* après un traitement d'ulcère duodéal. Quarante-vingt

patients dont 62 hommes et 18 femmes, âgés de 16 à 65 ans, atteints d'ulcère duodénal ont été évalués pour l'infection fongique avant et après 6 semaines de traitement. Parmi ces 80 sujets, 20 étaient traités par de la cimétidine, 20 par l'oméprazole et 40 par de la famotidine. Les résultats ont montré que la présence de champignons avant la prise du traitement se retrouvait chez 35 patients dont 16 sujets avaient une croissance significative du champignon. Le taux d'isolement fungal est plus important chez les personnes de plus de 45 ans et chez celles où la taille de l'ulcère est >2cm. En revanche, il a été constaté qu'il n'y avait aucune augmentation significative du nombre total de patients avec la présence de champignon après la thérapie. Le taux de mycoses le plus positif a été détecté lorsque le pH gastrique en post traitement était >4. Cependant ni le type de principe actif utilisé, ni la réponse en terme de guérison d'ulcère ne corrèlent avec la présence de champignon. Ainsi, il a été conclu qu'indépendamment du type de médicament, la thérapie utilisée dans le traitement de l'ulcère en réduisant l'acidité gastrique est associée à une croissance fongique significative augmentée.

Le rôle des antiacides dans la surinfection d'ulcères par *Candida* n'étant pas bien établi, il n'a pu être conclu que la mycose est due à cette thérapeutique. Leur action sur l'acidité gastrique favorise la prolifération du champignon sur la muqueuse. [58]

Parmi les facteurs favorisant l'apparition des mycoses, nous constatons que les médicaments tiennent une place importante. Ils appartiennent à des classes thérapeutiques plus ou moins fréquemment utilisées par les patients. Ainsi, ils touchent une grande partie de notre société et lors de leur délivrance les patients doivent être informés des mesures à prendre afin de limiter le développement des affections fongiques.

III. LA PREVENTION ET LE TRAITEMENT DES INFECTIONS FONGIQUES

III.1. La prévention

Ces dernières années, nous constatons une augmentation de la fréquence des infections fongiques nosocomiales. La mise en place de programmes de prévention dans les services de réanimation, d'hématologie, de brûlés et de transplantation s'avère nécessaire face à un taux de mortalité élevé.

De plus, un nombre important de médicaments peut être à l'origine de l'apparition de mycoses. Ainsi, une prévention médicale est parfois prescrite, mais le rôle du pharmacien intervient également dans cette prévention.

III.1.1. La prévention médicale

La prévention passe tout d'abord par l'élimination des facteurs de risque ou du moins leur diminution notamment en ce qui concerne l'aspergillose.

La prévention des infections à *Aspergillus* est basée sur la filtration de l'air respiré par les patients à risque se trouvant dans les hôpitaux. La contamination est principalement aéroportée, donc l'entrée des personnels, des équipements et des matériels de soins sont des vecteurs de contamination.

Ainsi, on met en place des mesures de traitement de l'air avec des systèmes de filtration de l'air de haute efficacité (HEPA) associés à un haut renouvellement de l'air, avec ou sans flux laminaire. On réduit l'aérobiocontamination aspergillaire grâce à l'association des trois procédés. On insuffle de l'air dépourvu d'*Aspergillus* à l'aide d'une filtration efficace, on empêche la pénétration des spores aspergillaires à l'intérieur de la chambre grâce à la surpression et on épure rapidement l'air pollué à l'intérieur du local par un taux de renouvellement élevé. Ces installations sous-entendent une organisation architecturale des locaux spécifiques avec des systèmes de sas à l'entrée du service et des chambres, et une cascade de pressions positives. Cependant, ces mesures doivent être accompagnées d'une surveillance constante et rigoureuse pour permettre un bon fonctionnement. En France, un groupe de travail multicentrique et multidisciplinaire propose de mettre en place des

recommandations pour standardiser et optimiser la surveillance fongique de l'environnement en milieu hospitalier. Celles-ci porteraient sur les modalités de prélèvement de l'air et de surface, les conditions de culture, l'interprétation des résultats en fonction des locaux prélevés et les mesures préventives en cas de travaux. [86] La réalisation de travaux peut représenter un danger réel pour les malades immunodéprimés, mais également pour les patients faiblement immunodéprimés sous ventilation artificielle. C'est ainsi que des épidémies ont été observées. Une surveillance par des prélèvements d'air et de surface doit être faite régulièrement. Des mesures d'isolement des zones en travaux doivent également être entreprises, en particulier dans les établissements où sont pris en charge des patients exposés. [87] L'air doit être exempt de spores fongiques ainsi que l'eau et l'alimentation distribuées aux patients à haut risque. Des règles rigoureuses de circulation des personnes (habillage, masques) et des biens (plantes, fleurs, matériels cartonnés ou empoussiérés) vecteurs de spores, des protocoles de bionettoyage utilisant des désinfectants de surfaces fongicides et des procédures d'isolement de zones de travaux et de prévention de l'environnement doivent être mis en place. Tout ceci implique des mesures spécifiques d'organisation spatiale et fonctionnelle des locaux et de qualité des matériaux de revêtement. Des sas doivent être interposés entre les différentes unités concernées. [66] Par exemple, il est indispensable de placer les patients subissant une greffe moelle dans une chambre à flux laminaire. L'incidence d'aspergillose sera alors de 2,7% contre 11 % pour les patients qui ne peuvent pas en bénéficier. Les patients en aplasie doivent être au moins dans des locaux ventilés avec des systèmes protégés par des filtres à haute efficacité (filtre HEPA). Ce devrait être le cas pour les services de réanimation y compris pour la prise en charge de patients faiblement immunodéprimés. Ces mesures ne constituent pas une sécurité absolue. En effet, le patient peut être préalablement colonisé. Une contamination reste possible lors de la sortie inévitable du patient pour des examens. [87]

III.1.2. La prévention pharmaceutique

A l'officine, le pharmacien joue un rôle important en temps que conseiller. Bien entendu, son rôle de prévention ne se fera qu'à l'égard des infections fongiques bénignes. Lorsqu'il délivre les traitements adaptés aux patients et il est tenu d'informer celui-ci sur les éventuels conseils permettant de mieux guérir leurs mycoses et/ou d'en éviter les récives et la propagation. Dans cette partie, nous citerons quelques exemples de conseils pouvant être donnés par un pharmacien. Le pharmacien peut conseiller aux personnes porteuses du VIH de faire régulièrement en prévention, des bains de bouche. Chez le patient infecté par le VIH, les candidoses oropharyngées, ainsi que les atteintes gingivales et parodontales sont très fréquentes. Ces patients prennent souvent

des antifongiques par voie systémique. Cependant, de nombreuses résistances aux antifongiques apparaissent de nos jours. Hermant et coll. ont étudié le pouvoir fongicide des solutions antiseptiques utilisées en bains de bouche. Ils ont prélevé des échantillons gingivaux chez 76 patients VIH positifs. 46 cultures sont positives et le champignon mis en cause est *Candida albicans* dans 82,6% des cas. Les solutions antiseptiques à base de chlorure cétylpyridinium (ALODONT®) n'ont pas d'activité antiseptique et celles contenant de l'héxétidine (HEXTRIL®) ont une faible activité fongicide. Par contre, les solutions à base de chlorhexidine (ELUDRIL®) sont constamment fongicides jusqu'à la dilution de 1/16. La solution à 0,10% a une activité identique à celle la plus concentrée. Ainsi, l'administration de bains de bouche à base de chlorhexidine a un intérêt comme traitement adjuvant des mycoses oropharyngées et pourrait représenter une mesure préventive qui retarderait l'administration d'un traitement antifongique systémique et diminuerait l'émergence de souches résistantes. [82]

Les patients prenant des traitements à base de corticostéroïdes en inhalation doivent être informés de la nécessité de se rincer la bouche après chaque administration du corticoïde. Comme nous l'avons vu précédemment, ces molécules favorisent l'apparition des mycoses buccopharyngées. Fukushima et coll. ont comparé l'effet de gargarisme avec de l'eau de ceux avec de l'amphotéricine B, dans la prévention des complications orales chez les asthmatiques utilisant des stéroïdes inhalés. Ils ont prélevé des échantillons dans la bouche de 128 asthmatiques traités par du propionate de bécloéthasone pendant plus d'un an. Les résultats ont montré que le nombre de *Candida* isolé était plus nombreux chez les asthmatiques avec des symptômes oraux que chez ceux asymptomatiques. Egalement plus nombreux chez ceux se gargarisant avec de l'eau ou de l'amphotéricine B diluée à 1 pour 1000, par rapport à ceux se gargarisant avec de l'amphotéricine B diluée à 1 pour 100 ou 1 pour 50. Ainsi, nous en concluons que les gargarismes à base d'eau ou d'amphotéricine B de dilution 1000 n'empêchent pas la prolifération des champignons sur la muqueuse buccopharyngée. Lorsque les patients présentent un risque élevé de candidoses orales, ils devraient se gargariser avec de l'amphotéricine B de dilution 100 au minimum. [83]

En ce qui concerne les candidoses buccales, un bain de bouche antiseptique peut être conseillé mais son administration ne doit pas être prolongée plus d'une semaine car elle risquerait de déséquilibrer la flore microbienne buccale naturelle et ainsi de favoriser l'apparition des infections fongiques ou bactériennes. Lors de candidoses buccales sévères une consultation médicale s'avère nécessaire. Lorsque le pharmacien délivre une ordonnance concernant un muguet, il doit penser à conseiller de faire des bains de bouche alcalinisants avec du bicarbonate de soude, une cuillère à

café diluée dans un verre d'eau. Cette affection touche essentiellement les enfants, il faut changer les tétines et les sucettes contaminées, les brosser soigneusement après chaque utilisation et les remplacer régulièrement. Dans le cas de perlèche, préciser au patient de faire attention au dentier mal adapté et de les désinfecter systématiquement la nuit.

Pour les patients prenant des psychotropes, le pharmacien doit leur signaler que ces médicaments diminuent le flux salivaire, changent la flore buccale et peuvent favoriser le développement de mycoses buccales. Pour éviter cela, il peut leur conseiller de prendre de l'ARTISIAL® sous forme de spray buccal ou des comprimés de SULFARLEM® S25 pour suppléer à la salive.

Lors d'une radiothérapie, une hygiène simple de la bouche avec des solutions alcalines (bicarbonate de soude) sera conseillée au patient afin d'éviter une grande partie des désagréments de la radiothérapie. [58]

Les patients cancéreux vont voir leur flux salivaire diminué ou altéré par la déshydratation et la respiration buccale. Ainsi, le pharmacien devra conseiller des bains de bouche bicarbonatés et des gels antiseptiques et anesthésiques. Ils pourront utiliser également des substituts salivaires. Il sera important de leur rappeler de désinfecter leurs appareils dentaires prothétiques, avec un brossage et un trempage dans une solution antiseptique. [64]

La prévention et le conseil pharmaceutique sont importants dans le cas des mycoses vulvovaginales car ces médicaments sont en vente libre. Les patientes viennent chez le pharmacien sans avoir de diagnostic du médecin. Parfois, elles font un mauvais diagnostic et cela peut entraîner des problèmes de résistances.

Une étude a été réalisée en Finlande, des questionnaires anonymes ont été distribués dans une vingtaine de pharmacies en 1997, afin d'étudier l'automédication des patientes concernant les mycoses vaginales. Les résultats montrent que presque toutes les femmes avaient utilisé des médicaments antimycosiques vaginaux auparavant, dont 49% pendant les six mois précédents. La plupart des femmes n'ont pas annoncé de difficultés avec le traitement, mais 44 % de femmes ont utilisé le médicament contre des recommandations. La moitié des femmes avait les symptômes qui sont probablement rapprochés d'infections autres que *Candida*. Les médecins avaient observé plusieurs inconvénients d'automédication dont les plus fréquents étaient une utilisation inutile et une utilisation pour de fausses indications. En tout, 31 % de gynécologues et 16 % de médecins

généralistes ont annoncé que ces événements défavorables avaient été cliniquement significatifs, avec le retard du traitement concernant d'autres infections qui représente le problème le plus commun. Les résultats soulèvent les problèmes de l'utilisation inopportune et de la capacité des femmes à s'autodiagnostiquer correctement. Ainsi, ces médicaments antimycosiques par voie vaginale vendus en vente libre représentent un problème pour les médecins et les pharmaciens car ils nécessitent de nombreuses recommandations et un bon diagnostic de la pathologie souvent mal réalisé. [84]

Lorsqu'une patiente se présente à la pharmacie souffrant d'une mycose vaginale, il est primordial de lui demander si elle est enceinte, a de la fièvre, des frissons ou des douleurs pelviennes. A ces questions, une seule affirmation nécessite une consultation médicale d'urgence. S'il s'agit d'une candidose vulvaire simple, signalée à la patiente par des pertes blanches, des rougeurs et des démangeaisons, le pharmacien lui proposera un antimycosique en ovule associé à une crème gynécologique. Les ovules seront administrés plutôt le soir en position allongée, afin que le produit actif reste le plus longtemps possible au contact de la muqueuse vaginale. Il lui conseillera de ne pas interrompre le traitement pendant ses règles, d'éviter les tampons qui risquent d'adsorber le principe actif et les préservatifs qui peuvent rompre au contact de l'excipient des ovules gynécologiques, de traiter simultanément son partenaire sexuel et de faire sa toilette intime avec un savon alcalin qui limite la prolifération des champignons, mais d'éviter les douches vaginales pendant le traitement afin de maintenir une bonne imprégnation de la muqueuse. Sachant que les candidoses vaginales sont souvent liées à un foyer digestif, le pharmacien pourra préconiser l'administration à fortes doses de levures afin de rééquilibrer la flore saprophyte du tube digestif. Puis, pour limiter les récurrences, il lui suggérera d'éviter le linge synthétique, les pantalons trop serrés, de faire sa toilette intime quotidienne avec un produit respectant le pH physiologique, de procéder toujours d'avant en arrière et bien se sécher et de renouveler le plus souvent possible les tampons et les serviettes périodiques. [3] [85]

Une personne de sexe féminin prenant une ordonnance comportant un traitement antibiotique, doit être sensibilisée au risque d'apparition d'une mycose vaginale, surtout si l'usage d'antibiotiques par voie orale a déjà entraîné le développement d'une mycose vaginale auparavant. Ainsi, le pharmacien doit conseiller une hygiène vaginale à l'aide d'un produit de pH acide et peut en prévention lui proposer les ovules et la crème gynécologique.

Le pharmacien sera ainsi fréquemment confronté à des patientes souffrant de mycoses vaginales. Cependant, il est important de souligner qu'il existe d'autres affections pouvant entraîner des pertes vaginales anormales comme l'herpès génital ou les infections à *Chlamydia* qui nécessitent une consultation médicale. Ainsi, le pharmacien questionnera la patiente sur ses symptômes, lui

conseillera le traitement adapté aux mycoses vaginales si les signes cliniques sont très évocateurs d'une mycose vulvovaginale banale et lui précisera d'aller consulter le médecin si les symptômes persistent malgré le traitement délivré. Par contre, si les signes cliniques décrits par la patiente paraissent peu caractéristiques ou équivoques, le pharmacien se doit de conseiller à la patiente de réaliser un examen mycologique afin de connaître exactement la nature de l'infection et de consulter un spécialiste pour mettre en place un traitement adapté.

En ce qui concerne les mycoses de la peau glabre, le pharmacien peut dispenser de nombreux conseils à ces patients tels que : laisser la peau respirer, porter des vêtements et des chaussures en matières naturelles et non synthétiques. Après une douche ou un bain veiller à bien sécher les plis cutanés comme entre les orteils, sous les aisselles. Une hygiène rigoureuse est recommandée. Faire attention à l'excès de savon qui peut irriter la peau et donc favoriser l'apparition de mycoses.

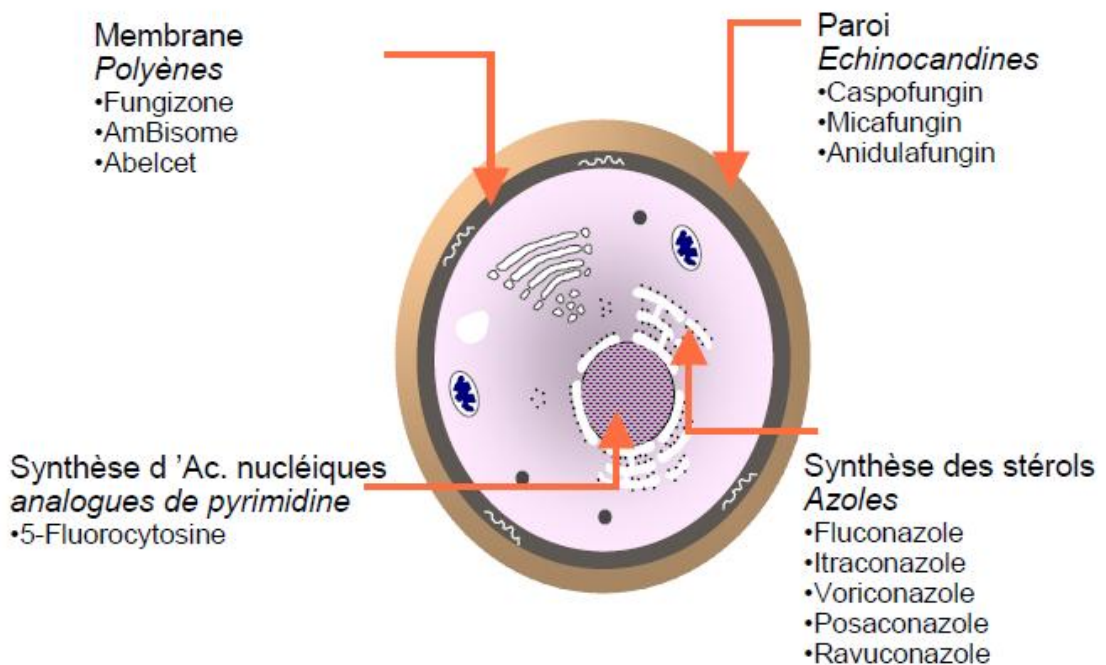
Par ces quelques exemples d'infections fongiques, nous constatons que le pharmacien sera confronté quotidiennement aux problèmes des mycoses. Ainsi, il devra dispenser aux patients les principaux conseils afin d'éviter l'apparition des mycoses, de réaliser son traitement dans les meilleures conditions et de prévenir les récidives.

III.2. Traitement

Ces dernières décennies le nombre des infections fongiques ne cesse de croître. Ceci s'explique par une augmentation des patients immunodéprimés liée à des maladies ou des facteurs iatrogènes, à un meilleur diagnostic de ces maladies et une émergence de plus en plus fréquente de souches résistantes aux antifongiques. La multiplicité des voyages et des migrations de population modifie l'étiologie des mycoses. Des champignons autrefois exotiques et rares, deviennent de nos jours plus fréquents.

Pendant des années, les antifongiques sont souvent restés en nombre limité. Cette augmentation des mycoses a obligé les chercheurs à mettre au point de nouveaux principes actifs, des nouvelles formulations, des associations d'antifongiques afin de combattre le problème des résistances face aux thérapeutiques classiques. Dans cette dernière partie, nous envisagerons les antifongiques conventionnels, les nouvelles stratégies thérapeutiques et nous verrons des exemples de traitements des mycoses les plus courantes.

III.2.1. Les antifongiques conventionnels



Mode d'action des antifongiques [116]

1. Les antifongiques agissant sur la membrane fongique : les polyènes

Les polyènes sont des antifongiques d'origine naturelle, produits par des Streptomycètes du genre *Streptomyces*. Ce sont des substances fongicides à large spectre, actives sur une grande variété de champignons levuriformes et filamenteux. Ils ont une grande affinité pour l'ergostérol qui est un constituant de la membrane des champignons et forment des complexes insolubles responsables de l'altération de la perméabilité cellulaire. Ainsi, leur action antifongique est liée à une perturbation de la structure de la membrane plasmique du champignon résultant en une fuite du matériel intracellulaire, essentiel à la vie de la cellule. Dans cette famille nous retrouvons la nystatine et l'amphotéricine B.

1.1. La nystatine : MYCOSTATINE ®

C'est un tétraène isolé des cultures de *Streptomyces noursei*. Malgré un large spectre d'action, son utilisation est limitée à cause de sa toxicité. Elle n'est pas absorbée par la muqueuse digestive et est toxique en cas d'injection intramusculaire ou intraveineuse. Ainsi, sa prescription est limitée aux mycoses cutanées, vaginales et digestives.

1.2. L'amphotéricine B : FUNGIZONE®

Découverte en 1955, cette substance d'origine naturelle est isolée de cultures de *Streptomyces nodosus*. Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques. Elle se fixe à l'ergostérol de la membrane cellulaire fongique et crée des pores membranaires à l'origine de la lyse du champignon. [12] Elle s'administre par voie orale avec une absorption digestive très faible et par perfusion intraveineuse à la dose de 0,1 à 1 mg/kg. Elle a une action fongistatique et fongicide sur la plupart des champignons pathogènes pour l'homme, incluant les levures, les champignons filamenteux et dimorphiques. Elle représente l'un des meilleurs antifongiques utilisables par voie systémique dans les mycoses profondes. Après de nombreuses années d'utilisation clinique, l'amphotéricine B n'a développé que quelques résistances spontanées ou acquises exceptionnelles. Cependant, son utilisation est limitée à cause de sa toxicité importante, avec des réactions immédiates dès les premières perfusions (frissons, malaise, troubles digestifs), et des réactions secondaires avec principalement une néphrotoxicité. Cette toxicité rénale peut contraindre à l'arrêt du traitement, en particulier lorsqu'il y a association avec d'autres médicaments néphrotoxiques. Afin de tenter de diminuer ses effets toxiques, de nouvelles formulations galéniques ont été mises au point, que nous décrivons dans la partie suivante. L'amphotéricine B reste l'antifongique de référence. Chez les neutropéniques, elle est administrée en association à d'autres antifongiques est utilisée dans le traitement des candidoses. [13] [14] Ainsi, cette molécule reste encore le médicament de référence pour son large spectre d'action et son faible risque d'émergence de résistance. On l'utilise encore comme molécule comparative dans les essais cliniques testant de nouveaux antifongiques. [15] [16]

1.3. Les liposomes et les formulations lipidiques : AMBISOME® , ABELCET®, NYOTRAN®

Les premières formulations mises sur le marché sont constituées d'un véhicule de nature lipidique. Nous pouvons parler de liposomes capables d'améliorer l'activité des antifongiques polyéniques comme l'amphotéricine B et la nystatine.

En ce qui concerne l'amphotéricine B, ses propriétés physicochimiques ont permis d'envisager son association à des structures lipidiques. En milieu aqueux, cette molécule se répartit en trois formes. Il y a une forme agrégée et une forme oligomérique responsables de la toxicité et une forme monomérique de faible toxicité, à l'origine de l'activité antifongique. Dans un milieu aqueux, l'agrégation des molécules sous formes toxiques va être favorisée. Les chercheurs se sont

aperçus qu'en solubilisant cette molécule dans un milieu lipidique, ils permettraient de privilégier la forme monomérique active in situ. Ainsi, l'amphotéricine B vectorisée sur des supports lipidiques est moins toxique que la molécule mère. C'est ensuite qu'a été commercialisée l'amphotéricine B liposomale AMBISOME®. Les liposomes sont des vésicules closes, sphériques, obtenues en mélangeant des proportions spécifiques de substances amphiphiles qui vont former des bicouches uniques ou multiples lorsqu'elles se trouvent en solution aqueuse. Elles sont constituées d'une double couche phospholipidique externe et d'un volume de solvant aqueux interne. L'amphotéricine B étant une molécule très lipophile, elle pourra être incorporée facilement à l'intérieur de la bicouche lipidique du liposome. Ceci entraîne alors diverses conséquences : augmentation de l'activité thérapeutique de la molécule, diminution de sa toxicité, redistribution préférentielle dans les organes du système réticulo-endothélial, facilitation de la captation par les macrophages, modification des propriétés pharmacocinétiques avec augmentation de la durée de sa demi-vie d'élimination, libération progressive et diminution de la dégradation enzymatique de la molécule. L'amphotéricine B liposomale est constituée de vésicules unilamellaires de 80 nm contenant l'amphotéricine B. Cette forme liposomale va se fixer à la surface des cellules fongiques et lorsque le liposome contient la molécule active, il interagit avec la cellule fongique, il se rompt et libère l'amphotéricine B qui provoque par la suite la mort de la cellule en 2 à 4 heures. Ainsi, l'amphotéricine B agit essentiellement sur les cellules de champignons et touche ce qui réduit les effets toxiques du produit sur les cellules humaines. Elle est mieux tolérée pour ce qui est des réactions d'intolérance pendant l'administration et peut être perfusée en un temps plus court. L'AMBISOME® est tout au moins aussi active que l'amphotéricine B, et même plus active dans de nombreux cas, notamment en ce qui concerne les germes provoquant des mycoses systémiques comme : *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces* et *Aspergillus*.

Une étude a été réalisée afin de comparer l'amphotéricine B classique et l'amphotéricine B liposomale, chez des adultes et des enfants neutropéniques souffrant de fièvres persistantes. Deux posologies différentes ont été administrées de 1 à 3 mg/kg/j. Les résultats ont montré que la forme liposomale est significativement moins toxique que la forme classique, quelle que soit la posologie. A la posologie de 3 mg/kg/j la forme liposomale est plus efficace sans pour autant augmenter les effets indésirables. [31]

Ainsi, l'AMBISOME® est indiquée dans le traitement des mycoses systémiques chez les patients neutropéniques, dans le traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez enfants et adultes et des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le

VIH lorsque la fonction rénale est endommagée. L'AMBISOME® est particulièrement intéressante chez les personnes transplantées recevant de la ciclosporine, en raison du risque important de néphrotoxicité. [15]

Une autre forme d'amphotéricine B est commercialisée : l'ABELCET® qui est un complexe phospholipidique de l'amphotéricine B. Il ne s'agit pas d'un liposome. La molécule d'amphotéricine B grâce à sa partie lipophile forme un complexe de structure voisine d'un ruban avec deux phospholipides non toxiques et stables chimiquement. [32] L'antifongique y est associé dans une proportion très élevée, ce qui permet d'obtenir des concentrations tissulaires aux sites infectieux supérieures à celles obtenues avec l'amphotéricine B conventionnelle ou liposomale. [16] Ce médicament s'administre par perfusion, dans un milieu hospitalier, sous surveillance médicale constante. Il est indiqué dans le traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques quand le patient a développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B conventionnelle ou si la fonction rénale est altérée. [17] D'après des études, il a été constaté que le volume de distribution de l'amphotéricine B sous forme complexée est 4 à 10 fois supérieur que celui de l'amphotéricine B conventionnelle. De plus, chez le chien, les concentrations dans le rein sont 20 fois inférieures lors d'administration d'ABELCET®. par rapport à l'amphotéricine B standard. Ceci expliquerait une diminution de sa toxicité rénale chez l'homme. Cependant, l'ABELCET® serait moins bien toléré que l'AMBISOME®.

L'amphotéricine B reste le traitement de référence par son large spectre d'action, mais son utilisation est limitée due à sa toxicité rénale importante. Ainsi, ces formulations lipidiques ayant une activité similaire et une meilleure tolérance sont utilisées chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B conventionnelle. [33] Elles sont cependant peu utilisées car dangereuses.

Ces nouvelles formulations lipidiques sont très onéreuses, ce qui limite leur utilisation. La recherche avait envisagé d'autres associations lipidiques avec notamment la dilution directe, simple et peu coûteuse de l'amphotéricine B conventionnelle dans une émulsion lipidique (INTRALIPIDE® à 20 %) qui aurait permis une amélioration de sa toxicité et une activité similaire. [34] Les données scientifiques ont fini par montrer que leur utilisation n'était pas conseillée. [35]

La nystatine fut incorporée également dans une structure liposomale commercialisée sous le nom de NYOTRAN®. Cette nouvelle formulation a permis de pouvoir administrer cette molécule

par voie intraveineuse chez la souris. Son spectre d'action est identique à celui de la nystatine conventionnelle et sa tolérance semble satisfaisante, même meilleure.

Ainsi, ces nouvelles formulations lipidiques d'amphotéricine B et de nystatine sont mieux tolérées et ont une activité thérapeutique similaire voire plus importante

1.4. Autres formulations

Les nanoparticules sont des vésicules renfermant la molécule active. Les chercheurs ont mis en place une nouvelle formulation d'amphotéricine B dans des nanosphères lipidiques composée d'huile de soja, de lécithine et de maltose. [36] Des études réalisées sur des souris, montrent qu'à dose équivalente cette nouvelle formulation est plus efficace dans le traitement de l'aspergillose et de la cryptococcose pulmonaires par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle. [37]

Les cyclodextrines sont formées d'anneaux d'oligomères de glucose en liaison α , β ou γ . Elles sont de forme cylindrique avec une face externe hydrophile et une face interne hydrophobe. Ainsi, elles peuvent encapsuler des principes actifs peu solubles à tout en gardant leur solubilité et leur diffusion dans l'organisme. Il n'y a pas de liaison entre le principe actif et le véhicule, ainsi la molécule est facilement libérée. Par exemple, la hydroxypropyl- β -cyclodextrine introduite dans la formulation de l'itraconazole a permis une meilleure biodisponibilité du principe actif dans l'organisme. [38]

Les cochléates sont des cylindres de structures cristallines, composés de feuillets multilamellaires de phospholipides-cations enroulés en spirale. A l'intérieur, l'antifongique vient se loger et ce véhicule le protège jusqu'à sa fusion avec les phospholipides membranaires des cellules intestinales. Des études, nous ont montré que l'amphotéricine B associée à un choléate à base de dioleoyl phosphatidyl serine est aussi active que l'amphotéricine B chez les souris. Elle est efficace dans le traitement de candidoses systémiques et d'aspergilloses. De plus, à fortes doses elle est 50 fois moins toxique sur les cellules sanguines. [39]

Ainsi, toutes ces nouvelles formulations permettent une meilleure efficacité de ces antifongiques tout en réduisant leur toxicité.

2. Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques : la 5-fluorocytosine ANCOTIL®

La 5-fluorocytosine (5-FC) ou flucytosine est une pyrimidine fluorée synthétique utilisée depuis 1972. Son mode d'action repose sur l'inhibition de la synthèse protéique par incorporation à l'ARN et inhibition de la synthèse d'ADN. La 5-FC a un spectre antifongique limité à un nombre restreint de champignons jouant un rôle important en pathologie. Elle est principalement active sur les levures comme *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus sp.* Elle agit inconstamment et à un moindre degré sur les agents de chromoblastomycoses et les champignons filamenteux des genres : *Geotrichum sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cladosporium trichoïdes*. Cette substance est bien tolérée et s'avère peu toxique. Ces effets secondaires sont limités à des altérations hématologiques (leucopénie, thrombopénie), gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées) et rénales. Son administration est contre-indiquée pendant la grossesse. Elle est très active mais rapidement et fréquemment elle entraîne des résistances. Son efficacité est alors limitée par l'existence de résistances primaires fréquentes (70% des souches de *Candida* tropicales sont résistantes) et par l'apparition de résistances secondaires. En effet, sous traitement par la 5-FC des mutants peuvent être sélectionnés par l'antifongique, ce qui mène à des résistances secondaires. Ainsi, ce risque d'apparition de résistances secondaires interdit l'administration de 5-FC en monothérapie dans les méningites à *Cryptococcus* et les mycoses digestives. La 5-FC est l'antifongique pour lequel un antifongogramme est nécessaire avant le traitement d'une mycose systémique. La 5-FC est le plus souvent administrée en association avec l'amphotéricine B. Lors du traitement des cryptococcoses méningées, une étude a montré que cette association a une plus grande efficacité, on parle alors de synergie d'action. Cette association est administrée dans le traitement des infections candidosiques sévères, notamment endovasculaires, méningées ou articulaires. Il s'agit du traitement de référence des cryptococcoses neuroméningées des patients infectés ou non par le VIH. Nous pouvons souligner que cette association est utilisée ponctuellement dans le traitement des aspergilloses invasives, notamment en cas de localisation neuroméningée, urinaire, osseuse, oculaire ou endovasculaire. On peut également associer de la 5-FC avec un azolé. [16] [17]

3. Les antifongiques agissant sur la synthèse des stérols : les azolés

3.1. Les azolés de 1^{ère} génération

Ces agents synthétiques comprennent les imidazolés et les triazolés. Leur mode d'action est commun, et repose notamment sur l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol et la modification de la perméabilité membranaire aboutissant à une accumulation de lanostérol et la mort cellulaire. Ils inhibent aussi certaines enzymes telles que la cytochrome C peroxydase et la catalase aboutissant à une accumulation de concentrations toxiques d'eau oxygénée dans les cellules fongiques. Nous remarquons que les résistances à ces antifongiques sont très rares.

Les imidazolés sont représentés par le miconazole DAKTARIN®, GYNODAKTARIN®, le kétoconazole KETODERM®, NIZORAL®, l'éconazole DERMOVAL®, PEVARYL®, GYNOPEVARYL®, l'isoconazole FAZOL®, omoconazole FONGAMIL®, FONGAREX®, l'oxyconazole FONX®, le fenticonazole LOMEXIN®, le sulconazole MYK®, le tioconazole TROSYD®, GYNOTROSYD®, le butoconazole GYNOMYK®, le sertaconazole MONAZOL®, le bifonazole AMYCOR®. Ces spécialités peuvent être administrées par voie orale, voie locale cutanée et voie gynécologique. Ainsi, cette famille peut traiter les mycoses superficielles de la peau et des phanères et les mycoses profondes avec comme agent très actif per os le kétoconazole. En effet, le kétoconazole agit sur les levures, les champignons dimorphiques, et sa toxicité est modérée. Cependant, il est inactif sur *Aspergillus sp.*. Il a vu son intérêt diminuer avec l'arrivée de dérivés triazolés actifs sur les *Aspergillus*, plus puissants et mieux tolérés. Par contre, il induit une inhibition de la synthèse des hormones stéroïdiennes et une interaction avec certains médicaments comme la ciclosporine, la rifampicine car il interfère avec le complexe enzymatique du cytochrome P450.

Le fluconazole commercialisé sous les spécialités BEAGYNE® et TRIFLUCAN®. C'est un antimycosique à usage systémique, il s'utilise per os ou en perfusion. Habituellement il est actif sur les candidas avec notamment *Candida albicans* et à *Cryptococcus neoformans*. Par contre, il s'avère inactif sur *Candida krusei*, *Candida glabrata*, et aux *Aspergillus sp.*. Il a une faible toxicité hépatique.

Le laboratoire Pfizer a réalisé une étude visant à analyser l'efficacité et la tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses disséminées et profondes en réanimation. De décembre 1992 à mai 1994, 39 patients âgés de 59 ± 18 ans, issus de services de réanimation et

atteints de candidémies, candidoses profondes ou candidoses disséminées, participent à cette étude. 38 patients ont reçu le fluconazole par voie intraveineuse à la posologie quotidienne de 400 mg le premier jour et de 200 à 400 mg les jours suivants. En fin de traitement, l'efficacité du principe actif était évaluée. Les résultats de cette étude montrent que le fluconazole a une bonne efficacité et une tolérance remarquable. [18] Une étude a comparé le fluconazole et l'amphotéricine B dans le traitement des candidoses profondes. Les résultats montrent que ces deux molécules sont aussi efficaces, mais ils soulignent que le fluconazole est mieux toléré que l'amphotéricine B. Ainsi, il représente une alternative thérapeutique à l'amphotéricine B qui est trop toxique. [19] Il trouve sa place soit en relais de l'amphotéricine B soit en première intention dans le traitement des candidémies à *Candida* sensibles au fluconazole. Si la sensibilité vient à diminuer, de fortes posologies peuvent être instaurées sans que la tolérance se dégrade. Chez l'immunodéprimé, on l'administrera à fortes doses dans le traitement d'entretien des cryptococcoses. [20] Le laboratoire Pfizer a également mené une étude sur l'efficacité et la tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses œsophagiennes ou urinaires basses. Les résultats ont porté essentiellement sur les patients atteints d'infections urinaires basses à *Candida* où le fluconazole a un taux d'éradication satisfaisant et une tolérance clinique et biologique excellente. [21]

L'itraconazole SPORANOX® possède l'avantage sur les autres azolés d'être actif sur *Aspergillus*. De plus, il est actif sur les levures incluant *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*, les Dématiés, les champignons dimorphiques agents de mycoses exotiques. Son absorption digestive est médiocre et variable, on l'utilise en deuxième intention dans le traitement des candidoses œsophagiennes de l'immunodéprimé ou dans l'entretien des histoplasmoses ou des pénicillioses. Cette molécule présente de nombreuses interactions médicamenteuses ; comme tous les dérivés azolés qui sont des inhibiteurs du cytochrome P450. [20]

Il existe d'autres triazolés que nous développerons dans une autre partie car ils représentent de nouveaux antifongiques.

3.2. Les azolés de 2^{ème} génération

On a pu constater le développement d'une seconde génération de dérivés azolés et triazolés. Ces nouveaux principes actifs possèdent un plus large spectre d'action que ceux de la première génération.

Il y a le voriconazole VFEND®, antifongique monotriazolé qui fut obtenu par modification de la structure du fluconazole. Généralement, ce nouveau composé est plus actif que le fluconazole, il a montré une efficacité sur des souches résistantes au fluconazole. Cependant, il y a présence de

résistance croisée. En effet, il est actif sur les *Aspergillus sp*, sur les champignons filamenteux et dimorphiques. Cet antifongique s'administre par voie orale ou par voie intraveineuse. Les effets secondaires remarqués à la suite de son administration sont des troubles visuels réversibles et transitoires, des hallucinations, des épisodes de confusion, des réactions cutanées et des variations des tests biologiques hépatiques. C'est un antifongique efficace et bien toléré pour le traitement des infections systémiques sévères. Ce médicament a une activité intéressante dans l'aspergillose invasive et les candidoses oropharyngées et œsophagiennes retrouvées chez le patient porteur du VIH.

Il diffuse dans le tissu cérébral, donc il représente une molécule de choix dans le traitement d'aspergilloses cérébrales. Ainsi, il sera administré lorsque les champignons seront résistants au fluconazole. Le voriconazole a un profil de tolérance acceptable, il est mieux toléré que l'amphotéricine B liposomale, il a fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive et a des interactions médicamenteuses maîtrisables. [23]

En effet, lors d'essai clinique, le voriconazole et l'amphotéricine B ont été comparés en traitement de première intention chez des patients âgés d'au moins 12 ans et atteints d'une aspergillose invasive définie ou probable. Les patients recevaient soit du voriconazole soit de l'amphotéricine B. Le succès thérapeutique représentait 52,8 % des patients sous voriconazole et 31,6 % sous amphotéricine B. Le taux de survie était de 70,8 % pour le voriconazole et 57,9 % pour l'amphotéricine B. Il y a également moins d'effets indésirables dans le groupe du voriconazole que celui de l'amphotéricine B. La néphrotoxicité et les effets indésirables liés à la perfusion ne s'observent pas lors d'administration de voriconazole alors qu'ils représentent deux complications majeures de la prise d'amphotéricine B. Par conséquent, le traitement de première intention par le voriconazole s'est avéré supérieur au traitement de première intention par l'amphotéricine B, en terme d'efficacité et de tolérance. Ainsi, les résultats de cette étude ne peuvent qu'inciter à envisager l'administration du voriconazole en première intention chez les patients immunodéprimés présentant une aspergillose invasive définie ou probable. [24] [25] Le voriconazole s'est vu attribuer par la Commission de transparence une Amélioration majeure du Service Médical Rendu (ASMR) de type I et il représente la référence dans le traitement de première intention des aspergilloses invasives. [16]

Le ravuconazole est également un triazolé, proche du fluconazole. Il possède un large spectre d'activité englobant les espèces de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole et à l'itraconazole. Il agit aussi sur *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* et quelques

champignons filamenteux. [26]

Le posaconazole, nouveau triazolé a un mode d'action comparable à celui des autres azolés. Il inhibe la synthèse de l'ergostérol, modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire et entraînant la mort de la cellule fongique. Dans le cas de *Candida albicans*, cette inhibition est similaire de celle de l'itraconazole, par contre elle est dix fois supérieure vis-à-vis de *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus*. Cependant, en ce qui concerne les levures, le posaconazole est moins puissant que le voriconazole. [27]

4. Les antifongiques agissant sur la paroi fongique : la caspofungine : CANCIDAS®

Précédemment, nous avons vu que les azolés et les polyènes avaient pour cible d'action la membrane plasmique de la cellule fongique, que la 5-fluorocytosine inhibait la synthèse de l'ADN et des protéines, alors qu'ici ces molécules vont agir sur la paroi du champignon. Ce mode d'action différent permet ainsi d'éviter les problèmes de résistance croisée. Ces composés sont à la fois fongicides et fongistatiques mais leur spectre d'activité est plus limité que les azolés. De nombreuses molécules sont en cours de recherche ou ont été abandonnées faute de toxicité. Nous n'en décrivons qu'une qui nous paraît être la plus utilisée de nos jours.

La caspofungine CANCIDAS® est une molécule obtenue à partir d'un produit de fermentation d'un champignon appelé *Glarea lozoyensis*. Elle appartient à la famille des échinocandines. Elle bloque la synthèse du β (1-3)-D-glucane de la paroi fongique par inhibition non compétitive de l'enzyme β (1-3)-D-glucane synthase. Ce β (1-3)-D-glucane confère la forme et la résistance mécanique à la paroi fongique. Cette inhibition entraîne alors l'effet fongistatique et fongicide de cette molécule. Par cette différence de cible d'action, la caspofungine peut agir sur les souches résistantes aux autres antifongiques. Cette molécule bénéficie d'un spectre d'action large. Elle a une activité fongicide sur *Candida sp.* et fongistatique sur *Aspergillus sp.* Cependant elle reste inactive sur les *Cryptococcus*. Ce médicament s'administre par voie intraveineuse et est réservé à l'usage hospitalier. Nous pouvons souligner que le β (1-3)-D-glucane est un composant spécifique des cellules fongiques, il n'existe pas chez les cellules de mammifères. Donc, cet antifongique est mieux toléré car il n'agit que sur les cellules fongiques et n'interfère point avec les cellules de l'hôte. Les effets secondaires rencontrés sont des nausées, vomissements, fièvre et complications veineuses au niveau de la perfusion. Sa tolérance est meilleure que celle de l'amphotéricine B et similaire à celle du fluconazole. La caspofungine a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou

intolérants à l'amphotéricine B, à sa nouvelle formulation lipidique et/ou à l'itraconazole. Elle est indiquée dans le traitement des candidoses invasives chez l'adulte et le traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes neutropéniques fébriles. [28] [16] [17]

Ainsi, la caspofungine est une alternative thérapeutique aux traitements antifongiques standards. Des études ont montré qu'elle était aussi efficace que l'amphotéricine B et les triazolés dans les candidoses oropharyngées, œsophagiennes et systémiques. Et elle obtient des résultats favorables chez environ 50 % des patients réfractaires ou intolérants aux traitements classiques et davantage si on l'associe avec ces derniers. Ainsi, les associations antifongiques conventionnels et caspofungine permettront d'améliorer le pronostic vital lors d'infections systémiques graves. [29] [30]

Ces nouvelles molécules permettent d'agir sur des cibles différentes de celles déjà utilisées et par conséquent de mieux lutter contre les phénomènes de résistance.

5. Divers

5.1. Les allylamines

Cette classe est essentiellement représentée par la terbinafine.

C'est un antifongique de synthèse utilisé par voie orale et par voie topique. Cette molécule est commercialisée sous les noms LAMISIL® et LAMISILDERMGEL®. Son mode d'action repose sur l'inhibition à une étape précoce de la biosynthèse de l'ergostérol, constituant essentiel de la membrane de la cellule fongique, par inhibition spécifique de la squalène-époxydase. Ainsi, la déficience en ergostérol et l'accumulation intercellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide. Son spectre d'action est large. Elle est active sur les levures comme *Candida* et *Pityrosporum*, sur certains champignons filamenteux et certains champignons dimorphiques.

La terbinafine est essentiellement utilisée dans le traitement des infections fongiques de la peau, des ongles et des cheveux. Il faut souligner que cette molécule après administration se concentre fortement dans le stratum corneum et le sébum. Ainsi, au niveau des ongles il y a une diffusion rapide à partir du lit sous-unguéal et une incorporation par l'ongle nouvellement formé, ce qui permet au produit de rester au niveau de l'ongle plusieurs mois après l'arrêt du traitement. De même dans les cheveux la concentration en principe actif est élevée et reste présente environ deux mois après l'arrêt du traitement.

Ainsi, ce traitement est indiqué dans le traitement des infections fongiques des ongles, des mycoses

de la peau (infections à *Candida*).

5.2. Les thiocarbamates

Cette classe est représentée par le tolnaftate SPORILINE®. C'est un antifongique de synthèse à spectre étroit. Il agit sur l'*Aspergillus niger*. Comme la terbinafine, il inhibe la squalène-époxydase. Par contre, il n'agit pas sur les levures. Cette molécule est commercialisée sous forme de lotion qui s'applique deux fois par jour localement. La guérison des lésions se fait en 7 à 21 jours avec un prurit qui disparaît dans les 24 à 72 heures. Il n'y a en général aucune réaction allergique ni toxique. [1] [17]

5.3. Les phénylalkylmorpholines

L'amorolfine LOCERYL® est un antimycosique topique, dérivé de la morpholine. Il se présente sous forme d'un vernis unguéal à appliquer une à deux fois par semaine. Son activité fongistatique et fongicide est basée sur l'altération de la membrane cellulaire fongique par inhibition de la synthèse des stérols. Cette inhibition s'exerce à deux niveaux : inhibition de la $\Delta 14$ réductase et inhibition de la $\Delta 8 \Delta 7$ isomérase. Ainsi, ce double impact entraîne une carence en ergostérol et une synthèse de stérols atypiques provoquant la mort de la cellule fongique. L'amorolfine possède un large spectre d'action. Elle est très efficace contre les agents habituels ou occasionnels d'onychomycoses tels que les levures comme *Candida albicans*. Par contre cet antimycosique est peu actif sur *Aspergillus*, *Fusarium* et *Mucorales*. Ce principe actif pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle, ainsi il permet l'éradication de champignons peu accessibles du lit unguéal. Cette solution filmogène doit être appliquée sans interruption jusqu'à régénération complète de l'ongle et guérison clinique et mycologique des surfaces atteintes. [1] [17]

III.2.2. Les associations d'antifongiques

Face à l'essor des infections fongiques, des associations de principes actifs sont apparues sur le marché.

Malgré l'amélioration liée à la précocité du diagnostic, la détection des antigènes, et les nouveaux antifongiques, la mortalité de la cryptococcose (13-25%), de la candidose (19-60%) et de l'aspergillose (40-90%) reste élevée.[70]

Les associations d'antifongiques se sont développées afin de permettre d'élargir le spectre antifongique chez le sujet à risque, d'obtenir une synergie, de prévenir ou de diminuer le risque de résistance, de prévenir ou de diminuer le risque de toxicité, et d'utiliser des molécules dont les propriétés pharmacologiques sont différentes. Toutefois des effets négatifs sont possibles tels que des interactions médicamenteuses, une majoration de la toxicité d'un des agents, et un antagonisme des agents administrés. De multiples associations ont été évaluées *in vitro* et dans les modèles expérimentaux mais les travaux en clinique restent encore peu nombreux. [89]

Ainsi, les associations de principes actifs permettent de réduire le problème de résistance, d'améliorer l'activité thérapeutique et parfois de diminuer la toxicité. Dans cette partie nous en citerons quelques unes parmi les plus utilisées.

L'amphotéricine B peut être associée à un azolé. De nombreuses études ont été réalisées sur cette association et les avis divergent. Une étude a montré que l'association de voriconazole et amphotéricine B induit une synergie d'action dans 50 % des cas de *Candida albicans*. Cependant, d'autres auteurs décrivent que les levures sensibles à l'amphotéricine B deviennent résistantes si elles sont pré-exposées aux azolés. Ils soulignent que les azolés en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol, diminuent sa présence au sein de la membrane de la cellule fongique et par conséquent réduisent les possibilités de fixation de la molécule d'amphotéricine B. De plus, Louie et coll. ont montré que chez les modèles murins atteints de candidoses disséminées, l'association de l'amphotéricine B et le fluconazole s'avère moins efficace que l'administration de fluconazole seul. Il parle d'un effet d'antagonisme entre les deux molécules. [40] Donc cette association n'est pas recommandée chez l'homme. Une autre étude révèle que lors d'une aspergillose probable ou prouvée, nous avons une meilleure réponse thérapeutique avec l'association de l'amphotéricine B et l'itraconazole que lors d'un traitement unique à l'amphotéricine B. [41]

L'amphotéricine B peut être administrée avec la caspofungine. Cette association met en évidence un phénomène de synergie. Les auteurs Arikan S, Lozano-Chiu M et Rex J-H ont montré lors d'études *in vitro* que cette association a une activité synergique sur *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* et *Aspergillus niger*. La caspofungine inhibe la synthèse du β -(1-3) D-glucane de la paroi fongique, ce qui permet de faciliter l'accès de l'amphotéricine B à la membrane plasmique afin d'agir plus efficacement. [42]

L'amphotéricine B peut être également associée à la 5-fluorocytosine. Cette association engendre une plus grande efficacité thérapeutique. Le mode d'action de ces deux antifongiques étant

combiné, nous obtenons ainsi une activité plus importante que lors de l'administration d'un seul composant.

La 5-fluorocytosine peut être associée à un dérivé azolé. Le professeur Abele-Horn M a mené une étude sur 72 patients non neutropéniques présentant une candidose disséminée. Il a évalué l'efficacité du traitement comprenant de la 5-fluorocytosine et de fluconazole. Il en a conclu que cette association était plus active que l'administration de fluconazole en monothérapie. Cependant, il a aussi souligné que cette bithérapie était plus toxique. [43] Une étude réalisée sur des lapins, compare l'effet du fluconazole associé à la 5-fluorocytosine, le fluconazole associé à l'amphotéricine B et l'administration de ces trois antifongiques en monothérapie dans le traitement d'endocardites et de pyélonéphrites. Les résultats de cette expérience soulignent que la bithérapie 5-fluorocytosine et fluconazole a une meilleure action dans le traitement de l'endocardite que l'administration de fluconazole seul. [40]

La terbinafine et les azolés ont des mécanismes d'action similaires, ils inhibent la synthèse de l'ergostérol mais agissent à des niveaux différents. Ainsi, lorsqu'ils sont administrés en association ces molécules ont une action synergique. La terbinafine associée au fluconazole, à l'itraconazole et au miconazole a un effet synergique sur les levures du genre *Cryptococcus* et avec le fluconazole et l'itraconazole sur *Aspergillus fumigatus*. Les triazolés sont fongistatiques mais non fongicides. L'association avec la terbinafine amènera une activité fongicide sur *Candida albicans*, qui permettra de mettre en place une meilleure stratégie. A côté des associations entre antifongiques, nous pouvons citer les associations d'antifongiques avec des molécules d'autres classes thérapeutiques comme la rifampicine et la ciprofloxacine associée à l'amphotéricine B ou à un dérivé azolé.

On peut souligner la diminution des résistances des antifongiques lorsqu'ils sont associés au ritonavir qui est un antirétroviral. En effet, une étude a mis en évidence le fait que les candidoses oropharyngées des personnes atteintes par le VIH, ont diminué lors de la mise en place des traitements antirétroviraux. Dans la deuxième partie de ce travail, il a été vu que l'immunodépression représentait un facteur de risque d'apparition d'infection fongique et que lorsque cette immunodépression était réduite, notamment dans le cas du SIDA par l'administration des antirétroviraux, le taux d'infections fongiques diminuait. Cependant, une étude a été réalisée sur des échantillons oraux, prélevés chez des patients infectés par le VIH porteurs d'une candidose oropharyngée. Ces échantillons ont été analysés afin de connaître les champignons pathogènes. Puis, il leur a été ajouté du ritonavir afin d'observer son action sur les microorganismes qui

paraissait inexistante. Certains échantillons contenant des *Candida* responsables des candidoses oropharyngées, montrent une résistance aux antifongiques qui leur sont ajoutés. En revanche, la résistance a été diminuée lorsque du ritonavir a été ajouté pour les échantillons contenant du kétoconazole et de l'itraconazole. Les résultats de cette étude soulignent qu'il semble y avoir un effet synergique entre ritonavir et les antifongiques oraux afin de lutter contre la résistance fongique. [44] En effet, le ritonavir inhibe le cytochrome P450 entraînant alors une augmentation sérique en antifongiques. On dit que le ritonavir a un effet « booster ».

Ainsi, ces associations entre antifongiques ou avec diverses molécules permettent de diminuer les phénomènes de résistance, d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en contrôlant les effets indésirables.

IV. EXEMPLES D'INFECTIONS FONGIQUES GRAVES CHEZ LES IMMUNODEPRIMES

IV.1. Les infections à *Candida*

IV.1.1. Candidoses systémiques en service de réanimation

Les candidoses systémiques sont de plus en plus fréquentes en réanimation en raison d'une augmentation de la population à risque et de l'allongement de la survie de cette population. Leur pronostic reste très mauvais, non seulement en raison de la gravité des affections sous-jacentes, mais surtout du fait de leur gravité propre. Bien que le diagnostic soit difficile, il est important de le faire le plus tôt possible, la précocité de la mise en route d'un traitement étant un élément capital dans l'évolution des candidoses systémiques. La connaissance des facteurs de risque et du profil des patients les plus fortement exposés au risque d'infection fongique systémique est l'un des moyens d'appréhender le diagnostic.

L'émergence des candidoses systémiques au cours de ses dernières années est en grande partie dû à d'importantes modifications des pratiques médicales : recours de plus en plus fréquent à des antibiotiques à spectre large, à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques de plus en plus invasives, à des chimiothérapies cytotoxiques, aux greffes d'organes, aux traitements immunosuppresseurs. Enfin, le développement de l'épidémie de SIDA a augmenté l'incidence des infections opportunistes prises en charge à l'hôpital.

D'après plusieurs études prospectives, les auteurs concluent, à l'encontre de la plupart des autres études, que les infections fongiques sont rares chez les patients non neutropéniques de réanimation chirurgicale, même après un séjour prolongé.

Depuis le début des années 1990, les données des études épidémiologiques montrent que *Candida sp.* se classe entre le 3^{ème} et le 5^{ème} rang des agents infectieux responsables d'infections nosocomiales. *Candida sp.* est retrouvé dans 7 à 8% de l'ensemble des bactériémies hospitalières.

D'une façon générale, *Candida albicans* est l'espèce isolée dans 60 à 80% des cas. Cependant il est apparu une émergence de souches de *Candida non albicans*. L'émergence des souches de *Candida non albicans* varie en fonction du type de population étudiée, mais également en fonction de facteurs géographiques. Il existe des variations interrégionales et inter-hospitalières très importantes. Il faut également noter l'existence d'une augmentation de l'incidence des candidoses

polymicrobiennes associant plusieurs types de *Candida*. Les souches émergentes de *Candida* non *albicans* sont *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* alors que *Candida krusei* reste stable.

La mortalité de ces infections n'a pas évolué de façon sensible au cours des années 1990, le pronostic des candidémies restant toujours sombre. C'est à dire que la recherche de moyens pour améliorer la prévention, affiner et améliorer la précocité du diagnostic et pour augmenter l'efficacité des traitements reste pleinement d'actualité. [46]

IV.1.2. Endocardites à *Candida*

L'incidence de l'endocardite en France est estimée à environ 1000 nouveaux cas par an. Les endocardites fongiques représentent 1,2 à 2,6% de l'ensemble des endocardites infectieuses. Les germes les plus fréquents étant représentés par le genre *Candida* et plus rarement par le genre *Aspergillus*. On peut donc estimer l'incidence annuelle des endocardites à *Candida sp.* entre 10 et 25 cas en France, ce qui en fait une maladie rare est peu connue. Chez les patients longuement hospitalisés en soins intensifs ou fortement immunodéprimés, l'endocardite à *Candida* survient le plus souvent après une intervention de remplacement valvulaire ou plus rarement sur des valves natives. Dans ce cas il s'agit d'endocardites nosocomiales.

Les antécédents généraux sont un élément qu'il est important de prendre en compte dans l'endocardite à *Candida*. Notamment une immunodépression par corticoïdes est un facteur prédisposant à l'endocardite à *Candida*, de précédentes publications ont montré qu'une corticothérapie réduisait la durée de survie de souris infectées par *Candida albicans* et augmentait la gravité de ces infections. En revanche, l'infection à VIH ne favorise pas les candidoses profondes puisque ce sont les polynucléaires neutrophiles qui contrôlent la dissémination hématogène et que la fonction phagocytaire est relativement préservée dans l'infection à VIH. Chez ces patients, le facteur prédisposant est la toxicomanie par voie intraveineuse.

La source de contamination a deux origines possibles. L'origine endogène semble la plus fréquente. En effet, *Candida sp.* sont des germes commensaux des flores digestive et cutanée. Sous l'influence de différents facteurs et notamment d'une antibiothérapie préalable, la flore digestive se trouve modifiée au profit des *Candida sp.* qui se multiplient et deviennent la flore majoritaire. Ils peuvent, par des phénomènes de translocation, franchir la barrière intestinale et rejoindre la circulation générale où ils sont responsables de candidémies.

L'origine de la contamination peut aussi être exogène. La contamination se fait de patient en patient

par manuportage par le personnel soignant.

Candida albicans est l'espèce majoritaire dans une proportion de 50 à 70% puis vient *Candida parapsilosis* plus fréquemment retrouvés chez des toxicomanes.

Les signes cliniques de l'endocardite à *Candida* ne diffèrent pas des endocardites bactériennes en dehors de la fréquence des embolies. La fièvre est quasi constante de même que le souffle cardiaque. Un purpura, des nodosités d'Osler, une splénomégalie sont retrouvées dans des proportions variables. Des signes d'insuffisance cardiaque sont rarement révélateurs de l'endocardite à *Candida* et leur présence est péjorative. Le pronostic reste sévère du fait des végétations volumineuses, friables et nécrotiques qui favorisent les migrations emboliques et qui sont difficilement accessibles aux antifongiques du fait de leur mauvaise pénétration.

La sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique.

Le diagnostic repose sur la positivité des hémocultures. L'échocardiographie s'avère également nécessaire.

Le traitement actuel de l'endocardite à *Candida* repose sur l'association d'un traitement médical et d'une chirurgie de remplacement valvulaire.

Le traitement médical initial repose principalement sur l'amphotéricine B qui doit être utilisée le plus précocement possible après le diagnostic de l'endocardite à *Candida*, à doses progressives sur deux jours, la dose actuelle étant de 0,7 à 1 mg/kg/j, et cela pour une dose totale devant être comprise entre 2 et 3g.

L'amphotéricine est souvent associée à la 5-fluorocytosine. Cependant si, l'association des deux produits est synergique *in vitro*, comme cela a été confirmé chez certains *Candida sp.* et *Cryptococcus neoformans*, aucune étude contrôlée n'a été réalisé chez l'animal ou chez l'homme. Il n'y a donc aucune preuve du bénéfice à associer ces molécules.

Lorsqu'elle est associée, la 5-fluorocytosine doit être utilisée à la dose de 100 à 200mg/kg/j avec une surveillance biologique régulière en raison de sa toxicité hépatique et hématologique potentialisée par la prise conjointe d'amphotéricine B. En aucun cas la 5-fluorocytosine ne doit être utilisée en monothérapie en raison de l'apparition rapide de résistances. En ce qui concerne les nouveaux azolés, leur efficacité n'est pas évaluée dans ce type de maladie chez l'homme. Des études ont été menées pour comparer le traitement avec l'amphotéricine B et le fluconazole. Elles ont montré une efficacité comparable des deux traitements avec une meilleure tolérance en faveur du fluconazole. Dans le cas particulier des endocardites à *Candida*, des observations sont rapportées

prouvant l'efficacité d'un traitement par fluconazole, seul ou en association avec la chirurgie.

Un traitement de prévention des rechutes est nécessaire en relais du traitement initial. Le fluconazole, bien toléré et de bonne absorption, est préconisé. La plupart du temps la dose recommandée est de 200 à 400 mg/j. La durée de cette prophylaxie est indéterminée, mais en raison des récurrences très tardives, une prophylaxie « à vie » doit être recommandée. Il faut insister sur l'importance du suivi des patients pendant de nombreuses années afin de pouvoir considérer le patient comme définitivement guéri de son endocardite à *Candida*. [75]

IV.1.3. Greffe rénale et artérite du greffon à *Candida albicans*

L'infection candidosique après greffe rénale est une complication rare, les localisations les plus habituelles étant le tractus urinaire, respiratoire et gastro-intestinal. La localisation de cette infection au niveau de l'artère du greffon est classique mais beaucoup plus exceptionnellement rapportée ; cette atteinte met en jeu le pronostic fonctionnel du greffon, voire la vie du receveur en raison du risque de rupture artérielle au niveau de l'anastomose.

La receveuse est âgée de 46 ans, insuffisante rénale. Elle subit une deuxième greffe de rein le 19 avril 2002. L'examen mycobactériologique du liquide de conservation du greffon révélait la présence de *Candida albicans*. Le 15 mai, la patiente se plaint d'une douleur violente du côté gauche. Il sera alors réalisé une transplantectomie. La patiente sera traitée par fluconazole pendant 3 mois.

L'artérite candidosique post-greffe est très rare mais très grave puisqu'elle aboutit dans 6 cas sur 8 à une transplantectomie. Le délai d'apparition de la mycose varie de 1 semaine à 11 ans. L'origine de la contamination n'est pas toujours établie. Elle peut se trouver chez le receveur. L'origine peut aussi provenir du donneur, et dans ce cas, habituellement les deux receveurs de reins sont atteints. Il peut s'agir enfin d'une contamination exogène du greffon au cours de son prélèvement ou de sa conservation ou de sa transplantation.

Les recommandations de l'Etablissement français des greffes sur les contrôles à effectuer chez les donneurs d'organes ne font pas mention des mycoses. L'analyse du liquide de conservation des greffons n'est pas obligatoire et, bien qu'effectuée dans de nombreux centres de transplantation, elle n'est pas toujours réalisée. Des recommandations visant à la rendre systématique pourraient être rédigées. Les mesures de sécurité sanitaire qui doivent être prises face à l'isolement d'un

champignon ou d'un germe pathogène lors du contrôle microbiologique du liquide de conservation des greffons sont à étudier. [74]

IV.1.4. Infection systémique à *Candida albicans* chez un prématuré

Les candidoses systémiques, d'incidence faible en périnéonatalogie, sont grevées d'une lourde morbidité.

Les infections néonatales disséminées à *Candida albicans* sont rares, et contrastent avec la fréquence des colonisations des voies génitales de la femme au cours de la grossesse. L'atteinte méningée est présente dans environ la moitié des candidoses systémiques du nouveau-né et est souvent d'apparition tardive. Les facteurs favorisants reconnus sont l'immunodépression (prématurité, corticothérapie), les facteurs mécaniques (corps étrangers intra-utérins, cathéters, ponction lombaire, matériel de dérivation du LCR), les modifications de la flore (séjour prolongé en réanimation, antibiothérapie à large spectre, ou les facteurs nutritionnels). Chez le nouveau-né, la mortalité en cas d'infection systémique sévère à *Candida* est de 55% et s'élève à 65% en cas d'atteinte méningée.

Le traitement optimal des formes sévères de méningites à *Candida albicans* est encore mal établi. L'amphotéricine B à doses élevées constitue le traitement de choix en cas d'infection systémique. L'association d'amphotéricine B et de 5-fluorocytosine a été essayée avec succès en cas de méningo-encéphalite. Ce traitement est justifié par une diffusion méningée supérieure de la 5-fluorocytosine. Enfin l'utilisation du fluconazole seul a également été rapporté dans la littérature avec une bonne efficacité. [78]

IV.2. Les infections à *Cryptococcus*

IV.2.1. Cryptococcose chez le patient atteint par le VIH

Les pneumonies opportunistes sont la cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients VIH+.

La pneumonie à *Cryptococcus* survient lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³.

La cryptococcose se traduit surtout sous forme de méningite avec méningo-encéphalite avec fièvre, fatigue, malaise, maux de tête. La pneumonie peut être associée à un méningite ou peut survenir seule. Les signes cliniques sont : fièvre, toux, dyspnée, douleurs dans la poitrine.

Chez ces patients, le traitement initial dure au moins 2 semaines avec l'association amphotéricine B

et 5-fluorocytosine. Les 6 semaines suivantes, le traitement se poursuit avec 400mg de fluconazole par jour puis 200mg/j jusqu'à ce que le taux de CD4 soit supérieur à 200/mm³.

Le fluconazole peut être prescrit en prévention mais il est peu utilisé car la maladie est peu fréquente, et le rapport bénéfice risque n'est pas satisfaisant. [45][76]

IV.2.2. Cryptococcoses cutanées primitives chez des patients transplantés

La majorité des cryptococcoses cutanées sont secondaires. Après une inoculation pulmonaire, la levure envahit le système nerveux central et d'autres organes comme la peau dans 5 à 15% des cas. Cette forme est surtout décrite chez les immunodéprimés. La cryptococcosse cutanée primitive (CCP) est une entité à part entière rare. Elle résulte d'une inoculation directe dans la peau de la levure sans dissémination systémique. Des cas ont été rapportés chez des sujets transplantés.

La rareté de la CCP est peut être expliquée par la méconnaissance du diagnostic et la présentation clinique aspécifique (ulcération, nodule, cellulite ou abcès), notamment chez les personnes exposées aux microtraumatismes répétés. Dans la forme cutanée primitive le type de transplantation et la nature du traitement immunosuppresseur n'interviennent pas contrairement aux formes invasives où le risque semble être plus important en cas de transplantation hépatique ou de prise de tacrolimus.

Le diagnostic de CCP est souvent fait par biopsie cutanée. La recherche d'antigène cryptococcique sérique et urinaire est un élément important dans le suivi de la maladie mais ne conditionne pas la durée de traitement. Dans tous les cas, des signes d'infection cryptococcique généralisée ainsi qu'une immunodépression sont à rechercher car cela conditionne le type de traitement antifongique et sa durée. Dans la CCP il n'existe pas de consensus de thérapeutique. Le traitement chirurgical n'est pas obligatoire. Les azolés, notamment le fluconazole, sont les antifongiques les plus utilisés. La durée du traitement varie d'un à trois mois avec une réponse thérapeutique rapide. Chez le transplanté, les azolés peuvent être utilisés mais nécessitent la baisse des immunosuppresseurs avec un monitoring des dosages sériques. [79]

IV.3. Les infections à *Aspergillus*

IV.3.1. Les aspergilloses cérébrales

Les aspergilloses cérébrales surviennent dans la grande majorité des cas au cours d'une

aspergillose invasive, avec dissémination hémotogène à partir de lésions pulmonaires. L'aspergillose cérébrale est associée à une aspergillose pulmonaire dans 90% des cas. La localisation cérébrale, non rare, est un des pires critères pronostiques au cours de l'aspergillose invasive.

Depuis la première description de l'aspergillose invasive en 1953, on note une augmentation constante de cette mycose sévère parallèlement au développement des traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des hémopathies malignes, des greffes d'organe, des cancers solides ou des maladies systémiques graves.

L'aspergillose cérébrale est une complication fréquente de l'aspergillose invasive : une série d'autopsies réalisée aux Etats-Unis, à partir de 71 patients décédés avec une aspergillose invasive, retrouvait des localisations cérébrales chez 42 d'entre eux, avec une augmentation de la prévalence de l'aspergillose cérébrale dans cette population. Le développement récent de nouveaux azolés ayant une activité anti-aspergillaire, une bonne pénétration de la barrière hémato-méningée et une biodisponibilité autorisant un relais précoce par voie orale va probablement apporter un net bénéfice au cours des pathologie sévères.

Selon le type d'immunodépression, le « risque aspergillaire », n'est pas le même à exposition égale.

Déficit immunitaire	Risque aspergillaire
Greffe de moelle	Majeur si donneur non apparenté (5 à 10 p. 100) Autres facteurs de risque (cofacteurs) : – réaction du greffon contre l'hôte – colonisation aspergillaire – rupture des précautions d'isolement
Neutropénie	– $\leq 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 2 semaines – ou $\leq 100/\text{mm}^3$ quelle que soit sa durée
Hémopathies malignes	Surtout leucémies aiguës (risque = 5 à 24 p. 100), notamment : – leucémies aiguës myéloblastiques – leucémies aiguës en rechute
Corticothérapie prolongée à fortes doses	– si durée ≥ 3 semaines – et dose quotidienne $\geq 1 \text{ mg/kg/jour}$ d'équivalent prednisone
SIDA	Phase terminale ($\text{CD4} \leq 50/\text{mm}^3$)
Greffes d'organes	– Variable selon l'organe transplanté : – risque = 19 à 26 p. 100 en cas de greffe pulmonaire – risque < 10 p. 100 pour les autres organes – En diminution avec les nouveaux protocoles d'immunosuppression (corticothérapie à doses plus faibles) – Risque majoré en cas de retransplantation ou de rejet – Risque essentiellement dans les 3 à 6 mois post-greffe
Aplasie médullaire	Globalement, 5 à 10 p. 100 d'aspergillose invasive
Granulomatose septique chronique	Risque de développer une aspergillose invasive au cours de la vie = 25 à 40 p. 100
Déficits immunitaires congénitaux combinés sévères	Risque de développer une aspergillose invasive au cours de la vie = 3,5 p. 100
Déficit en myéloperoxydase	

Tableau : Les aspergilloses invasives : pathologies prédisposantes [72]

Une particularité des aspergilloses cérébrales est l'atteinte fréquente des artères thalamo-perforantes et lenticulo-striées, avec des lésions au niveau du thalamus et des noyaux gris centraux qui doivent faire systématiquement évoquer le diagnostic d'aspergillose cérébrale en cas de facteur favorisant.

Les lésions progressent d'autant plus rapidement que le patient est immunodéprimé, avec un délai entre les premiers symptômes et de décès situé, en l'absence de traitement fongique, entre 7 et 14 jours après une greffe de moelle avec donneur non apparenté, mais pouvant atteindre 3 mois en cas d'immunodépression moins lourde. Le degré d'immunosuppression conditionne également l'histologie. On observe, en règle générale, de nombreux filaments aspergillaires avec une réaction inflammatoire mal délimitée, faite de quelques éléments mononucléés et de polynucléaires dans les cas d'immunodépression sévère (greffe de moelle, neutropénie profonde prolongée). A l'inverse, la réaction inflammatoire est nette, fréquemment granulomateuse, cerclant de très rares filaments d'interprétation difficile lorsque le déficit immunitaire est moindre.

En cas d'immunodépression sévère les premiers signes neurologiques sont souvent tardifs, essentiellement sous forme de troubles de la vigilance et de convulsions. Lorsque le déficit immunitaire est moindre, il existe plus fréquemment des signes neurologiques focaux, des céphalées, ce qui permet en règle générale un diagnostic plus précoce. L'hétérogénéité des séries d'aspergillose cérébrale ne permet pas de se faire une idée précise de la fréquence respective des signes cliniques.

La radiographie thoracique et le scanner X cérébral doivent être systématique en cas de suspicion d'aspergillose cérébrale.

Le diagnostic de certitude peut être obtenu par une ponction-aspiration ou ponction-biopsie d'un des abcès après repérage. Malheureusement ce geste n'est pas toujours réalisable.

On recherche *Aspergillus* dans les prélèvements respiratoires. L'antigénémie aspergillaire est un bon marqueur de l'invasivité d'une aspergillose ainsi que de son évolutivité.

Le test le plus utilisé actuellement est un test ELISA, avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 90% pour le diagnostic d'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques ou après greffe de moelle osseuse.

Le traitement de première intention d'une aspergillose invasive est le voriconazole. Le traitement initial par voie intraveineuse pendant la 1^{ère} semaine se fait à la dose de 6mg/kg toutes les 12 heures le 1^{er} jour puis 4mg/kg toutes les 12h jusqu'à J7 suivi d'un relais per os à la dose de 200

mg, 2 fois par jour pour une durée totale d'au moins 12 semaines.

En cas d'échec du voriconazole, la caspofungine est une alternative.

Parmi les autres mesures thérapeutiques, la diminution de l'immunodépression, lorsqu'elle est envisageable est un élément pronostique majeur. On procède à un allègement du traitement immunosuppresseur, ou on corrige l'immunosuppression grâce aux facteurs de croissance hématopoïétique pour accélérer la sortie d'aplasie après greffe de moelle.

Le traitement chirurgical des localisations cérébrales est rarement envisageable, compte tenu à la fois du terrain (immunodépression souvent majeure) et de la difficulté d'accès à ces lésions pour le neurochirurgien. De plus l'aspergillose cérébrale s'intègre le plus souvent dans une pathologie disséminée pour laquelle on ne peut espérer être curatif par un geste chirurgical. [72]

IV.4. Infections à *Pneumocystis*

IV.4.1. Pneumocystose chez les patients atteints d'une hémopathie

Malgré une meilleure connaissance des facteurs de risque de pneumocystose, la fréquence et la gravité de la pneumocystose, notamment chez les patients allogreffés de moelle, ne semblent pas diminuer bien que des prophylaxies efficaces soient disponibles.

L'immunodépression liée aux cancers, hémopathies ou transplantations d'organes a favorisé l'émergence d'infections à *Pneumocystis jirovecii*. Avant l'utilisation des prophylaxies chez ces patients à risque, la pneumocystose survenait généralement chez les malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ou de maladie de Hodgkin.

Dès 1977, la prophylaxie systématique a considérablement diminué l'incidence des pneumocystoses.

La corticothérapie à forte dose est le facteur de risque majeur de pneumocystose. Les traitements par les agents alkylants, des analogues des purines ou du méthotrexate sont aussi des facteurs de risque importants.

Sous prophylaxie systématique, on compte moins de 5% de pneumocystose en cas d'allogreffe de moelle. Une prophylaxie est systématiquement proposée dans la plupart des traitements pour hémopathie maligne. Dans les auto- ou allogreffes de moelle, la prophylaxie doit débuter dans les 15 jours précédant la greffe et être poursuivie au moins jusqu'à 6 mois. L'agent prophylactique de choix est le BACTRIM® ou, en alternative, la dapsonne, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone.

La durée optimale de la prophylaxie pourrait être déterminée par le taux de CD4.

La clinique et la biologie sont peu spécifiques. La radiologie montre une pneumopathie infiltrante diffuse bilatérale. Le scanner thoracique est très évocateur (images en verre dépoli et épaississement des septa interlobulaires). L'expectoration induite est plus sensible chez les patients infectés par le VIH dont les formes de pneumocystose sont plus riches en kystes mais elle est moins sensible en hématologie où le LBA reste nécessaire, plus particulièrement chez les patients allogreffés de moelle. La PCR devient de plus en plus sensible mais pose le problème de la distinction entre colonisation et infection.

L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est le traitement de choix, puis la pentamidine iséthionate. En cas d'intolérance grave ou de contre-indication au BACTRIM® ou au PENTACARINAT®, on utilise atovaquone, dapsone, clindamycine-primaquine.

L'association à une corticothérapie semble utile surtout en cas d'hypoxémie chez le sujet infecté par le VIH.

La mortalité serait plus élevée en onco-hématologie que chez les sujets infectés par le VIH.

Le pronostic est sombre chez les patients admis en réanimation.

Le recours à la ventilation mécanique est un facteur péjoratif. [77]

IV.5. Infections à *Histoplasma capsulatum var.capsulatum*

IV.5.1. Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* chez les personnes atteintes du SIDA

L'histoplasmose est une infection fongique granulomateuse, opportuniste, qui donne des formes disséminées et potentiellement létales. Elle est très rare en Europe où la majorité des cas rapportés sont des cas importés.

Chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux infectés par le VIH, l'histoplasmose apparaît sous forme grave disséminée, mettant en jeu le pronostic vital. Depuis 1985, selon le Center for Disease Control (Atlanta), une histoplasmose extrapulmonaire classe les malades séropositifs pour le VIH au stade SIDA. Peu de cas ont été rapportés jusqu'alors en France métropolitaine, et il s'agit toujours de cas importés, en particulier des départements de la région Antilles-Guyane.

Après une exposition en zone endémique, le délai d'apparition de l'histoplasmose varie de quelques semaines à une dizaine d'années, d'où l'importance de préciser à l'interrogatoire la notion de tout séjour, même ancien en zone d'endémie. [71]

Exemple : Histoplasme disséminée chez un immigré africain atteint du SIDA

Il a été rapporté le cas d'un patient ghanéen de 39 ans, n'ayant pas quitté la France depuis 18 ans, suivi pour un SIDA, avec une mauvaise observance des antirétroviraux. Aucun séjour dans un autre pays d'Afrique n'était noté. Il a été hospitalisé en 2004 pour un état cachectique, des diarrhées sanglantes et profuses et fébriles alors qu'il suivait un traitement d'entretien pour une probable colite à CMV. L'examen clinique notait des lésions cutanées papulonodulaires profuses du visage et des ulcérations buccales au niveau des gencives. Les examens biologiques montraient une pancytopenie, une élévation de la CRP, un syndrome d'activation macrophagique avec élévation des LDH. Il y associait une hépatite cholestatique et cytolytique, une pancréatite biologique, une insuffisance rénale. Il n'y avait pas de syndrome d'activation de la coagulation. Les examens immunovirologiques montraient des lymphocytes CD4 à $6/\text{mm}^3$ et une charge virale à 17700 copies/ml. La coproculture et l'examen parasitologique des selles, avec recherche de microsporidies, étaient négatifs. Les virémies à CMV, les sérologies de leishmaniose et d'histoplasme étaient négatives, de même que l'antigénémie cryptococcique. L'examen tomographique mettait en évidence au niveau thoracique un syndrome interstitiel pulmonaire, au niveau abdominal une hépatosplénomégalie : il n'y avait pas d'atteinte cérébrale. Le diagnostic d'histoplasme disséminée a été évoqué à l'examen direct du frottis sanguin.

L'histoplasme a été traité par AMBISOME® avec une dose adaptée à la clairance rénale pendant 14 jours puis par itraconazole à la dose de 600mg/j par voie orale.

La sévérité de la maladie dépend de l'intensité de l'exposition et de l'état immunitaire de l'hôte. Au cours du SIDA, l'infection est généralement disséminée. Les symptômes les plus constants sont les suivants: fièvre, amaigrissement, signes respiratoires avec insuffisance respiratoire aigüe et syndrome interstitiel bilatéral à l'examen radiologique, hépatosplénomégalie fréquente, parfois associée à des adénopathies superficielles. Bien que l'atteinte gastro-intestinale soit également fréquente, les manifestations digestives de l'histoplasme sont plus rares, survenant chez seulement 3-12% des patients. La présentation clinique habituelle (diarrhées, perte de poids, douleurs abdominales) est peu spécifique, oriente vers d'autres infections opportunistes et favorise le retard diagnostique comme dans cette observation. Les complications, telles que hémorragie digestive, sont plus exceptionnelles. Une atteinte du système nerveux central se présentant comme une méningite chronique ou une lésion focalisée du cerveau est observée dans 5-20% des cas. Les manifestations cutané-muqueuses sont rares et très polymorphes, souvent papuleuses comme chez

le patient présenté, parfois pustuleuses ou ressemblant à des molluscums contagiosum. Des ulcérations muqueuses ou cutanées ont plus rarement été décrites.

En conclusion, l'examen méticuleux du frottis sanguin après coloration est à préconiser chez tout patient atteint du SIDA, dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $50/\text{mm}^3$ surtout s'il s'agit d'un patient immigré originaire d'un pays endémique ou y ayant séjourné antérieurement (même lorsque l'exposition remonte à plusieurs années). [73]

CONCLUSION

Nous avons pu constater que de multiples infections fongiques existaient et que la plupart pouvaient contaminer l'Homme. Depuis une dizaine d'années nous observons une émergence de nouveaux champignons opportunistes et une augmentation des souches résistantes aux traitements antifongiques. Aujourd'hui, l'Homme a une durée de vie qui ne cesse d'augmenter grâce à de nouvelles techniques thérapeutiques mais leur système de défense immunitaire est parfois affaibli par divers facteurs. En effet, de multiples maladies comme le cancer ou l'infection par le VIH et de nombreux médicaments comme la corticothérapie ou les antibiotiques, viennent contrarier les défenses immunitaires de l'organisme et l'immunodépression, la sévérité des pathologies sous-jacentes, la durée d'exposition à des techniques invasives et la lourdeur des interventions chirurgicales sont la cause d'une incidence croissante des infections fongiques observée depuis une vingtaine d'années.

Comme nous l'avons vu dans ce travail, de multiples médicaments plus ou moins courants utilisés par de nombreux patients, représentent des facteurs favorisant l'apparition des mycoses. Donc, le pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments a un rôle de conseil important et indispensable, afin de prévenir le développement de ces infections fongiques.

Les mycoses systémiques rencontrées chez les patients immunodéprimés ou hospitalisés dans des unités de soins intensifs représentent une source importante de morbidité et mortalité. En conséquence, ces infections fongiques sont prises en charge de plus en plus tôt. La recherche a mis au point de nouvelles stratégies de traitement afin de palier aux échecs thérapeutiques dus à l'émergence de nombreux phénomènes de résistance et aux effets indésirables rencontrés lors de l'administration des antifongiques conventionnels. Ainsi, ces nouveaux choix thérapeutiques conduisent à revoir les modalités de prescription. De nombreuses études sont encore nécessaires pour que les nouveaux choix thérapeutiques soient discutés avec soin afin d'éclaircir la confusion des prescripteurs entre santé et économie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coudert P, Rubat C, Chopineau J, Dreyfuss G. Mycoses superficielles et antifongiques locaux. Actualités pharmaceutiques, N°394, 2001, p.29-41.
2. Midgley G, Hay J-R, Clayton M-Y. Atlas de poche de mycologie. Paris : Flammarion, 1998, 150p.
3. Bontemps F. Mycose génitale. Le conseil à l'officine dans la poche. 2005, 3ème édition, p.84-85.
4. Bafounta M-L. Dermatologie. Paris : Ed ESTEM, 2002-2003, 233p.
5. CEDEF. Dermatologie 2ème édition. Paris : Masson, 2003, 373p.
6. Dromer F, Lortholary O. Les mycoses / Annales de l'Institut Pasteur : Actualités, Paris : Elsevier, 2003, 236p.
7. Brüker G. Mycoses opportunistes nosocomiales : épidémiologie et prévention / IV Journées d'hygiène hospitalière de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, les 27 et 28 septembre 1990, [Paris]. Paris : Doin, 1992. p.23-29.
8. Rozenbaum W. L'infection par le VIH. Le quotidien du pharmacien. N°2357, Cahier 2, Lundi 28 novembre 2005, 15p.
9. Schaller M. *Candida albicans* – Interactions with the mucosa and the immune system. Journal der deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2006, 4, p.328.
10. Fidel PL Jr. *Candida*-host interactions in HIV disease : relationships in oropharyngeal candidiasis. Adv Dent Res.2006, 1, 19, 80-4.

11. Breton G. Dupont B., Syndromes de reconstitution immunologique au cours des mycoses systémiques chez les patients infectés par le VIH, *Journal de mycologie médicale*, vol.15, n°2, p.77-92, 2005.
12. Koenig H. *Guide de mycologie médicale*. Paris : Ellipses, 1995, 284p.
13. Brajtburg J, Bolard J. Carrier effects on biological activity of Amphotericin B. *Microb.Rev.*1996, 9, 521-31.
14. Coudert P, Rubat C, Chopineau J, Dreyfuss G. Mycoses superficielles et antifongiques locaux. *Actualités pharmaceutiques*, N°394, 2001, 29-41.
15. Antoniadou A, Dupont B. Formulations lipidiques d'amphotéricine B : où en sommes-nous aujourd'hui? *J.Mycol.Méd.*, 2005, 15, 230-238.
16. Richard D. Mycoses invasives plus diversifiées. *Le moniteur hospitalier*. Avril 2005, N°175, 10-25
17. VIDAL dictionnaire, édition 2010.
18. Bédos J-P. Efficacité et tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses disséminées et profondes en réanimation. *Réanimation Urgences*, 1996, 5, p 27.
19. Vartivarian SE. Etudes comparatives fluconazole versus amphotéricine B dans le traitement des candidoses profondes. *Réanimation Urgences*, 1996, 5, p 33.
20. Léautez S, Raffi F. Thérapeutique des mycoses profondes (à l'exception des aspergilloses et des fusarioses). *Revue française des Laboratoires*, 2001, 23-30.
21. Braud J-J. Etude multicentrique en réanimation : efficacité et tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses œsophagiennes ou urinaires basses. *Réanimation Urgences*, 1996, 5, p 19.
22. Faegermann J. Pharmacokinetics of Terbinafine. *REV. Contemp. Pharmacother.*, 1997, 8, 289-297

23. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Current Opinion in Microbiology*, 2006, Article in press.
24. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole-Better chances for patients with invasive mycoses. *European Journal of Medical Research*, 2002, 7, 242-56.
25. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy in invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 347, 408-15.
26. Hata K, Kimura J, Miki H et al. In vitro and in vivo antifungal activities of ER 30346, a novel oral triazole with broad antifungal spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, 40, 2237-2242.
27. Oekly KL, Moore CB, Denning DW. In vitro activities of SCH 56592 and comparison with activities of amphotericin B and itraconazole against *Aspergillus sp.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, 41, 1124-1126.
28. Datry A, Bart-Delabesse E. La caspofungine : du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. *La revue de Médecine interne*. 2006, 27, 32-39.
29. Dupont B. Aspergilloses invasives – Actualités thérapeutiques. *Réanimation*. 2003, 12, 221-226
30. Maertens J. Caspofungin : an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2006, 27, 457-467.
31. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br.J. Haematol.*, 1997, 98, 711-718.
32. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B : Recent progress and future directions. *Clin. Infect. Dis.* , 1996, 22, 133-144.
33. Viscoli C., Castagnola E. Emerging fungal pathogens, drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients : a review. *International Journal of Infectious Diseases*, 1999, 3, 109-118.

34. Chavanet P. Amphotericine B déoxycholate (FUNGIZONE®) : vieux médicament, nouvelles versions. *La revue de Médecine interne*. 1997, 18, 153-165.
35. Andrès E, Tiphine M, Letscher-bru V, Herbrecht R. Nouvelles formes lipidiques de l'amphotéricine B. *Revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne*, 2001, 22, 141-150.
36. Hossain MA, Maesaki S, Kakeya H : Efficacy of NS-718, a novel lipid nanosphere-encapsulated amphotericin B, against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, 42, 1722-1725.
37. Otsubo T, Maesaki S, Hossain MA In vitro and in vivo of NS-718, a new lipid nanosphere incorporating amphotericin B, against *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 471-475.
38. Loftsson T, Browster MR. Pharmaceutical applications of cyclodextrins, drug solubilization and stabilization. *Journal Pharm. Sci.*, 1996, 85, 1017-1025.
39. Zarif L .Drug delivery by lipid cochleates. *Methods Enzymol.*, 2005, 391, 314-29.
40. Louie A, Liu W, Miller DA et al. Efficacies of high-dose fluconazole plus 5-fluorocytosine versus amphotericin B, fluconazole, and 5-fluorocytosine monotherapies in treatment of experimental endocarditis, endophthamitis, and pyelonephritis due to *Candida albicans*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 2831-2840.
41. Popp AI, White MH, Quadri T, Walshe L, Armstrong D. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis : a three year retrospective study. *Int. J. Infect. Dis.*, 1999, 3, 157-160.
42. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium spp.* *Antimicrob. Agents Chemother*, 2002, 46, 245-7.

43. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg V et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-fluorocytosin for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infect.*, 1996, 24, 426-432.
44. Migliorati CA, Goldenberg E, Cury AE. Oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients under treatment with protease inhibitors. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004, 98, 301-310.
45. Huang L, Crothers K. HIV-associated opportunistic pneumonias. *Respirology* (2009), 474-485.
46. Gauzit R. Epidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001 ; 20 : 349-9.
47. Hofman P. Mycoses et immunodépression : le point en 2008. *Annales de pathologie* (2008) 28S, S118-S119.
48. Rives E. Les candidoses vaginales récidivantes à *Candida albicans*. Th. D : Pharmacie : Montpellier 1, 1998, 137p.
49. Spinillo A, Capuzzo E, Acciano S, De Santolo A, Zara F. Effect to antibiotic use on the prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.*, 1999, 180, 14-7.
50. MacDonald TM, Beardon PH, McGilchrist MM et al. The risks of symptomatic vaginal candidiasis after oral antibiotic therapy. *QJ Med*. 1993, 8, 419-24.
51. Glover DD, Kuhn DM. Voriconazole-Better chances for patients with invasive mycosis. *European Journal of Medical Research*, 002, 7, 242-56.
52. Roland NJ, Bhalla K, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids. *American College of Chest Physicians*, 2004, 126, 213-219.
53. Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 1997, 79, 333-8.

54. Fukushima C, Matsuse H, Saeki S et al. Salivary IgA oral candidiasis in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J.Asthma*. 2005, 42, 601-4.
55. Fukushima C, Matsuse H, Saeki S et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use : comparison of fluticasone and beclomethasone. *Ann Allergy Asthma Immunol.* , 2003, 90, 646-51 .
56. Kanda n, Yasuba H, Takahashi T et al. Prevalence of esophageal candidiasis among patients treated with inhaled fluticasone propionate. *Am J Gastroenterol.*, 2003, 98, 2146-8.
57. Arlet P. Pathologies iatrogènes. Paris : Masson, 1998, 122p.
58. Barrairon M. Immunodépression thérapeutique et mycoses opportunistes. Th. D : Pharmacie : Montpellier 1, 1988, 139p.
59. Delcroix M. Infections gynécologiques. Paris : Masson, 1994, 342p.
60. Fidel PL Jr, Cutright J, Steele C. Effects of reproductive hormones on experimental vaginal candidiasis. *Infect Immun.*2000, 68, 651-7
61. Hamad M, Abu-Elteen KH, Ghaleb L. Estrogen-dependent induction of persistent vaginal candidosis in naive mice. *Mycoses*, 2004, 47, p 304.
62. Tarry W, Fisher M, Shen S, Mawhinney M. *Candida albicans* : the estrogen target for vaginal colonization. *J Surg Res.*, 2005, 129, 278-82.
63. Brousse C, Somogyi A, Blétry I. Les immunosuppresseurs. Le concours formation thérapeutique pratique. 2001, 123-07, 451-454.
64. Szpirglas H, Lacouste JP. Soins de la bouche au malade cancéreux. *La lettre de l'infectiologue*, Tome XII, N°5, Mai 1997, 222-225.
65. Sobel JD, Chaim W, Leman D. Recurrent vulvovaginal candidiasis associated with long-term tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.*, 1996, 88, 704-6.

66. Fabry J. Conférence de consensus : prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés. 21 mars 2000, Institut Pasteur-Paris, p 27.
67. Kessler M, Singlas E. Greffes et dons d'organes. Fiche technique Cespharm. Juin 2006, 7p.
68. Muster D, Valfrey J, Kuntzmann H. Médicaments psychotropes en stomatologie et en odontologie. EMC – Stomatologie, 2005, 1, 175-192.
69. Herbrecht R, Chabasse D. Zygomycoses: généralités et mucormycoses. EM-Consult.
70. Dupont B, Nouvelles stratégies des thérapeutiques des infections fongiques graves : associations d'antifongiques? . Maladies infectieuses et tropicales – Hôpital Necker – 1999. 48p.
71. El Guedj M, Couppié P, Pradinaud R, Aznar C, Carme B, Clity E, Farge D. Histoplasmosse à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* et infection à VIH. Revue Méd Interne 2000; 21 : 408-15
72. Tattevin P, Jauréguiberry S, Gangneux J-P. Les aspergilloses cérébrales. Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : 5, 597-605.
73. Débat Zoguéréh D, Bigel M-L, Billy C, Perronne V, Richardin F, Granier F. Histoplasmosse disséminée révélée par un frottis sanguin chez un immigré africain atteint du SIDA. Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) 228-230.
74. Gari-Toussaint M, Huynh Ngoc L, Gigante M, Sendid B, Cassuto-Viguie E, Bertout S, Le Fichoux Y. Greffe rénale et artérite du greffon à *Candida albicans*. Presse Med 2004; 33 : 866-8.
75. Abgeuguen P, Gouello J-P, Pichard E, Chabasse D, Donal E, Alquier P. Endocardites à *Candida* : étude rétrospective de 12 patients. Rev Méd interne 2002; 23 : 30-40.
76. Palenzuela G, El-Fertit, Coubes P, Mallié M, Rigau V, Margueritte G. Cryptococcose neuroméningée pseudotumorale chez une enfant immunodéprimée traitée pour un gliome infiltrant du tronc cérébral. Neurochirurgie 55 (2009) 329-332.

77. De Castro N, Pavie J, Lagrange-Xélot M, Molina J-M. Pneumocystose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable? Rev Mal Respi 2007 ; 24 : 741-50.
78. Esposito P, Zerr N, Kehrli P, Pain L, Maitrot D. Complication neuroméningée d'une infection systémique à *Candida albicans* chez un prématuré. Rev Neurol (Paris) 2005 ; 161 : 8-9, 832-835
79. Droitcourt C, Adamski H, Arvieux C, Chevrier S, Le Gall F, Michelet C, Chevrant-Breton J. Cryptococcoses cutanées primitives chez des patients transplantés : à propos de deux observations. Lettres à la rédaction/La revue de médecine interne 26 (2005) 153-161.
80. Massou S, Azendour H, Nebhani T, Lmimouni B-E, Azendour B, Belkhi H, Haimeur C. Aspergillose invasive du cavum associée à une méningite à *Candida albicans*. Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 112-114
81. Meyers J-D, Atinson K. Infection in bone marrow transplantation. Clin Haematol 1983 ; 12 : 791-811
82. Hermant c, Luc J, Roques C et al. Activité fongicide in vitro de différents bains de bouche sur la flore fongique gingivale de patients infectés par le VIH. Médecine et Maladies infectieuses, 1997, 27, 68, 465-70.
83. Fukushima C, Shimoda T, Kawani T et al. Effects of amphotericin B gargle on oral colonization of *Candida albicans* in asthmatic patients on steroid inhalation therapy. Respiration, 2001, 68, 465-70.
84. Sihvo S, Ahonen R, Mikander H, Hemminki E. Self medication with vaginal antifungal drugs : physicians 'experiences and women's utilization patterns. Family practice, 2000, 17, 145-9.
85. Fallet C. L'hygiène intime. Impact pharmacien, N°84, 19 Juin 2002, p 42.
86. Gangneux JP, Poirot JL, Morin O, et al. Surveillance mycologique de l'environnement pour la prévention de l'aspergillose invasive. Proposition de standardisation des méthodologies et des modalités d'application. Presse Med.2002, 31, 841-8.

87.D. Chabasse, C.Guigen, N.Contet-Audonneau. Mycologie médicale. 1999. p.185

88. B.Weill, F. Batteux. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 2003. 312p.

Références Internet (consultées en février 2010)

89. http://www.sfar.org/sfar_actu/ca98/html/ca98_48/98_048.htm

90. <http://gastrolab.net/gqjan7.htm>

91. <http://www.dermnet.org.nz/fungal/img/candida-vulval/index.html>

92. <http://www.dermnet.org.nz/fungal/img/candida-intertrigo/index2.html>

93. <http://www.healthcentral.com/ency/408/imagepages/1877.html>

94. <http://www.internat.sanofi-aventis.com/var/internat/storage/modulo/images/oo-4607/v6/100000000000012C0000012C808D022B.gif>

95. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/thymus-4553.html>

96. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/sarcoidose-4139.html>

97. <http://perso.orange.fr/doigt.rose/doiscien/tt/immunosu.htm>

98. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.2.3.html>

99. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0i7/>

100. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/candidoses/site/html/1.html>

101. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0i9/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/cryptococcose>

102. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/cryptococcose/site/html/>

103. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0i6/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/aspergillose>

104. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/aspergillose/site/html/>

105. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/malassezia/site/html/>

106. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/171.htm>

107. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/trichosporonose/site/html/>

108. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/pneumocystose/site/html/>

109. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/histoplasmose/site/html/>

110. <http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/174.htm>

111. http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl

112. <http://www.doctorfungus.org/Thefungi/img/candida.jpg>

113. http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl
114. http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl
115. http://www.doctorfungus.org/imageban/index_enlarge.pl
116. <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%207/DANNOUI-antifongiques.pdf>
117. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/IMMUNO/PCEM2_MB7_Immuno_I10.pdf
118. http://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9ficit_immunitaire
119. <http://www.integrasol.fr>
120. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
121. <http://cgd.ujf-grenoble.fr/welcome.htm>
122. <http://nte-serveur.univ-lyon1.fr/immuno/LePoly/Chap.XII/texte12.html>
123. <http://www.vml-asso.org/les-maladies-lysosomales/toutes-les-maladies/syndrome-de-chediak-higashi.html>

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 septembre 2010

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Anne-Lorraine PIERQUIN

Sujet : Mycoses opportunistes et immunodépressionJury :Président : FINANCE Chantal, professeur
Directeur : BANAS Sandrine, maître de conférenceJuges : DE BOURGOGNE Anne, pharmacien
CONTET-AUDONNEAU Nelly, MCU-PH

Vu,

Nancy, le 22.07.2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse


Mme FINANCE
Mme BANAS

Vu et approuvé,

Nancy, le 06 SEP. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 10.09.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation.
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire.
Jean Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3398

N° d'identification :

TITRE

**MYCOSES OPPORTUNISTES ET
IMMUNODEPRESSION**

Thèse soutenue le 10 septembre 2010

Par Anne-Lorraine PIERQUIN

RESUME :

Depuis quelques années, les mycoses sont des affections fréquemment rencontrées chez l'homme.

L'augmentation des patients immunodéprimés (VIH, cancer), l'apparition de multiples souches résistantes aux antifongiques et le développement d'un meilleur diagnostic en sont les principales causes.

Cependant, ces mycoses peuvent être aussi la conséquence de l'administration de médicaments les favorisant. Plusieurs classes de médicaments ont pour effet secondaire l'apparition d'affections fongiques.

L'incidence des mycoses opportunistes s'est également modifiée. L'introduction des nouvelles thérapies antirétrovirales a fait diminuer considérablement certaines de ces infections. A l'inverse, le développement des thérapies immunosuppressives, et l'augmentation des transplantations d'organe et de moelle osseuse font que, le nombre de mycoses invasives est en augmentation constante.

Malgré les nombreuses nouveautés mises en place dans la classe thérapeutique des antifongiques, il est nécessaire de lutter contre l'émergence des souches résistantes et d'améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements.

Les infections mycosiques survenant chez ces patients immunodéprimés sont graves et souvent fatales.

MOTS CLES : Mycose, champignons, candidose, cryptococcose, aspergillose, immunodépression, médicaments, prévention, résistances

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Sandrine BANAS	Parasitologie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> ____

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle

