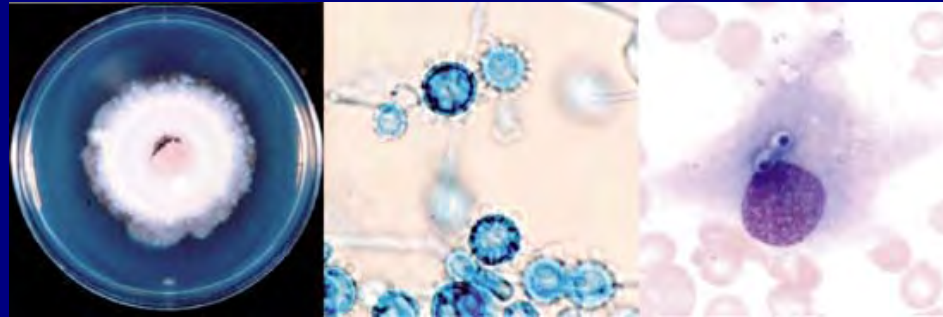


HISTOPLASMOSES



Olivier Lortholary

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Necker, Université Paris V**

**Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques,
CNRS FRE2849, Institut Pasteur, Paris.**

Epidémiologie de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

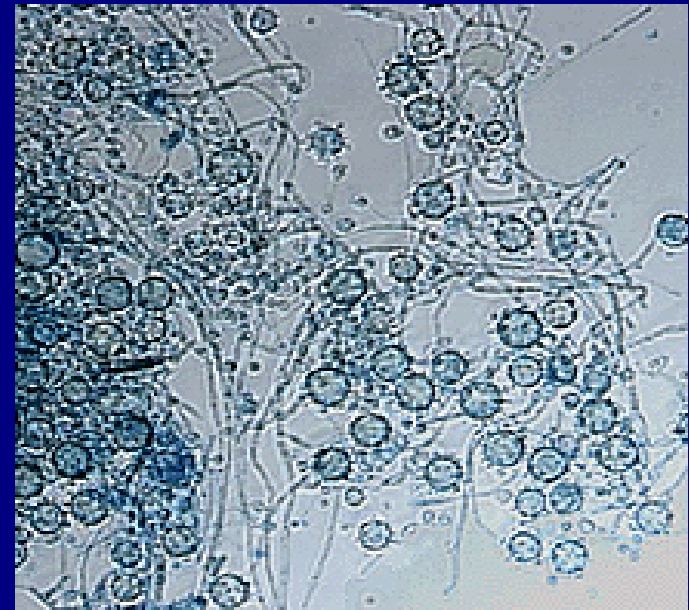
Rapportée dans de nombreuses régions du monde sauf Antartique (45° latitude nord et 30° latitude sud)

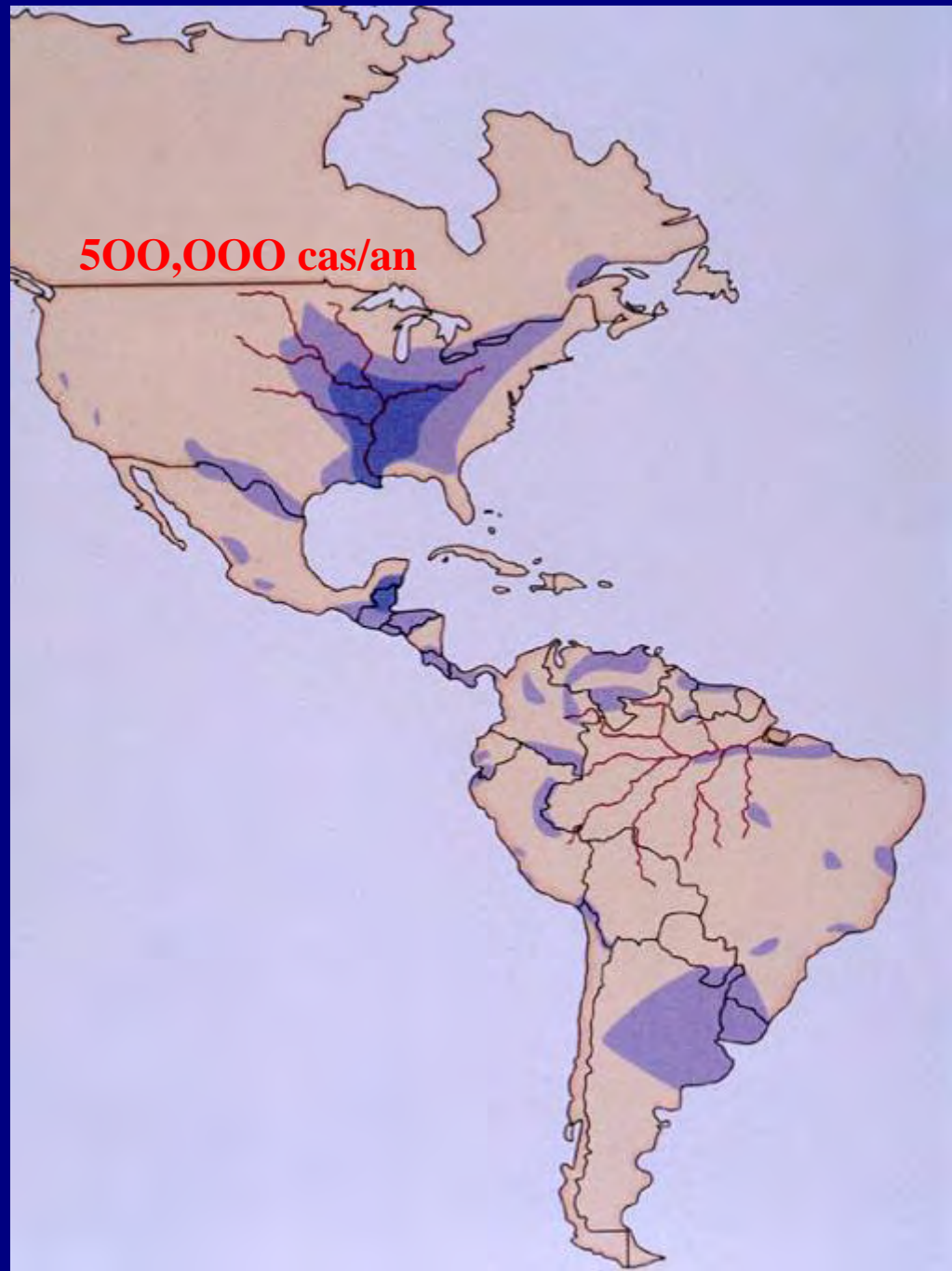
Endémique :

- Continent américain (vallée de l'Ohio et du Mississipi aux Etats-Unis)
: 80% sujets ont rencontré *H. capsulatum*; âge moyen 10-15 ans
 - Amérique Latine
 - Haïti, Porto Rico, Trinité, Cuba
 - Antilles
 - Guyane

Également

- Afrique équatoriale/Afrique du Sud
- Asie du sud-est (VIH+!)
- Italie du Nord





Physiopathologie de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Porte d'entrée de l'infection : **respiratoire** = inhalation de spores jusqu'aux alvéoles pulmonaires; rarement cutanée ou digestive

Travaux d'excavation ou de construction ; tremblement de terre ;
spéléologues, visites de grotte, agriculteurs = facteurs de risque

Pas de transmission inter-humaine (sauf greffes rénale et hépatique)

Pas anthroponose

Prédominance (4/1) des hommes ; pas de prédominance ethnique

Physiopathologie de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Macrophages :

Principales cellules effectrices : résistance de l'hôte à la levure ;

Migration de forme levure dans ganglions de drainage + foie + rate ;
activation de l'immunité cellulaire nécessite 15 jours au stade de primo-infection

Plupart des levures localisées dans phagolysosomes des macrophages murins ; capacité de survie par alcalinisation du phagolysosome (> 6)

NO : produit par macrophages murins => chélate fer = fongicide

Différences entre macrophages murins et humains (opsonisation vs. pas)

Physiopathologie de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

VIH :

Patients VIH⁺ : déficit qualitatif des macrophages (fixation des levures)
corrélé au déficit quantitatif lymphocytaire T CD4⁺ ;

Croissance plus rapide des levures dans macrophages de sujets infectés par le VIH ou infectés in vitro ; gp 120 = inhibition de fixation des levures aux macrophages

Patients atteints du SIDA => susceptibles à histoplasmose (var *capsulatum*)

Antirétroviraux hautement actifs: facteur protecteur indépendant (Hajjeh, CID 2001)

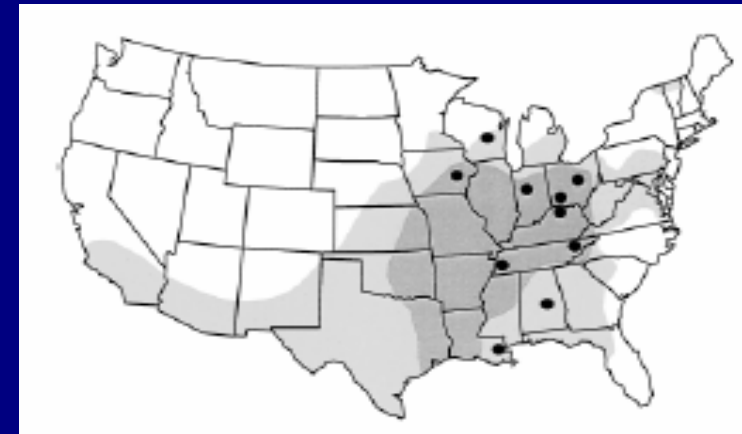
Physiopathologie de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Lymphocytes T :

- Importance des **CD4** (mort des souris si déficientes) ; transfert de CD4 de souris immunisées par levures : diminution de la charge fongique
- Libération de cytokines stimulant macrophages murins (++) IFN- γ , IL-12, TNF- α)
- Souris déficientes en IFN- γ ou blocage de l'une des 3 cytokines => plus grande sensibilité à l'infection
- IL-12 importante pour primo-infection ; IFN- γ et TNF- α pour primo-infections et secondaire
- Stimulation des macrophages humains par M-CSF, GM-CSF et IL-3
- Importance moindre des CD8

Histoplasmose à *H. capsulatum* et antagonistes du TNF- α

10 cas; 9 infliximab
1 sem-6 mois après début
9 en réanimation, 1 décès
Lee, Arthritis Rheum 2002



Cytokine Production (pg/ml)	Mo L	Mo L + HC	Mo* L + HC Infix
IFN- γ	0 \pm 0	7,718 \pm 5420	4,345 \pm 3041
TNF- α	0.19 \pm 7	743 \pm 119	268 \pm 158
IL-10	7 \pm 2.7	14 \pm 5	11 \pm 4.4
IL-4	0.41 \pm 0.16	1.1 \pm 0.42	0.71 \pm 0.11

Wood, Am J Respir Crit Care Med 2003

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Symptomatologie proche de la tuberculose

- Primo-infection pulmonaire** : incubation = 7 à 21 jours (méd 14 j)
- **asymptomatique $\geq 90\%$ des cas**
 - pouvant se manifester par pneumopathie aiguë d'allure virale + douleurs thoraciques ; résolution < 10 j.
 - parfois arthralgies \pm érythème noueux \pm érythème polymorphe \pm péricardite
 - pauvreté de l'examen clinique + biologie de routine (foie)
 - radio : pneumopathie virale + ganglions \pm péricardite
 - adénopathies peuvent évoluer pour leur propre compte
 - chez immunodéprimé, âges extrêmes ou inoculation massive :
 - forme fulminante avec miliaire
 - insuffisance respiratoire aiguë

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Histoplasmose pulmonaire cavitaire (chronique) : < 10%

plus souvent hommes, > 50 ans

atteinte préexistante du tractus respiratoire (emphysème)

aggravation de dyspnée + fièvre + toux + perte de poids ± hémoptysies,
sueurs, douleurs thoraciques

infiltrats pulmonaires bilatéraux apicaux évoluant vers cavitation sans gg
résolution spontanée dans 10 à 60% des cas; rechutes importantes

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Granulome médiastinal et médiastinite fibrosante

rétraction des voies respiratoires lors de la fibrose ganglionnaire

dilatation des bronches, compression de l'œsophage et de la VCS, ± fistules

réaction aux antigènes d'*H. capsulatum*, facteurs d'hôtes ?

réalisation au maximum d'une médiastinite fibrosante

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Histoplasmose disséminée :

réinfection ou réactivation ?

forme aiguë rare chez l'immunocompétent,

principalement chez sujets âgés > 54 ans et enfants < 1 an

immunodéprimés

notamment ceux infectés par le VIH (incidence = 25% en zones endémiques avant 1996)

transplantés rénaux (2,1% à Indianapolis)

hémopathies malignes lymphoïdes

mortalité spontanée proche de 100%

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Histoplasmose disséminée :

symptomatologie de la forme aiguë (de l'immunodéprimé) :

fièvre, AEG

pneumopathie interstitielle diffuse

ulcérations de muqueuse oropharyngée

lésions cutanées

hépato-splénomégalie ± cholestase

polyadénopathie cervicale, insuffisance surrénalienne

pancytopénie $\geq 80\%$

méningo-encéphalite (5-20%)

parfois tableau de choc avec CIVD, SDRA, MOF, SAM

Facteurs mauvais pronostic:

Albuminémie < 35 g/l

Elévation créatinine

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Histoplasmose disséminée :

principales données de l'étude française chez VIH⁺ (1984-1994) :

56 pts (44 hommes = 78,6%) ; 37 ± 7 ans, médiane CD4 = 20/mm³

durée médiane en zone d'endémie = 17,5 ans (< 1 mois - 52 ans)

délai médian après retour = 5 ans (< 1 mois - 27 ans)

51/56 = formes disséminées :

fièvre = 93%

symptômes respiratoires = 59%

peau = 48,2%

atteinte digestive = 21,4%

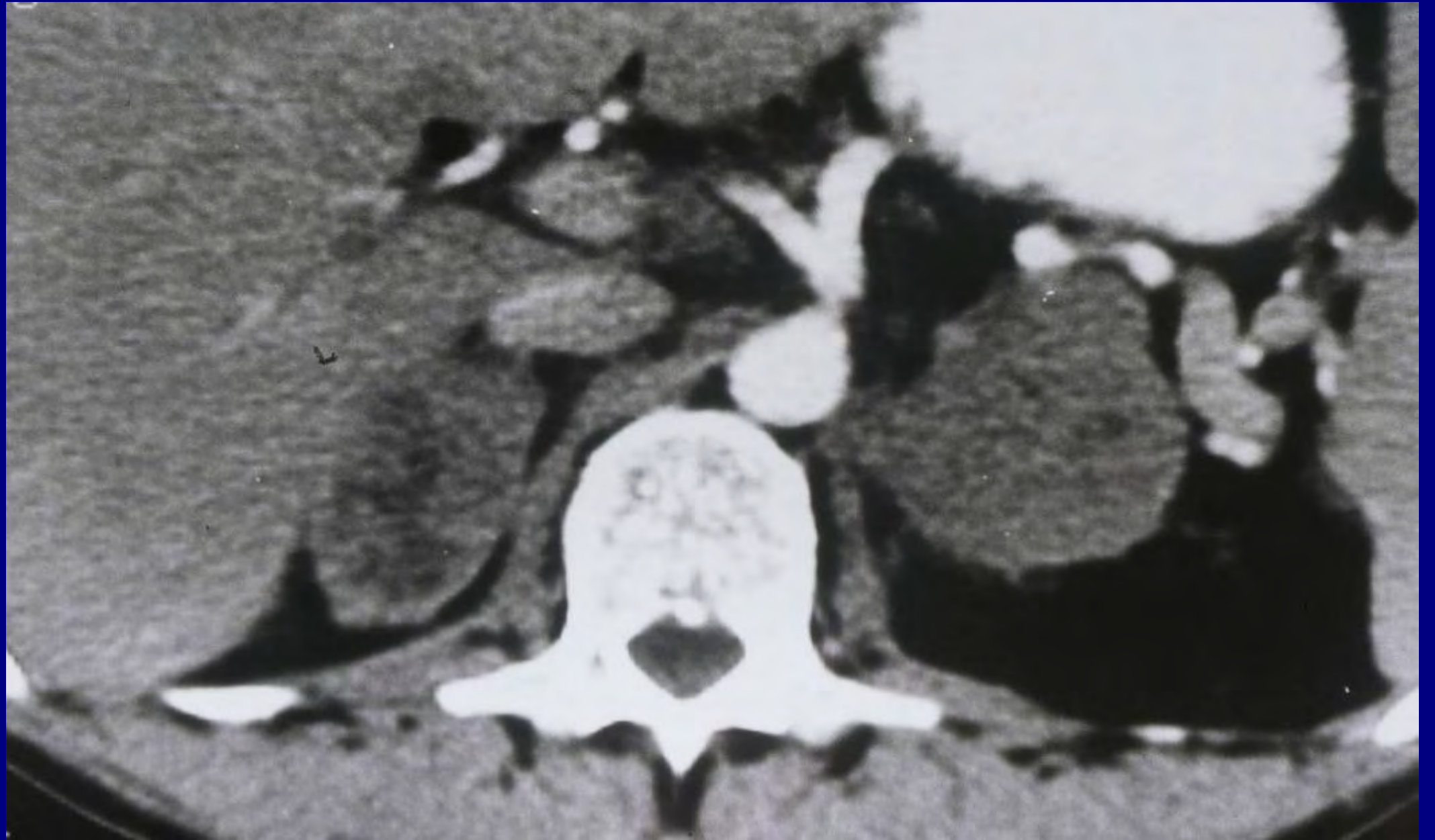
atteinte SNC = 14,3%

sepsis sévère = 14,3%







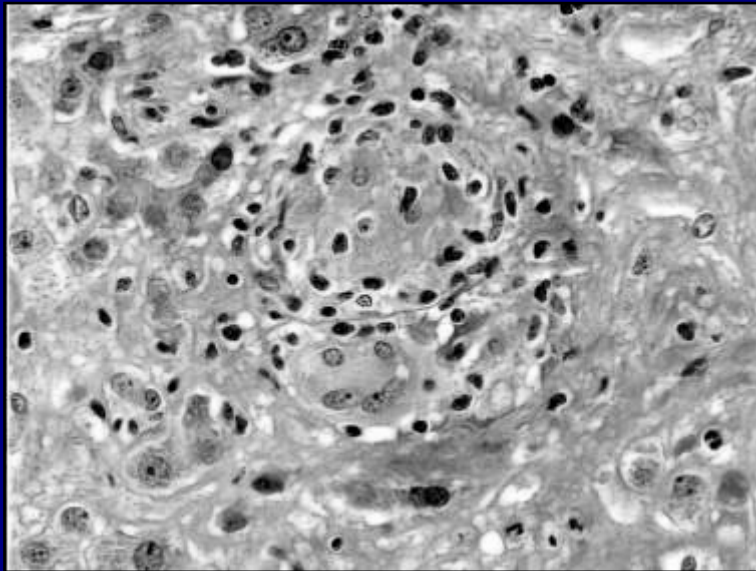


Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) au cours de l'histoplasmose

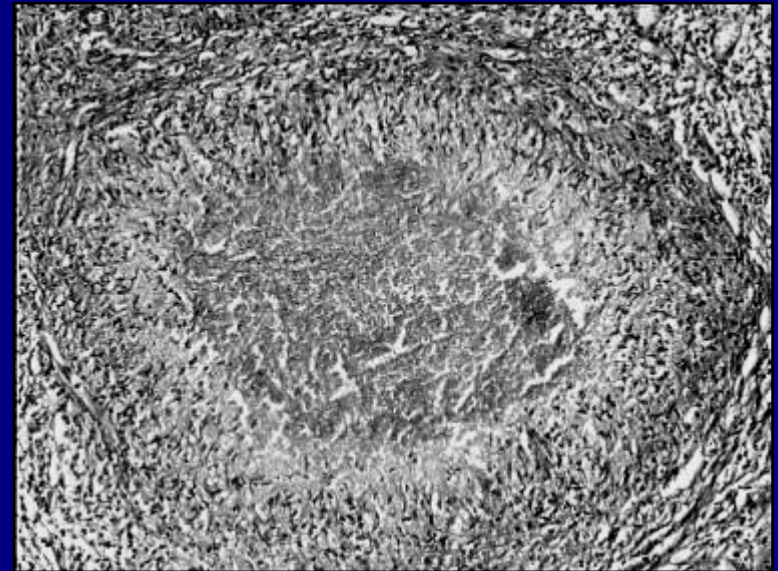
Étude française (princeps) [Breton et al.; AIDS 2006]

- ✓ 5 épisodes chez 4 patients infectés par le VIH
- ✓ Histoplasmoses disséminées [*var capsulatum, duboisii*]
- ✓ Début précoce du traitement antirétroviral
- ✓ Manifestations paradoxales après phase d'amélioration
- ✓ Le plus souvent contrôle microbiologique
- ✓ Restauration d'une réponse granulomateuse
- ✓ Contrôle viro-immunologique

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) au cours de l'histoplasmose



**Liver “abscess” during histoplasmosis
associated IRIS : well formed
granuloma consisting in epithelioid
and giant cells**



**Mesenteric lesion during histoplasmosis
associated IRIS: well formed granuloma
(epithelioid + giant cells) with yeast cells
inside histiocytes and necrosis**

Clinique de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Histoplasmose disséminée :

symptomatologie de la forme subaiguë :

Hépatosplénomégalie et ulcères pharyngés

Atteintes focales : tube digestif, SNC, endocardie, surrénales

symptomatologie de la forme chronique :

_____ Ulcère oro-pharyngé dans 50% des cas (cancer ORL ?)

Fièvre < 30%

Pas d'atteinte d'organe

histoplasmose oculaire :

Uvéite satellite d'histoplasmose évolutive

Syndrome d'histoplasmose oculaire présumée ?

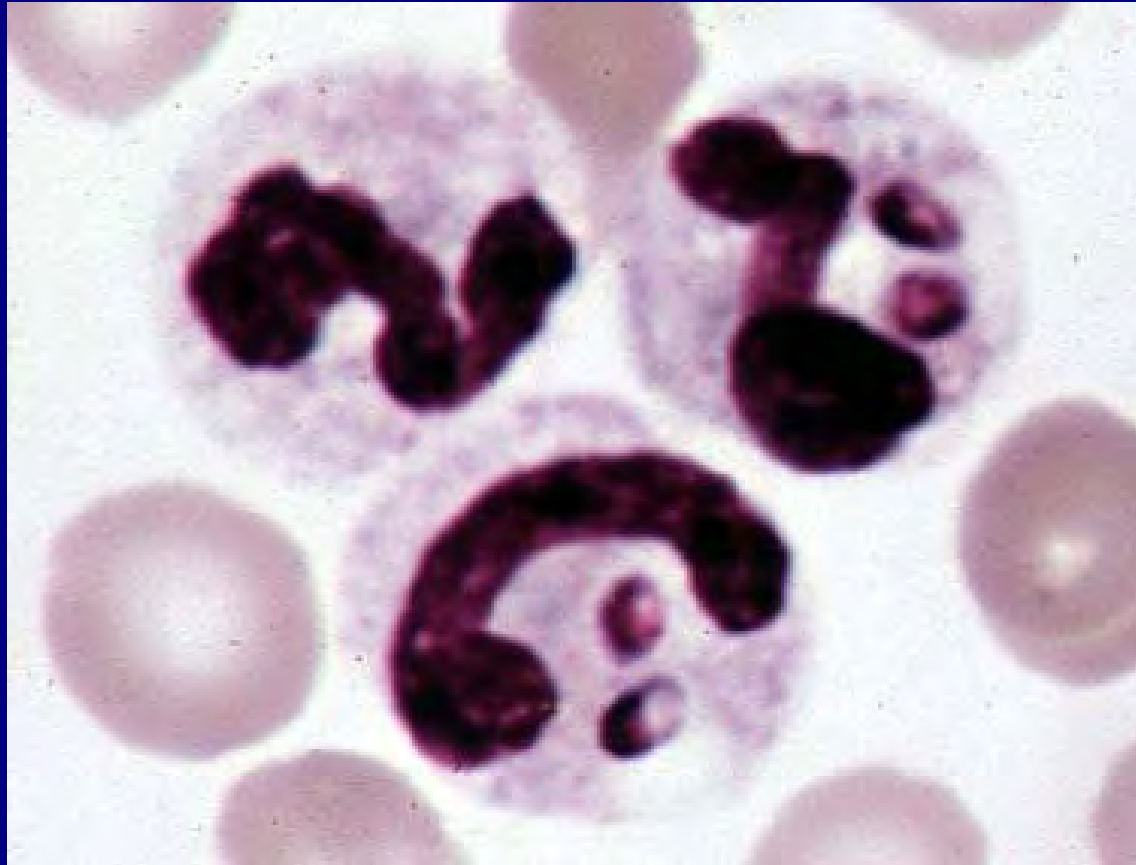
Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

- Agent pathogène : champignon dimorphique
 - phase mycélienne dans l'environnement
 - phase levure à température de 37°C ou plus

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

- Prélèvements :

- d'origine pulmonaire : lavage broncho alvéolaire > aspiration bronchique > expectoration.
- superficiels = présence de champignons saprophytes des muqueuses => peut gêner recherche des levures.
- sang
 - frottis sanguin (exceptionnel)
 - couche leucocytaire par leucocytoconcentration (55-90% au cours du SIDA)

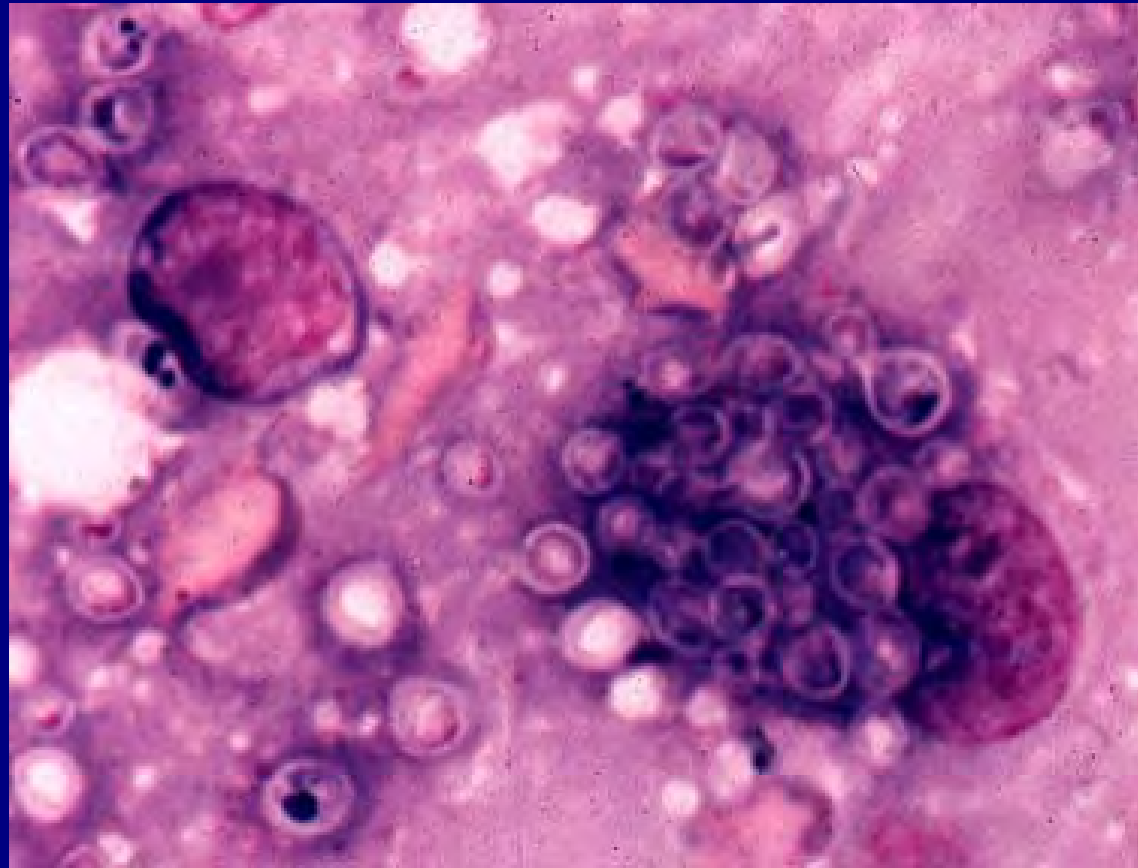


Histoplasma capsulatum dans neutrophiles au cours de l'infection par le VIH

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

- Prélèvements :

- moëlle par ponction sternale ou biopsie (70-75%)
- frottis ou biopsies de lésions de muqueuse pharyngée ou laryngée
- biopsies diverses : ganglionnaire, hépatique, splénique, intestinale, surrénalienne...
- fluides divers : LCR, liquide gastrique, urine...



Histoplasma capsulatum

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Colorations :

- frottis + lames de cytocentrifugation colorées au MGG
- coupes colorées :
 - hémalun- éosine-safran (HES),
 - acide périodique-Schiff (PAS)
 - imprégnation argentique type Gomori Grocott.

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Anomalies biologiques fréquentes

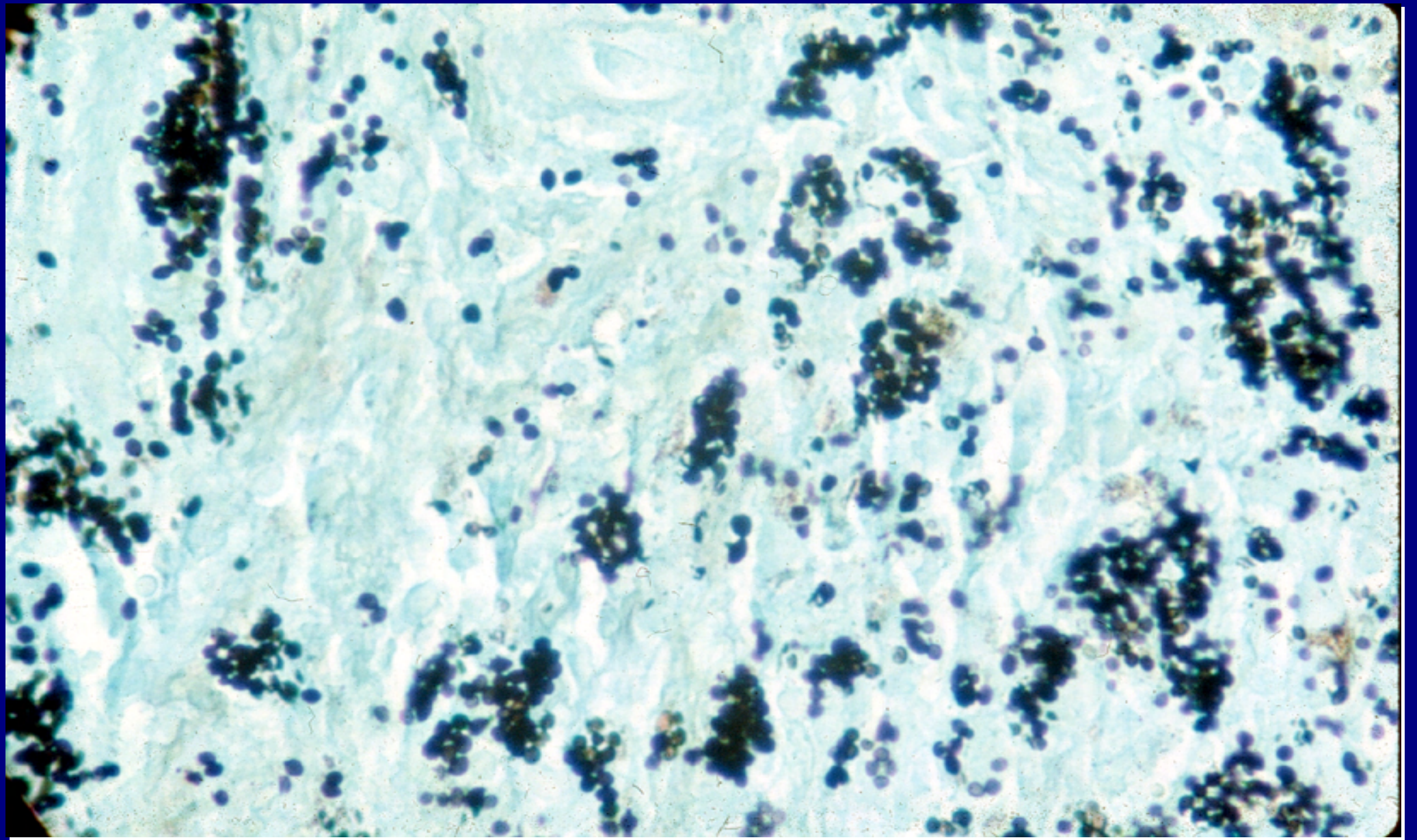
Pancytopénie dans 55% des cas

Hépatique : augmentation phosphatases alcalines + transaminases

Syndrome activation macrophagique : augm LDH + ferritine + TG

Examen direct :

- Mise en évidence des formes levures ± facile ; fonction de :
 - densité du parasitisme
 - état immunitaire (réponse cellulaire)
 - du produit pathologique étudié.



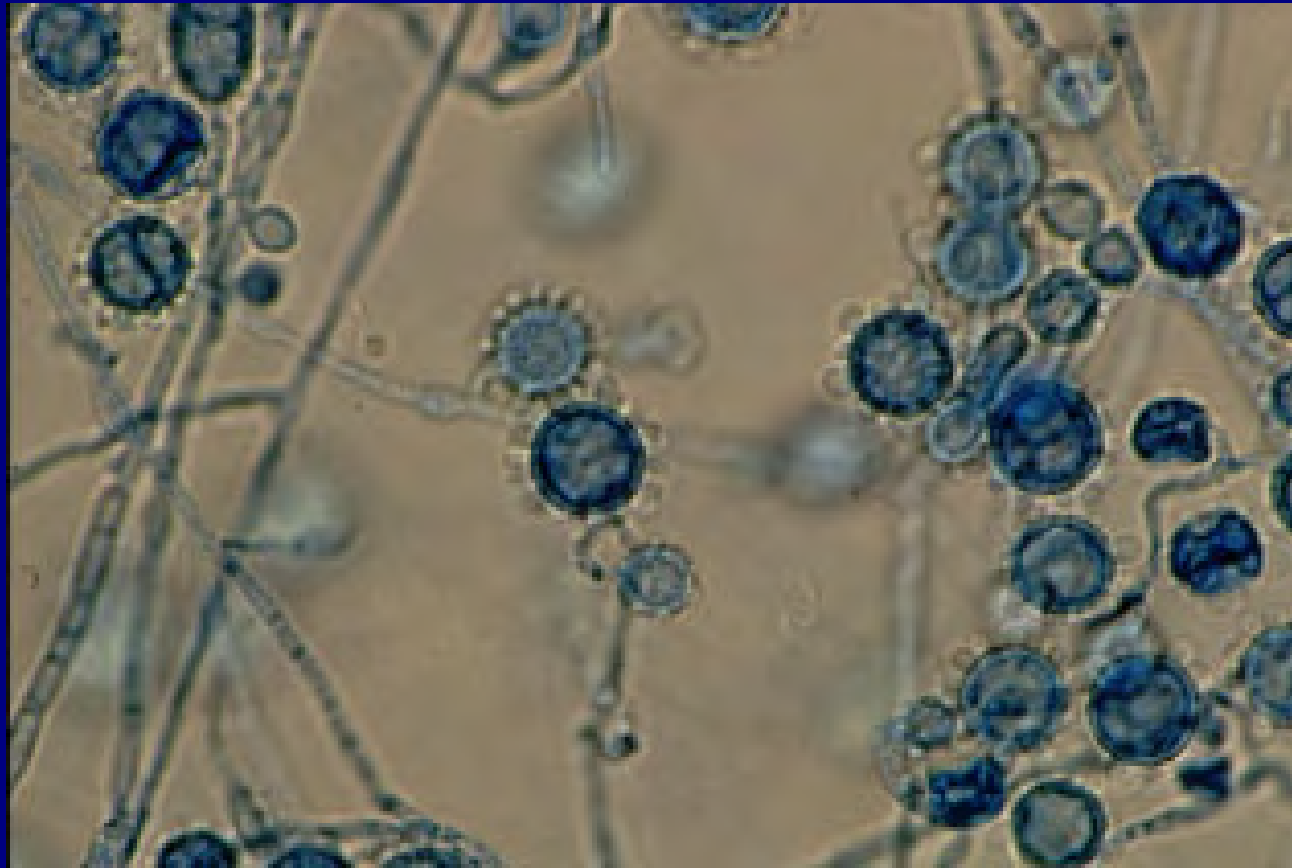
Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Mise en culture des produits pathologiques

- forme mycélienne d'*H. capsulatum* obtenue par culture à température du laboratoire ou 30°C
- meilleure technique d'hémoculture = lyse-centrifugation (Isolator[®])
- manipulation des souches
 - danger potentiel d'infestation par inhalation des spores (nombreux cas) = hotte à flux laminaire,
 - cultures en tubes

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*





Histoplasma sp. : forme filamenteuse

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Détection des anticorps

Spécificité proche de 95 % ; pas dépistage des rechutes

Sensibilité = 80% chez immunocompétents; 50% chez immunodéprimés;
« fenêtre sérologique » (6 semaines)

- Réaction de fixation du complément avec l'antigène levure, significative = taux $> 1/32$, sensibilité identique (80% à 50%), et spécificité moindre.
- Réactions sérologiques classiques croisées avec autres champignons dimorphiques :
 - *H. duboisii*, qui ayant la même forme mycélienne a même sérologie que *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *P. brasiliensis*, *C. immitis*.

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

Détection des antigènes circulants :

- Positive même chez les sujets immuno-déprimés et réalisable à partir de tous les liquides biologiques; intérêt pour suivi
- Deux tests dans laboratoires de référence aux Etats-Unis :
 - détection d'un antigène polysaccharidique par technique radio-immunologique => sensibilité : urines > serum, (> 90%) dans histoplasmose disséminée, moyenne si d'histoplasmose chronique ou limitée (40%); croisement avec autres mycoses endémiques
 - détection de fraction antigénique plus spécifique (70 Kda) par ELISA et Western Blot. Spécificité meilleure, sensibilité = ;
serum > urines

Diagnostic de l'histoplasmose à *H. capsulatum*

	Pulm aiguë	Pulm chronique	Disséminée
Examen direct	±	±	+
Culture	±	+	++
Hémoc/ leucoconc	-	-	++
Anapath	/	-	++
Sérologie	+	++	+
Ag	±	-	++

Traitement : *H.capsulatum* de l'immunocompétent

Primo-infection: habituellement pas de traitement

Si pas d'amélioration à 1 mois; itraconazole 6-12 sem (200 mg/j)

Dans formes sévères, discuter amphotéricine B

Indications du traitement:

- formes pulmonaires chroniques
- formes disséminées ou endovasculaires
- formes neurologiques

Traitement : *H.capsulatum* chez VIH⁺

- Le traitement comporte une phase d'attaque et une prophylaxie secondaire
- L'amphotéricine B reste le traitement de référence des formes sévères (hypotension, hypoxie, troubles neuro-psychiatriques, myosite, CIVD).
- L'itraconazole est le traitement de choix pour les formes non menaçantes et la prophylaxie secondaire

Traitement d'attaque : *H.capsulatum* chez VIH⁺

Amphotéricine B:

- 80% de rémissions obtenues rapidement (Wheat, 1990)
- Posologie: 1 mg/kg/j pendant 14 jours, puis relais éventuel par l' itraconazole

Amphotéricine B liposomiale [Johnson, Ann Intern Med 2002]:

- Efficacité 88% vs. 64%
- Efficacité mycologique identique
- Moins de décès (2 vs. 13%)
- Moins de néphrotoxicité (9 vs. 37%)

Kétoconazole:

- Pas indiqué dans l'histoplasmosse au cours du SIDA (rép < 20%; Sarosi, 1992)

Traitement d'attaque : *H.capsulatum* chez VIH⁺

Itraconazole :

- Réponses dans 84% des cas à 600 mg/j pendant 3j puis 400 mg/j pendant 3 mois (Wheat, 1992)
- Rémission chez 7/12 patients (Sharkey, 1993)
- Rapidité d'efficacité moindre qu'avec l'Ampho B; négativation des hémococultures > FCZ [Wheat AAC 2002]
- Surveillance des taux sériques et des interférences médicamenteuses

Fluconazole:

- Administré chez 10 patients à des posologies allant de 100 à 800 mg/j ⬇ 4 succès (J AIDS, 1993)
- 50 patients, 1600 mg J1, puis 800 mg/j pendant 12 semaines : efficacité = 74 % (Wheat, Am J Med 1997)
- Rechutes avec souches résistantes (Wheat, AAC 1997)

Prophylaxie secondaire : *H.capsulatum* chez VIH⁺

Itraconazole:

- Efficacité = 95% (200 mg x 2/j) après induction par Ampho B ; médiane de survie = 109 semaines (Wheat, 1993)
- Efficace dans l'endocardite (Obs pers ; recul = 18 mois) et dans les formes neurologiques (Wheat, 1994)
- Prophylaxie secondaire de choix (N Engl J Med, 1993); possibilité de l'interrompre si CD4 > 150 pendant x mois [Goldman, CID 2004]

Fluconazole:

- Rechutes dans 12 % des cas à la posologie de 100 - 400 mg/j (Norris, Am J Med 1994)

Epidémiologie de l'histoplasmose à *H. duboisii*

Histoplasma capsulatum var *duboisii* : Afrique centrale et de l'ouest (Ouganda, Nigéria, RD Congo, Sénégal)

principalement chez immuno- compétent

rarement décrite chez VIH+

Physiopathologie de l'histoplasmose à *H. duboisii*

Champignon isolé chez homme et singe (babouins, cynocéphales),

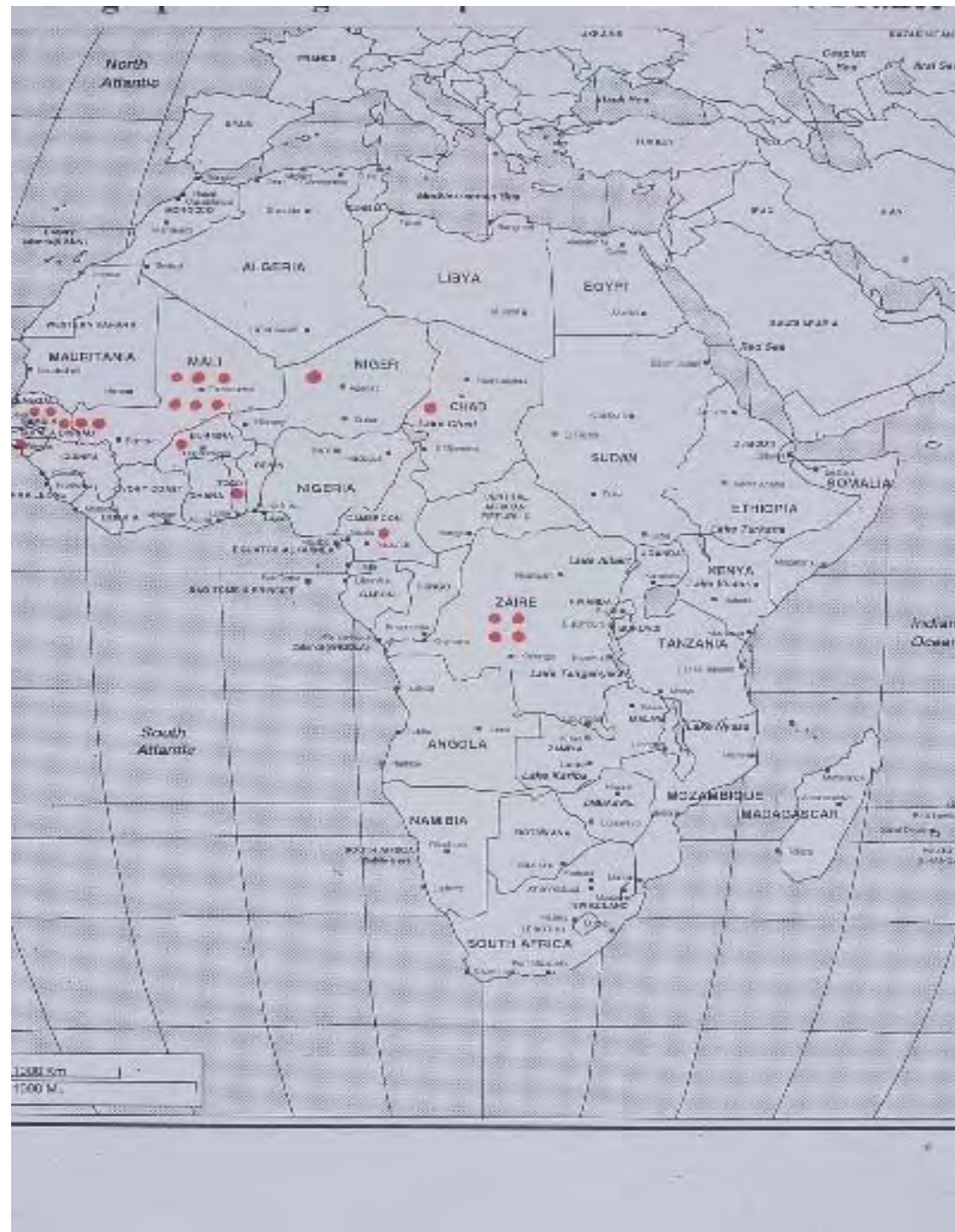
rarement dans sol

Infection contractée par voie respiratoire, voie cutanée ?

Histoplasmosse à *H. duboisii* : étude française

– Age moyen	34 ans (8-62)	
– Origine ethnique	blancs	11
	noirs	10
– <u>Pays de contamination</u>	Mali	6
	Zaïre	4

Autres 11 (Afrique de l'Ouest : 3, Sénégal : 2, Burkina Faso, Cameroun, Guinée Bissau, Niger, Tchad Togo : 1)



Clinique de l'histoplasmosse à *H. duboisii*

Tableau clinique constitué d'un tryptique avec :

- **atteinte cutanée** : papules, pseudo-molluscum contagiosum, prédominant à face et tronc, ulcères, nodules pseudo-abcès froids
- **osseuse (50%)** : crâne, côtes, vertèbres avec destruction kystique (atteintes x)
- **ganglionnaire**
- **pulmonaire et atteinte disséminée plus rares**

Histoplasmose à *H. duboisii*



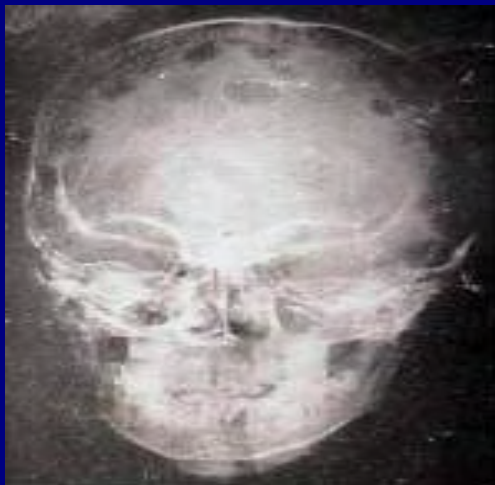
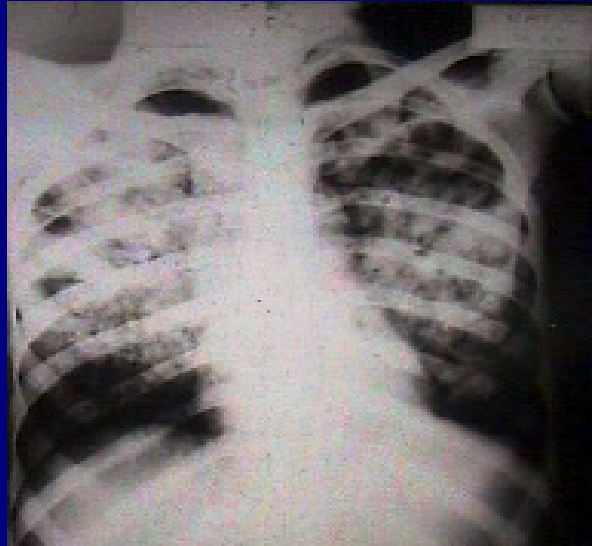
Histoplasmose à *H. duboisii*



Histoplasmose à *H. duboisii*



Aspects radiographiques : *H. duboisii*



Diagnostic de l'histoplasmose à *H. duboisii*

Agent pathogène :

Histoplasma capsulatum var *duboisii* est un champignon dimorphique.

Prélèvements :

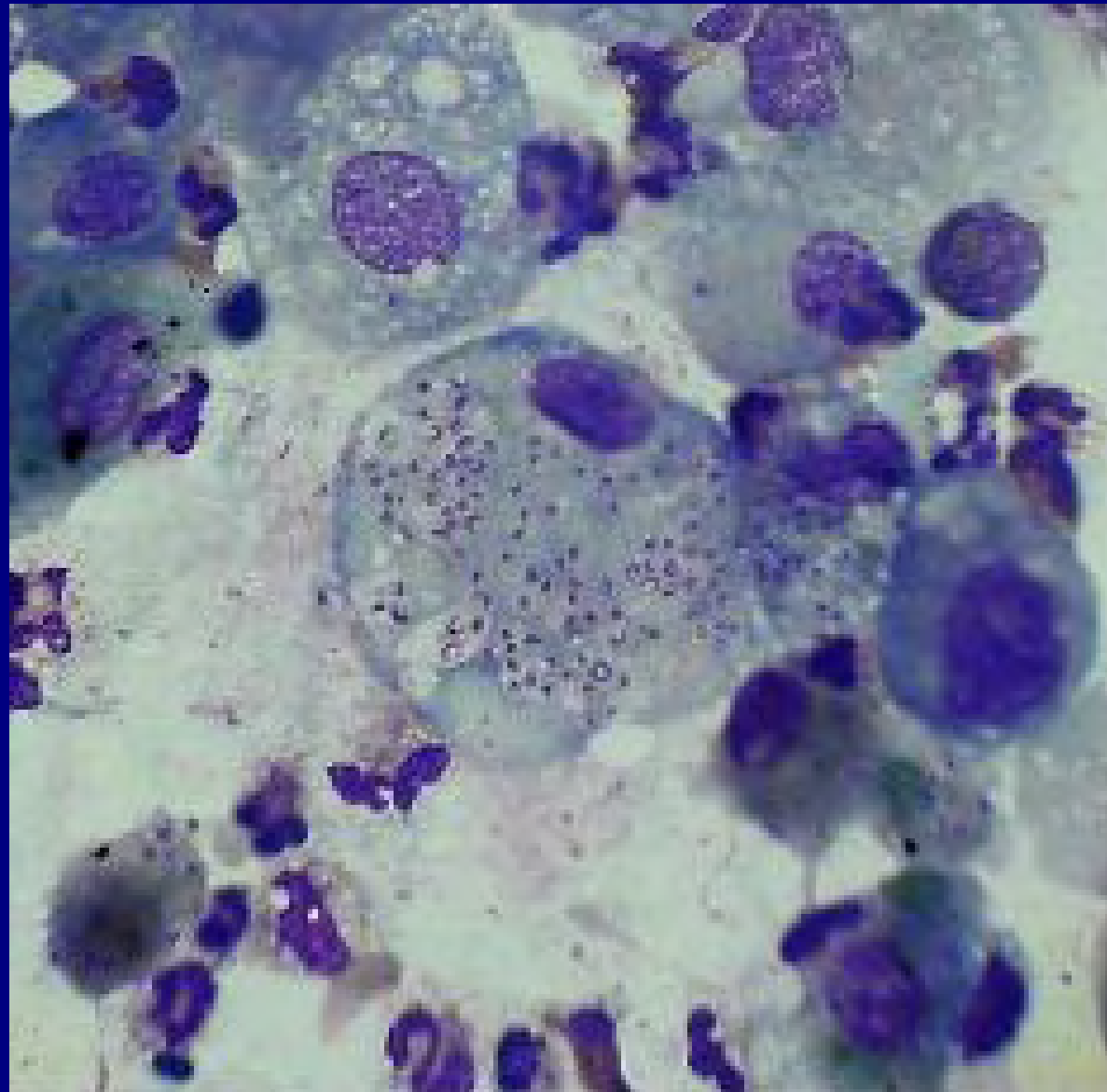
- frottis ou biopsie de lésions cutanées,
- biopsie ou ponction ganglionnaire,
- ponction d'abcès paraosseux ou biopsie osseuse
- prélèvements pulmonaires

Formes parasitaires levures d'*Histoplasma duboisii* = grande abondance dans les tissus

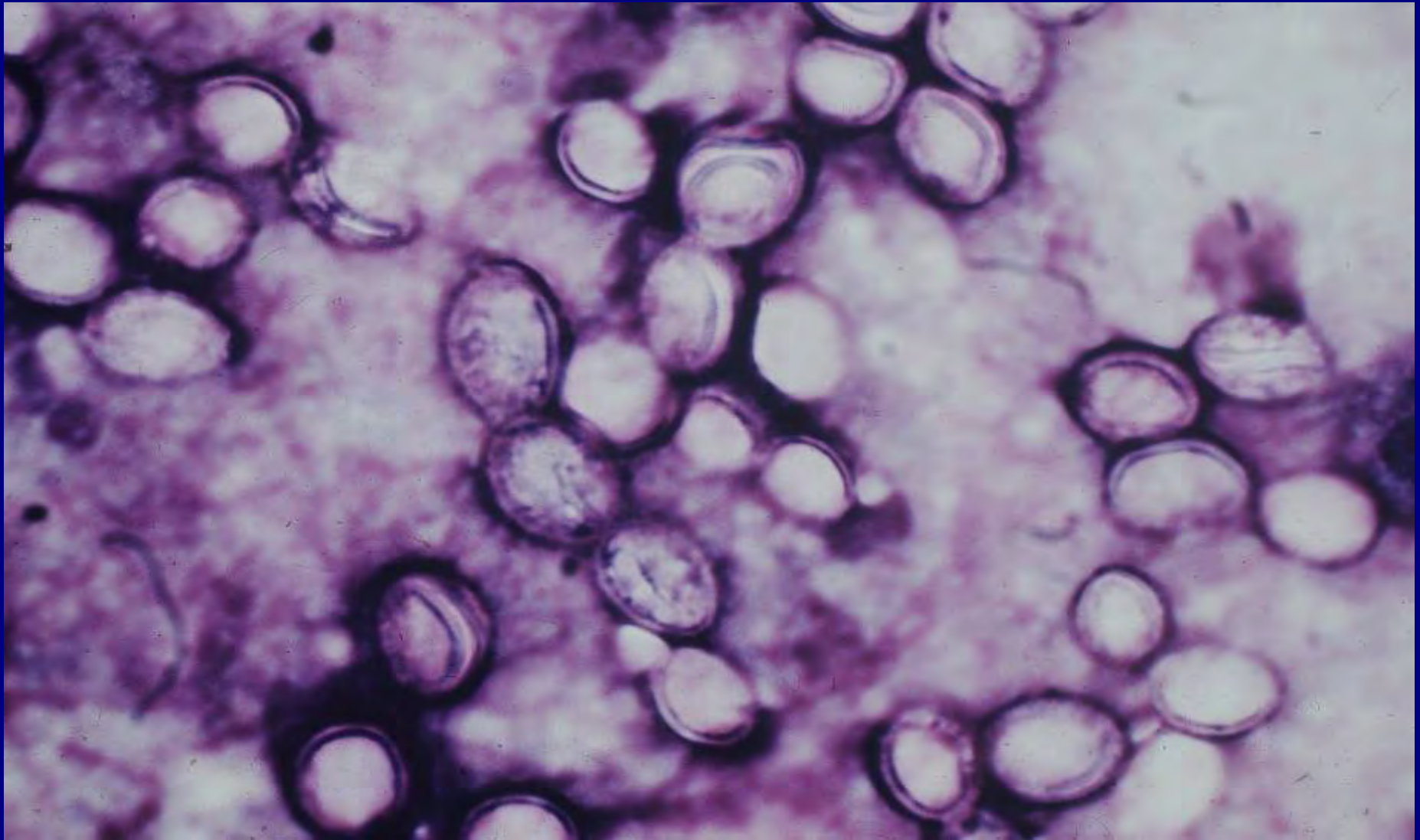
Diagnostic de l'histoplasmose à *H. duboisii*

Examen direct :

- Frottis sont examinés à frais, levures faiblement colorées par MGG
- Coupes colorées au PAS ou Grocott :
 - éléments de grande taille (8-15 μ / 4-6 μ), ovalaires “ citron ” + paroi épaisse à double contour, souvent un ou deux globules graisseux intra-cellulaires + bourgeonnement polaire ou bipolaire en courtes chaînettes à base étroite.
 - levures dans granulomes inflammatoires, libres ou incluses dans le cytoplasme de plasmodes ou cellules géantes



Histoplasma duboisii

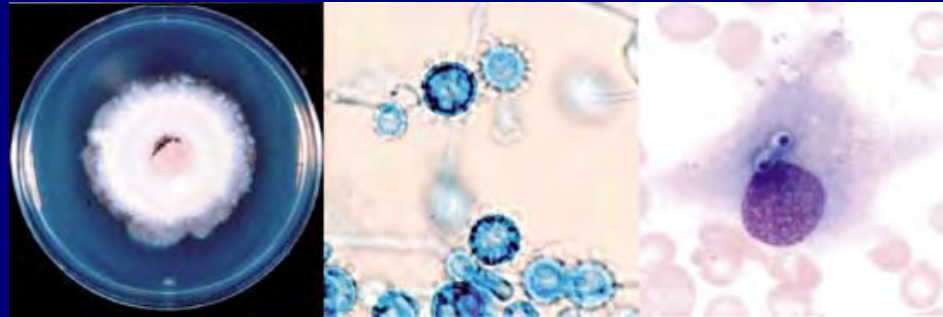


Histoplasma duboisii

Traitement de l'histoplasmose à *H. duboisii*

- Amphotéricine B : dose cumulative de 2 g
- Kétoconazole :
400 à 800 mg/j pendant 3 mois puis posologie + faible pendant au moins 6 à 12 mois (Drouhet, 1983)
- Itraconazole :
Efficacité dans quelques cas en 6 à 12 mois dans des formes résistantes évoluant depuis plusieurs années (Dupont, 1987; Marchou, 1992)
- Fluconazole : rares observations
- Chirurgie
- Rechutes parfois tardives : “rémission”

Mycoses d'Importation : généralités



Olivier Lortholary

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Necker, Université Paris V**

**Centre National de Référence Mycoses et Antifongiques,
Institut Pasteur, CNRS FRE 2849, Paris.**

Généralités sur Mycoses d'Importation

- **Mycoses absentes en France (souvent en Europe)**
- **Généralement présentes en zones tropicales (« mycoses exotiques, endémiques »)**
- **Niche écologique**
 - Sol : ex : histoplasnose
 - Végétaux : ex : sporotrichose
 - Homme : ex : dermatophytose anthropophile
- **Contractées par les voyageurs, les résidents à l'étranger, les migrants**

Généralités sur Mycoses d'Importation

- **Agents = vrais pathogènes : infectent des sujets sains**
- **Niches écologiques fréquentées par voyageurs :**
 - Ex : grottes/histoplasmosse
 - Ex : Nord Thaïlande/pénicilliose
- **Activités à risque :**
 - Ex : spéléologues : histoplasmosse
 - Ex : sable, poussière : coccidioïdomycose
 - Ex : travail en laboratoire

Généralités sur Mycoses d'Importation

-Principaux agents = telluriques

-Contamination par inhalation

-Conidies facilement dispersées et inhalées

-Primo-infection = pulmonaire

-Contamination par inoculation

-Traumatisme, piquûre végétale

-Mycose cutanée/sous cutanée

-Contamination de laboratoire, transplantation d'organe

-Pas de transmission inter-humaine

Généralités sur Mycoses Pulmonaires

- Primo-infections pulmonaires discrètes ou latentes
- Primo-infection patente + risque de dissémination
 - Fort inoculum
 - Déficit immunitaire (cellulaire +++): réactivations parfois TARDIVES!
 - Corticoïdes
 - VIH, transplanté d'organe
 - Nourrisson, vieillard
 - Absence de traitement adapté (diagnostic non évoqué)
- Complications locales : BPCO, emphysème

Champignons dimorphiques

- Agents de nombreuses « mycoses tropicales »
- Existent sous deux formes (: di-morphes)
- **Forme filamenteuse : forme végétative**
 - Dans le milieu extérieur; forme infectante = conidies
 - Obtenue en culture sur milieu usuel
- **Forme levure : forme parasitaire**
 - Présente dans les lésions humaines ou animales
 - Obtenue en culture sur milieux spéciaux
- **Pas présence simultanée des deux formes dans lésions**
(≠ de *Candida*, *Malassezia*)
- **Dimorphisme : adaptation morphologique à environnement =**
température +++, nutriments

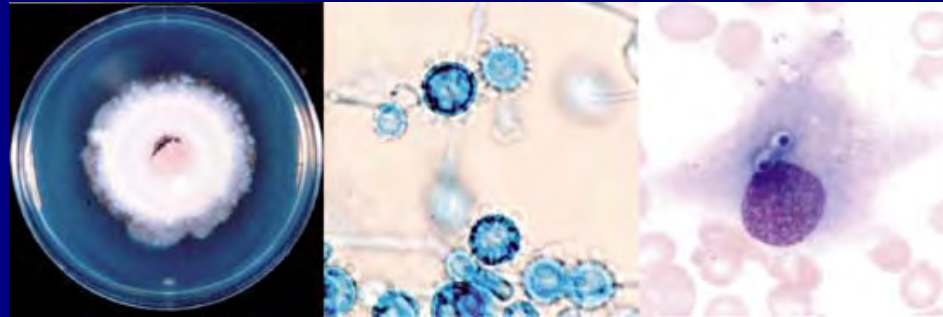
Mycoses liées à des champignons dimorphiques

- **Histoplasmoses : *Histoplasma capsulatum***
- **Blastomycose : *Blastomyces dermatitidis***
- **Coccidioïdomycose : *Coccidioides immitis***
- **Penicilliose : *Penicillium marneffe***
- **Paracoccidioïdomycose : *Paracoccidioides brasiliensis***
- **Sporotrichose : *Sporothrix schenkii***
- **Chromoblastomycose : divers champignons dématiés**

Mycozes d'importation

- Champignons dimorphiques +++
- Mycétomes fongiques
- Cryptococcose : sérotypes B, C = var. *gattii*
- Zygomycoses :
 - Rhinoentomophthoromycoses
 - Basidiobolose
- Rhinosporidiose
- Maladie de Lobo
- (dermatophyties anthropophiles)

Autres Mycoses Endémiques (d'importation)



Olivier Lortholary

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales,
Hôpital Necker, Université Paris V**

**Centre National de Référence Mycoses et Antifongiques,
Institut Pasteur, CNRS FRE2849, Paris.**

Coccidioïdomycose

- Mycose potentiellement très grave due à un champignon dimorphique : *Coccidioides immitis*
- Sphérulé, très virulent
- Endémie exclusivement américaine
 - Sud-Ouest USA : Californie ++ (San Joaquin Valley), Arizona ++, Nevada, New Mexico, Texas
 - Nord Mexique
 - Foyers : Amérique Centrale et du Sud
- Zones semi-désertiques, sol alcalin, été chaud, hiver froid, peu d'eau
- Rares contaminations de laboratoire (danger ++)

Épidémiologie de la Coccidioïdomycose

- **Champignon tellurique : conidies et arthrospores véhiculées par poussière, vent de sable, tremblement de terre, excavation : épidémies +++**
- **Environ 100 000 infections/an USA**
- **Plusieurs millions de retraités/an en zone endémique : pathologie émergente**
- **↑population active, retraités non immuns, touristes**
- **Risque↑: ↓immunité cellulaire (VIH+, transplantés d'organes, grossesse, ethnies noires)**

Coccidioïdomycose : primo-infection

- **Primo-infection pulmonaire par inhalation**
- **40% des infectés = symptomatiques**
 - Syndrome grippal, toux, fièvre, sueurs profuses
 - Asthénie, anorexie, douleur thoracique
 - Manifestations de sensibilisation :
 - » Arthralgies (« rhumatisme du désert »)
 - » Érythème noueux, érythème polymorphe
 - RP : normale : 50% des pts symptomatiques
 - » Infiltrat + ganglion hilair
 - guérison spontanée : 2 – 3 semaines
 - complications

Coccidioïdomycose : primo-infection

- **Nodule solitaire post primo-infection (5%)**
 - » **Problème étiologique : ponction aspiration [30% (+)]**
- **Cavité post primo-infection (5%)**
 - » **Solitaire, juxta pleurale, à paroi fine**
 - » **Risque pneumothorax/hydropneumothorax**
 - » **50% régression spontanée en 2 ans**
- **Pneumopathie diffuse parfois sévère**
 - » **Immuno-déprimé, fort inoculum**
 - » **Dissémination hématogène au poumon**
 - = **image diffuse réticulo nodulaire**
- **Rare coccidioïdomycose pulmonaire chronique fibro cavitaire**

Coccidioïdomycose : localisations extra-thoraciques

- **Dans les mois qui suivent la primo-infection**
 - **Méningite basilaire, chronique granulomateuse (200 cas/an) menace le pronostic vital**
 - » Syndrome méningé
 - » Obnubilation
 - » Paralyse des nerfs craniens
 - » LCR : lymphocytaire, ↓glucose, ↑protides, éosinophilie (70%)
 - » ± hydrocéphalie (scanner/IRM) ± abcès cérébral, cérébelleux
 - **Non méningées :**
 - **Peau : la plus fréquente, polymorphe**
 - » Papules, plaques verruqueuses, ulcération, lésion granulomateuse
 - » Fistulisation d'ostéite
 - **Os :**
 - » Vertèbres (disque respecté) + abcès (froid); autres
 - » Lésions lytiques à l'emporte-pièce
 - **Articulations :**
 - » Genou +++ (monoarticulaire)
 - **Autres organes**

Coccidioidomycose : localisations cutanées



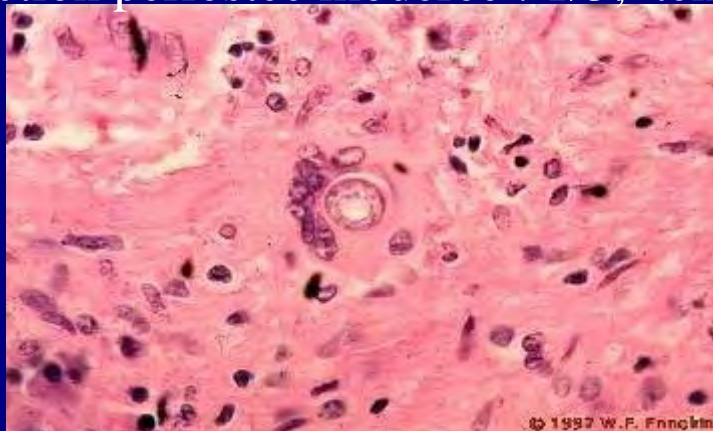
Coccidioïdomycose : localisations ostéo-articulaires



Tubérosité
tibiale

- Polyarthrite + érythème noueux dans primo-infection « *desert rheumatism* »
- Localisations vertébrales multiples avec respect des disques + côtes
- Métaphyses des os longs, côtes, crâne, petits os des mains, symétrie
- Abscesses tissus mous et orifices fistuleux
- Lésions lytiques avec réaction périostée modérée : 1/3; ténosynovite

*Prévenir le laboratoire de
microbiologie
Sphérule*

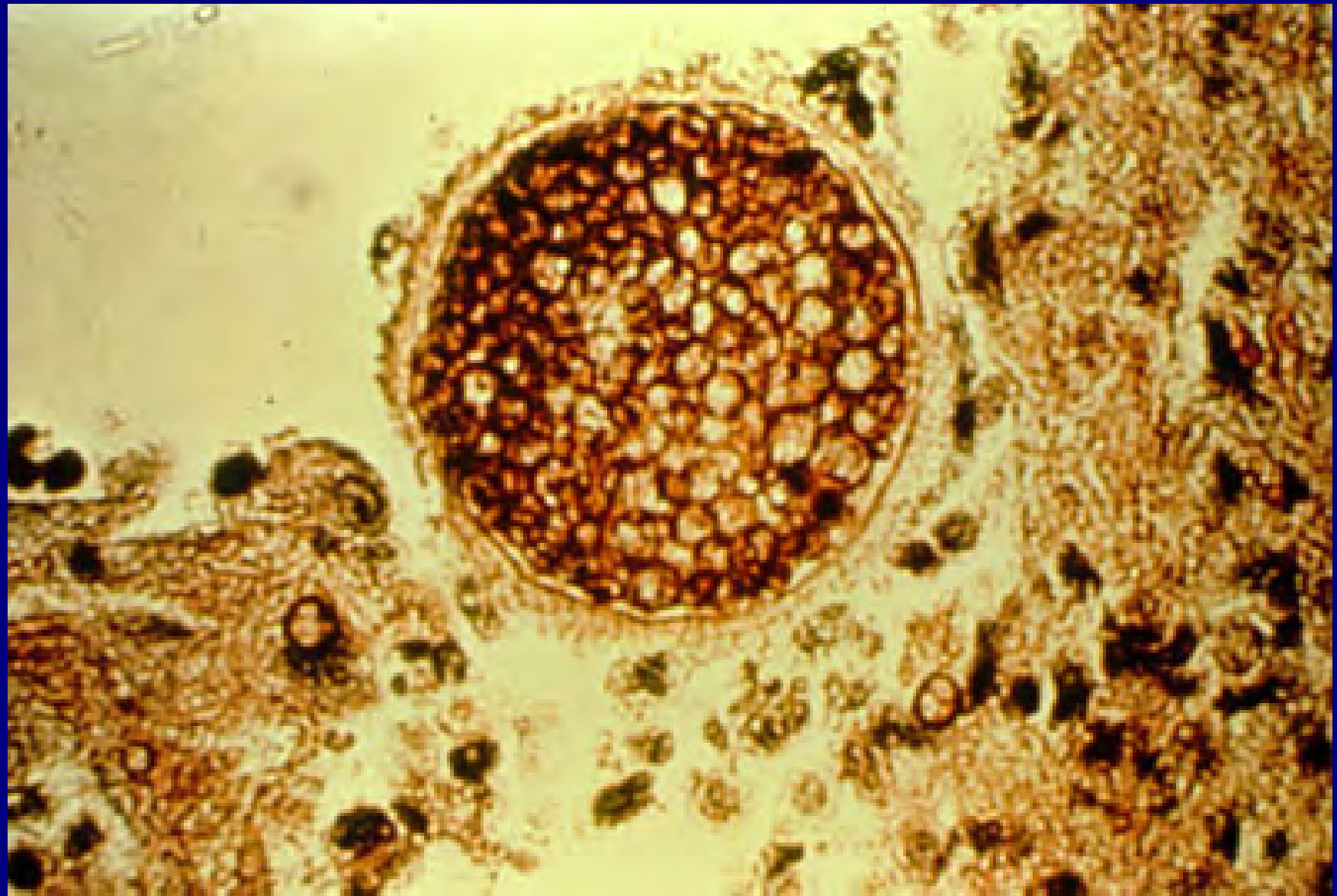


*Amb
Itra > Flu
Chirurgie*

Herron J Spinal Disord 1997;

Coccidioïdomycose : diagnostic

- **Culture :**
 - » Facile, rapide < 7 j (dangereuse)
- **Examen direct**
 - » Apposition, histologie
 - » Sphérules + endospores
- **Sérodiagnostic**
 - » Précipitation en tube = IgM (phase aiguë)
 - » Fixation du complément = IgG :
 - Infection chronique
 - Infection persistante
- **Détection d'antigènes, PCR : à l'étude**



Coccidioïdomycose : traitement

– Primo-infection :

Rien,

Traitement systématique,

Traitement si risque: fort inoculum, sévérité, ID

= itra (fluco) 400 mg x 3 m

– Nodule :

• Rien si ↓ ou si exérèse complète

= itraconazole, fluconazole si immunodépression

– Cavité :

• Résection si ↑ vol, si > 2 ans , si pneumothorax

= chirurgie + itraconazole, fluconazole

– Pneumopathie diffuse :

• sévère = ampho B IV → itra x 3 m

• modérée = itra (fluco) x 3 m

– Autres localisations extra méningées (os):

» itra (fluco) ≥ 6 m ; posaconazole: dans localisations extra-méningées

» ± drainage, parage chirurgical

– Méningite

» ampho B IV peu/pas efficace

» ampho B IT (0,01 → 0,5 mg) 1/j puis x ≥ 6 m

» + fluco 800 mg/j à vie

Infection à *Penicillium marneffe*

- **Champignon décrit par G. Segretain (1959)**
 - Souches isolées de 3 rats de bambou sur les hauts plateaux du Vietnam
 - Nommé *marneffe* en hommage à Hubert Marneffe, Directeur de l'Institut Pasteur en Indochine
 - Inoculation cutanée accidentelle (G. Segretain)
- **Infection décrite chez les immunodéprimés (1973) puis au cours du SIDA (1988)**

Infection à *Penicillium marneffe* : épidémiologie

- **Zone endémique géographiquement limitée**

- Nord Thaïlande, Sud Chine, Vietnam, Laos, Taïwan, Indonésie, Hong-Kong, (Inde)
- Altitude modérée, bambous + rats de bambou
- ✓ Le champignon semble tellurique
- Mode de contamination : respiratoire (?)
- Rôle des rats (?)
- Cas locaux +++ et importés (VIH)

Infection à *Penicillium marneffei* : clinique

- La majorité des malades ont une immunodépression cellulaire
- Des sujets apparemment sains peuvent être malades
- Nord Thaïlande (*Supparatpinyo et al Lancet 1994*) : 15 – 20% des VIH contractent la maladie
 - » Fièvre (constante), altération EG (↓ poids (76%))
 - » Infiltrats pulmonaires
 - » Lésions cutanées (papulo nécrotiques, nodulaires) (71%)
 - » Hépatosplénomégalie (> 50%)
 - » Adénopathies (58%)
 - » Diarrhée (31%)
 - » Anémie (78%), pancytopénie (< 100 CD4/mm³)

Infection à *Penicillium marneffe* : diagnostic

Direct : leucocytoconcentration, moelle osseuse, pus, apposition, LBA ...

= levures septées

= levures sans bourgeon : 2-3 μm avec septum : division par fission

Culture : hémoculture, tout produit pathologique,

= champignon filamenteux + pigment rouge (48h)

- sang	76%
- peau	90%
- moelle osseuse	100%
- expectoration	34%
- ganglion	100%
- autres	5-15%

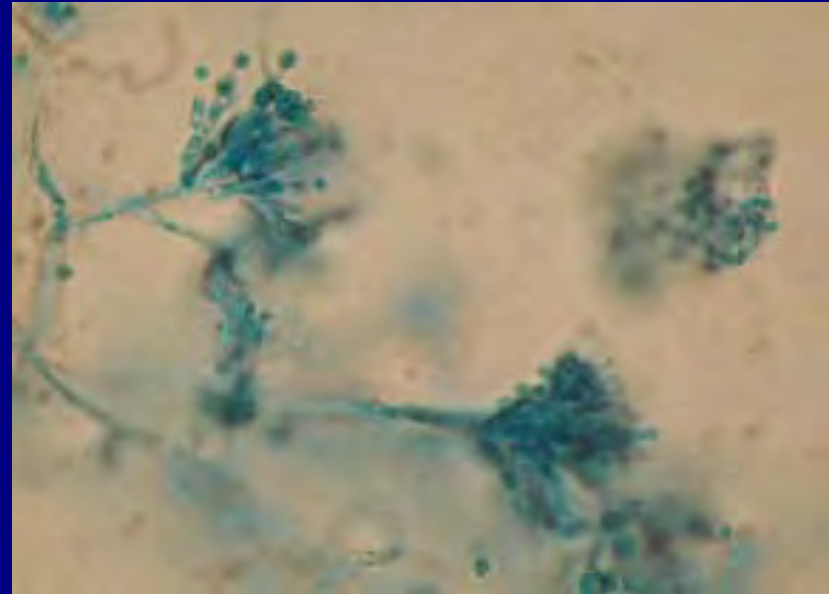
Histologie : levures

Autres : Immunofluorescence, antigène (croise galactomannane *Aspergillus*)

Infection à *Penicillium marneffei* : lésions cutanées



Infection à *Penicillium marneffei* : diagnostic



Infection à *Penicillium marneffei* : traitement

- » **Evolution spontanée mortelle**
- » **Formes localisées peuvent guérir**
- » **Formes graves : menaçant le pronostic vital**
 - **ampho B IV 0,6 – 1 mg/kg/j x 15 jours**
 - **Puis itraconazole : 200 – 400 mg/j x 2,5 m**
- » **Ailleurs : itraconazole : 200 – 400 mg/j**
- » **Traitement « à vie » chez ID = itraco : 200 mg/j**
- » **Prévention primaire : itraconazole 200 mg/j**