



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
FÈS



Année 2016

Thèse N° 239/16

# LES MYCOSES PROFONDES (à propos de 07 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/12/2016

PAR

Mme. EDDAOUDI SAMIRA

Née le 22 Octobre 1989 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Mycose - Aspergilloses - Examen mycologique

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED .....	PRÉSIDENT
Professeur de Dermatologie	
M. ER-RAMI MOHAMMED.....	RAPPORTEUR
Professeur de Parasitologie - Mycologie	
M. EL KARTOUTI ABDESLAM.....	} JUGES
Professeur de pharmacie clinique	
M. HACHIMI MOULAY AHMED .....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

## LISTE DES ABREVIATIONS

TDM	: Tomodensitométrie
TB	: Tuberculose
ABPA	: Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
APCN	: Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante
VS	: Vitesse de sédimentation
CRP	: Protéine-c-réactive
ATB	: Antibiothérapie
LAB	: Liquide d'aspiration bronchique.
AI	: Aspergillose invasive
ADP	: Adénopathie
HMG	: Hépatomégalie
SMG	: Splénomégalie
HSMG	: Hépto-splénomégalie
LCR	: Liquide céphalorachidien
SNC	: Système nerveux centrale
PAS	: Acide périodique de schiff
HES	: Hémalun éosine safran
RAT	: Riz-agar-tween
PCB	: Pomme de terre-carottes-bile
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CLCI	: Clinical laboratory satandard institute
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
PCR	: Polymerase Chain Reaction
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ITS	: Internal transcribed spacers
MALDI-TOF	: Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight
ARN	: L'acide ribonucléique
NFS	: Numération formule sanguine
LBA	: Lavage broncho alvéolaire
CMV	: Cytomégalovirus
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
LBA	: lavage broncho alvéolaire

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Radiographie pulmonaire standard de face montrant une image en grelot du lobe apical droit.
- Figure2 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des séquelles de tuberculose pulmonaire apicale droite avec emphysème para cicatriciel, des calcifications médiastinales et parenchymateuses ainsi qu'une densité dans une cavité apicale droite préexistante évocatrice d'une greffe aspergillaire.
- Figure3 : Filaments mycéliens septés et ramifiés à l'examen direct des crachats (grossissement x400).
- Figure4 : Culture de crachats montrant des colonies jeunes (après 2 jours d'incubation) évocatrices d'*A. fumigatus*.
- Figure5 : Tête aspergillaire caractéristique d'*A. fumigatus* (grossissement x400).
- Figure6 : Truffe aspergillaire d'exérèse chirurgicale.
- Figure7 : Examen direct des crachats montrant des filaments mycéliens septés, ramifiés (en bas) et des cristaux de Charcot Leyden (en haut) (grossissement x400).
- Figure8 : Culture âgée (7 jours d'incubation) montrant des colonies évocatrices d'*A. fumigatus*.
- Figure9 :Radiographie pulmonaire standard de face montrant une opacité apicale droite avec infiltrats parenchymateux adjacents.
- Figure10 : La TDM en fenêtre parenchymateuse montrant deux images cavitaires au sein d'une condensation parenchymateuse pulmonaire apicale droite au contact avec une bronche segmentaire en regard avec dilatation des bronches.

Figure11 :Culture mycologique montrant des colonies évocatrices d'*A. niger*.

Figure12 : Têtes aspergillaires bisériées d'*A. niger* (grossissement x400).

Figure13 et 14 :Radiographie et TDM thoraciques montrant des lésions interstitielles bilatérales évolutives avec des séquelles de tuberculose ancienne.

Figure15 :Examen direct du liquide d'aspiration bronchique montrant la présence de filaments mycéliens septés et non ramifiés.

Figure 16 : Culture de LAB montrant des colonies blanches et rugueuses caractéristiques du genre *Geotrichum*

Figure17 : Examen microscopique de la culture objectivant des filaments mycéliens et des arthrospores caractéristiques du genre *Geotrichum*.

Figure 18 : Examen direct d'un grain noir issu de biopsie montrant des filaments mycéliens enchevêtrés

Figure19 : Culture de *Madurella mycetomatis* montrant des colonies plissées et brunâtres

Figure20 : Examen microscopique de colonies de *Madurella mycetomatis* montrant des filaments épais avec aspect toruloïde

Figure21 : Examen direct: cellules fumagoïdes pathognomoniques de la chromomycose

Figure 22: Culture montrant un aspect duveteux des colonies de *Fonsecaea pedrosoi*

Figure 23 : Examen microscopique de colonies montrant des filaments septés avec des spores regroupés en courtes chainettes et en denticulations caractéristiques de *Fonsecaea pedrosoi*

Figure 24 : Traitement chirurgical d'un mycétome à grains noirs

Figure25 : Mode d'action des antifongiques et leurs principales cibles

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : Les observations

Tableau2 : Classification simplifiée des mycoses profondes ou disséminées et de leurs principaux champignons responsables.

Tableau3 : les principaux agents fongiques responsables des mycoses profondes et leurs réservoirs

Tableau4 : les mycoses profondes cosmopolites

Tableau 5 : Répartition géographique des mycoses profondes exotiques

Tableau 6 : La répartition géographique des principales mycoses profondes sous-cutanées

Tableau 7 : Principales affections causales des mycoses, rôles favorisants et agents en cause

Tableau8 : Principaux signes cliniques des mycoses profondes cosmopolites

Tableau9 : Principaux signes cliniques des mycoses profondes exotiques

Tableau10 : Principaux signes cliniques des mycoses profondes sous cutanées

Tableau11 : Spectre d'activité des antifongiques azolés

Tableau12 : Antifongiques systémiques pour le traitement des mycoses invasives

## Sommaire

I. INTRODUCTION :	7
II.OBSERVATIONS	8
III.DISCUSSION :	22
A-Epidémiologie :	23
1. Agent causaux :	23
a- Filamenteux	22
b-Levuriformes	22
c-Dimorphiques	23
2. Réservoirs :	28
3. Répartition géographique:	29
4 .Transmission :	31
5 .Facteurs favorisants :	32
B- PHYSIOPATHOLOGIE :	35
1.Champignons levuriformes :	35
2.Champignons filamenteux :	36
3.Champignonsdimorphiques.....	37
C - CLINIQUE :	37
1-Mycoses profondes cosmopolites.....	37
2- Mycoses profondes tropicales ou mycoses exotiques :	40
3-Les mycoses sous cutanées :	41
D- DIAGNOSTIC :	43
1-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	43
a- <i>Prélèvement</i>	43
b- <i>Examen direct</i> .....	44
c. <i>Culture</i>	45
d- <i>L'antifongigramme</i> .....	48
e. <i>Biologie moléculaire</i>	49

<i>f. Spectrométrie de masse MALDI-TOF</i> .....	50
<i>g. L'examen histopathologique</i> .....	51
<i>h. Séro-immunologie</i> .....	51
2- DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE :.....	52
a-Aspergillome ...	54
b-Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.....	54
c-Aspergillose invasive.....	55
d-Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante .....	55
E - TRAITEMENT :.....	54
1 . Traitement médical:.....	55
1.1 .Les antifongiques : .....	54
a-Les antifongiques agissant sur la membrane fongique : les polyènes....	56
1-La nystatine .....	56
2-L'amphotéricine B .....	56
b-Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques	
La 5-fluorocytosine .....	58
<i>c-Les antifongiques agissant sur la synthèse des stérols : les azolés</i> .....	59
<i>d.Les antifongiques agissant sur la paroi fongique</i> .....	60
1-Les Echinocandines : .....	60
<i>e. les allylamines</i> .....	60
2 .1 - Indications actuelles des antifongiques:.....	59
2 .Traitement chirurgical : .....	60
F – PROPHYLAXIE :.....	62
1-Mesures environnementales.....	62
2-La chimioprophylaxie :.....	62
IV.CONCLUSION .....	66

## I. Introduction:

Les mycoses profondes sont des infections fongiques qui touchent des sites plus ou moins profonds et a priori stériles de l'organisme (parenchyme pulmonaire, cœur, rein, vessie, foie ...). Elles sont dues à des champignons qui peuvent être filamenteux, levuriformes ou dimorphiques. Elles se développent fréquemment sur des terrains débilisés suite à une brèche dans les défenses de l'organisme[1]. Certaines de ces affections peuvent toucher aussi le sujet immunocompétent. Elles sont de plus en plus fréquentes vu le développement des soins intensifs, des traitements invasifs et les greffes d'organes.

Le tableau clinique de ces mycoses n'est pas typique et diffère selon l'immunité du patient et le type de mycose mais il reste grave d'où l'intérêt du diagnostic précoce par l'examen mycologique afin d'instaurer un traitement adapté.

Les mycoses profondes, au sens strict du terme, sont celles qui touchent les organes profonds. Au sens large du terme, elles comprennent aussi les mycoses sous cutanées [2]. Ainsi pour notre étude, afin d'enrichir notre discussion et la rendre plus globale, nous avons délibérément considéré les mycoses sous-cutanées parmi les mycoses profondes.

Nous nous proposons, à travers sept cas de mycoses profondes observés à l'Hôpital militaire Moulay Ismail, de dégager les différents aspects épidémiologiques et cliniques de ces mycoses ainsi que de préciser les principaux moyens diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques.

**II.OBSERVATIONS :**

Observation	Age + profession	Sexe	Type de mycose	Antécédents	Signes cliniques	Radiologie	Examen mycologique,biologie	Traitement	Evolution
1	57ans -ND	F	Aspergillo meà A. <i>fumigatus</i>	Tuberculose pulmonaire traitée il ya 16ans	Hémopty sie + douleurs thoraciqu es	RX pulmonaires: opacité ronde apicale(Fig1). TDM: séquelles de TB pulmonaire apicale+densité dans une cavité apicale droite (Fig2)	<u>Examen direct</u> : filaments mycéliens septés et ramifiés (fig3). <u>Culture</u> : isolement de colonies poudreuses de couleur blanc- verdâtre(fig4). <u>Examen microscopique</u> : des conidiophores courts se terminant par un évasement et une vésicule hémisphérique portant des phialidesavec de conidies unicellulaires de petite taille (fig5).	Chirurgie : lobectomie du lobe supérieur droit+ablatio n de truffe fongique ( Fig 6)	Bonne améliorati on clinique et radiologiq ue
2	48ans -ND	M	Aspergillo se pulmonair e chronique nécrosante à <i>A. niger</i>	Tabagique chronique+ tuberculose pulmonaire traitée il ya 2ans	Hémopty sie modérée	RX pulmonaires: opacité apicale droite avec infiltrats parenchymateux (fig 9). TDM : Images cavitaires au sein d'une condensation parenchymateuse (fig10)	<u>Examen direct</u> : filaments mycéliens septés + ramifiés avec des têtes aspergillaires bisériées recouvertes entièrement de conidies rugueuses + pigmentées fig(12) <u>Culture</u> : colonies plissées blanchâtres puis poudreuses et noirâtres (fig11).	Chirurgie : lobectomie du lobe superieur droit. Voriconazole 300mg/j IV pdt 10j puis 200mg/12H suivi de relais par VO	améliorati on clinique, et radiologiq ue

3	76ans -ND	F	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique à <i>A. fumigatus</i>	Asthmatique depuis 30ans. Prise de corticoïde 4fois par an	Dyspnée stade IV, toux et exacerbation muqueuse		<u>Biologie:</u> VS:95mm, CRP: 115mg/l <u>Examen</u> direct :filaments mycéliens septés et ramifiés + cristaux de Charcot Leyden.(fig7) <u>Culture</u> : <i>A. fumigatus</i> (fig8). <u>Biologie</u> : Hyper éosinophilie +augmentation des IgE	Corticoïdes oraux +Itraconazole 400mg/j par VO	Légère amélioration clinique, biologique et radiologique
4	60ans -ND	M	Géotrichose pulmonaire à <i>Geotrichum capitatum</i>		Fièvre, toux productive + douleurs thoraciques	RX : :Lésions interstitielles bilatérales( fig13, fig14)	<u>Examen</u> direct : filaments mycéliens septés non ramifiés+arthrospores (fig15) <u>Culture</u> :isolement de l'espèce <i>Geotrichum capitatum</i> ( fig 16, fig17) <u>Biologie</u> : VS:115mm CRP:114,4mg /l	Antibiotiques : Amoxicilline + acide clavulanique 3g/jpdt 17j + Ciprofloxacine 1g/j pdt 10j	Etat stationnaire 5mois après le diagnostic puis perdu de vue
5	24ans -ND	M	Mycétome à <i>Madurella mycetomatis</i>	Origine rural	Tuméfaction du pied gauche avec des ulcérations suintantes des dos du pied+fistules et émissions des grains noirs évoluant depuis 8ans	Lyse osseuse du 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> métatarsiens et cunéiforme	<u>l'examen</u> macroscopique : présence de grains noirs durs. <u>Examen</u> direct : filaments mycéliens enchevêtrés (fig18) <u>Culture</u> : colonies d'aspect plissé avec des plis radiés (fig 19). <u>Examen</u> microscopique : filaments épais d'aspect toruloïde (fig 20)	Chirurgie: exérèse large des fistules plantaires et des parties molles suivi d'un remplacement par du ciment chirurgical. Itraconazole 400mg/j par VO	Bonne amélioration clinique après 4mois de traitement

6	70ans -Agriculteur	M	Chromomyc-ose à <i>Fonsecaea pedrosoi</i>		Lésions nodulaires du membre sup. droit évoluant depuis 12ans		<u>Examen direct:</u> cellules fumagoïdes (fig21). <u>Culture:</u> colonies duveteuses noirâtres (Fig22) <u>Examen microscopique :</u> filaments + spores en courtes chainettes + denticulations apicales.(fig23)	Terbinafine +cryothérapie	Nette amélioration dès deux mois de traitement
7	66ans -ND	M	Candidose systémique à <i>Candida albicans</i>	Résection trans- urétrale de la vessie+ cystoprostate - ctomieradical e+entéro- cystopastie	fièvre		Isolement de <i>Staphylococcus non aureus</i> + <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Enterococcusfaecium</i> du pus pariétal. Ensuite Candidurie à <i>C. albicans</i> Deux mois plus tard : <u>Hémoculture</u> positive à <i>C. albicans</i>	Amoxicilline + acide clavulanique +ciprofloxacine+gentamicine  Fluconazole	Etat de choc septique puis décès

ND\* :non déterminé

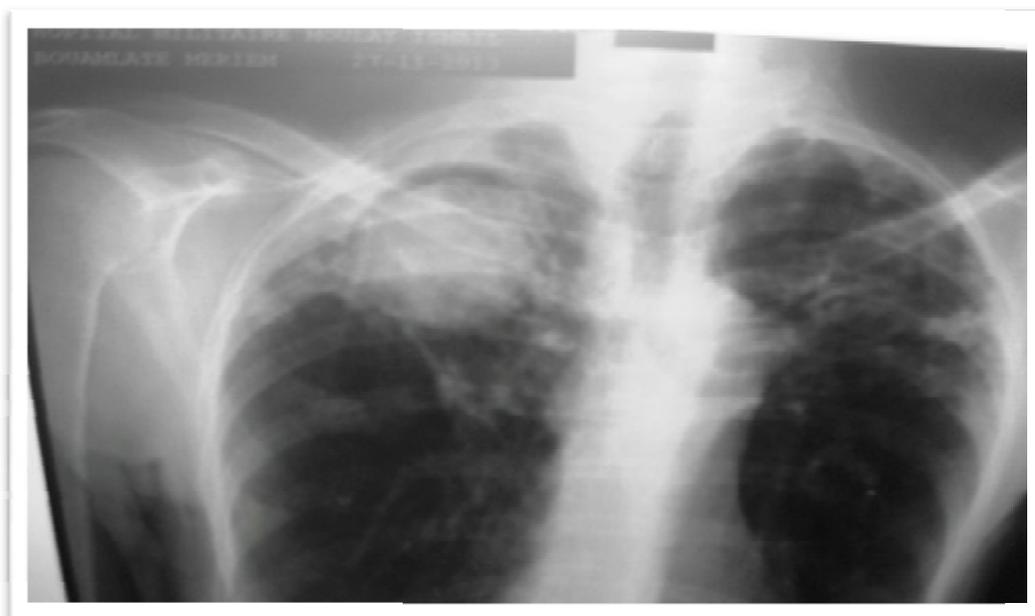


Figure 1: Radiographie pulmonaire standard de face montrant une image en grelot du lobe apical droit.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 2: TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant des séquelles de tuberculose pulmonaire apicale droite avec emphysème para cicatriciel, des calcifications médiastinales et parenchymateuses ainsi qu'une densité dans une cavité apicale droite préexistante évocatrice d'une greffe aspergillaire.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 3: Filaments mycéliens septés et ramifiés à l'examen direct des crachats (grossissement x400).

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 4: Culture de crachats montrant des colonies jeunes (après 2 jours d'incubation) évocatrices d'*A. fumigatus*.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

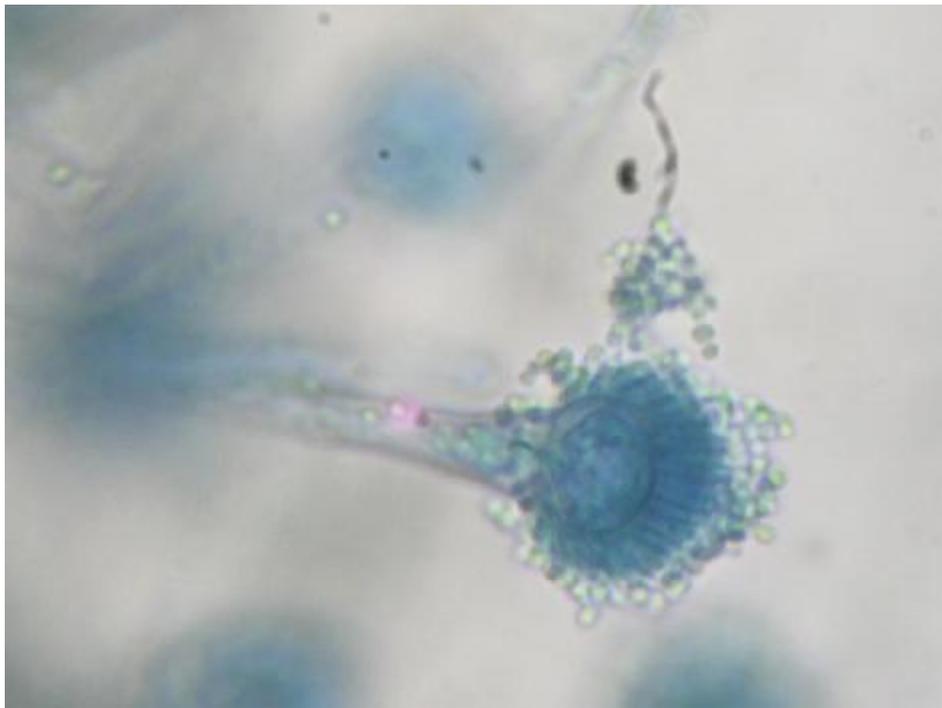


Figure 5: Tête aspergillaire caractéristique  
d'*A. fumigatus* (grossissement x400).

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 6:Truffe aspergillaire d'exérèse chirurgicale.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 7 : Examen direct des crachats montrant des filaments mycéliens septés, ramifiés (en bas) et des cristaux de Charcot Leyden (en haut) (grossissement x400).

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure8: Culture âgée (7 jours d'incubation)  
montrant des colonies évocatrices d'*A. fumigatus*.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

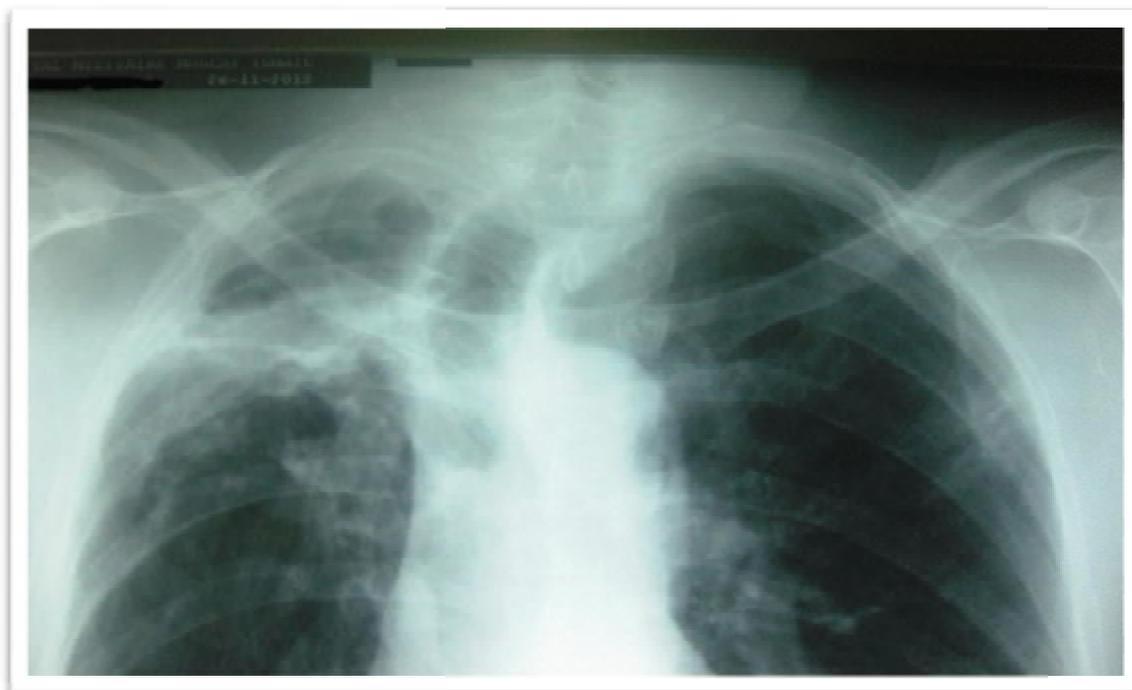


Figure 9: Radiographie pulmonaire standard de face montrant une opacité apicale droite avec infiltrats parenchymateux adjacents.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

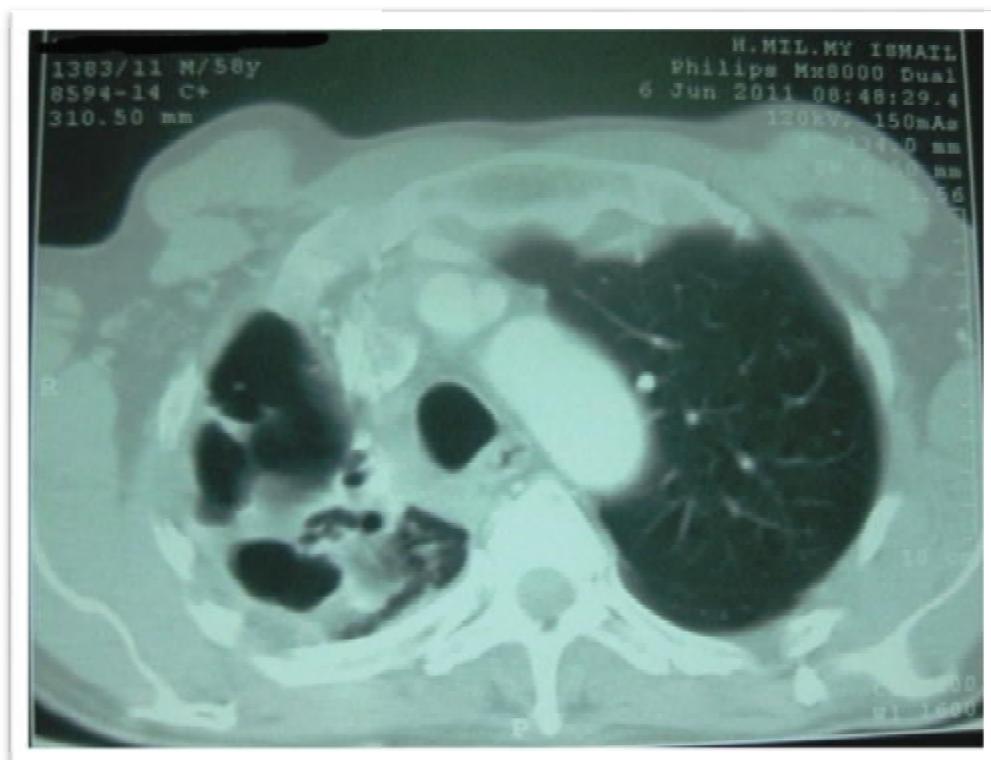


Figure 10: La TDM en fenêtre parenchymateuse montrant deux images cavitaires au sein d'une condensation parenchymateuse pulmonaire apicale droite au contact avec une bronche segmentaire en regard avec dilatation des bronches.[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



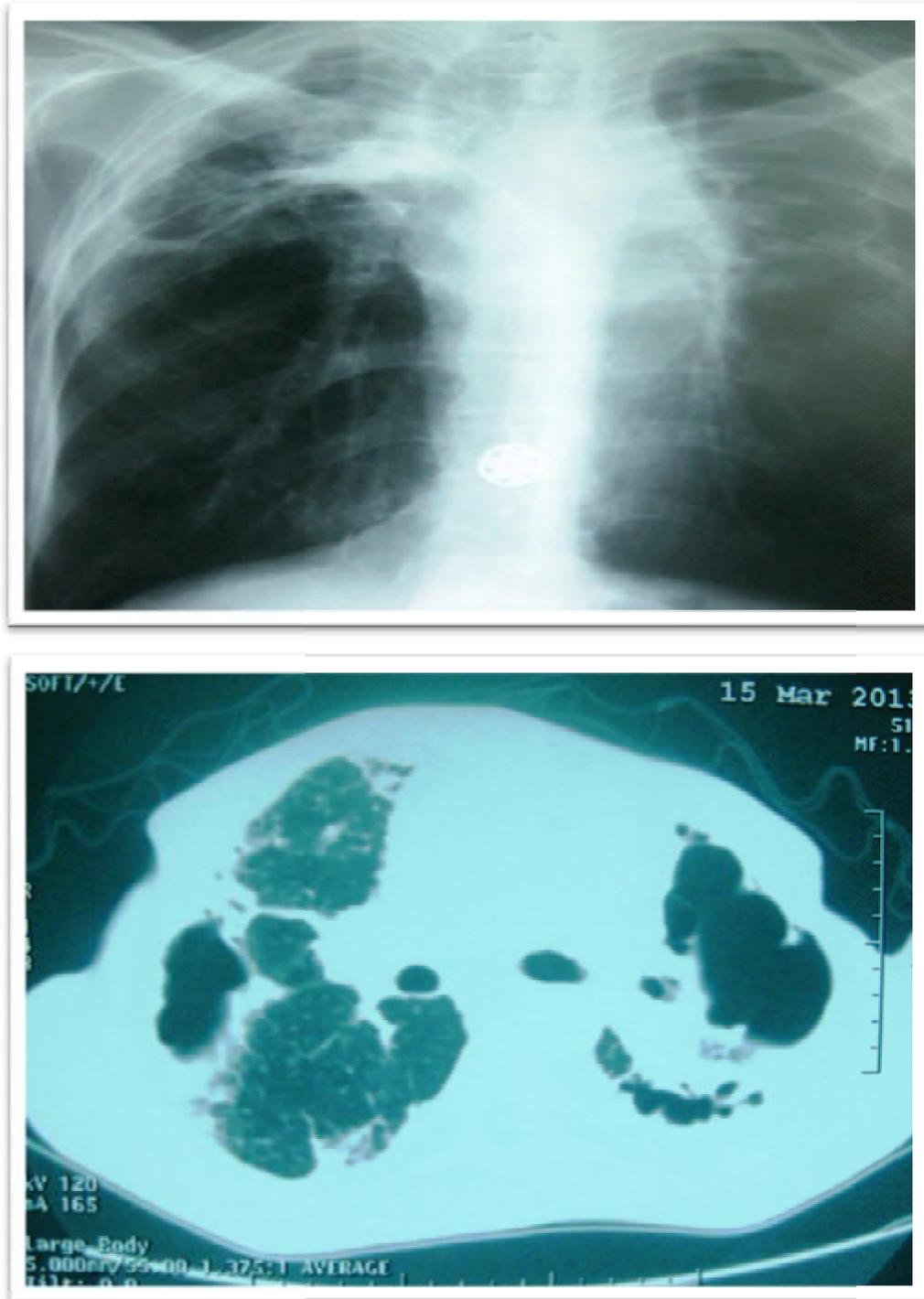
Figure 11: Culture mycologique montrant des colonies évocatrices d'*A. niger*.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 12 : Têtes aspergillaires bisériées d'*A. niger* (grossissement x400).

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figures 13et 14 : Radiographie et TDM thoraciques montrant des lésions interstitielles bilatérales évolutives avec des séquelles de tuberculose ancienne  
[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

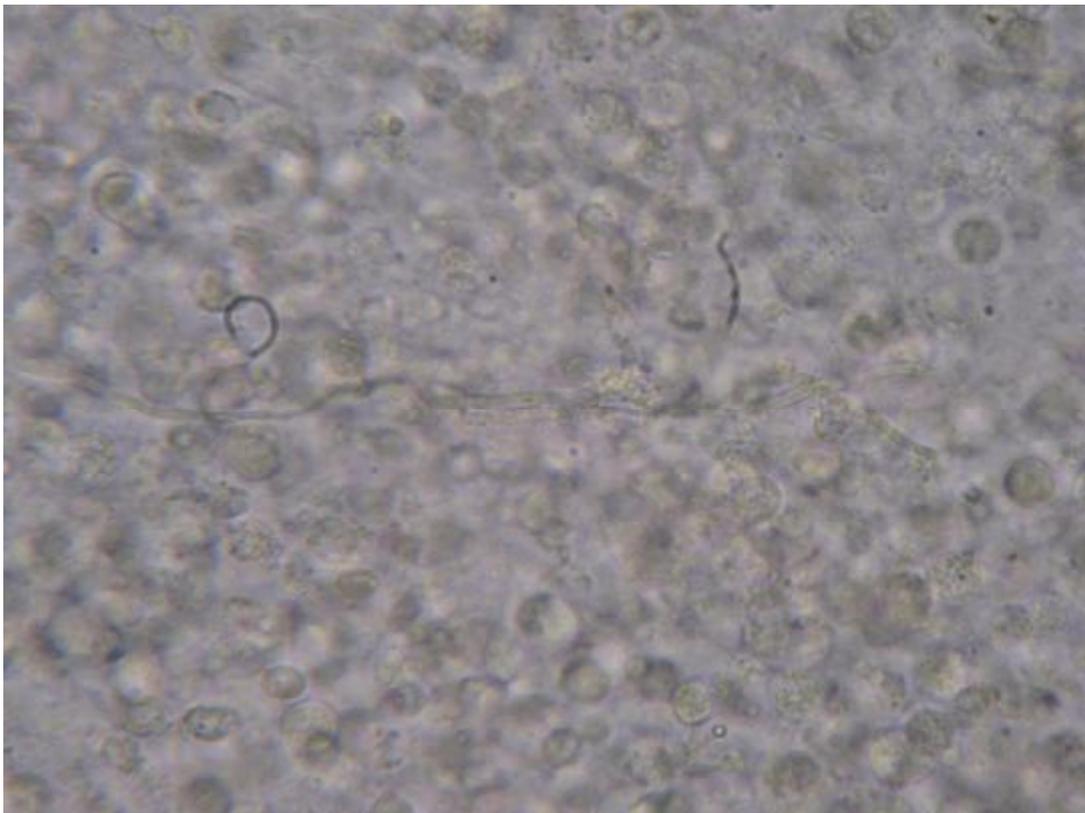


Figure 15 :Examen direct du liquide d'aspiration bronchique montrant la présence de filaments mycéliens septés et non ramifiés .

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 16 : Culture de LAB montrant des colonies blanches et rugueuses caractéristiques du genre *Geotrichum*

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

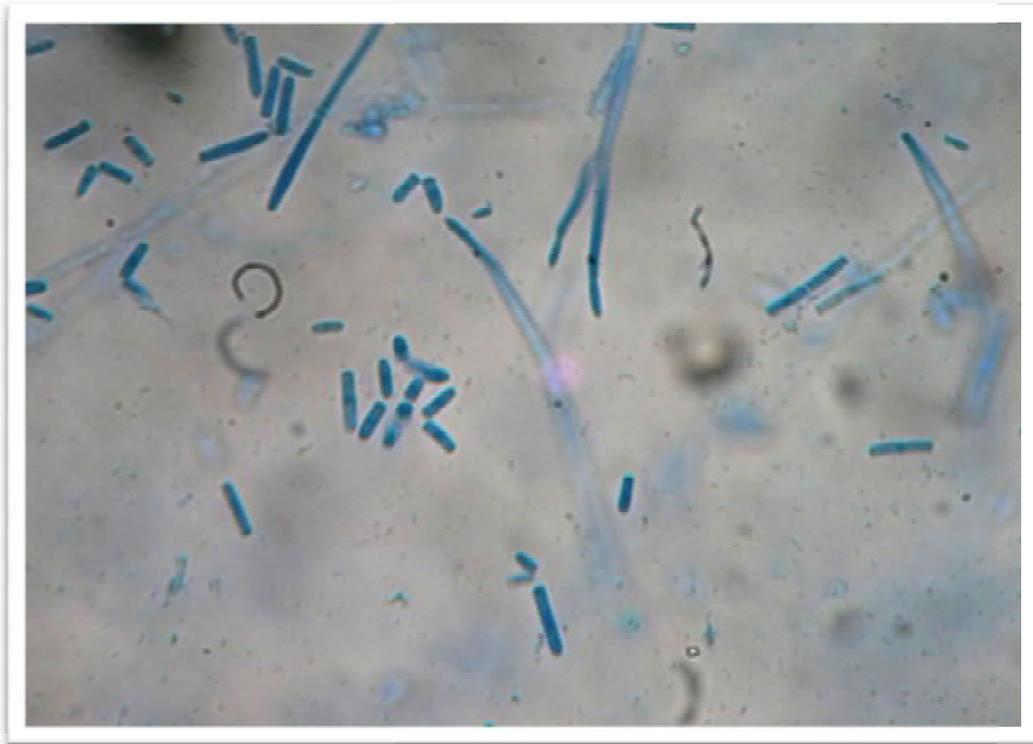


Figure 17 :Examen microscopique de la culture objectivant des filaments mycéliens et des arthrospores caractéristiques du genre *Geotrichum*.

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

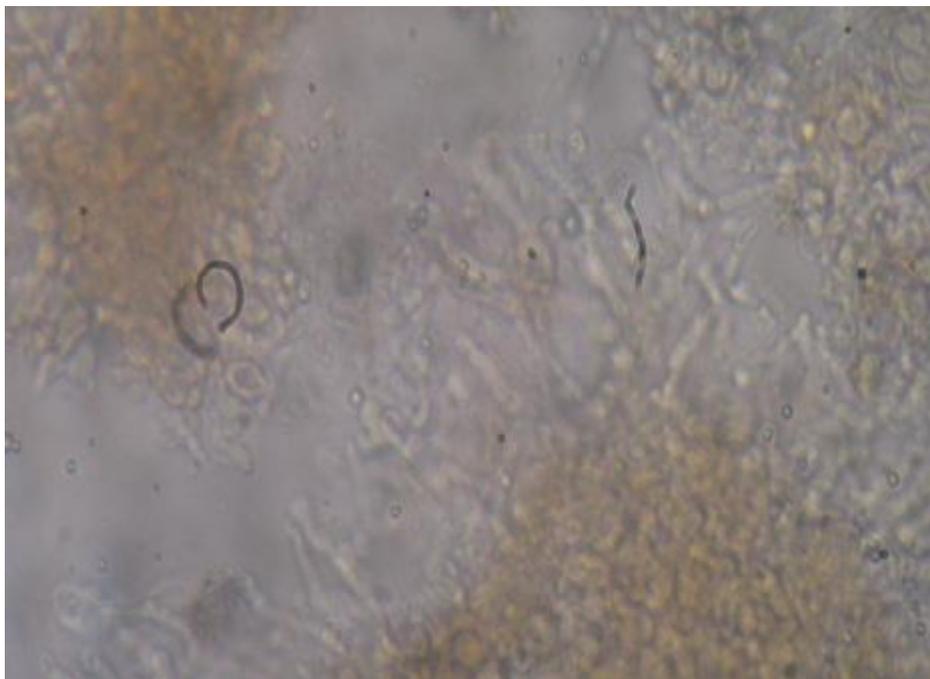


Figure 18 : Examen direct d'un grain noir issu de biopsie montrant des filaments mycéliens enchevêtrés

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 19 : Culture de *Madurella mycetomatis* montrant des colonies plissées et brunâtres

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

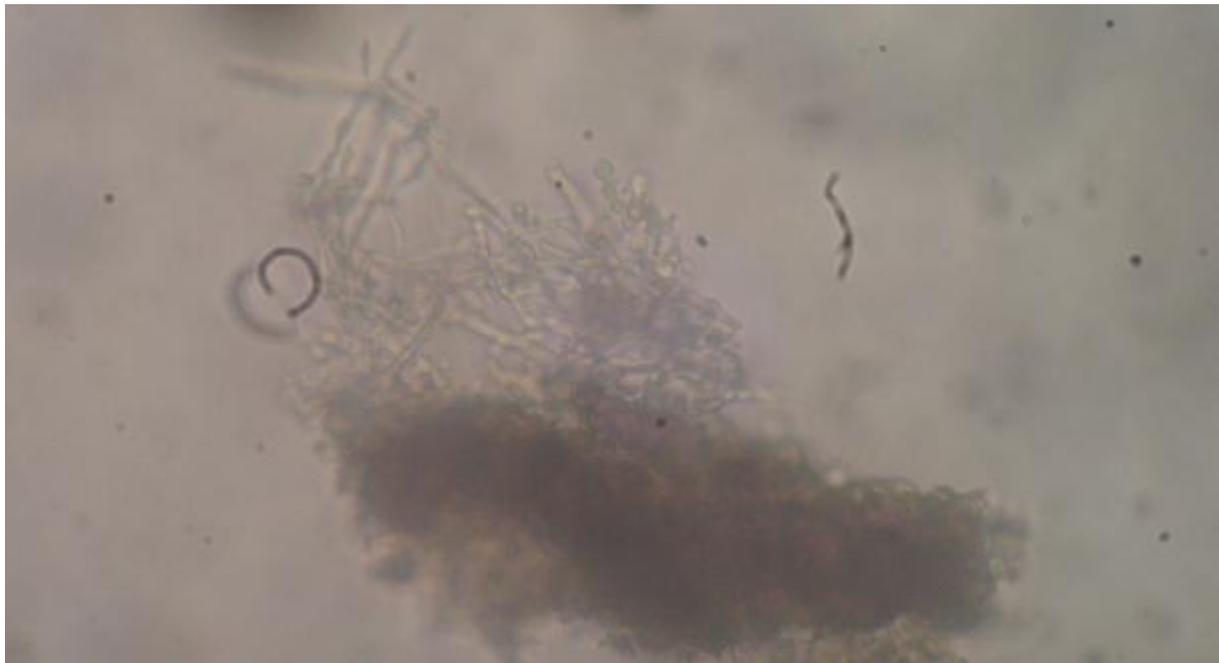


Figure20 :Examen microscopique des colonies de *Madurella mycetomatis* montrant des filaments épais avec aspect toruloïde

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 21: Examen direct: cellules fumagoïdes pathognomoniques de la chromomycose

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 22: Culture: aspect duveteux des colonies de *Fonsecaea pedrosoi*

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

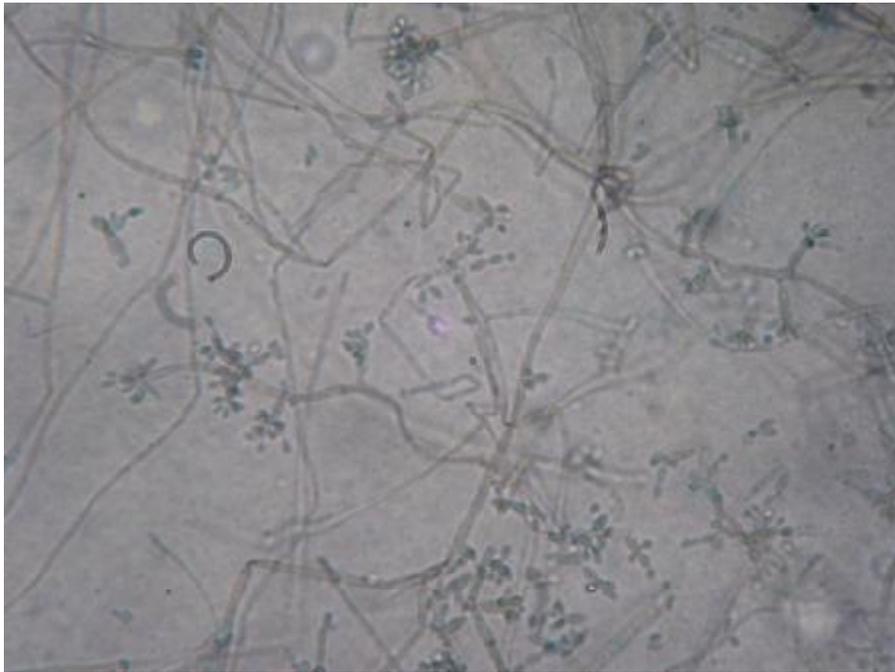


Figure 23 :Examen microscopique de colonies montrant des filaments septés avec des spores regroupés en courtes chainettes et en denticulations apicales

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]



Figure 24 : Traitement chirurgical d'un mycétome à grains noirs

[Photo laboratoire de Parasitologie-mycologie HMMI-Meknès]

### III.DISCUSSION :

#### A-Epidémiologie :

##### 1. Agents causaux [ 3-5] :

Les champignons appartiennent au règne des «fungi». Ce dernier est étymologiquement issu du latin Fungus. Il s'agit d'organismes eucaryotes uni- ou pluricellulaires, dépourvus de pigment assimilateur (chlorophylle), ce qui les distingue profondément des organismes appartenant au règne végétal. Ils sont hétérotrophes et se nourrissent par absorption transmembranaire de matières organiques.

Leur structure est constituée d'un système de filaments ou hyphes plus ou moins développés et ramifiés, appelé le thalle dont la paroi est particulièrement riche en résidus peptidopolysidiques: cellulose, chitine et sucres (mannanes, glucanes). Cette paroi est doublée d'une membrane riche en lipides dont les stérols (ergostérol). Quand les conditions sont défavorables, la croissance du thalle s'arrête, la paroi s'épaissit et le champignon se protège en fabriquant des chlamydospores. Le thalle est soit réduit à un état unicellulaire (comme chez certaines levures), soit pluricellulaire, réalisant un développement filamenteux appelé « mycélium ». Certains champignons sont toujours visibles (macromycètes) en particulier par leur « chapeau » ou « carpophore » (organe reproducteur), tandis que d'autres peuvent rester invisibles à l'œil nu (micromycètes) sauf en cas de développement intense formant des « colonies ». Les champignons pathogènes pour l'homme sont des micromycètes levuriformes, filamenteux ou dimorphiques.

##### a-Filamenteux [4, 6]:

Ils se développent par un système de filaments (ou hyphes) plus ou moins ramifiés dénommé thalle ou mycélium. Ces filaments peuvent être cloisonnés ou non. Le groupe de champignons à filaments cloisonnés est celui des septomycètes.

Celui englobant les champignons à filaments non septés est celui des siphomycètes ou zygomycètes. Parmi ces mycètes filamenteux impliqués en pathologie on différencie :

- Les dermatophytes : champignons septomycètes kératinophiles, adaptés à la peau et aux phanères de l'homme ou l'animal, et provoquant des lésions superficielles quelque soit l'état immunitaire du patient.
- Les moisissures issues de l'environnement au comportement opportuniste. Leur thalle est constitué de filaments cloisonnés ou non. Elles comprennent un grand nombre de genres et d'espèces pouvant être pathogènes pour l'homme. Nous allons citer seulement ceux qui sont les plus fréquemment impliqués en pathologie humaine. Parmi les septomycètes il y a l'*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Alternaria*. Parmi les zygomycètes il y a *Mucor*, *Rhizomucor* et *Lichtheimia*. Leur développement chez l'homme est favorisé par l'affaiblissement de ses défenses immunitaires.

b- Levuriformes [6]:

Dans ce cas, le thalle se réduit à un état unicellulaire. Le champignon se présente sous forme d'une levure de forme ronde ou ovale appelée aussi blastospore, de petite taille (généralement moins de 10µm), qui se reproduit par bourgeonnement. Certaines levures, comme celles appartenant au genre *Candida*, peuvent donner naissance par bourgeonnements successifs à un pseudomycélium. Parmi les levures d'intérêt médical, il convient de citer les *Candida*, les *Malassezia*, les *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* et *Rhodotorula*.

c- Dimorphiques [6] :

Les champignons dimorphiques se présentent dans l'environnement (sol, etc.) sous une forme filamenteuse, produisant des spores. Dans les tissus parasités chez l'homme ou l'animal, on les retrouve sous forme de «levures».

D'autres champignons pathogènes pour l'homme ne peuvent pas être classés parmi ces trois groupes et ne sont pas d'ailleurs cultivables : *Pneumocystis jirovecii* et *Lacazia loboi*.

Les agents des mycoses profondes peuvent être classés en trois grands groupes, ceux responsables de mycoses profondes cosmopolites, agents de mycoses tropicales ou exotiques et enfin ceux à l'origine de mycoses atypiques ou inclassées[6].

**Tableau 2** :Classification simplifiée des mycoses profondes ou disséminées et de leurs principaux champignons responsables.[6] [7 ]

A_MYCOSES PROFONDES COSMOPOLITES	
LEVURES	
Appellation clinique	Espèces incriminées
Candidose	<i>C ; albicans, autres Candida</i>
Cryptococcose	<i>Cryptococcus neoformans , autres cryptococoques</i>
Malasseziose	<i>Malassezia furfur</i>
Trichosporonose	<i>Tr. asahi, Tr. mucoides, Tr. inkin</i>
Saccharomycoses	<i>S. cerevisiae</i>
Rhodotorulose	<i>R. glutinis, R. rubra, R. minuta</i>
Mycoses à Champignons filamenteux	
1 : Filamenteux Septes	
Appellation clinique	Espèces incriminées
Hyalohyphomycoses	
Aspergillose	<i>Aspergillus fumigatus, Aspergillus sp</i>
Fusarioses	<i>Fusarium</i>
Scedosporiose	<i>Scedosporium</i>
Acremoniose	<i>Acremonium</i>
Géotrichose	<i>Geotrichum capitatum</i>
Phaeohyphomycoses	
Mycétomes à grains noirs	<i>Madurella mycetomatis</i>
	<i>Leptosphaeria senegalensis</i>
	<i>Madurellagrisea</i>
	<i>Leptosphaeria tompkinsii</i>
	<i>Pyrinochaetaromeroi</i>
	<i>Exophiala jeanselmei</i>
Chromomycoses	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
	<i>Phialophora verrucosa</i>
	<i>Cladophialophora carrionii</i>
	<i>Rhinoctadiellaa quaspersa</i>
Alternarioses	<i>Alternaria alternata</i>
2 : Filamenteux nonseptés	
Mucormycoses	<i>Rhizopus sp ,Absidiasp, Rhizomucor sp</i>
Entomophthoromycoses	<i>Conidiobolus coronatus, Basidiobolus ranarum</i>

B_MYCOSES PROFONDES EXOTIQUES OU A CHAMPIGNONS DIMORPHIQUES	
Appellation clinique	Espèces incriminées
Histoplasmoses	<i>Histoplasma var. capsulatum, Histoplasma var. duboisii</i>
Blastomycose	<i>Blastomyces dermatidis</i>
Coccidioïdomycose	<i>Coccidioides immitis</i>
Paracoccidioïdomycose	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Sporotrichose	<i>Sporothrix schenkii</i>
Pénicilliose	<i>Penicillium marneffeii</i>
C_MYCOSES ATYPIQUE OU INCLASSEES	
Pneumocystose	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Lacaziose	<i>Lacazia loboi</i>

## 2. Réservoirs :

Tableau 3 :les principaux agents fongiques responsable des mycoses profondes et leurs réservoirs.

	<b>Agent fongique</b>	<b>Réservoirs</b>
<b>LEVURES</b>	<i>Candida</i>	levures commensales des voies digestives et génitales Saprophytes cutanés ou du milieu extérieur, Aliments (laitages)..[8]
	<i>Cryptococcoses</i>	Les fientes d'oiseaux (pigeons) et aux chauves souris. Arbres ( <i>Eucalyptus</i> )[9]
	<i>Malassezia</i>	Commensal de la peau[6]
	<i>Trichosporon</i>	Répandu dans la nature + commensal de la peau[10]
	<i>Saccharomyces</i>	Tube digestif (origine alimentaire)[11]
	<i>Rhodotorula</i>	Commensal de la peau + intestin (origine alimentaire)[12]
<b>CHAMPIGNONS FILAMENTEUX</b>	<i>Alternaria alternata</i>	Les plantes[13]
	<i>Exophiala jeanselmei</i>	Répandu dans la nature[14]
	<i>Fonsecae pedrosoi</i>	Le sol et les débris végétaux des forêts chaudes et humides[15]
	<i>Madurella mycetomatis</i>	Le sol[16]
	<i>Mucor, Rhizomucor, Lichtheimia</i>	Pain, fruits, sols[17]
	<i>Aspergillus</i>	Air, terre, plantes, débris végétaux, eau et aliments [18]
	<i>Fusarium</i>	Le sol, l'eau de conduite, fruit (pommes), légumes(pommes de terre), grains stockés en silos[19]
	<i>Scedosporium</i>	Sol, eaux polluées débris organiques : fumiers de bétail, de volailles, végétaux pourris[20]
	<i>Conidiobolus, Basidiobolus</i>	Les amphibiens et dans les fèces des animaux [21]
	<i>Geotrichum capitatum</i>	saprophyte des plantes et de certains produits animaux comme les laitages, commensal du tube digestif et des voies aériennes [22]
<b>CHAMPIGNONS DIMORPHIQUES</b>	<i>Histoplasma capsulatum var. capsulatum</i>	Les sols humides contaminés par le guano des chauves souris[6]
	<i>Coccidioïdes immitis</i>	le sol[23]
	<i>Paracoccidioïdes brasiliensis</i>	Mal connu
	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Sol contaminé par des déjections animales[24]
	<i>Penicilium marneffeii</i>	le rat de bambou[25]

### 3. Répartition géographique:

Les mycoses profondes les plus fréquentes sont cosmopolites. Elles sont dues soit à des champignons filamenteux ou levuriformes. Leur prévalence et leur incidence peuvent être influencées par des facteurs climatiques. L'humidité, ainsi que la chaleur, qui caractérisent le climat tropical sont favorables à la prolifération des champignons dans l'environnement.

Tableau 4 : les mycoses profondes cosmopolites[6-7]

MYCOSES PROFONDES COSMOPOLITES
Candidose
Cryptococcose
Malasseziose
Trichosporonose
Saccharomycose
Rhodotorulose
Aspergillose
Fusariose
Scedosporiose
Acremoniose
Géotrichose
Mucormycoses
Pneumocystose

Les mycoses dites exotiques ont une répartition géographique plus ou moins restreinte.

Tableau5 : Répartition géographique des mycoses profondes exotiques

MYCOSES PROFONDES EXOTIQUES	
Mycose	Répartition géographique
Histoplasmose à <i>H. capsulatum</i> <i>var capsulatum</i>	Cosmopolite Fréquence plus élevée [27] : - Etats unis : vallée du Mississipi - Amérique centrale et du sud AsieAfrigue
Histoplasmose à <i>H. capsulatum</i> <i>var duboisii</i>	- Afrique occidentale et centrale. - Madagascar[28]
Coccidioïdomycose	Régions désertiques et semi - désertiques des [29] - Sud ouest des Etats - unis - Nord du Mexique - Amérique centrale et du sud
Paracoccidioïdomycose	fréquente dans les zones humides et boisées[30] au - Brésil- Venezuela - Colombie - Argentine
Blastomycose	Sud des USA, vallée du Mississipi[24] Pays du Maghreb : d Maroc, Tunisie, Algérie et Egypte. Afrique centrale et du sud Madagascar
Sporotrichose	- Amérique du sud : Mexique, Pérou + + + [31] - Amérique du nord - Asie : Inde, Japon - Afrique du sud
Pénicilliose a <i>Penicillium</i> <i>marneffeii</i>	Asie du Sud-Est[32]

Pour les mycoses profondes sous-cutanées, le taux de pluviométrie inférieur à 1000mm/an avec une longue saison sèche favorise le développement de certains végétaux épineux dont les épines peuvent être un support de transmission par inoculation de champignons [26]. Pour les mycétomes fongiques par exemple, ils sont endémiques dans les pays intertropicaux à faible précipitations, comme le Soudan où ils représentent un vrai problème de santé publique avec 300 à 400 cas

hospitalisés par an. Au Maroc par contre, ces mycétomes sont rares et sévissent sous forme sporadique. Pour les chromomycoses leur répartition géographique concerne les régions tropicales et sub-tropicales (Madagascar). La chromomycose à *Fonsecaea pedrosoi* semble être très rare dans notre pays même s'il s'agit de l'espèce la plus fréquemment rencontrée et la plus cosmopolite. (Observation 5).

Tableau 6 :La répartition géographique des principales mycoses profondes sous cutanées

MYCOSES PROFONDES SOUS CUTANÉES	
Mycoses	Répartition géographique
Mycétomes	<p>les régions nord tropicales d': [33-34]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asie : Inde + + +, péninsule arabique</li> <li>- Afrique : Afrique Sahélienne + + +</li> <li>- Amérique</li> </ul> <p>de part et d'autre du 15<sup>ème</sup> parallèle nord,</p>
Chromomycoses	<p>Cosmopolites.</p> <p>La plupart des cas sont rapportés des zones humides à climat tropical et subtropical :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amérique : Brésil, Mexique, Venezuela, Colombie[35]</li> <li>- Asie : Inde, océan indien</li> <li>- l'Afrique : Madagascar [36]</li> </ul>

#### 4 .Transmission : [6] [37-39]

La transmission des agents de mycoses profondes peut se faire par plusieurs voies :

- Inhalation d'air souillé par les spores (aspergillose)
- Inoculation post-traumatique par des végétaux : épines, écharde ...

(Mycétomes, chromomycose),

- Passage transcutané lors de manœuvres invasives en milieu hospitalier  
(*Candida parapsilosis*)

- Passage à travers la muqueuse intestinale par translocation à partir du tube digestif lors de mucites induites par les médicaments cytotoxiques.
- Passage à travers la filière génitale (*Candida glabrata*) ou par le personnel soignant (*Candida albicans*).
- Ingestion (*Candida krusei* contenu dans les laitages)
- Piqûre par un insecte contaminé (*Basidiobolus ranarum*)
- Orale par inhalation accidentelle d'eaux polluées lors de noyade par exemple(*Scedosporium*sp).

#### 5 .Facteurs favorisants :

L'Homme est confronté en permanence aux spores fongiques [40] que ce soit celles en suspension dans l'air ou celles déposées sur les différents objets familiers. Grace à l'immunité innée ainsi celles acquise, l'organisme du sujet sain parvient à éviter l'infection fongique. A ce titre l'épuration muco-ciliaire par exemple, permet l'élimination des spores fongiques inhalées dans l'air en 24 heures environ. La fonction macrophagique et phagocytaire joue également un rôle clé dans la prévention de l'infection fongique notamment celle des voies respiratoires. En outre, en dépit de leur grande capacité adaptative, les champignons, à quelques exceptions près, ne montrent que peu de prédispositions à s'engager dans la voie du parasitisme chez l'homme. De nombreux facteurs favorisent les mycoses. Ils dépendent à la fois de l'hôte, de son environnement, de la maladie sous-jacente, mais aussi de facteurs extrinsèques, essentiellement iatrogènes (Tableau 7).

Tableau 7 : Principales affections causales des mycoses, rôles favorisants et agents étiologiques [7]		
Affections causales	Rôles favorisants	Principales espèces
Facteurs mécaniques		
Traumatisme cutané, brûlures	Abrasion, rupture de la barrière cutanée	<i>Candida sp.</i> , <i>Fusarium sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , <i>Scedosporium sp.</i> , <i>Alternaria sp.</i> , <i>Exophiala sp.</i> Agents de mycétomes Agents chromomycoses
- Tarissement des sécrétions des muqueuses, désorganisation ou altération fonctionnelle du tapis muco-ciliaire	Diminution de la clairance muco-ciliaire	<i>Aspergillus sp.</i> <i>Fusarium sp.</i>
Terrain, maladies sous-jacentes et facteurs iatrogènes		
Héroïnomanie	Héroïne contaminée par les levures + injection IV	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida sp.</i>
Hémopathie, cancers, chimiothérapie	Ulcération de tout le tube digestif et colonisation	<i>Candida sp.</i>
Diabète déséquilibré	Augmentation de la teneur en sucre dans le sang	<i>Candida sp.</i>
Décompensation acido-cétosique	Augmentation des corps cétoniques + acidose	Mucorales
Prématuré, malnutrition, cathétérisme	Utilisation de composés lipidiques dans l'alimentation parentérale	<i>Malassezia furfur</i>
Maladie granulomateuse chronique	Déficit en myéloperoxydase, en NADPH oxydase	<i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i>
Sida	Déficit en lymphocytes T CD4 +	<i>Candida sp.</i> <i>Histoplasma sp.</i> , <i>Penicillium marneffeii</i>
Hémochromatose et déféroxamine	Captation du fer de la déféroxamine par le champignon	Agents des mucormycoses
Corticothérapie prolongée Immunosuppresseur	Diminution de l'immunité	<i>Candida sp.</i> , <i>Aspergillus sp.</i> , mucorales

Alimentation parentérale avec cathéters intravasculaires, prothèses endovasculaires ou endoviscérales.	Introduction de champignon dans la circulation générale	<i>Candida sp</i>
Manœuvres chirurgicales (chirurgie digestive), sondes vésicales ou intrapéritonéales.	Passage des levures commensales du tube digestif, de la surface cutanée ou du milieu extérieur vers les tissus	<i>Candida albicans, Candida sp</i>
Techniques de réanimation ou d'exploration endovasculaire. - Séjour prolongé en soins intensifs	Passage des levures de la surface cutanée ou du milieu extérieur vers les tissus. Diminution de l'immunité	<i>Candida parapsilosis, Candida sp</i>

Parmi nos cas, l'ABPA a été observée une patiente (observation 3) avait comme facteur favorisant un asthme évoluant depuis 30 ans avec notion d'atopie ayant favorisé une colonisation aspergillaire avec réaction immunoallergique. Pour les deux autres cas d'aspergillose (observations 1 et 2) ainsi que pour le cas avec géotrichose pulmonaire (observation 4), un antécédent de tuberculose pulmonaire avec des séquelles parenchymateuses favorable à l'implantation du champignon a été retrouvé. Un cas avait en plus une notion de tabagisme chronique. Le tabac, au même titre que le cannabis sont souvent contaminés par des spores fongiques [41-42].

Les mycoses pulmonaires de ces sujets non neutropéniques touchent deux populations principales : les transplantés d'organes et les sujets dont les défenses pulmonaires locales sont altérées par une pathologie pulmonaire chronique sous-jacente [43-44].

L'origine rurale et la profession d'agriculteur (observations 5 et 6) sont considérées parmi les facteurs favorisant de mycétomes et de chromomycose dont

la contamination se fait à la suite d'une blessure avec souillure tellurique ou d'un traumatisme transcutané par le biais d'un végétal (écharde, épines...)[38].

Pour notre cas avec candidose invasive (observation n°7), il a été opéré pour tumeur vésicale par cystoprostatéctomie radicale plus curage ganglionnaire bilatérale et une enterocystoplastie. Ces manœuvres sur les voies digestives et urinaires sont des facteurs de risque de candidose urinaire et systémique, d'autant plus qu'il a été hospitalisé dans le service réanimation connu pour son très haut risque de colonisation des urines par une levure, avec une incidence de 6,5 à 25% [45].

## B- PHYSIOPATHOLOGIE :

### 1. Champignonslevuriformes [46-51]

Les levures vivant en commensalisme dans le tube digestif (*C. albicans*) ou dans la sphère génitale (*C. glabrata*) peuvent profiter d'un déséquilibre de la flore locale (antibiothérapie) ou d'une immunodépression générale pour se multiplier, aboutissant tout d'abord à un phénomène de colonisation. Cette multiplication s'accompagne également de la formation de biofilms, sur le matériel étranger ou sur les muqueuses, rendant la levure moins accessible aux antifongiques. Les lésions de la muqueuse intestinale induites par des traitements anticancéreux (cytolytiques) ou par chirurgie digestive, favorisent le passage des levures de la lumière intestinale vers les tissus profonds. Les levures peuvent être d'origine exogène et pénètrent soit par voie orale (*C. kruseii* retrouvée dans le tube digestif issue de la consommation de produits laitiers). D'autres *Candida*, certains vivants en exosaprophytisme chez l'homme (*C. parapsilosis*), peuvent pénétrer par voie transcutanée à la suite de gestes invasifs soit à partir de solutés injectables, de cathéters, de sondes ou de matériels implantables, ou à partir des mains du

personnel. Les levures disséminent par voie sanguine, adhèrent aux tissus et filamentent, à l'origine de lésions (choriorétinite, végétations dans l'endocarde, folliculite ...). Dans la grande majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante comme le montre les études de génotypage. D'ailleurs pour notre cas avec candidose systémique (observation 7), le *C. albicans* isolé dans les urines a été retrouvé dans l'hémoculture deux mois plus tard. Il s'agirait au début d'une colonisation des voies urinaires et peut être aussi d'autres muqueuses qui a évolué par la suite vers une infection systémique.

Pour le *Cryptococcus neoformans*, cette espèce possède un neurotropisme important aboutissant à la multiplication du champignon dans les tissus du système nerveux à l'origine d'une méningoencéphalite. La levure s'étend également à d'autres tissus lors de septicémie.

Les levures du genre *Malassezia* vivent en commensalisme sur la peau de l'homme. L'alimentation parentérale à base d'intralipides favorise la pénétration et la multiplication de la levure dans les tissus profonds.

## 2. Champignons filamenteux [6,52-53]

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

- La capacité d'induire des microlésions épithéliales par le biais de toxines nécrosantes et la capacité d'adhérence aux lames basales ainsi découvertes
- Le tropisme vasculaire (en particulier pour les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les mucorales).
- La thermotolérance jusqu'à 55 °C (pour *A. fumigatus*), permettant leur développement chez leur hôte à 37 °C.
- La petite taille des spores (2µm à 3µm de diamètre pour *A. fumigatus*) leur donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

- La production de mycotoxines impliquées dans des phénomènes allergiques et d'échappement au système immunitaire par altération des fonctions neutrophile et macrophagique qui sécrètent des radicaux libres toxiques pour les filaments mycéliens (*Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*).
- L'acidocétose observée lors d'un diabète déséquilibré favorise la germination des mucorales et leur progression dans les tissus.

Les formes localisées chez le sujet immunocompétent apparaissent à la suite d'un traumatisme cutané, blessure ou d'une effraction cutanée. Le champignon se multiplie sur place avec apparition d'une lésion localisée, c'est le cas lors des hyalohyphomycoses et des phaeohyphomycoses. Lors de chromomycoses, le phénomène d'hypersensibilité retardée aboutit à la formation de nodules mycotiques et l'hypersécrétion de la cytokine proliférant TGF  $\beta_1$  induit une fibrose tissulaire.

## 2. Champignons dimorphiques [6,52-53]

Pour les champignons dimorphiques les spores se transforment tout d'abord en levures ensuite elles se multiplient dans l'organisme.

## C- CLINIQUE :

### 1- Mycoses profondes cosmopolites:

Elles sont dues à des champignons levuriformes ou filamenteux, la plupart de ces mycoses se manifeste sur le plan clinique par une fièvre prolongée persistante malgré une antibiothérapie à large spectre. En fonction du tropisme tissulaire du champignon, d'autres signes peuvent être associés. Une atteinte pulmonaire faite de douleurs thoraciques, toux, dyspnée, expectorations et hémoptysie s'observe habituellement lors de l'aspergillose, fusariose ou mucormycose. Une atteinte

méningo-encéphalitique s'observe habituellement lors de la cryptococcose et des abcès cérébraux lors de la scédosporiose.

Pour notre cas avec candidose systémique (observation 7), il a présenté une fièvre malgré le traitement par l'association de bêtalactamines, aminosides et ciprofloxacine pour abcès pariétal dû à des entérobactéries associées au staphylocoque. Pour les autres cas avec mycoses pulmonaires localisées : cas avec aspergillome (observation 1), APCN (observation 2) et géotrichose pulmonaire (observation 4), le tableau clinique a été dominé par une symptomatologie pulmonaire faite de toux productive, hémoptysies et douleurs thoraciques. La fièvre a été observée pour le cas avec APCN, elle fait partie d'ailleurs de ses critères diagnostiques

Tableau8 :Principaux signes cliniques des mycoses profondes cosmopolites

MYCOSE	LES SIGNES CLINIQUES
Candidose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü fièvre, frisson</li> <li>ü <b>Candidose œsophagienne</b> :une dysphagie douloureuse, des brûlures rétrosternales, pyrosis, hoquets, nausées, anorexie[54].</li> <li>ü <b>Candidose gastro-intestinale</b> : risque de perforation et d'hémorragie [54]</li> <li>ü <b>Candidose urinaire</b> : inflammation du méat urinaire accompagnée d'un écoulement et de brûlures mictionnelles.[55]</li> </ul>
Cryptococose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü <b>Atteinte neuroméningée</b> : céphalées, syndrome méningé.</li> <li>ü <b>Atteinte cutanée</b> : des abcès ou ulcères siégeant au niveau de visage et aux extrémités des membres.</li> <li>ü <b>Atteinte pulmonaire</b> : asymptomatique, découverte radiologique fortuite.</li> <li>ü <b>Atteinte osseuse</b>. [56]</li> </ul>
Malassézirose	<p>Les mycoses profondes à <i>Malassezia</i> sont observées chez les prématurés et les immunodéprimés nourris par des intralipides par voie IV :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ü <b>Septicémie</b></li> <li>ü <b>Méningites</b> [57]</li> </ul>
Trichosporonose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Septicémie</li> <li>ü Atteintes pulmonaire, rénale, hépatique et cardiaque[58]</li> </ul>
Saccharomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Septicémie avec atteinte valvulaire</li> <li>ü Œsophagite</li> <li>ü Péritonite</li> <li>ü Pneumopathies (VIH+)[11]</li> </ul>
Rhodotorulose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Sépticémies</li> <li>ü Méningites</li> <li>ü Endocardites</li> <li>ü Péritonites</li> <li>ü Infections urinaires</li> <li>ü Kératites, endophtalmies[12]</li> </ul>
Aspergillose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü manifestations de type allergique : asthme aspergillaire,</li> <li>ü Les hémoptysies.</li> <li>ü Fièvre à 38,5 ° résistante à l'antibiothérapie.</li> <li>ü La toux, dyspnée, et des douleurs thoraciques</li> <li>ü Kératites, endophtalmies[59]</li> </ul>
Fusariose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Fièvre persistante sous antibiothérapie</li> <li>ü Atteinte cutanée : granulomes , ulcères, nodules sous cutanée</li> <li>ü Atteinte pulmonaire : douleurs thoraciques, toux et hémoptysie</li> <li>ü Kératites, endophtalmies</li> <li>ü Mycétoques à grains blancs[60]</li> </ul>
Scédosporiose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte broncho pulmonaire</li> <li>ü Atteinte cérébrales : abcès cérébraux</li> <li>ü Kératites, endophtalmies</li> <li>ü Mycétoques à grains blancs [20]</li> </ul>
Acrémoniose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte broncho pulmonaire</li> <li>ü Atteinte cérebroméningées</li> <li>ü Atteintes cardiaques</li> <li>ü Atteintes articulaires</li> <li>ü Kératites, endophtalmies</li> <li>ü Mycétoques à grains blancs[61]</li> </ul>
Mucormycoses	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte rhinocérébrale. : sinusite, léthargie, céphalée, épistaxis, douleur oculaire</li> <li>ü Atteinte pulmonaire : toux, fièvre, hémoptysie et douleurs thoraciques.</li> <li>ü Atteinte cutanée : brûlures étendues, plaies souillées, gangrène extensive [62]</li> </ul>
Géotrichose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Fièvre persistante sous antibiothérapie</li> <li>ü Atteinte broncho-pulmonaire</li> <li>ü Atteinte oculaire</li> <li>ü Atteinte viscérale profonde [63-64]</li> </ul>

## 2- Mycoses profondes tropicales ou mycoses exotiques [65-66]

A l'exception de la sporotrichose dont la contamination se fait essentiellement par voie transcutanée, La transmission des champignons dimorphiques se fait par voie aérienne et se manifestent habituellement par une symptomatologie pulmonaire. Les localisations extra-pulmonaires sont fréquentes, souvent graves dont le tableau clinique est assez riche; la plupart de ces mycoses ont des manifestations cutanées et des atteintes viscérales profondes.

Tableau 9 :Principaux signes cliniques des mycoses profondes exotiques :

MYCOSE	LES SIGNES CLINIQUES
Histoplasmosse	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Syndrome pseudo grippal :Fièvre, la toux, la dyspnée, et des myalgies</li> <li>ü Atteinte viscérales multiples : ADP, HMG,SMG.</li> <li>ü Atteinte cutanée : papules ombiliqués [67]</li> </ul>
Coccidioïdomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Syndrome grippal : fièvre, frisson, toux, douleurs thoraciques, asthénie.</li> <li>ü Atteinte neurologiques : méningite coccidioïdienne, hydrocéphalie+abcès cérébraux.</li> <li>ü Atteinte cutanée : lésions verruqueuses et ulcérées</li> <li>ü Atteinte viscérales : la rate, les reins, péricarde, prostate.[23]</li> </ul>
Paracoccidioïdomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte pulmonaire : toux, dyspnée, expectoration fièvre et l'asthénie.</li> <li>ü Atteinte cutanée, muqueuse et ganglionnaire : stomatite, ulcération buccale.</li> <li>ü Atteinte viscérales : foie, rate, intestin, ganglion profonds[30]</li> </ul>
Blastomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte pulmonaire : fièvre, toux avec expectoration purulente, hémoptysie.</li> <li>ü Atteinte cutanée : dermatite verruqueuse</li> <li>ü Atteinte osseuse : ostéomyélite</li> <li>ü Atteinte génitaux urinaire : prostatite et orchépididymite</li> <li>ü Atteinte de SNC : méningite ou abcès cérébrale.[68,24]</li> </ul>
Sporotrichose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Forme lymphocutanée : nodules verruqueux et ulcérée</li> <li>ü Atteinte ostéoarticulaire</li> <li>ü Forme pulmonaire : toux+expectoration, dyspnée, dlr thoraciques, hémoptysie.</li> <li>ü Méningite chez le sujet VIH positif[69]</li> </ul>
Pénicilliose à <i>P. marneffe</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte pulmonaire : fièvre, la toux amaigrissement</li> <li>ü Atteinte cutanée : éruption papuleuse généralisée</li> <li>ü Atteinte viscérales : HSMG et adénopathies multiples[70]</li> </ul>

### 3-Les mycoses sous cutanées [71-72]:

Les mycoses sous-cutanées sont dues à des champignons présents dans le milieu extérieur, sol ou végétaux, leur transmission se fait suite à l'inoculation transcutanée des pathogènes telluriques chez des sujets le plus souvent immunocompétents.

Majoritairement tropicales, elles frappent des populations rurales. Elles comprennent les mycétomes fongiques ou eumycétomes, les chromoblastomycoses, et aussi de nombreux phaeohyphomycoses dues à des champignons noirs ou dématiés, ainsi que la sporotrichose appartenant aux champignons dimorphiques, leurs tableau clinique est très polymorphe.

Parmi nos cas celui avec mycétome fongique (observation 5), a présenté une tuméfaction du pied gauche avec des ulcérations suintantes du dos du pied avec des fistules ramenant du pus et des grains noirs caractéristiques de ce type de mycoses sous-cutanée. Le cas avec chromomycose (observation 6) a présenté également des signes cutanés moins spécifiques avec des lésions nodulaires du membre supérieur droit pris à tort pour une leishmaniose puis pour une tuberculose cutané. Le diagnostic a été redressé après 12 ans d'évolution en faveur de la chromomycose.

Tableau 10 :Principaux signes cliniques des mycoses profondes sous cutanées

MYCOSE	LES SIGNES CLINIQUES
Chromomycose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Aspect pseudo tumoral : lésions bourgeonnante en (chou-fleur).</li> <li>ü Nodules isolés ou multiples</li> <li>ü Forme en placard centrifuge hyperkératosique.</li> <li>ü Forme cicatricielle pseudo-chéloïdienne : la surface cornée est de coloration moins érythémateuse.[73]</li> </ul>
Mycétome	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Tumeurs inflammatoires, indolores polyfistulisées, siégeant au niveau des pieds. D'autres localisations sont possibles : mains, tronc, fesses, cuir chevelu.</li> <li>ü Emission de pus contenant des grains noirs ou blancs</li> <li>ü Surinfections bactériennes possibles</li> </ul> Parfois : <ul style="list-style-type: none"> <li>ü Atteinte osseuse</li> <li>ü Métastases ganglionnaires[74]</li> </ul>
Hyalohyphomycètes	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Nodules sous cutanés</li> <li>ü Ecthymas[75]</li> </ul>
Phaeohyphomycètes	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Nodules sous cutanés[76]</li> </ul>
Sporotrichose*	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Nodules lymphocutanés qui peuvent être fixes ou disséminés.</li> <li>ü Les nouveaux nodules apparaissent sur le trajet des canaux lymphatiques de la zone atteinte.[69]</li> </ul>
Rhinosporidiose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Nodules sous cutanés</li> <li>ü Atteinte ORL : polypes nasaux</li> <li>ü Atteinte conjonctivale[77]</li> </ul>
Lacaziose	<ul style="list-style-type: none"> <li>ü Nodules dermiques[78]</li> </ul>

\* Champignon dimorphique (cité plus haut)

Le *Pneumocystis jirovecii* est considéré parmi les champignons inclassés. La transmission par voie aérienne est la plus vraisemblable, le seul réservoir connu est l'homme, responsable, chez les sujets présentant une immunodépression sévère, d'infections graves essentiellement pulmonaires, plus rarement disséminées, dont l'évolution spontanée est fatale. Se manifeste par la fièvre, toux, dyspnée d'aggravation progressive évoluant depuis 3 semaines à 1 mois [79,6].

## D- DIAGNOSTIC :

Une mycose profonde peut être évoquée devant des signes cliniques caractéristiques, tels qu'une fièvre persistante malgré un traitement antibiotique à large spectre. Le terrain sous-jacent favorable est un facteur très important à considérer. L'origine du malade et la notion du voyage permettent aussi d'évoquer certaines mycoses qui ont une répartition géographique restreinte à certaines zones. La confirmation diagnostique doit se faire par un examen mycologique permettant la mise en évidence, l'isolement et l'identification du champignon en cause. L'examen anatomopathologique permet aussi de visualiser le champignon à l'état parasitaire dans les tissus. L'interprétation diagnostique fait appel certaines fois à un ensemble d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques.

### 1 -DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

#### *a- Prélèvement [66,80]*

Doit se faire dans des conditions d'asepsie, dans un récipient stérile sans fixateur et conservé à +4°C en attendant son acheminement rapide au laboratoire .Le prélèvement peut être ciblé selon les points d'appel clinique :

- Biopsies d'organes, cutanées...
- Lavages broncho alvéolaires
- Aspirations bronchiques
- LCR
- Pus, sérosités
- Squames cutanés
- Sang
- Urines

### b- Examen direct [81-84]

Peut se faire soit à l'état frais après montage dans un liquide ou après fixation et coloration :

Pour l'examen direct à l'état frais, lorsqu'il s'agit de prélèvements cutanés, le liquide de montage pourrait être une solution éclaircissante (potasse à 20% ou lactophénol) additionnée ou non d'un colorant (bleu de lactophénol). Le montage peut se faire dans l'eau physiologique pour les prélèvements de muqueuses. Pour la recherche du cryptocoque, le montage se fait dans l'encre de Chine. L'observation à l'état frais se fait entre lame et lamelle à faible grossissement (x100 ou x400).

Pour l'examen direct après fixation, la coloration peut se faire par imprégnation argentique au Gomorigrocott ou par sa variante simplifiée de Musto. Les colorations à l'acide périodique de Schiff (PAS), hémalum éosine safran (HES), Gram, MGG ou bleu de toluidine peuvent être également utilisées. Des substances fluorescentes telles que le blanc de calcofluor facilitent l'observation du champignon.

Pour nos trois premiers cas (observations 1, 2 et 3), cet examen a bien visualisé des filaments mycéliens septés et ramifiés qui étaient très abondants pour la patiente ayant présenté l'ABPA (observation 3) chez qui on a trouvé en plus des cristaux de Charcot Leyden (figure 7). Ces filaments étaient aussi mis en évidence à l'examen direct d'un fragment de biopsie pour le cas d'APCN et dans la truffe aspergillaire extirpée chez le cas avec aspergillome (figure 6).

Pour le cas de géotrichose (observation 4) l'examen direct sur le liquide d'aspiration bronchique, on a objectivé la présence de filaments mycéliens septés, non ramifiés ainsi que des arthrospores (fig 15).

Pour les mycétomes à l'examen direct les grains prélevés sont écrasés entre lame et lamelle dans une solution potasse à 20% permettant de les ramollir, seront observés au microscope optique, au grossissement x400 sans immersion. En cas de

*M.mycetomatis*, les filaments mycéliens apparaissent enchevêtrés et large de 2 à 5µm de diamètre(observation 5) (figure18). Dans le cas de chromomycose (observation 6), l'examen direct permet d'objectiver les cellules fumagoïdes pathognomoniques de cette affection(figure21).

c. Culture [45,85-89]:

La culture reste actuellement la pierre angulaire du diagnostic des mycoses profondes. Elle peut être réalisée sur milieu solide ou sur milieu liquide. Le milieu solide le plus utilisé est le milieu de sabouraud chloramphénicol. Pour les hémocultures, l'ensemencement se fait sur un milieu liquide. Lorsqu'il s'agit de prélèvements issus de sites profonds, l'incubation se fait à 37°C et pour ceux issus de sites superficiels l'incubation se fait à 28°C. La durée d'incubation est de trois semaines maximum. Le délai de pousse varie en fonction des espèces de champignons, il varie entre 48 heures et trois semaines.

L'identification des champignons repose sur plusieurs critères :

- Aspect macroscopique des colonies : les colonies ayant une surface lisse correspondent à des champignons levuriformes. Quand il s'agit d'une levure encapsulée (*Cryptococcus*), les colonies ont un aspect muqueux. Pour les champignons filamenteux, les colonies présentent un aspect cotonneux dû au développement aérien de filaments mycéliens.
- La couleur des colonies est également un critère important pour l'identification des micromycètes.

L'identification des champignons du genre *Candida* (colonies à surface lisse, de couleur blanchâtre) consiste tout d'abord à chercher s'il s'agit de *C. albicans*, espèce la plus fréquente en pathologie humaine. Ceci peut se faire par un test de filamentation (ou test de blastèse) qui se fait par incubation d'une suspension d'un prélèvement de culture dans du sérum humain. Après incubation à 37°C entre 2 et 4

heures, l'observation se fait au microscope entre lame et lamelle. S'il y a présence de levures avec tubes de germination, il s'agit de *C.albicans*. C'est un test simple et peu coûteux. Une deuxième alternative à ce test peut se faire par culture de la levure sur milieu pauvre RAT (riz – agar – tween) ou PCB (pommes de terre – carottes – bile). S'il y a apparition de chlamydospores en plus de pseudomycéliums et de blastospores, il s'agit de *C. albicans*. La culture sur milieux chromogéniques, permet une identification plus rapide des levures du genre *Candida*. Les colonies apparaissent d'emblée avec une couleur spécifique. Certains milieux permettent la discrimination de plusieurs espèces à la fois. Des tests d'agglutination au latex sont disponibles et permettent une identification rapide des espèces de *Candida* les plus rencontrées en pathologie humaine. Plusieurs systèmes d'identification basés sur l'analyse des caractères biochimiques (assimilation et fermentation des sucres) ont été standardisés, ils permettent l'identification d'un large éventail d'espèces de *Candida*.

L'identification du *Cryptococcus neoformans* (colonies beiges d'aspect muqueux) repose sur la mise en évidence de la capsule à l'encre de Chine et d'un test à l'uréase positif en trois heures.

Pour le *Malassezia*, sa culture nécessite l'addition d'huile d'olive au milieu sabouraud chloramphénicol ou l'utilisation du milieu de Dixon. La détermination de l'espèce se fait sur des galeries d'assimilation biochimique.

L'identification des champignons filamenteux et dimorphiques repose essentiellement sur des caractères morphologiques. En plus de l'aspect macroscopique, la microscopie permet de préciser l'aspect des filaments mycéliens (cloisonnés ou non, pigmentés ou non), la présence ou non d'ornementations et de fructifications. La forme, la taille et le mode de regroupement de ces fructifications, est un critère clé pour l'identification des champignons. L'absence de fructifications

sur milieu de culture standard (sabouraud chloramphénicol) est un phénomène fréquent et rend l'identification du champignon quasi-impossible. Dans ce cas un repiquage sur milieux spécifiques tels que le milieu de Malt ou de Czapek permet l'apparition de conidies et par la suite l'identification du micromycète.

Pour les *Aspergillus* poussent en 3 à 5 jours à 37°C et à 25°C. L'aspect macroscopique est celui d'une colonie plane, poudreuse, granuleuse ou veloutée, parfois cotonneuse, et de couleur variée en fonction de l'espèce. Pour nos cas avec aspergillose pulmonaire (observation 1,2et 3), la culture a été positive et la pousse du champignon a eu lieu au bout de quelques jours ce qui nous a permis l'identification des espèces en se basant sur les caractères macroscopiques et microscopiques des colonies. Les colonies d'*Aspergillus niger* étaient typiques blanchâtres au début avec des grains noirs à leur surface et une tête bisériée avec des conidies rugueuses et braunâtres à l'examen microscopique (figure11 et 12). Celles d'*Aspergillus fumigatus* étaient blanc-verdâtres et poudreuses et l'examen microscopique a mis en évidence une tête aspergillaire unisériée avec une vésicule hémisphérique(figures 4 et 8).

Pour le cas de géotrichose (observation 4), la culture sur milieux Sabouraud chloramphénicol a permis l'isolement de l'espèce(figure16). Les caractères d'assimilation étaient en faveur de l'espèce *Géotrichum capitatum*.

La culture de notre cas de mycétome (observation 5) a été faite sur un milieu de Sabouraud chloramphénicol,l'incubation a été réalisée à 37°C et à 28°C pendant 15jours. Les colonies obtenues étaient d'aspect plissé avec des plis radiés, et de couleur brun clair à grise, un pigment brun diffusait dans la gélose (figure19). L'analyse microscopique de ces colonies a montré des filaments d'aspect toruloïde avec des chlamydospores intercalaires. Le diagnostic de mycétome fongique à *M.mycetomatisa* été retenu

La culture de la biopsie cutanée pour le cas avec chromomycose a permis l'isolement de colonies duveteuses et noirâtres dont l'examen microscopique a objectivé des filaments mycéliens septés et pigmentés dont étaient issues des ramifications courtes portant à leurs extrémités des cellules sporogènes allongées sur lesquelles étaient insérées des chainettes courtes de spores ou parfois des denticulations apicales. L'ensemble de ces critères était en faveur de l'espèce *Fonsecaea pedrosoi* (figures 22 et 23).

Concernant notre cas avec candidose systémique, après l'isolement de la levure sur hémoculture et repiquage sur milieu sabouraud chloramphénicol, l'espèce fongique a été identifiée comme étant *Candida albicans* par son profil d'assimilation des sucres sur galerie Api 20C Aux (Biomérieux®).

#### d- L'antifongigramme: [90-91]

Correspond à l'étude de la sensibilité in vitro des micomycètes aux antifongiques. Il permet la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des antifongiques vis-à-vis du champignon. Il peut se faire sur milieu liquide, semi-solide ou solide. Les techniques utilisées ne sont pas encore bien standardisées, malgré les efforts qui ont été développés par l'institut américain Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) depuis 1985 ainsi que l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Ils ont essayé d'élaborer des méthodes de référence en macrodilution sur bouillon. Elles consistent à préparer pour chaque antifongique, une série de tubes contenant un bouillon additionné avec des concentrations croissantes d'antifongiques. Ensuite, chaque tube est inoculé par une suspension de champignon avec une densité bien précise. Après incubation de 24 à 72 heures, la lecture se fait par la détection visuelle de croissance du champignon sur ce milieu. La CMI correspond à la concentration minimale d'antifongique ayant inhibé la croissance du champignon. Selon la valeur de la CMI,

le champignon peut être classé soit « sensible », soit « sensible dose dépendant » ou « résistant » à l'antifongique. Cette technique présente l'inconvénient d'être longue et fastidieuse. Des méthodes semblables en microdilution (sur des cupules au lieu de tubes) ont été développées. Actuellement plusieurs autres méthodes sont mises au point, certaines d'entre elles utilisent des indicateurs colorés pour faciliter la lecture finale pour apprécier la croissance ou non du champignon et ont permis en plus leur automatisation (ATB- Fungus®). Un système d'antifongigramme automatisé en milieu semi-liquide, permettant la lecture de la croissance du champignon en cinétique (Vitek®), a été développé. L'analyse du taux de croissance se fait toutes les 15 minutes, des résultats peuvent être obtenus au bout de 13 heures seulement. La méthode E-test® par dilution-affusion qui se fait sur milieu solide gélosé consiste à utiliser une bandelette imprégnée d'un gradient exponentiel prédéfini d'antifongique sur une face, et une échelle de lecture sur l'autre face. Après ensemencement du milieu gélosé et application de la bandelette sur ce milieu, l'incubation se fait pendant 24 à 48 heures à température de 37°C. L'activité fongicide ou fongistatique se manifeste par l'apparition d'une ellipse d'inhibition claire au sein du milieu. La lecture de la CMI d'une souche est donnée par le point d'intersection de cette ellipse avec la bandelette d'antifongique sur laquelle est portée l'échelle de lecture exprimée en µg/ml. Cette méthode présente l'avantage d'être mieux standardisée.

#### e. Biologie moléculaire [92-94]

Le diagnostic mycologique classique se basant sur l'examen direct et la culture du champignon n'est pas satisfaisant.

Plusieurs techniques de biologie moléculaire ont été mises au point afin de pallier à cette insuffisance surtout pour le diagnostic précoce des infections fongiques invasives les plus fréquentes l'aspergillose, des candidoses systémiques et de

la cryptococoses. Les techniques utilisées étaient surtout la PCR conventionnelle, la PCR nichée « Nested PCR » et la PCR en temps réel.

Les échantillons analysés peuvent être des biopsies, prélèvement sanguin, sérum, LCR ou LBA.

Pour l'aspergillose invasive, le LBA a l'avantage de cibler le site primaire de l'infection, mais ne permet pas de distinguer entre contamination, colonisation ou infection.

Plusieurs études ont montré l'intérêt de la PCR sur sang total ou sérum. Le risque de contamination par les spores d'*Aspergillus* de l'environnement, constitue toujours un risque de faux positifs. La PCR quantitative avec introduction d'un contrôle interne semble être prometteur pour la mise au point de techniques pouvant être standardisées.

Actuellement, le manque de standardisation de ces techniques est une des principales raisons pour lesquelles, la PCR n'est pas encore inclus dans les critères de diagnostic de l'aspergillose invasif.

Plusieurs techniques ont été également développées pour le diagnostic de candidoses invasives et de cryptococose. Elles ont été d'une bonne sensibilité et spécificité.

La biologie moléculaire est très performante pour l'identification et le génotypage des souches isolées. Il s'agit de techniques rapides et précises. Les séquences les plus étudiées sont celles de l'ADN ribosomal :18S ,28S et les ITS (séquences internes transcrites).

#### f.Spectrométrie de masse MALDI-TOF : [95-97]

La spectrométrie de masse Maldi-Tof (matrix assisted laser desorption/ionisation/time of flight) est une technique récente qui a révolutionné l'identification des microorganismes. Elle quantifie avec précision et en quelques

secondes la masse et l'abondance des protéines comprises entre 2 000 et 15 000Da présentes dans le produit testé. C'est un outil de protéomique qui a montré son intérêt pour l'identification aussi bien des bactéries que des champignons après leur culture. Chaque espèce fongique possédant son propre spectre, l'identification est obtenue en comparant le spectre du produit testé à une base de données. C'est une technique d'analyse qui permet la détermination des masses moléculaires des composés analysés ainsi que leur identification et leur quantification. Les protéines détectées correspondent aux protéines les plus représentées dans la cellule fongique, à savoir les protéines ribosomales mais aussi différents types de protéines dites « structurales ». Le système est constitué d'une matrice qui permet l'éclatement des cellules et l'ionisation de leurs molécules grâce à un rayonnement laser. Ensuite les protéines ionisées traversent une chambre d'accélération puis un tube de vol. La séparation des molécules se fait en fonction du rapport de masse sur charge. Elles sont enfin captées au niveau d'un détecteur qui les traduit par un traitement informatique en spectre spécifique.

#### g.L'examen histopathologique [50, 66,98-99]

L'examen histopathologique a l'immense avantage de permettre de visualiser les éléments fongiques directement dans les tissus au site d'infection, il est parfois requis pour poser un diagnostic de certitude. Ce type d'examen présente l'inconvénient d'être invasif et difficile à réaliser chez des patients déjà traumatisés.

Dans notre cas avec APCN (observation 2) cet examen a visualisé des cristaux biréfringents qui seraient ceux d'oxalate de calcium, précipités à pH physiologique, dans les tissus. Ce phénomène est surtout observé lors d'aspergillose à *A. niger*.

#### h.Séro-immunologie [66]

Dans le cadre du dépistage des mycoses profondes, aspergilloses, candidoses et cryptococcoses ou des pneumopathies d'hypersensibilité, le diagnostic

sérologique est indispensable. La recherche d'anticorps spécifiques et d'antigènes circulants est nécessaire pour dépister les mycoses invasives souvent fatales chez les patients fortement immunodéprimés. Lors de cryptococcoses, la recherche d'antigènes solubles polysaccharidiques dans le LCR ou le sérum est d'une grande aide au diagnostic. Pour les candidoses systémiques on cherche à la fois les anticorps anti-Candida et les antigènes type mannanes. En ce qui concerne les aspergilloses pulmonaires non invasives on cherche surtout les anticorps anti-Aspergillus alors que pour l'aspergillose invasive on cherche surtout les antigènes galactomannanes ou glucanes. Cela impose un suivi sérologique régulier des patients à risque. Les résultats positifs doivent être confrontés aux données biocliniques. En particulier, des faux positifs sont observés dans la détection d'antigènes circulants lors du diagnostic d'aspergillose invasive. Il peut, en effet dans certaines situations pathologiques authentifier une mycose profonde alors que l'agent pathogène est difficile à isoler en culture, permettant une mise précoce en traitement antifongique.

## 2- DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE :

L'imagerie a un rôle important dans l'élaboration du diagnostic précoce des infections pulmonaires fongiques. La radiographie standard, même si elle est incontournable dans la surveillance régulière des patients, est cependant décevante dans les premiers temps de l'infection fongique, contrairement à la tomographie assistée par ordinateur (TDM) thoracique. Ainsi cette dernière devrait être envisagée comme examen de première intention [100].

1. Aspergillome: Dans environ un quart des cas, l'aspergillome est découvert fortuitement à l'occasion d'une radiographie pulmonaire [101]. Le cliché thoracique suffit pour évoquer le diagnostic surtout devant des modifications d'une cavité ancienne. L'aspergillome se présente typiquement, dans plus de 60 % des cas,

comme une opacité intracavitaire, mobile, apicale et coiffée d'un croissant gazeux périphérique réalisant l'image en grelot [102]. Les images de la radiographie standard étaient typiques pour notre cas avec aspergillome (observation 1) et ont objectivé une image en grelot dans le lobe apicale droit. La TDM permet de mieux préciser ces lésions et montre un aspect pseudotumoral, des images hydro-aériques et des épaissements de la paroi de la cavité et éventuellement de la plèvre [103].

2. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique: Les anomalies radiologiques peuvent être fixées ou labiles [104]. Elles reflètent soit l'atteinte bronchique et le retentissement de la bronchopathie sur le parenchyme pulmonaire ou l'expression de la réaction allergique pulmonaire [105].

3. Aspergillose invasive: Les radiographies simples montrent souvent des infiltrats alvéolaires non spécifiques ou des lésions nodulaires plus suggestives [101]. Dans le diagnostic précoce de l'AI, la TDM est d'une sensibilité très supérieure à la radiographie thoracique standard qui est peu contributive dans les premiers jours, voire les premières semaines [100].

4. Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante: La radiographie standard montre un aspect d'une condensation en foyer, mal systématisée et touchant les lobes supérieurs ou les segments apicaux des lobes inférieurs [106]. Pour notre cas avec APCN (observation2), elle a montré des lésions sous forme d'opacité apicale droite avec infiltrats parenchymateux adjacents.

La TDM confirme les données de la radiographie pulmonaire et retrouve des plages hétérogènes évoquant des zones de nécrose parenchymateuse.

## E- TRAITEMENT :

### 1 . Traitement medicale

#### 1.1 .Les antifongiques :

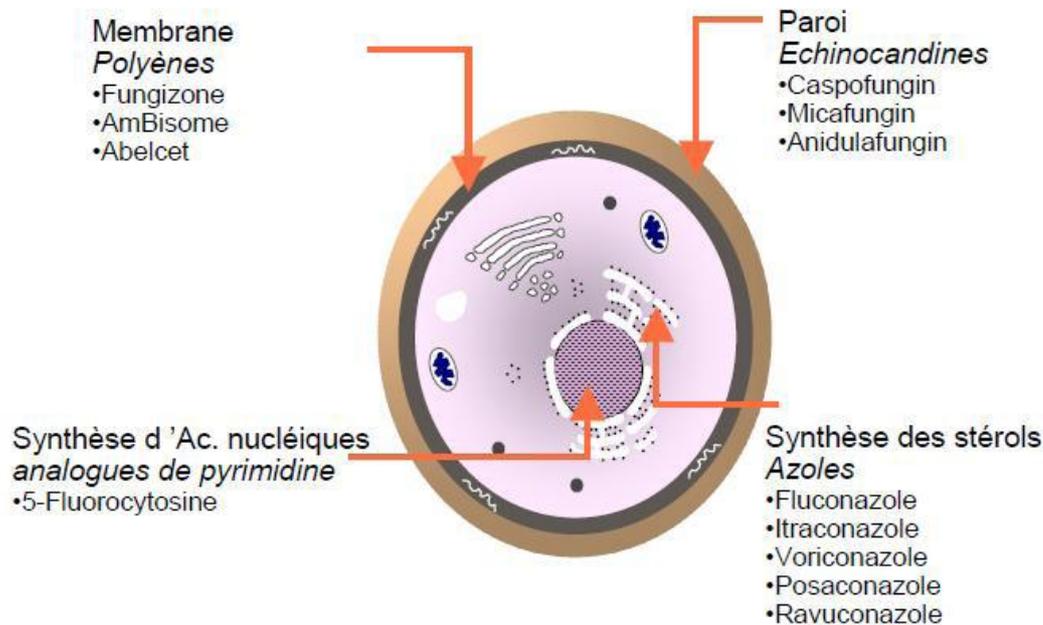


Figure 25 : Mode d'action des antifongiques et leur principales cibles[107]

a-Les antifongiques agissant sur la membrane fongique : les polyènes [7,108-111]

Les polyènes sont des antifongiques d'origine naturelle.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. Dans cette famille nous retrouvons la nystatine et l'amphotéricine B.

#### 1-La nystatine:

C'est une macrolactone, polyénique, hétérosidique, produite par *Streptomyces noursei* et découverte en 1950.Agit par fixation à l'ergostérol, engendrant une perte d'intégrité de la membrane cellulaire fongique et crée des pores membranaires à l'origine de la lyse du champignon. Son utilisation est limitée à cause de sa toxicité.

Elle n'est pas absorbée par la muqueuse digestive et toxique en cas d'injection intramusculaire ou intraveineuse. Ainsi, sa prescription est limitée aux mycoses cutanées, vaginales et digestives.

#### 2\_L'amphotéricine B :

Il s'agit d'un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques, découverte en 1955. Son mécanisme d'action est semblable à celui de la nystatine. Elle a une action fongicide et fongistatique sur la plupart des champignons pathogènes pour l'homme, incluant les levures, les champignons filamenteux et dimorphiques. Elle s'administre par voie orale avec une absorption digestive très faible et par voie intraveineuse. C'est l'antifongique systémique de référence pour les mycoses profondes. Elle est disponible sous sa forme conventionnelle (desoxycholate de sodium = Fungizone®) et s'administre à la dose de 0.1 à 1mg /kg. C'est un médicament toxique à l'origine de nombreux effets indésirables immédiats et retardés.

#### Effets indésirables immédiats :

- Manifestations générales : fièvre, malaise, céphalées, hypotension, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées
- Manifestations locales : thrombophlébite au point d'injection. Elle peut être réduite en augmentant la dilution du produit et en diminuant la vitesse de perfusion.

#### Effets indésirables retardés :

- Troubles hématologiques : anémie normochrome normocytaire, thrombopénie, granulopénie.
- Toxicité rénale : S'exerce sur le tubule distal et se traduit par une hypokaliémie et une hyperuricémie pouvant entraîner une insuffisance rénale

irréversible voire mortelle nécessitant une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale deux fois par semaine (Livre mycologie).

Afin de réduire ces effets indésirables, surtout la toxicité rénale, de nouvelles formulations de l'amphotéricine B ont été mises au point. En effet, cette molécule est caractérisée par sa lipophilie, elle peut ainsi être intégrée aux liposomes (Ambisome®) ou à des lipides non liposomaux (Abelcet®). Après administration par voie injectable, ces formes sont phagocytées par les macrophages et par la suite transportées vers le système réticuloendothélial (rate et foie) où aura lieu le stockage de l'amphotéricine B. Le relargage de cette molécule sera faible dans les organes sains. Ces formulations lipidiques ont permis d'obtenir une tolérance rénale et les doses peuvent être aussi augmentées pour atteindre 3mg/kg/jour pour Ambisome® et 5mg/kg/ jour pour Abelcet®.

b-Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques[112-116]

1-La 5-fluorocytosine

C'est un anti-métabolite de la cytosine avec laquelle il agit par compétition. Agit par inhibition de la synthèse protéique par incorporation à l'ARN et inhibition de la synthèse d'ADN. Son spectre antifongique limité à un nombre restreint de champignons jouant un rôle important en pathologie. Préférentiellement utilisées dans les candidoses profondes, cryptococoses, et chromomycoses. Son utilisation en monothérapie risque de faire apparaître des souches résistantes. Son association à l'amphotéricine B est synergique. Elle permet de réduire jusqu'à moitié la dose de cette dernière et d'éviter ainsi la toxicité rénale.

Par voie orale, l'absorption digestive est supérieure à 90% avec une bonne diffusion dans tout l'organisme y compris dans le LCR et l'humeur aqueuse. L'élimination se fait par filtration glomérulaire. La dose administrée est fonction de la clairance de la créatinine. Ses effets secondaires sont limités à des altérations

hématologiques(leucopénie, thrombopénie, anémie, aplasie), gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées) et hépatiques (cytolyse).Son utilisation nécessite une surveillance biologique (NFS, transaminases et créatinine).

c. Les antifongiques agissant sur la synthèse des stérols : les azolés [7,117-119]

Elles comprennent les imidazolés et les triazolés, leur mécanisme d'action est commun. Et repose notamment sur l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, stérol majeur de la membrane des champignons et la modification de la perméabilité membranaire aboutissant à une accumulation de lanostérol et la mort cellulaire. Ils inhibent aussi certaines enzymes telles que le cytochrome C peroxydase et la catalase aboutissant à une accumulation de concentrations toxiques d'eau oxygénée dans les cellules fongiques.

-Les imidazolés(Ketoconazole, Miconazole, Bifonazole, Oxiconazole, Fenticonazole, Omoconazole, Isoconazole, Econazole, Sertaconazole, Tioconazole), les plus anciennes d'entre elles, sont mises sur le marché dès 1969

Les triazolés(Fluconazole,Itraconazole,Voriconazole,Posaconazole,Ravuconazole: molécules plus récentes apparues à partir de 1987.

Tableau 11 :Spectre d'activité des antifongiques azolés [7]

AZOLES	GERMES SENSIBLES
Kétoconazole	Levures ( <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Malassezia</i> ),
Fluconazole	<i>Candida albicans</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , Champignons dimorphiques
Itraconazole	levures ( <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Candida sp.</i> , <i>Malassezia sp</i> ), champignons dimorphiques, <i>Aspergillus Fusarium</i> , <i>Acremonium</i> , Mucorales, Dematiées
Voriconazole	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i>
Posaconazole	<i>Aspergillus</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Fonsecae pedrosoi</i> , <i>Fusarium</i>

#### d. Les antifongiques agissant sur la paroi fongique [120-122]

##### 1- Les Echinocandines :

Les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) offrent l'avantage d'un spectre étendu et d'une bonne tolérance.

Ce sont des dérivés synthétiques de lipopeptides, utilisés par voie intraveineuse, ils sont secrétés naturellement par *Aspergillus rugulovalvus*. Ils ont une forte activité fongicide et ne présentent pas de réactivité croisée avec d'autres antifongiques. Leur cible principale est la synthèse de la paroi fongique par inhibition non compétitive de la bêta (1-3) glucane synthétase, une enzyme qui catalyse la polymérisation de l'uridinediphosphate-glucose en bêta (1-3) glucane, un des composants structuraux responsables du maintien de l'intégrité et de la rigidité de la paroi fongique entraînant ainsi une fragilisation de la paroi et une fuite des composants intracellulaires, aboutissant à la lyse de la cellule fongique. Ils sont fongicides sur les levures et les *Candida* sauf sur *Cryptococcus* sp, *Trichosporon* sp, *Rhodotorula* sp et fongistatiques sur les moisissures sauf les Mucorales et *Fusarium* sp.

##### e. Les allylamines [123, 124] :

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®. 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.

## 2 .1- Indications actuelles des antifongiques[125]:

Tableau 12 : Antifongiques systémiques pour le traitement des mycoses invasives

Nom commercial	Famille	Voie d'administration	Posologie	indications
Amphotéricine B desoxycolate (Fongizone®)	polyène	i.v.	0,7 à 1 mg/kg/j	Mycoses à espèce sensible : candidose, <b>cryptococcose</b>
Amph B Liposomal (Ambisome®)	polyène	i.v.	3 mg/kg/j	Aspergillose invasive (alternative au voriconazole) <b>Mycose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale</b> <b>Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile</b>
Amph B Complexe lipidique (Abelcet®)	polyène	i.v.	5 mg/kg/j	Candidose et aspergillose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale
Fluconazole (Triflucan®)	Azolé	i.v.,p.o.	800 mg J1 puis 400 mg/j i.v. Relais p.o.	<b>Cryptococcose</b> <b>Candidose</b> systémique incluant candidose disséminée et profonde (candidémie, péritonite), candidose œsophagienne, urinaire, oropharyngée chez les patients immunodéprimés <b>Prophylaxie des infections à Candida sensibles</b> (allogreffe de moelle osseuse, induction et consolidation des leucémies aiguës)
Itraconazole (Sporanox®)	Azolé	i.v.,p.o.	100 à 200 mg □ 2 /j	Candidose orale et/ou œsophagienne Aspergillome inopérable symptomatique Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante Mycoses tropicales (chromomycoses, histoplasmoses, paracoccidioïdomycoses, sporotrichoses)
Voriconazole (Vfend®)	Azolé	i.v.,p.o.	6 mg/kg □ 2/J1 puis 4 mg/kg □ 2/j i.v. Relai p.o.	<b>Aspergillose invasive (molécule de référence)</b> Candidémie et candidose invasive grave, candidose œsophagienne <b>Infection grave à Scedosporium spp.</b> Infection grave à Fusarium spp.
Posaconazole (Noxafil®)	Azolé	p.o.	400 mg □ 2/j (ou 200 mg □ 4/	Aspergillose, fusariose, mycoses tropicales (chromoblastomycose, mycétome) en 2 <sup>ème</sup> ligne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules) Candidose oropharyngée <b>Prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie</b> (neutropénie prolongée, allogreffe de moelle osseuse)

Caspofungine (Cancidas <sup>®</sup> )	Échinocandine	i.v.	70 mg J1 puis 50 mg/j (70 mg/j si >80 kg)	<b>Candidose invasive</b> Aspergillose invasive (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules) <b>Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile</b> Candidose œsophagienne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)
Micafungine (Mycamine <sup>®</sup> )	Échinocandine	i.v.	100 mg/j (voire 150-200 mg/j)	Candidose invasive Candidose œsophagienne Prophylaxie des infections à Candida (allogreffe de moelle osseuse, neutropénie)
Anidulafungine (Ecalta <sup>®</sup> )	Échinocandine	i.v.	200 mg J1 puis 100 mg/j	Candidose invasive (hors neutropénie)
5Fluoro-cytosine (Ancotil <sup>®</sup> )	Analogue pyrimidique	i.v.,p.o.	100-200 mg/kg/j	Candidose, <b>cryptococcose</b> , chromomycose - en association avec autres molécules (en particulier amphotéricine B)
Terbinafine (Lamisil <sup>®</sup> )	Allylamine	v.o	250mg/j	Dermatophyties, chromomycoses

## 2 Traitement chirurgical :

La chirurgie est un moyen parfois incontournable pour le traitement d'une mycose profonde. En plus de la prévention d'une hémoptysie fatale dans le cas d'une aspergillose par exemple, elle permet l'extirpation de la truffe aspergillaire dans le cas d'aspergillomes (Figure 6) et des grains mycotiques dans le cas de mycétomes fongiques (Figure 25).

### a. Aspergillose :

Le traitement chirurgical surtout utilise en cas d'aspergillose invasive pour écarter le risque d'hémoptysie fatale. Celle-ci repose sur des critères d'opérabilité pour la prévention des hémoptysies au cours de l'AI qui sont: la masse aspergillaire centrale au contact de l'artère pulmonaire, une augmentation de taille et/ou la disparition du liseré de sécurité entre la masse et la paroi du vaisseau [126].

D'autre part d'une chirurgie à froid visant à supprimer des foyers résiduels qui peuvent être des sites de réinfection endogènes. La résection pulmonaire devra emporter la masse résiduelle au prix d'une résection limitée ou d'une lobectomie au maximum [127]. En cas d'aspergillome la chirurgie reste le traitement de

référence[128].Elle est réservée aux cas symptomatiques avec hémoptysie et dont la fonction pulmonaire est adéquate et consiste en une résection anatomique emportant l'aspergillome et la cavité sous-jacente [101].Notre patiente qui s'est présentée avec un aspergillome (observation 1) n'a pas reçu de traitement antifongique. L'hémoptysie minime n'était pas une indication pour l'embolisation. Le traitement a reposé sur une lobectomie supérieure droite.

#### b.Les mycétomes [139]

Le traitement chirurgical est capital pour le traitement des mycétomes fongiques car les médicaments ne peuvent pas pénétrer au sein des grains mycotiques contenus dans la lumière des fistules. Dans les formes débutantes ou encapsulées, on peut faire une biopsie exérèse.

#### c.Les chromomycoses:[130-131]

La chirurgie avec exérèse totale, suivie ou non d'une greffe de peau, peut être proposée en cas de lésion unique bien circonscrite. La chirurgie standard avec des curetages et une électro-dessiccation devrait être recommandée pour les petites lésions et celles bien circonscrites. L'électrodessiccation et le curetage consistent à assécher les cellules kératosiques au moyen d'un courant électrique, puis à les gratter avec une curette. Ces interventions se font sous anesthésie locale.

## F- PROPHYLAXIE :

Dans les services accueillant les patients immunodéprimés à haut risque d'infections fongiques (greffés de moelle osseuse, transplantés, patients sous chimiothérapies ou immunosuppresseurs), la prévention du risque d'infection par les champignons aéroportés tels que l'Aspergillus peut se faire par des mesures environnementales ou par chimioprophylaxie.

### 1-Mesures environnementales [132-134]

Les systèmes de filtration de l'air de haute efficacité (HEPA) associés à un haut renouvellement de l'air, avec ou sans flux laminaire permettent de réduire l'aérobiocontamination. Ces filtres doivent être bien maintenus et surveillés de manière régulière et rigoureuse pour permettre leur bon fonctionnement. Les visites dans ces locaux doivent être restreintes avec interdiction d'y introduire des plantes, aliments ou épices. Le lavage des mains par le personnel soignant est également une mesure importante pour la prévention d'infections fongiques manuportées. Pour les malades à haut risque d'infection fongique profonde, ces mesures environnementales doivent être renforcées par une prophylaxie par la prise de médicaments antifongiques.

### 2-La chimioprophylaxie [135-136]:

Les médicaments les plus utilisés sont les triazolés ou plus récemment les échinocandines. Le fluconazole, utilisé à titre prophylactique chez les greffés de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques, a permis de réduire de manière significative la mortalité par les infections fongiques invasives surtout dues au genre *Candida* chez ces malades. Ensuite, l'itraconazole s'est montré plus efficace pour la prévention aussi bien de la candidose systémique que de l'aspergillose invasive. Les nouveaux triazolés (voriconazole et posaconazole) se sont montrés également efficaces d'après les quelques études d'évaluation

thérapeutiques réalisées. La micafungine semble également être plus efficace que le fluconazole pour la prévention de la candidose systémique et de l'aspergillose invasive.

#### IV- CONCLUSION :

Dans notre contexte, Les mycoses profondes du sujet immunocompétent sont dominées par les aspergilloses pulmonaires greffées sur des séquelles de tuberculose. Des mycoses sous cutanées connues comme étant plus fréquentes ailleurs dans d'autres régions du monde peuvent être également rencontrées dans notre pays. Elles sont rares et par conséquent, elles sont peu évoquées, ce qui retarde leur diagnostic. Pour les sujets immunodéprimés, le diagnostic est beaucoup plus urgent, le pronostic des mycoses profondes pour ces cas dépend entre autres du délai de diagnostic.

# Résumé

## Résumé

Les mycoses profondes sont des infections opportunistes des tissus et des cavités profondes dues à des micromycètes qui peuvent être filamenteux, levuriformes ou dimorphiques. Elles sont de plus en plus fréquentes vu le développement des soins intensifs, des traitements invasifs et les greffes d'organes. Elles peuvent être également rencontrées chez les sujets immunocompétents présentant des facteurs favorisants locaux.

Le tableau clinique n'est pas typique et diffère selon l'immunité du patient et le type de mycose mais il reste grave, d'où l'intérêt du diagnostic précoce par l'examen mycologique. Ce dernier permet la mise en évidence, l'isolement et l'identification de l'agent pathogène et par la suite l'instauration d'un traitement adapté.

Afin d'illustrer ce type d'infections rares nous rapportons sept cas : 4 cas de mycoses pulmonaires parmi eu 3 aspergilloses et une géotrichose, 2 cas de mycoses sous-cutanées dont une était une chromomycose et l'autre un mycétome et enfin, un seul cas de mycose systémique due à *Candida albicans*. L'antécédent de tuberculose pulmonaire connu comme facteur de risque de l'aspergillose a été retrouvé chez 2 cas avec aspergillose. L'origine rurale souvent retrouvée chez les cas avec mycoses sous cutanée a été observée chez notre cas avec mycétome fongique. La notion de chirurgie digestive connue comme facteur de risque de candidoses systémiques a été présente chez notre cas avec Candidose invasive. L'isolement et l'identification des agents fongiques en cause a permis l'instauration de traitements par des antifongiques associés ou non à la chirurgie. Le décès du cas avec candidose systémique serait dû à un retard diagnostique d'autant plus que le pronostic de ce type de mycoses est connu par sa gravité.

## Abstract

The profound mycoses are opportunistic infections of tissues and profound cavities caused by micromycetes that can be filamentous, yeast-like or dimorphic. It's becoming more frequent because of the intensive care development, invasive treatment and organ transplants. It can also be found in immunocompetent patients with predisposing local factors.

The clinical presentation is not typical and it differs depending on the patient's immunity and type of Mycosis but it still serious, that's why an early diagnosis with a mycological examination is important. This allows the detection, isolation and identification of the pathogen and eventually the establishment of a suitable treatment.

To illustrate this type of rare infections we present seven cases:

- 4 cases of pulmonary mycoses : three of them are Aspergillosis and one is a Geotrichosis
- 2 cases of subcutaneous Mycosis : one is a Chromomycosis and the other one is a Mycetoma
- 1 case of a systematic mycosis due to Candida Albicans.

The antecedent of the pulmonary tuberculosis, known as a risk factor of the Aspergillosis, was found in two cases with Aspergillosis.

The rural origin often found in cases with subcutaneous mycoses was observed in our case with fungal mycetoma.

The concept of gastrointestinal surgery, known as systemic candidiasis risk factor, was present in our case with invasive candidiasis.

The isolation and the identification of fungal agents in question enabled the introduction of antifungal treatments associated -or not- with surgery.

The death of cases with systemic candidiasis is due to a delayed diagnosis, more than the prognosis, of this type of mycosis known by its seriousness

## مطفي

الفطريات العميقة هي عدوة عن التهابات جهازية تصيب الأ نسجة أو الجلوف العميقة ، قد تكون خيطية ، خموة مؤذ نة لطفوقد أصبت في تزايد كبري نظرا إلى تطورا لعلاجات غازية وزرع الأعضاء. كما أنها قد تصيب أيضا الأشخض الذين تكون لديهم مشكلة ولكن لديهم عوامل مسببة لية . الأوطل لسوية ليست نمو ذيقو تتدخل حسب نملة لشخص ونوع لفطريك لكنها تبقى خطورة مما يبين أهمية لتشخيص المبكر علو لفصل لفطريه ذ الأخير كذنا لمن لعزل والتوقع إلى لعامل مسبب مما يسهل في تحديد الدواء لم ناسب.

لتوضيح ذ النوع املي لتهابا ناهم ذلبراسة تبعدا ل:

أربعا لاملي لتهابا لفطريك لوية نهها ثلاث رشوشا ذلبراسة من ذاء لتوبيك.

حالا لتين من لفطريك لتج لدية ولتي كاشا فطرا لصبغى و لأخر لما يسدوما .

وحالا لة من ذاء لمبيضك لجهازى لذي كان سببها لمبيضنا لبيض.

من بين الحالا لثلاث لوشاشيشة م ا كتشغل لتيكنا نتلعا نيان من مزل لسال لذي يعد من بيل لعوامل مسببة لها. أما لسكن في لوسط لوفلي لذي يكون ذاملا حضا في حالا لفطريك لتج لدية و ذها ذحالا ل لما يسدوما لفطرية. في حين أن جراحة لجهازا لهضمى المعروف كعامل مسببلا لى لمبيضك لجهازى و ذتعدا لظا لصداية به .

إن عزال لعامل لفطريك لمسبب وتويفه كذنا متحديلا لعلاج لم ناسب عن طويق .

مضادك لفطريك صدوية لراحة لونهها ويعتوا لوتعا لة لصداية ذاء لمبيضك

حيث أنه ذ النوع من الفطريات العميقة لجهازى نجا عن تأخر في لتشخيص

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kontoyiannis DP (2012) Invasive mycoses: strategies for effective management. *Am J Med* 125(1 Suppl):S25–38
- [2] Evandro A, Rivitti, Valeria A. Deep Fungal Infections in Tropical Countries. *Clinics in Dermatology* 1999;17:171–90
- [3] Bowman SM, Free SJ. The structure and synthesis of the fungal cell wall. *Bioessays*. 2006 Aug;28(8):799–808.
- [4] Adl SM, Simpson AG, Farmer MA, Andersen RA, Anderson OR, Barta JR et al. The new higher level classification of eukaryotes with emphasis on the taxonomy of protists. *J Eukaryot Microbiol*. 2005 Sep–Oct;52(5):399–451
- [5] Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res* 2007;111(Pt 5):509–47.
- [6] Chabasse D, Danis M, Guiguen C, Richard-Lenoble D, Botterel F, Miégevillle M. *Parasitoses et Mycoses des régions tempérées et chaudes*. Paris ; 2007.p.322
- [7] N.kah. *Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : rôles du pharmacien d'officine* .Thèse de pharmacie 2011. Faculté de Pharmacie de Nancy. Université Henri Poincare–Nancy1
- [8] N. Clere .Comment venir à bout des mycoses ? *Actualités pharmaceutiques* ; n° 507, Juin 2011
- [9] Chabasse D, Guiguen C, Contet Audonneau N. *Mycologie médicale*. Paris ;1999.p.196.
- [10] Guého E, Improvisi L, de Hoog GS, Dupont B. *Trichosporon* on humans: a practical account. *Mycoses* 1994 ; 37 : 310

- [11] Cassone M, Serra P, Mondello F, Girolamo A, Scafetti S, Pistella E, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41:5340-3.
- [12] Samonis G, Anatoliotaki M, Apostolakou H, Maraki S, Mavroudis D, Georgoulas V. Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a cancer patient: case report and review of the literature. *Infection* 2001;29:173-6.
- [13] Chabasse D. Les phaeohyphomycètes, agents de phaeohyphomycoses: des champignons émergents. *J Mycol Méd* 2002;12:65-85.
- [14] Pihet M, Carrère J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis – a review. *Med Mycol* 2009;47(4):387-97
- [15] Chabasse D, Kombila M, Therizol-Ferly M Chromomycose et phaéohyphomycoses. (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Paris) (Ed.) *Maladies infectieuses* : 1996; 8-605-A-101-8.
- [16] Jean jacques Régis de Cambacérès maître d'oeuvre de Napoléon, Paris Perrin, convertis en : Châtel de Brancion (Laurence).
- [17] Radner AB, Witt MD, Edwards Jr. JE. Acute invasive rhinocerebral zygomycosis in anotherwise healthy patient: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;20:163-6
- [18] Gangneux JP, Bouchara JP, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. *EMC – Maladies infectieuses* 2013;10:1-10 [Article 8-600-A-10].
- [19] Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004;10:67-75

- [20] Katragkou A, Dotis J, Kotsiou M, et al. *Scedosporium apiospermum* infection after near-drowning. *Mycoses* 2007;50(5):412-21.
- [21] COREMANS-PELSENEER J. (1972), Epidémiologie de la basidiobolomycose, Deuxième colloque international de mycologie médicale, *Ann.soc.Belg.Med.Trop.*,52,pp.81-93
- [22]Jemli B, Battikh R, Msaddak F, Barguellil F, Gargouri S, Amor A, et al. Pneumopathie à *Geotrichum capitatum* chez une patiente neutropénique. *Med Mal Infect* 2003;33:654—6.
- [23]Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30:658-61.
- [24]Pradinaud R, Clyti E Blastomycose. (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) (Ed.) *Maladies infectieuses* : 1996; 8-607-C-101-4.
- [25]Segretain G Description d'une nouvelle espèce de *Penicillium*: *Penicillium marneffeii*, n. Sp. *Bull Soc Mycol Fr* 1959 ;75 : 412-416
- [26]:Develoux M,Dieng MT,Kane A, NdiayeB. Prise en charge des mycétomes en Afrique de l'ouest.*Bull Soc Pathol Exot*,2003 ;96, 5 , 376-382
- [27]Emmons S Medical mycology. Philadelphia: Lea and Febiger1963.
- [28]Dupont B, Lortholary O, Datry A, Gentilini M, Vinchon I, Guillevin L. Imported histoplasmosis due to *H. duboisii* in France (1968-1994). [abstract K58]. Proceedings of the 36th ICAAC, New Orleans,Louisiana, September 15-18, 1996.
- [29]Chandesris MO, Hot A, Dannaoui E, et al. Coccidioïdomycose : une maladie d'importation d'actualité en France. *Med Mal Infect* 2008;38(6):336-42.

- [30] Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N Paracoccidioïdomycose. In: Paris: Masson(Ed.) : 1999; 270-275
- [31] Buot G, Laval P, Mariat F Sporotrichose. (Editions Médicales et Scientifiques Elsevier, Paris) (Ed.) *Maladies infectieuses* : 1993; 8-604-A-101-4.
- [32] Di Salvo AF, Fickling AM, Ajello L Infection caused by *P. marneffeii*: description of first natural infection in man. *Am J Clin Pathol* 1973 ; 60 : 259-263
- [33] De Palma L, Marinelli M, Pavan M, Manso E, Ranaldi R. Observation exceptionnelle d'actinomycétome acquis en Europe. *Rev Rhum* 2006;73:509-12.
- [34] Develoux M, Dieng MT, Kane A, Ndiaye B. Prise en charge des mycétomes en Afrique de l'Ouest. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 2003;96:376-82.
- [35] Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saul A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses* 2001; 44:1-7
- [36] Kombila M, Gomez de Diaz M, Richard-Lenoble D, Renders A, Water P, Billiault Xavier, et al. La chromoblastomycose au Gabon Etude de 64 cas. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 :235-44
- [37] Dupont B, Improvisi L, Ronin O. Aspects épidémiologiques et cliniques des infections à *Scedosporium* et à *Pseudallescheria*. *J Mycol Med* 1991;118:42.
- [38] Chabasse D, Kombila M, Therizol-Ferly M. Chromomycose et Phaeohyphomycoses. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-605-A-10, 1996 : 8p.
- [39] Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(4):606-25.

- [40] Segretain G, Drouhet E, Mariat F. Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale : Techniques de base .Edition Maloine S.A .1974
- [41] Verweij PE, Kerremans JJ, Voss A, Meis JF. Fungal contamination of tobacco and marijuana. JAMA. 2000;284:2875
- [42] Gargani Y, Bishop P, Denning DW. Too many mouldy joints—Marijuana and chronic pulmonary aspergillosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3:e2011005.
- [43] Ader F, Nseir S, Tillie-Leblond I, Guery B. Aspergillose pulmonaire aiguë invasive et pathologies pulmonaires chroniques. Rev Mal Respir 2006;23:6S11—20S
- [44] Martino R, Salavert M, Parody R, Toma's JF, De la Ca'mara R, Va'zquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. Clin Infect Dis 2004;38:335—41.
- [45] Alvarez-Lema F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003;29:1069\_76
- [46] Stephan F, Bah MS, Desterke C, Rezaiguia-Delclaux S, Foulet F, Duvaldestin P, et al. Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers. Clin Infect Dis 2002;35:1477–83.
- [47] Soll DR. *Candida* commensalism and virulence: the evolution of phenotypic plasticity. Acta Trop 2002;81:101–10.
- [48] Rowen JL, Atkins JT, Levy ML, Baer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the < or = 1000-gram neonate. Pediatrics 1995;95:682–7.
- [49] Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis: varied presentations. J Perinatol 1998;18:311–6.

- [50] Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, Heath CH, McGregor AR, Papanoum K, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995;20:611-6.
- [51] Kessler AT, Kourtis AP, Simon N. Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:356-7.
- [52] Amanianda V, Bayry J, Bozza S, Kniemeyer O, Perruccio K, Elluru S et al. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature* 2009;460:1117-2
- [53] Chamilos G, Lewis RE, Lamaris G, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Zygomycetes hyphae trigger an early, robust pro inflammatory response in human polymorphonuclear neutrophils through toll-like receptor 2 induction but display relative resistance to oxidative damage. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:722-4.
- [54] Bonnetblanc JM. Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : *Candida albicans*. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2008 ;135S:F42-F48
- [55] Leroy H, Tattevin P. Infections urinaires .EMC; 4-0880-2012.
- [56] Germaud P, Bouteille D, Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus). EMC 2010, 6-003-J-10.
- [57] Ben Salah L, Makni F, Cheikhrouhou F, Neji S, Sellami H, Ayadi A. Les levures du genre *Malassezia* : pathologie, milieux d'isolement et d'identification. *J Mycol Med* 2010;20:53-60.
- [58] Bastides F. Zygomycoses, fusarioses, scedosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes. *Réanimation* 2010;19:319-26.

- [59] Voisin C, Bervar JF, Stach B *Aspergillus* et *Aspergilloses*: clinique. (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) (Ed.) *Maladies infectieuses* : 1994; 8-600-A-201-6.
- [60] Hocquette A, Grondin M, Bertout S, et al. Les champignons des genres *Acremonium*, *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Onychocola*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Scedosporium* et *Scopulariopsis* responsables de hyalohyphomycoses. *J Mycol Méd* 2005;15(3):136-49.
- [61] Schinabeck MK, Ghannoum MA. Human hyalohyphomycoses: a review of human infections due to *Acremonium* spp., *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp., and *Scopulariopsis* spp. *J Chemother* 2003;15(Suppl 2):5-15.
- [62] Butugan O., Sanchez T.G., Gonzalez F, Venosa A.R., Miniti A.. Mucormycose rhinocérébrale : facteurs prédisposants, diagnostic, thérapeutique, complications et survie, *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* 1996 ;117 (1)( 53-55.
- [63] Saghrouni F, Ben Abdeljelil J, Ben Youssef Y, Ben Abdeljelil Y, Gheith S, Fathallah A, et al. *Geotrichum capitatum* septicemia in patients with acute myeloid leukemia. Report of their cases. *Med Mycol Case Reports* 2012;1:88-90.
- [64] Martino R, Salavert M, Parody J, Tomas JF, de la Camara R, Vazquez L, et al. *Blastoschizomyces capitatus* infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004;38:335-41
- [65] Mycose exotique clinique: D. Chabasse, M. Pihet, J-P. Bouchara. Émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. *Revue francophone des laboratoires* - Novembre 2009 - N°416
- [66] H. Aoufi. Le profil épidémiologique et diagnostique des mycoses au CHU de Rabat (étude menée à partir des services de parasitologie 2001-2003). Thèse Médecine n°242.2005.

- [67] Corti ME, Cendoya CA, Soto I, Esquivel P, Trione N, Villafane MF , et al. Disseminated Histoplasmosis and AIDS: clinical aspects and diagnostic methods for early detection. *AIDS Patient Care STDS* 2000 ; 14 : 149-154.
- [68] Kwon-Chung KJ, Bennet J Blastomycosis. In: Philadelphia: Lea and Febiger (Ed.) : 1992; 248-279.
- [69] Schell WA, Sporotrichosis. Ajello L, Hay Red's Medical Mycology. Topley and Wilson's Microbiology and microbial infections. London: Arnold 1998
- [70] Drouhet E, Dupont B Infection à *Penicillium marneffei*: mycose systémique à manifestations cutanées associée au SIDA. *J Mycol Méd* 1995 ; 5 (suppl I) : 2134
- [71] Chabasse D. Mycoses à champignons noirs: chromoblatomycoses et phaeohyphomycoses. EMC 8-605-A-10. 2011.
- [72] Develoux M. Traitement des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes. 8-603-A-20. EMC 2011.
- [73] Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N Chromomycose. In: Paris: Masson (Ed.) : 1999; 230-233.
- [74] Mariat F, Destombes P, Segretain G The mycetomas: clinical features, pathology, etiology and epidemiology. *Contrib Microbiol Immunol* 1977 ; 4 : 1-39
- [75] Ajello L. Hyalohyphomycosis and phaeohyphomycosis: two global disease entities of public health importance. *Eur J Epidemiol* 1986;2:243-51.
- [76] Chabasse D. Les phaeohyphomycètes agents de phaeohyphomycoses : des champignons émergents. *J Mycol Méd* 2002;12:65-85.
- [77] Arseculeratne SN. Recent advances in rhinosporidiosis and rhinosporidium seeberi. *Indian J of Med Micro* 2002;20:119-31.

- [78] Silva D, Brito A. Formas clínicas não usuais da micose de Lobo. *AnBras Dermatol* 1994;69:133-6
- [79] Chabasse D, Guiguen C, Contet-Audonnet N La pneumocystose. In: Paris: Masson (Ed.): 1999; 214-220.
- [80] Gangneux JP, Bouchara JP, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. EMC – Maladies infectieuses 2013;10:1-10 [Article 8-600-A-10].
- [81] Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3:230-40.
- [82] Chabasse D. Mycoses d'importation. Edition médi-bio. Paris Elsevier 2003
- [83] Rispaïl P, Bourgeois N, Lachaud L.. Diagnostic biologique des onychomycoses : prééminence de l'examen direct, intérêt d'une technique simplifiée de coloration PAS selon Hotchkiss et MacManus. *Revue francophone des laboratoires* –Mai 2011 ; N°432.
- [84] Develoux M, Enache-Angoulvant A. Le diagnostic biologique des mycétomes. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011;430:61-7
- [85] Bille J. Le diagnostic des infections fongiques invasives. *Revue Médicale Suisse*. 2005 ; 1(13): 904-09
- [86] Goubau P & Van A Gompel .Repères en microbiologie. Edition Kessel-Lo, Louvain : Garant, 2000
- [87] Chabasse D. Place du laboratoire dans le diagnostic mycologique d'une onychomycose. *Revue francophone des laboratoires* - Mai 2011 - N°432
- [88] Gangneux JP, Bouchara JP, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. EMC – Maladies infectieuses 2013; 10:1-10 [Article 8-600-A-10].

- [89] Nassoura Z, Ivatury RR, Simon RJ, Jabbour N, Stahl WM. Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J Trauma* 1993;35:290-4
- [90] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard M27-A3. CLSI, Wayne, PA.
- [91] Clinical and Laboratory Standards Institute. 2012. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Fourth informational supplement. M27-S4. CLSI, Wayne, PA.
- [92] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011;49(2):665-70; 2013;13(5):788-99.
- [93] Bretagne S. Advances and prospects for molecular diagnostics of fungal infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;12(6):430-6.
- [94] White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L, et al. Evaluation of *Aspergillus* PCR protocols for testing serum specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49(11):3842-8
- [95] Bader O. MALDI-TOF-MS-based species identification and typing approaches in medical mycology. *Proteomics.* 2012 Dec 26. doi: 10.1002/pmic.201200468.
- [96] Alanio A. La spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en mycologie clinique : avantages réels, écueils potentiels. *Journal des Antiinfectieux* 2013;15:71-82.
- [97] De Carolis E, Posteraro B, Lass-Flörl C, Vella A, Florio AR, Torelli R, et al. Species identification of *Aspergillus*, *Fusarium* and Mucorales with direct surface analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:475-84.

- [98] Grillot R. Les mycoses humains: demarche diagnostique, coll.Option/Bio.Elsevier.Paris.1996
- [99] Khabir A, Makni S, Ayadi L, Boudawara T, Frikha I, Sahnoun Y et al. Pulmonary oxalosis with necrotizing pulmonary aspergillosis. *AnnPathol.* 2002;22:121-3
- [100] Germaud P. Aspergilloses pulmonaires : du diagnostic au traitement. *Rev Pneumol Clin.* 2004;60:11-8.
- [101] Blandin S, David G. L'aspergillose en pratique pour le pneumologue. *Rev Pneumol Clin.* 2008;64:202-10.
- [102] Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011;20:156-74.
- [103] Germaud P. « Aspergillus » et système respiratoire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 6-0925, 2005.
- [104] Garcia G, Humbert M. Traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2004;44:89-91
- [105] Sans N, Giron J, Fajadet P, Galy-Fourcade D, Railhac JJ, Léophonte P. «Le spectre » de la pathologie aspergillaire thoracique en imagerie. *Feuillets de Radiologie* 1999;39:273-83.
- [106] Tillie-leblond I, Bervar VF, Cadranel J. *Aspergillus* et poumon. In: Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H, editors. *Traité de Pneumologie.* 2<sup>ème</sup> ed. Médecine Sciences Flammarion ;2009 p.2007.
- [107] Develoux M, Enache-Angoulvant A. Le diagnostic biologique des mycétomes. *Revue Francophone des Laboratoires* - mars 2011 - N°430.

- [108] KouidhiB, Ben GaiedM, MhadhebiL, BakhroufA, BouraouiA. Les pompes à efflux en mycologie médicale : mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. J Mycol Med 2010;20:304-14.
- [109]Denieul A, Faure S.Les traitements antifongiques. Actualités pharmaceutiques, n° 484, Avril 2009
- [110]Brajtburg J, Bolard J. Carrier.Effects on biological activity of Amphotericin B Microb Rev 1996;9:521-31.
- [111]Antoniadou A, Dupont B. Formulations lipidiques d'amphotéricine B : où en sommes-nous aujourd'hui? JMycolMed2005;15:230-38.
- [112]VIDAL dictionnaire, édition 2010.
- [113]Richard D. Mycoses invasives plus diversifiées. Le moniteur hospitalier. Avril 2005, N°175, 10-25
- [114]KouidhiB, Ben GaiedM, MhadhebiL, BakhroufA, BouraouiA . Les pompes à efflux en mycologie médicale : mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques. J Mycol Med2010;20:304-14
- [115]Djohan V, Angora KE,.Vanga-Bosson AH, Konaté A, Kassi FK.Sensibilité in vitro des souches de *Candida albicans* d'origine vaginale aux antifongiques à Abidjan (Côte d'Ivoire). 10.1016 / J Mycol Med 2011;11:5.
- [116] DrillonS,FrouinE,Letscher-BruV, DonatoL.Mycoses de l'enfant. 4-313-A-10. EMC 201.
- [117]Vartivarian SE. Etudes comparatives fluconazole versus amphotéricine B dans le traitement des candidoses profondes. Réanimation Urgences1996;5:33.
- [118]Bédos J-P. Efficacité et tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses disséminées et profondes en réanimation. Réanimation Urgences1996;5:27.

- [119] Braud J-J. Etude multicentrique en réanimation : efficacité et tolérance du fluconazole dans le traitement des candidoses oesophagiennes ou urinaires basses. *Réanimation Urgences*1996;5:19.
- [120]Datry A, Bart-Delabesse E. La caspofungine : du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. *RevMedInterne* 2006;27:32-9.
- [121]Maertens J. Caspofungin : an advanced treatment approach for suspected or confirmed invasive aspergillosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*2006;27:457-67.
- [122]Leverger G,Le GuyaderN. Les échinocandines chez l'enfant. *EMC, Arch Ped* 2011;18:S33-S41.
- [123]Feuilhade De Chauvin M.Dermatomycoses.2-0740; EMC 2011
- [124]Letscher-Bru V.Obszynski C.M. Samsøen M. KoebalC. Sabou M. Waller J. et al. Activité in vitro et ex vivo du bicarbonate de sodium sur les agents des mycoses superficielles et des onychomycoses. *J Mycol Med* 2011;21:221-35.
- [125]mycose invasive enFrance :épidémiologie,enjeux diagnostiques et thérapeutique /Bitar D in *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire [Bull Epidemiol Hebd]*,N°12\_13([16/04/2013])
- [126]Massard G. Place de la chirurgie dans le traitement des aspergilloses thoraciques. *Rev Mal Respir* 2005;22:466-72.
- [127]Bernard A, Pages PB, AbouHanna H, Caillot D. Chirurgie de l'aspergillose : techniques et indications. *EMC – Techniques chirurgicales – Thorax* 2013;8:1-8 [Article 42-433].
- [128]Germaud P, Renaudin K, Danner I, Morin O, DE Lajartre AY. Aspergilloses broncho pulmonaires : les nouveaux enjeux. *Rev MalRespir* 2001;18:257-66.

- [129] Develoux M, Dieng A Kane Ndiaye. Dermatologie tropicale 25 septembre 2002  
accepté le 13 Août 2003présenté a la séance dermatologique tropicale de la SPE  
le 12/12/2001.Prise en charge des mycétomes en Afrique de l'ouest.
- [130] Salomon D, Adatto M, Skaria AM. La chirurgie micrographique selon Mohs :  
concept, technique et indications. Revue Médicale Suisse 2006:63.
- [131]Bonifaz A, Paredes-Solis V, Saul A.Treating chromoblastomycosis with  
systemic antifungals. Expert Opin Pharmacother2004;5: 247-54
- [132]Fabry J. Conférence de consensus : prévention du risque aspergillaire chez les  
patients immunodéprimés. 21 mars 2000, Institut Pasteur-Paris, p 27.
- [133] 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.
- [134]Tomee JF, Van der Werf TS. Pulmonary aspergillosis. Neth J Med  
2001;59:244-58.
- [135]Kontoyiannis DP, MarrKA, ParkBJet al.Prospective surveillance forInvasive  
fungal infection sinhemato- poietic stemcell transplantreci pients,2001-  
2006:overviewofthe Transplant-Associated Infection Surveillance  
Network(TRANSNET) Data-base. Clin Infect Dis 2010; 50:1091-100.
- [136]Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Clinical practice guide line for the use  
of antimicrobial agents in neutropenic patients with  
cancer:2010UpdatebytheInfectiousDis- eases Society of America. Clin InfectDis  
2011;52: 427-31.