

ANNEE: 2010

THESE N°: 43

**Mycoses opportunistes et
immunodepression**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme Halima IBNELHAJ

Née le 28 Février 1983 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Champignons – Immunodépression – Mycoses – Opportunisme.

JURY

Mr. A. AGOUMI

Professeur de Parasitologie

Mme. S. AOUI

Professeur Agrégé de Parasitologie

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

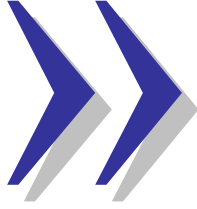
Mme. L. ACHACHI

Professeur Agrégé de Pneumologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

Juges



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

و

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdemalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdemalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

14. Pr. MESBAHI Redouane

Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALD Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib

58. Pr. DAFIRI Rachida

59. Pr. FAIK Mohamed

60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
Hygiène

61. Pr. HERMAS Mohamed

62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

64. Pr. ACHOUR Ahmed*

65. Pr. ADNANOUI Mohamed

66. Pr. AOUNI Mohamed

67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*

68. Pr. BENAMEUR Mohamed*

69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali

70. Pr. CHAD Bouziane

71. Pr. CHKOFF Rachid

72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH

73. Pr. HACHIM Mohammed*

74. Pr. HACHIMI Mohamed

75. Pr. KHARBACH Aïcha

76. Pr. MANSOURI Fatima

77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

78. Pr. SEDRATI Omar*

79. Pr. TAZI Saoud Anas

80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia

82. Pr. ATMANI Mohamed*

83. Pr. AZZOUZI Abderrahim

84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa

85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif

88. Pr. BENSOUDA Yahia

89. Pr. BERRAHO Amina

90. Pr. BEZZAD Rachid

91. Pr. CHABRAOUI Layachi

92. Pr. CHANA El Houssaine*

93. Pr. CHERRAH Yahia

94. Pr. CHOKAIRI Omar

95. Pr. FAJRI Ahmed*

96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*

97. Pr. KHATTAB Mohamed

98. Pr. NEJMI Maati

99. Pr. OUAALINE Mohammed*

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Médecine Interne

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Urologie

Médecine Préventive, Santé Publique et

Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne

Cardiologie

Chirurgicale

Médecine Interne

Médecine Interne

Oto-Rhino-Laryngologie

Radiologie

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Pathologie Chirurgicale

Pédiatrique

Médecine-Interne

Urologie

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Neurologie

Dermatologie

Anesthésie Réanimation

Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Hématologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Ophtalmologie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Psychiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Pharmacologie

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

- Chirurgie Générale
- Microbiologie
- Anesthésie Réanimation
- Radiologie
- Gastro-Entérologie
- Radiologie
- Gynécologie Obstétrique
- Ophtalmologie
- Gynécologie Obstétrique
- Anesthésie Réanimation
- Neurochirurgie
- Cardiologie
- Médecine Interne
- Anatomie
- Gynécologie Obstétrique
- Chirurgie Générale
- Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Anesthésie Réanimation
- Ophtalmologie
- Radiothérapie
- Chirurgie Générale
- Biophysique
- Pédiatrie
- Biophysique
- Endocrinologie et Maladies Métabolique
- Gynécologie Obstétrique
- Immunologie
- Traumatologie Orthopédie
- Radiologie
- Médecine Interne
- Chirurgie Cardio- Vasculaire
- Chirurgie Générale
- Immunologie
- Chirurgie Pédiatrique
- Médecine Interne
- Médecine Interne
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
 151. Pr. ABDELHAK M'barek
 152. Pr. BELAIDI Halima
 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 157. Pr. CHAMI Ilham
 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 159. Pr. EL ABBADI Najia
 160. Pr. HANINE Ahmed*
 161. Pr. JALIL Abdelouahed
 162. Pr. LAKHDAR Amina
 163. Pr. MOUANE Nezha
- Mars 1995**
164. Pr. ABOUQUAL Redouane
 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 167. Pr. BARGACH Samir
 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
 169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 171. Pr. CHAARI Jilali*
 172. Pr. DIMOU M'barek*
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 176. Pr. FERHATI Driss
 177. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène
 178. Pr. HDA Abdelhamid*
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
 188. Pr. OUTIFA Mohamed*
- Décembre 1996**
189. Pr. AMIL Touriya*
 190. Pr. BELKACEM Rachid
 191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed

- Urologie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie -Obstétrique
 Traumatologie -Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
- Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et
- Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
- Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne

200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Noureddine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrie
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Joude
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa

Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie

296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid

Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale

346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phthisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZA OUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

- Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie

- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

* *Enseignants Militaires*

Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique



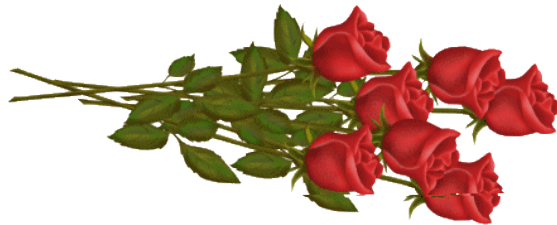
Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...



A Allah

Le tout miséricordieux, le très miséricordieux

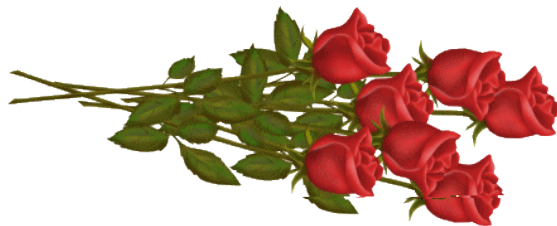
*Le tout puissant
Qui m'as inspiré*

Qui m'as guidé sur le droit chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Soumission, Louange et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde



A Ma Très Chère Mère
ER-ROUHY KELTOUM

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que vous êtes à la fois fière et heureuse de voir le fruit de votre éducation et de vos efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

C'est grâce à Dieu puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'as donné.

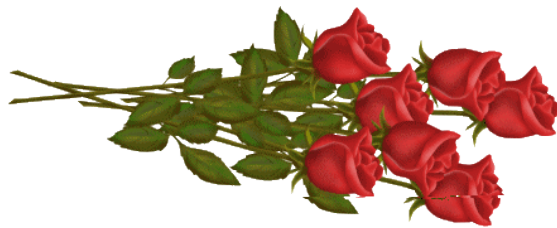
Puisse Dieu le tout puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie.



À La Mémoire De Mon père
IBNELHAJ AHMED

J'aurais bien aimé que vous soyez parmi nous pour que vous nous partagiez ce bonheur.

Puisse Dieu vous réserver sa dévotion à sa bien large miséricorde et vous accueillir en son vaste paradis auprès des prophètes et des saints.



A Mon Cher Mari
Abderrahim Elfaridi

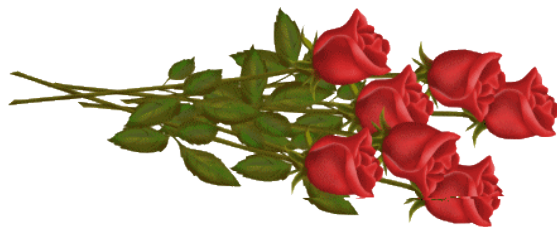
Toi, je ne sais sincèrement comment te remercier. Tous les mots du monde ne pourraient suffire pour exprimer ma gratitude, ma reconnaissance, ni mes sentiments envers toi.

Tu étais toujours à coté de moi, prêt à me soutenir, m'encourager et me consoler durant les moments difficiles.

Que ce modeste travail, à qui tu as contribué, soit pour toi l'expression de mon infinie reconnaissance et le symbole de mon grand amour.

Puissions-nous rester unis dans la tendresse pour l'éternité.

Que Dieu te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeureras le flambeau illuminant mon chemin et t'aide à réaliser tous tes rêves.



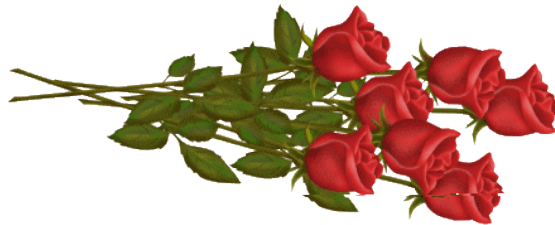
*À Mes très chères Sœurs et frères
ZOHRA, MALIKA, FATIHA, NAIMA, SOUAD
ABDELMOULA et RACHID*

Qui ont toujours été près de moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours Estudiantin.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous bénisse et vous protège.



*A Mes adorables Neveu
NAWFAL, OUSSAMA, CHAIMAA, SAAD,
HAMZA et AHMED*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que
j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité.*

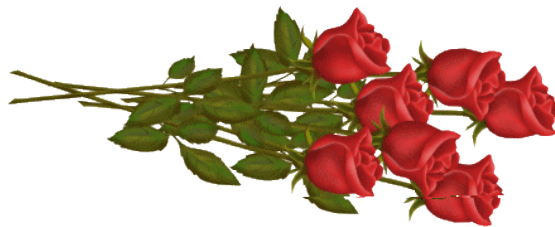
Que Allah vous bénisse et vous protège.

*A ma Belle Sœur NAZHA et beaux Frères
ABDELILAH et AHMED*

Je vous dédie ce travail en guise de ma profonde affection.

*Je vous remercie pour votre soutien et encouragement tout le
long de ces années de mes études.*

Puisse Dieu vous combler de bonheur et de bonne santé



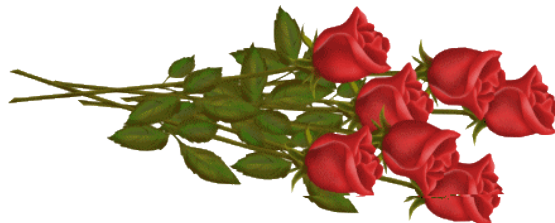
*A ma chère Grand-mère
A Mes tantes et oncles, A tous mes cousins et cousines,
A tous les membres de la famille*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de mon amour et mon affection indéfectible.
Que Dieu vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

*A Ma belle mère et mes belles sœurs
A mon beau père*

*En témoignage de mon grand estime et
de ma profonde affection.*

*Votre gentillesse et votre bons sens m'ont toujours fasciné.
Je vous souhaite une vie calme, harmonieuse avec plein de succès
et de bonheur comme vous le méritez.*



A Mes chères Amies

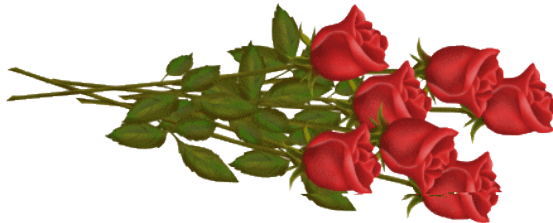
*Zineb Akdim, Siham k., Nisrine, Dr. Afafe, Khadija, Fayrouze,
Chahira, Nabila, Ouafae, Sanae, Hanane, Noura, Lamiaa, Hiba,
Zineb, Hanae, Nazha, Asmaa, Amina
Et tous mes collègues de la promotion.*

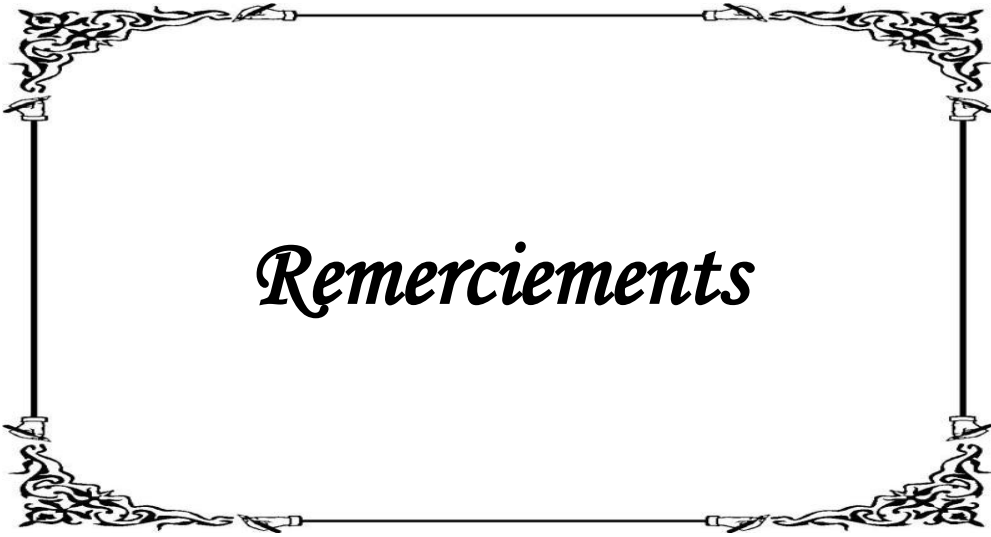
Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.

Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié.

Je vous souhaite beaucoup de succès, de réussite & de bonheur.

*A tous ceux qui ont collaboré
de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*





Remerciements

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A.AGOUMI
Professeur de LA PARASITOLOGIE*

Vous m'avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de ma thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.

Nous saisissons cette occasion pour exprimer notre haute estime, considération et gratitude.

Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de mon respect le plus profond et mes remerciements les plus sincères.

*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR S.AOUFI
Professeur Agrégé DE PARASITOLOGIE*

Vous avez en permanence suscité notre admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession. Votre dynamisme, votre compétence et vos qualités font de vous un grand maître.

Que votre sérieux, et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Veillez accepter nos vifs remerciements pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré, pour votre gentillesse, votre disponibilité et pour votre aide précieuse.

Vous m'avez confiée ce travail, j'espère en être digne.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma haute considération, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. ZOUHDI
Professeur de LA MICROBIOLOGIE*

Nous vous sommes très reconnaissants de la modestie et de l'amabilité avec lesquelles vous nous avez accueilli.

Et c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce modeste travail.

Nous vous prions, cher Maître, de trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre immense gratitude et sincère reconnaissance.

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR L.ACHACHI
Professeur Agrégé DE PNEUMOLOGIE*

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence incontestable vos qualités scientifiques et humaines sont pour nous un model à suivre.

Veillez croire, chère Maître, en l'assurance de notre respect et notre grande reconnaissance.

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE....	2
I. Définition	5
II. Présentation générale du système immunitaire	5
A. Structure et fonctionnement	5
A.1. Les organes de l'immunité.....	6
A.2. les cellules de l'immunité	6
B. Les types de la réponse immunitaire	7
B.1. La réponse immunitaire non spécifique	7
B.2. La réponse immunitaire spécifique	7
III. Système immunitaire et immunodépression	9
A. Définition	9
B. Types d'immunodépression	9
1. Immunodépression innée ou congénitale	9
2. Immunodépression acquise.....	10
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES PRINCIPALES MYCOSES	
OPPORTUNISTES	11
I. Introduction	12
II. Généralités sur les champignons	12
1. Définition des champignons	12
2. Classification des champignons.....	13
3. Pouvoir pathogène des champignons chez l'immunodéprimé	16
4. Place des champignons opportunistes en mycologie médicale	20

III. Etude des principales mycoses opportunistes	21
A. mycoses à champignons levuriformes	21
1. Candidoses	21
a. Définition	21
b. Epidémiologie.....	22
b.1 Agent pathogène.....	22
b.2 Facteurs favorisant l'infection.....	28
c. Principaux aspects cliniques.....	28
2. Cryptococcose.....	30
a. Définition	30
b. Epidémiologie.....	30
b.1 Agent pathogène.....	30
b.2 Facteurs favorisant l'infection.....	31
c. Principaux aspects cliniques.....	32
B .Autres mycoses à champignons levuriformes.....	32
C. Mycoses à champignons filamenteux	36
1. Mycoses à champignons filamenteux hyalins	36
1.1 Aspergilloses	36
a. Définition	36
b. Epidémiologie.....	37
b.1 Agent pathogène.....	37
b.2 Facteurs favorisant l'infection	39
c. Principaux aspects cliniques.....	40
1.2 Autres mycoses à champignons filamenteux hyalins.....	43
a. Fusarioses.....	43

b. Sedosporioses	43
c. Mycose à Chrysosporium	44
d. Mycose à Scopulariopsis brevicaulis	45
e. Mycose à Acremonium.....	47
f. Mycose à Trichoderma.....	47
2. Mycoses à champignons filamenteux noirs.....	47
a. Alternarioses	48
b. Phaeohyphomycose à Cladosporium	50
c. Phaeohyphomycose à Exophiala	50
d. Phaeohyphomycose à Phialophora.....	50
e. Phaeohyphomycose à Aureobasidium pullulans	51
3. Les zygomycoses..	51
a. Définition	51
b. Epidémiologie.....	52
b.1 Agent pathogène.....	52
b.2 Facteurs favorisant l'infection	55
c. Principaux aspects cliniques.....	55
D. Mycoses à champignons dimorphiques	56
1. Histoplasmoses	56
2. Coccidioïdomycose.....	58
3. Paracoccidioïdomycose	60
4. Blastomycose	61
5. Penicilliose.....	62
6. Sporotrichose.....	63
E .Pneumocystose	64
1. Définition.	64
2. Epidémiologie.....	65
a. Agent pathogène	65

b. Mode de contamination	67
3. Principaux aspects cliniques.....	68
IV. Diagnostic des champignons opportunistes	69
1. Introduction.....	69
2. Diagnostic mycologique.	69
2.1. Prélèvements.....	69
2.2. Examen direct	71
2.3. Culture et identification	73
a. Les milieux d'isolement	73
b. Ensemencement et incubation.....	74
c. Inoculation à l'animal.....	75
d. Identification.....	75
e. Techniques de la biologie moléculaire.....	76
2.4. Histopathologie et immunochimie	78
2.5. Antifongigramme	78
3. Le diagnostic immunologique	79
3.1. Détection des antigènes circulants.....	79
a. Les candidoses.....	80
b. Les aspergilloses.....	80
c. Les cryptococcoses	81
3.2. La recherche des anticorps	81
4. Interprétation des résultats	82
V. Traitement des mycoses opportunistes	84
A. Principaux antifongiques	84
1. Classification	84
2. Mode d'action propriétés pharmacologiques	94

B. Choix des antifongiques.....	96
1. Traitement curatif des principales mycoses profondes	96
2. La prophylaxie antifongique.....	104
TROISIEME PARTIE : IMMUNODEPRESSION ET RISQUE	
FONGIQUE	107
I. Introduction	108
II. Fréquence des mycoses chez les malades immunodéprimés	110
A. Considération générale.....	110
1. Immunodépression mineure ou transitoire.....	110
2. Immunodépression importante mais transitoire	110
3. Immunodépression importante et durable	111
B. Déficit immunitaire et risque fongique.	111
1. Déficits du système phagocytaire.....	112
1.1 Déficits quantitatifs.....	112
1.2 Déficits qualitatifs	113
2. Déficits de l'immunité cellulaire (lymphocytaire)	113
3. Déficits de l'immunité humorale.....	114
4. Risques fongiques lié aux différentes situations à risque	114
4.1 Hémopathies malignes et transplantation d'organes	114
4.2 Malades débilisés	116
4.3 Infection à VIH	117
4.4 Autres situations.....	117
VI. CONCLUSION	120
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

Listes des figures

Figure 1 : Classification générale des champignons	14
Figure 2 : Schéma de la physiopathologie de l'infection fongique.....	19
Figure 3 : Levures bourgeonnantes et filamenteuses (coloration de Gomori Grocott).....	27
Figure 4 : aspect des colonies des différentes espèces de Candida (<i>C.albicans</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.tropicalis</i> , <i>C.krusei</i>) sur milieu chromogène	27
Figure 5 : Folliculite à <i>Candida albicans</i> chez un toxicomane (collection du professeur Aractingi).....	29
Figure 6 : Fond d'oeil chez un patient ayant une candidose systémique : endophtalmie à Candida (collection du professeur Gajdos)	29
Figure 7 : Candidose buccale chez un patient atteint par le VIH ou le sida.....	30
Figure 8 : <i>Cryptococcus neoformans</i> dans le liquide céphalo-rachidien (Examen à l'encre de chine).....	31
Figure 9 : Fructifications aspergillaires. Coloration : lactophénol au bleu coton, grossissement x 400	38
Figure 10 : <i>Aspergillus fumigatus</i>	39
Figure 11 : Vues macroscopiques endobronchiques : aspects d'aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes et pseudomembraneuses	42
Figure 12 : Culture de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	46
Figure 13 : Chaînes de spores de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	46
Figure 14 : Filament d' <i>Alternaria</i> à l'examen direct	49
Figure 15 : Alternariose cutanée chez un greffé rénal.....	49
Figure 16 : Agents responsables des mucormycoses.....	54
Figure 17 : Cytoponction ganglionnaire, étalement coloration au Gram(grossissement x 100) formes « levures » d' <i>Histoplasma capsulatum</i> en chaîne	58
Figure 18 : Aspect microscopique de la phase mycélienne de <i>Coccidioides immitis</i> obtenue en culture.	59
Figure 19 : Paracoccidioïdomycose : forme cutanéomuqueuse (Lacaz, C. da S 2002).....	61

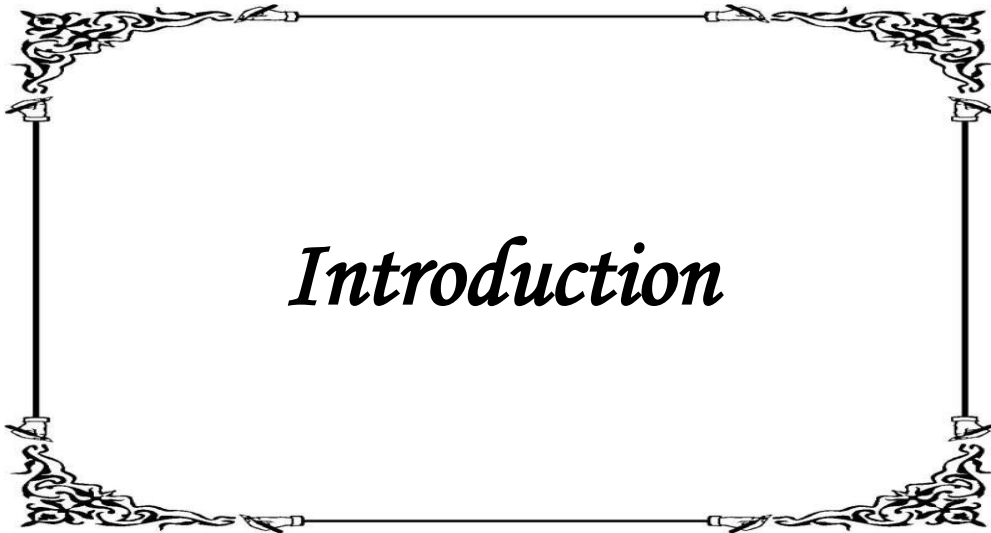
Figure 20: Culture de <i>Sporothrix schenckii</i> : conidiogénèse de type sympodial	63
Figure 21 : Lésions ulcératives sur le trajet lymphatique le long du membre inférieur droit	64
Figure 22 : kystes de <i>Pneumocystis jirovecii</i> (coloration de Gomori Grocott)	66
Figure 23 : Observation de <i>Pneumocystis</i> après différentes colorations.....	66
Figure 24 : Schéma représentant le cycle évolutif de <i>Pneumocystis jirovecii</i>	67
Figure 25: Démarche diagnostique d'une levure au laboratoire	77
Figure 26 : Démarche diagnostique d'une moisissure opportuniste au laboratoire	77
Figure 27 : Sites d'action des différentes classes d'antifongiques	92
Figure 28 : Arbre décisionnel. Hémoculture positive à levure avant identification.....	97
Figure 29 : Arbre décisionnel. Traitement médicamenteux des aspergilloses pulmonaires invasives probables ou confirmées.....	100
Figure 30 : schéma représentant la relation hôte-champignon	109

Listes des tableaux

Tableau 1 : Principales espèces de Candida impliquées en pathologie humaine.....	26
Tableau 2 : Caractères des cultures des agents de la mucormycose	53
Tableau 3 : Modalités des prélèvements selon la localisation des mycoses profondes et/ou systémiques	70.
Tableau 4 : Morphologie des principaux agents des mycoses profondes cosmopolites à l'examen direct du produit pathologique	73
Tableau 5 : Principaux antifongiques systémiques	89
Tableau 6 : Indications générales des antifongiques systémiques	91
Tableau 7 : Récapitulatif du Spectre des principaux antifongiques systémiques	91
Tableau 8 : Récapitulatif des mécanismes d'action des antifongiques et de leurs Cibles	93
Tableau 9 : Résistance aux antifongiques	96
Tableau 10 : Principaux facteurs de risque des infections invasives en onco-Hématologie	118
Tableau 11 : Principales mycoses opportunistes liées à l'immunodépression sous-jacent.....	119

Listes des abréviations

NK	: Natural Killer
Ac	: Anticorps
Ag	: Antigènes
SCID	: Déficit immunitaire combiné sévère
TH	: Lymphocytes T Helper
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
CMV	: Cytomégalovirus
EBV	: Virus d'Epstein-Barr
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
SNC	: Système nerveux central
ID	: Immunodépression
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
LBA	: Liquide broncho-alvéolaire
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
UFC	: Unités formant colonie
RAT	: Crème de riz-agar-Tween
PCB	: Pomme de terres-carottes-bile
PCR	: Polymerase chain reaction
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
MGG	: May-Grunwald-Giemsa
HES	: Hématéine-éosine-safran
PAS	: Acide périodique-schiff
NCCLS	: National Comitee for Clinical Laboratory Standards
AmB	: Amphotéricine B
5-FC	: 5-flucytosine
IV	: Voie intraveineuse
TMP	: Triméthoprim
SMX	: Sulfaméthoxazole
ARV	: Anti rétroviraux



Introduction

L'augmentation de l'incidence des mycoses opportunistes est l'une des faits majeurs en pathologie infectieuse au cours de ces dernières décennies. Ce phénomène correspond essentiellement à l'accroissement du nombre de candidose, d'aspergillose, de cryptococcose et à l'émergence de nouveaux champignons inconnus ou considérés comme de banals contaminants.

L'opportunisme de ces agents pathogènes a bénéficié de l'apparition des états d'immunodépression de plus en plus sévères induits par les chimiothérapies antinéoplasiques, les transplantations, la multiplication des traitements immunosuppresseurs, le développement des techniques de réanimation. A ces derniers, s'ajoute l'immunodépression liée à l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH).

En plus, le nombre d'espèces fongiques incriminées en pathologie humaine est en constante augmentation : il est passé d'où moins d'une trentaine dans les années 50 à plus de 400 aujourd'hui.

Ces champignons opportunistes représentent aujourd'hui un véritable défi pour les cliniciens ayant en charge des patients immunodéprimés et peu familiarisés à ces espèces et pour les biologistes confrontés à leur identification. D'où le dialogue entre le biologiste et le clinicien est indispensable tant pour le diagnostic que pour le suivi thérapeutique de ces mycoses souvent profondes à pronostic redoutable.

Le laboratoire de la mycologie joue un rôle primordial dans le diagnostic de ces mycoses. Il permet d'affirmer la présence du champignon en cause ainsi que son identification.

A travers ce travail, nous avons essayé de faire une mise au point sur les principales mycoses opportunistes impliquées chez les patients immunodéprimés.

Après une première partie rappelant certaines notions générales sur le système immunitaire, la deuxième partie abordera l'étude des principales mycoses opportunistes chez l'immunodéprimé avec les agents responsables, leurs épidémiologies et leurs aspects cliniques, par la suite sont étudiés les moyens de diagnostic et le traitement antifongique. Enfin, la troisième partie sera consacrée à l'étude de l'ID et le risque fongique tout en rattachant chaque mycose aux différents états d'ID.



*Rappels Sur Le Système
Immunitaire*

I. DEFINITION [1]

L'immunité peut être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient en propre (le soi) et de reconnaître et de rejeter ce qui lui est étranger (le non soi) tel que les substances étrangères ou les agents infectieux auxquels il est exposé.

II. PRESENTATION GENERALE DU SYSTEME

IMMUNITAIRE [1]

Le système immunitaire est un ensemble de cellules qui communiquent par l'interaction directe mais aussi indirecte par des médiateurs solubles, les cytokines. Il assure l'intégrité de l'organisme dans l'environnement dont la diversité est la marque et dont il partage la sélection par la survie comme mode de sélection, mais aussi de fonctionnement assurant une mémoire immunitaire.

A. Structure et fonctionnement [2]

Le système immunitaire comprend trois types d'unités fonctionnelles : des cellules, des substances peptidiques libres (en solution) et des organes.

L'ensemble des organes du système immunitaire s'appelle le système lymphoïde :

A.1. Les organes de l'immunité [3-4]

✓ **La moelle osseuse et le thymus** : c'est là que les cellules du système immunitaire sont produites, par un processus appelé hématopoïèse.

✓ **La rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et les amas de cellules lymphoïdes** situés sur les muqueuses des voies digestives, respiratoires, génitales et urinaires. C'est habituellement dans ces organes périphériques que les cellules sont appelées à réagir.

A.2. Les cellules de l'immunité [3, 4, 5]

Toutes les cellules de système immunitaire sont originaires de cellules souches hématopoïétiques (cellules présentes dans la moelle osseuse). Elles arrivent à la maturité puis migrent dans différents tissus lymphoïdes, où elles effectuent leurs fonctions respectives. Ces cellules souches peuvent se différencier en cellules pro-génitrices, qui donneront ensuite naissance à différents types cellulaires:

- ✓ Les pro-génitrices lymphoïdes donnent naissance aux lymphocytes et aux cellules NK (Naturel Killer).
- ✓ Les pro-génitrices myéloïdes sont précurseurs des granulocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et des mastocytes du système immun.

B. Les types de la réponse immunitaire

On distingue deux types de réponse immunitaire :

B.1. La réponse immunitaire non spécifique [4, 6, 7]

La réponse non spécifique constitue l'immunité « innée » ou « naturelle » comme la protection de la peau et les muqueuses, l'acidité gastrique, les cellules phagocytaires ou les larmes. Elle agit en ne tenant pas compte de la nature du micro-organisme qu'elle combat.

B.2. La réponse immunitaire spécifique [4, 6, 8, 9]

Cette réponse spécifique qui confère l'immunité « acquise », passe par la reconnaissance de l'agent à attaquer et la mise en mémoire de cet événement. C'est ici qu'interviennent les lymphocytes: les lymphocytes B et les lymphocytes T.

La réponse immunitaire spécifique existe sous deux types :

B.2.1. La réponse à médiation humorale

La réponse immunitaire humorale défend l'organisme principalement contre les agents pathogènes présents dans les liquides biologiques. Elle est caractérisée par la production d'anticorps (Ac) par les lymphocytes B.

Ces lymphocytes B comptent pour environ 10% des lymphocytes qui circulent dans le sang. Lorsque le système immunitaire rencontre un agent étranger, les lymphocytes B sont stimulés, se multiplient et se différencient en clone de lymphocytes qui commencent à sécréter des Ac spécifiques aux antigènes (Ag) étrangers. Les Ac sont des protéines qui se fixent sur les protéines étrangères; c'est le point de départ de la destruction du pathogènes.

Ainsi les lymphocytes B servent de sentinelles en captant les protéines solubles circulantes pour activer une réponse immune. De plus, l'activation sélective des lymphocytes B dote l'organisme de cellules mémoires à durée de vie prolongée qui interviennent dans la réponse immunitaire secondaire.

B.2.2. La réponse à médiation cellulaire

La réponse à médiation cellulaire est caractérisée par la lyse des cellules infectées ou la lyse des cellules anormales. Elle défend principalement l'organisme contre les agents pathogènes intracellulaires.

Les principaux soldats de l'immunité à médiation cellulaire sont les lymphocytes T. Ils représentent plus de 80% des lymphocytes en circulation.

On distingue deux types de lymphocytes T:

- ✓ Les lymphocytes T CD4+: Ils ont la fonction d'activer les autres lymphocytes en sécrétant des protéines solubles appelées cytokines, et sont appelés TH (Lymphocytes T CD4+ « Helper »).
- ✓ Les lymphocytes T CD8+: Ils ont une activité cytolytique et éliminent les cellules étrangères ou les cellules infectées par un virus ou un parasite intracellulaire. Ils sont appelés lymphocytes T cytotoxiques.

III. SYSTEME IMMUNITAIRE ET IMMUNODEPRESSION [6-8]

A. Définition

L'immunodépression ou immunodéficiences, caractérise un état dans lequel une personne voit ses défenses immunitaires affaiblies.

L'immunodépression favorise l'émergence d'infections opportunistes à germes habituellement non pathogènes dont les champignons occupent une place de plus en plus considérable, ainsi que le développement plus fréquent et plus grave d'infection à germes pathogènes, comme elle permet aussi dans certains cas l'apparition de cancers.

Un déficit immunitaire peut se développer quand un composant du système immunitaire est absent ou défaillant. Il peut être provoqué par un défaut intrinsèque (congénital) des cellules du système immunitaire, par un facteur extrinsèque ou par un agent susceptible d'affecter le système immunitaire.

B. Types d'immunodépression

On distingue l'immunodépression d'origine génétique, ou **immunodépression innée**, et l'**immunodépression acquise**:

1. Immunodépression innée ou congénitale

L'immunodépression existe dès la naissance. Elle a alors une origine génétique, on parle de déficit immunitaire primitif. Certains acteurs de la défense immunitaire ne sont pas produits correctement en raison d'une anomalie du gène qui codifie cette information. Ce manque est la conséquence d'un mauvais fonctionnement de la moelle osseuse, chargée de la production des cellules de l'immunité. L'immunodépression congénitale peut être due à un:

- ✓ Déficit de la lignée B: agammaglobulinémie, déficit en une classe ou sous-classe d'anticorps.

- ✓ Déficit de la lignée T: déficit immunitaire combiné sévère (SCID).
- ✓ Déficit des fonctions phagocytaires.
- ✓ Déficit en protéines de complément.

2. Immunodépression acquise

Quand le dommage est provoqué par une cause externe, tel un facteur environnemental ou un agent extérieur, on parle de déficit immunitaire secondaire (ou acquis). Ce type d'immunodépression est le résultat des causes suivantes:

- ✓ Déficit secondaire à un traitement : d'intensité très variable suivant les médicaments et leur association :

Anti-inflammatoires stéroïdiennes (corticoïdes), cytotoxiques, radiothérapie si elle est pratiquée sur une grande surface corporelle.

Traitement immunosuppresseur (Azathiopirine, cyclophosphamides, ciclosporine).

- ✓ Déficit secondaire à une infection :

Bactérienne: Cyanobactéries.

Virale: VIH, rougeole, CMV, EBV.

- ✓ Déficit secondaire à une pathologie sous-jacente :

Hémopathies (lymphomes).

Maladies inflammatoires chroniques.

Cancers solides.

Splénectomie, cirrhose, diabète...

- ✓ Grossesse.



*Etude Des principales
mycoses opportunistes*

I. INTRODUCTION

Les mycoses ou infections fongiques sont des maladies provoquées par des champignons. Ce sont souvent des champignons opportunistes habituellement non pathogènes mais qui profitent d'une diminution des défenses immunitaires pour donner une infection.

En effet, les mycoses opportunistes occupent une place de plus en plus importante en pathologie humaine. Ces dernières années, la fréquence de ces mycoses opportunistes a nettement augmenté.

II. GENERALITES SUR LES CHAMPIGNONS

1. Définition du champignon [10-11-12]

Un champignon est un organisme nucléé (eucaryote). Il constitue un groupe autonome au sein du monde vivant, il est uni- ou pluricellulaire, dépourvu de la chlorophylle, ce qui le distingue nettement du règne végétal.

Sa structure est constituée d'un thalle unicellulaire (comme pour certaines levures) ou pluricellulaire (mycélium) comme la plupart des micromycètes (appelés parfois moisissures) ou des macromycètes.

Les champignons possèdent une paroi composée de chitine, leur assurant une certaine résistance aux contraintes du milieu extérieur.

La partie constructive fondamentale d'un micromycète est représentée par le thalle, partie végétative, responsable de la nutrition, des échanges ioniques et aqueux.

Les champignons sont hétérotrophes, ils doivent trouver dans leur environnement des substances organiques préformées, mais ils ont une nutrition de type **absorption** et non de type **ingestion**. Les micromycètes pathogènes possèdent également les enzymes nécessaires pour utiliser, chez l'organisme hôte, les éléments nutritifs dont ils ont besoins.

La reproduction des champignons se réalise par sporulation qui intervient selon le mode :

- **Asexué** : spores formées par mitose (mode le plus fréquent)
- Souche **anamorphe** (champignons imparfaits).
- **Sexué** : spores formées par méiose
- Souche **téléomorphe** (champignons parfaits).
- **Alternance ou concomitance des deux modes**
- Souche **holomorphe**.
- **Espèces ou souches sans sporulation** : l'identification du champignon est alors impossible.

2. Classification des champignons [13-14-15]

La classification des champignons, en permanente évolution, est sujette à controverses et débats. Cependant, les principes de cette classe sont constants. Le règne des champignons ou Fungi (**figure 1**), comprend des divisions, elles-mêmes subdivisées en classes. Celles-ci englobent les ordres qui rassemblent les familles.

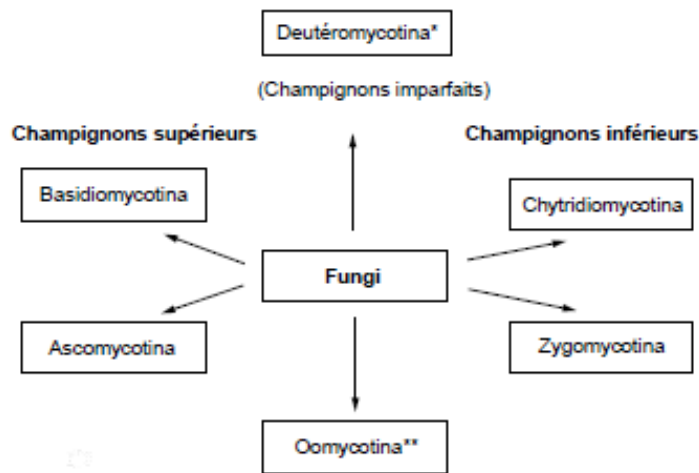


Figure 1 : Classification générale des champignons [13]

* : champignons connus par leur stade asexué, en attente de classification.

** : actuellement les espèces issues de cette division ne sont plus classées parmi les vrais champignons (Eufungi).

Pratiquement, du point de vue médical, nous distinguerons 3 grands groupes :

➤ Les champignons levuriformes:

Les levures sont des champignons unicellulaires ronds ou ovoïdes, qui se reproduisent par bourgeonnement ou par fission.

➤ Les champignons filamenteux :

Tous les champignons filamenteux possèdent un appareil végétatif constitué de filaments (ou hyphes), l'ensemble est appelé thalle ou mycélium.

On distingue schématiquement :

➤ Le thalle siphonné ou coenocytique

Il est constitué d'éléments tubulaires peu ou pas ramifiés, de diamètre large et régulier (5 à 15 μm en moyenne) et non cloisonnés. Ces filaments caractérisent les champignons inférieurs (Zygomycètes).

➤ Le thalle septé ou cloisonné

Il correspond aux champignons dits supérieurs : Ascomycètes, Basidiomycètes et Deutéromycètes filamenteux. Ces filaments ont un diamètre étroit (2 à 5 μm) et régulier : leurs bords sont parallèles. Ils sont divisés par des cloison ou septa en articles uni ou pluricellulaires.

❖ La couleur des hyphes :

- Les hyphomycètes dont les filaments restent clairs (ou hyalins) sont appelés Mucédinés ou hyalohyphomycètes.
- En revanche, les hyphomycètes qui ont une paroi pigmentée ou foncée seront appelés Dématiés ou phaeohyphomycètes.

➤ Les champignons dimorphiques

Ce sont des champignons exotiques adaptés au parasitisme, et qui se présentent sous deux morphologies différentes :

- ✓ Une forme parasitaire levure que l'on trouve dans les organes des malades.
- ✓ Une forme saprophytique filamenteuse obtenue en culture sur les milieux usuels d'isolement. Elle est à l'origine de la contamination.

Il ne faut pas oublier le rattachement actuel de «*Pneumocystis jiroveci*» au règne des Fungi, cela est proposé par les études histochimiques ultrastructurales et surtout les résultats des phylogénies moléculaires.

3. Pouvoir pathogène des champignons chez les immunodéprimés : [16-17-18]

L'immunodépression est à l'origine de l'émergence et de développement de mycoses opportunistes sévères à manifestations cliniques variées correspondant soit à une dissémination à partir d'un foyer primaire, soit à des localisations inhabituelles ou à une évolution aggravée par des rechutes qui ne sont pas habituellement notées chez les sujets immunocompétents.

D'après Vernes et Deicas, on distingue cinq groupes de champignons :

- Les champignons présents normalement dans l'environnement de l'homme dont les spores sont inhalées et qui provoquent des infections chez les individus normaux (histoplasmoses, blastomycose, coccidioïdomycose...).
- Les champignons qui causent des infections à l'occasion d'un traumatisme (sporotrichose, chromoblastomycose).
- Les champignons présents normalement dans l'environnement de l'homme et qui peuvent entraîner des infections chez les sujets ayant des moyens de défense défectueux en pénétrant dans l'organisme soit par le biais des muqueuses (mucormycose) ou par inhalation (cryptococcose et aspergillose).

- Les champignons saprophytes normaux de l'homme qui deviennent opportunistes dans certaines conditions, donnant ainsi naissance à des infections superficielles ou profondes (candidoses).
- Les dermatophytes qui provoquent des infections superficielles de l'épiderme, des cheveux et des ongles.

D'après cette classification, seuls les champignons du premier, troisième et quatrième groupe peuvent être considérés comme responsables de mycoses opportunistes. Ces mycoses dépendent du type de l'immunodépression sous-jacente et correspondent à des groupes fongiques particuliers. Ainsi, le statut immunitaire de l'hôte est important pour le développement du mycète.

Les conditions nécessaires à la survie d'un champignon chez son hôte sont de pouvoir assimiler des nutriments indispensables à son développement, d'assurer sa protection et sa reproduction. La séquence des événements qui contribuent à l'installation des champignons chez son hôte, peut se résumer de la façon suivante (**Figure 2**) :

- Colonisation et adhérence :

Les tissus profonds peuvent être colonisés directement par le champignon à l'occasion d'un traumatisme, d'une manœuvre iatrogène ou chirurgicale. Mais habituellement, il s'implante au niveau du revêtement cutanéomuqueux. Cette première étape met donc en jeu ses propriétés d'adhérence aux épithéliums.

▪ Pénétration dans l'organisme :

Cette pénétration peut rester en surface, limitée (cas des dermatophytes). Elle peut aussi être profonde, envahissant les tissus et les vaisseaux sous-jacents. La virulence de la souche et les défenses de l'hôte seront alors déterminantes.

Pour pénétrer dans les tissus de l'hôte, le champignon va produire une série de substances qui agissent en synergie pour faciliter l'invasion tissulaire et potentialiser son pouvoir pathogène. Parmi ces substances, prédominent les protéases.

▪ Survie et multiplication du champignon chez l'hôte :

Le champignon, une fois introduit, se trouve alors dans un milieu défavorable à sa survie. De plus il est confronté constamment aux réactions de défense de l'hôte qui veut chercher à éliminer le corps étranger. On peut énumérer quelques facteurs indispensables pour au maintien du champignon dans l'organisme :

- La thermophilie (capacité à survivre et à se multiplier à 37°C), est un des facteurs déterminants.
- L'osmophilie (capacité à résister à une pression osmotique élevée).
- La xérophilie (capacité à survivre dans un milieu très sec)

Mais surtout la survie du champignon dépendra de sa capacité à échapper aux défenses immunitaires de l'hôte.

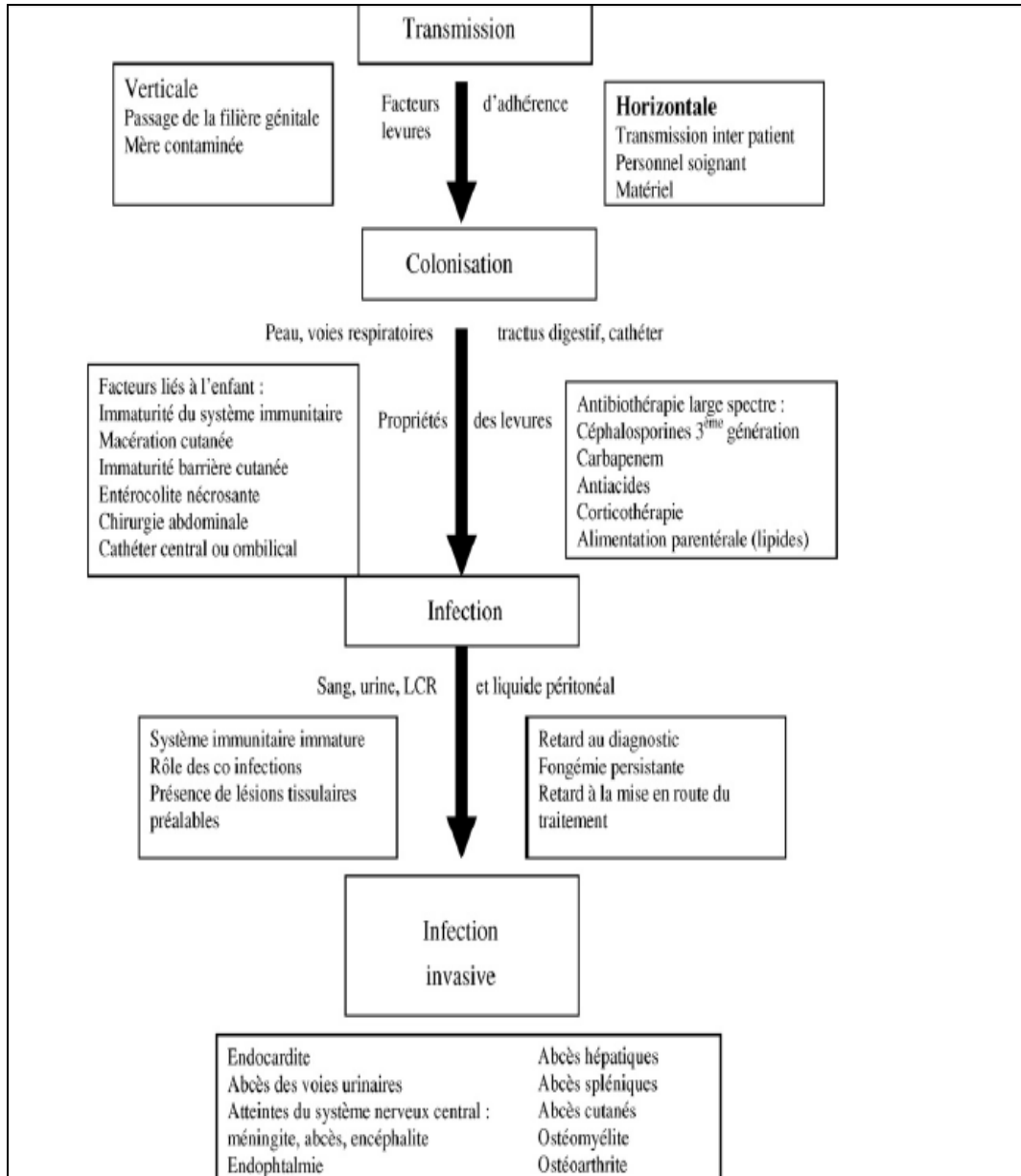


Figure 2 : Schéma de la physiopathologie de l'infection fongique. [19]

4. Place des champignons opportunistes en mycologie médicale [20-21]

On définit le champignon opportuniste comme un micromycète qui profite d'un état de faiblesse, de vulnérabilité temporaire ou prolongée de l'hôte, pour s'implanter et exprimer son pouvoir pathogène, c'est-à-dire une agression vis-à-vis de l'organisme hôte.

A noter que l'état d'immunodépression n'est pas une condition absolue. On inclut dans cette notion de réceptivité aux micromycètes opportunistes, aussi bien des facteurs de morbidité locaux (déficits immunitaires qualitatifs ou quantitatifs).

A l'origine cette définition était restreinte aux seules espèces cosmopolites saprophytes, au pouvoir pathogène mal défini ne s'exerçant que chez des sujets affaiblis ou immuno-incompétent.

Actuellement on étend cette notion à tous les champignons qui vivent en commensal comme les *Candida*, ou qui sont déjà adaptés au parasitisme, dès lors que la réceptivité de l'hôte favorise leur implantation et leur multiplication.

Cependant, en dépit de leur extraordinaire plasticité, de leurs remarquables facteurs adaptifs à des substrats variés, à peine plus de 400 sur les quelques 100 000 espèces répertoriées sont capables de s'implanter à l'état parasitaire chez l'homme.

III. ETUDE DES PRINCIPALES MYCOSES OPPORTUNISTES

Les mycoses opportunistes sont d'autant plus préoccupantes que leur diagnostic et leur prévention sont souvent difficiles. Les nouveaux agents pathogènes, les manifestations cliniques inhabituelles dans les contextes d'immunodéficience de l'hôte impliquent une vigilance et une actualisation des connaissances du biologiste et des différents professionnels de santé.

A. Mycoses à champignons levuriformes [10-22]

Il existe actuellement plus de 700 espèces de levures regroupées en plusieurs genres, cinq genres seulement ont une importance en pathologie humaine.

1. Candidoses [10-22]

a. Définition

Les candidoses sont les mycoses cosmopolites les plus fréquentes des levuroses, elles sont causées par des champignons levuriformes commensaux appartenant au genre *Candida*.

Candida albicans reste l'espèce la plus fréquente et la plus pathogène.

Ces levures sont des opportunistes dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants (**Tableau 1**).

b. Epidémiologie

b.1. Agent pathogène [23-24]

Les *Candida* sont des micro-organismes commensaux, endogènes ou exogènes, diversement adaptés au parasitisme et dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants.

Le Genre *Candida* regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, mesurant 2-15µm, à bourgeonnement multilatéral, productrices ou non de filaments et donnant des colonies blanches, crémeuses en culture (**Figure 3, Figure 4**). Les espèces sont soit saprophytes du milieu extérieur ou commensales des muqueuses et/ou de la peau de l'homme et l'animal. Environ 20 espèces appartenant au genre *Candida* sont régulièrement isolées chez l'homme.

✓ *Candida albicans*

C.albicans est l'espèce le plus fréquemment incriminée en pathologie humaine. C'est une levure ovoïde à bourgeonnement multilatéral.

Cette levure vit à l'état saprophyte dans le milieu extérieur et à l'état commensal dans le tube digestif de l'homme, des mammifères et des oiseaux.

Elle est responsable de 50% des candidémies. Sa dissémination est généralement d'origine endogène et se fait à partir du tube digestif. Elle a un tropisme pour les reins et l'œil.

Au cours des deux dernières décennies, nous avons assisté à l'émergence d'espèces non *albicans*. Ces espèces se rencontrent régulièrement de manière commensale sur la peau ou associées aux muqueuses. Il s'agit de :

✓ *C.glabrata*

C'est une levure saprophyte des voies génito-urinaires chez l'homme, ayant une forme ronde à ovoïde de très petite taille, mesurant (2-3) x (3-4) µm, qui ne filamente pas.

Son incidence a augmenté, cause de septicémie dans les unités de soins intensives.

✓ *C. parapsilosis*

C'est une levure saprophyte de la peau donc de transmission manuportée. Elle a une forme ovoïde, mesurant (3-4) x (3-7) µm. Elle peut être responsable de mycoses cutanées et d'onyxis.

C.parapsilosis est impliqué dans les septicémies provoquées par des cathéters souillés chez des patients atteints d'hémopathies malignes.

✓ *C.tropicalis* [25]

C.tropicalis est une levure ovoïde ou globuleuse de taille variable, mesurant (4,5-7) x (6-10) µm.

Elle est retrouvée dans les voies digestives et urinaires. On peut la retrouver dans le milieu extérieur : le sol, les végétaux et de l'eau. Elle est responsable de vaginites et de candidoses systémiques.

✓ *C.krusei* (stade sexué : *Issatchenkia orientalis*) [22]

C'est une levure qu'on trouve dans les produits laitiers. Elle est allongée, ovoïde ou même cylindrique, mesurant (3-6) x (5-12) µm.

Elle peut se retrouver accidentellement dans le tube digestif suite à son ingestion et être responsable d'une infection le plus souvent chez l'immunodéprimé.

✓ *C.dublinsiensis* [26]

C.dublinsiensis est une nouvelle espèce de Candida, identifiée en 1995, elle est proche au *candida albicans*.

La majorité des isolats de *C.dublinsiensis* a été découverte au niveau de la cavité buccale des sujets infectés par le VIH.

✓ *C.guilliermondii* (stade sexué : *Pichia guilliermondi*) [20-27-28]

C. guilliermondii est isolé de l'air, de l'eau de mer, de produits alimentaires et du tube digestif de nombreux animaux.

C'est une levure de forme ovoïde, de petite taille, mesurant (2-4) x (3-6) µm. Elle peut provoquer des mycoses cutanées à type d'intertrigo interdigito plantaire et des onyxis. Elle est responsable de fongémies chez les immunodéprimés, le risque majeur de son émergence est la neutropénie.

✓ *C.kefyr* (stade sexué : *Kluyveromyces merxianus*) [20-29-30]

C.kefyr est saprophyte de la peau et de la muqueuse respiratoire chez l'homme. Il est isolé des produits laitiers fermentés.

C'est une levure ovoïde ou allongée mesurant (3-5) x (7-10) µm. Elle peut provoquer des infections pulmonaires à type d'abcès ou de septicémies.

✓ *C.lusitaniae* [31]

C'est une levure opportuniste, de forme ovoïde mesurant (2-6) x (3-10) µm. On l'isole de plus en plus en milieu hospitalier des prélèvements digestifs ou pulmonaires et même à partir du sang.

Elle reste relativement peu fréquent (moins de 1% du total des levures identifiées, et à peine 2% des espèces *Candida* non *albicans* selon des études menées aux Etats-Unis). Son émergence est nette ces dernières années. Elle est souvent la plus importante cause de fongémies chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

✓ *C. norvegensis* (*Pichia norvegensis*) [20-27-28]

Levure isolée de Norvège, peu fréquente dans le milieu extérieur, elle a surtout été isolée de prélèvements pulmonaires et digestifs.

C'est une levure que l'on rencontre plus volontiers dans les services hospitaliers.

✓ *C.haemulonii* [20-27-28]

C'est une levure opportuniste récemment décrite. Elle est phénotipiquement très semblable à *C.guilliermondii* et *C.famata*.

Le premier cas de septicémie et de péritonite est rapporté chez un patient ayant eu une dialyse péritonéale et d'autres cas ont été signalés chez les patients atteints de cancers et d'anémie mégalo-blastique.

✓ *Autres espèces de Candida* : *C.famata*, *C.ciferrii*, *C.pulcherrima*, *C.zeylanoides*...ect. [23]

Tableau 1 : Principales espèces de Candida impliquées en pathologie humaine. [30]

Espèce	Fréquence	État saprophyte	Manifestations cliniques	Remarques
<i>Candida albicans</i>	+++	Tube digestif	Candidoses cutanéomuqueuses Candidoses digestives et urinaires Candidémies, candidoses systémiques	
<i>Candida glabrata</i>	++	Tube digestif Voies génito-urinaires	Vaginites Candidoses urinaires Candidémies, candidoses systémiques	Plus fréquent en cancérologie Souches résistantes au fluconazole
<i>Candida parapsilosis</i>	++	Peau	Candidémies, infections liées aux cathéters, solutions contaminées Endocardite du toxicomane	Fréquemment en cause dans les candidémies du nouveau-né
<i>Candida tropicalis</i>	++	Sol, végétaux, eau	Vaginites Candidémies, candidoses systémiques	Plus fréquent en oncologie
<i>Candida krusei</i>	++	Produits laitiers, bière	Vaginites Candidémies	Résistance au fluconazole
<i>Candida guilliermondii</i>	+	Produits alimentaires	Endocardites Candidoses systémiques	
<i>Candida kefyr</i>	+	Produits laitiers	Candidoses systémiques	
<i>Candida lusitanae</i>	+	Tube digestif d'animaux	Candidémies Candidoses systémiques	Sensibilité moindre et résistance à l'amphotéricine B
<i>Candida dubliniensis</i>	+		Candidoses orales chez des patients infectés par le VIH Candidémies	Souches résistantes au fluconazole
<i>Candida rugosa</i>	+	Eau Produits laitiers	Candidémies liées aux cathéters	
<i>Candida norvegensis</i>	+		Candidémies	
<i>Candida zeylanoides</i>	+	Aliments	Candidémies	
<i>Candida lipolytica</i>	+	Peau	Candidémies liées aux cathéters	Levure peu virulente

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

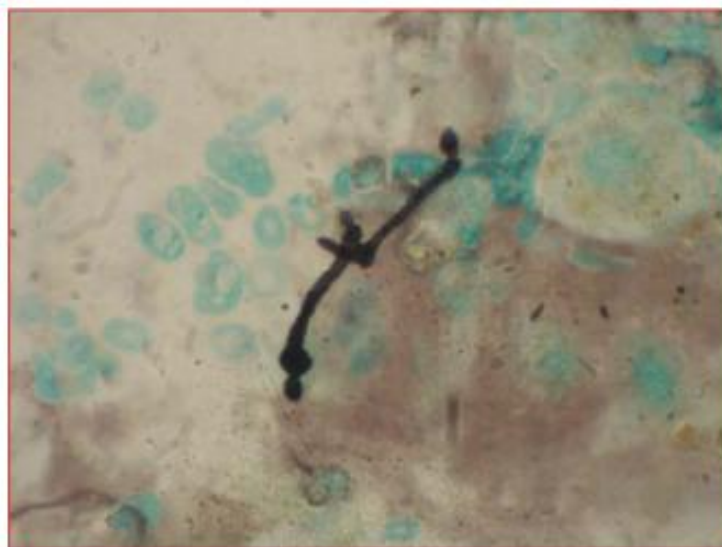


Figure 3 : Levures bourgeonnantes et filamenteuses (coloration de Gomori Grocott) [32].

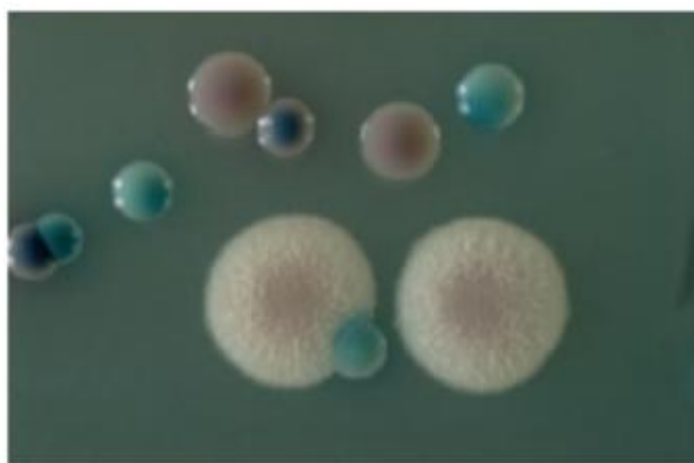


Figure 4 : Aspect des colonies des différentes espèces de Candida (C.albicans, C.glabrata, C.tropicalis, C.krusei) sur milieu chromogène. [30]

b.2. Facteurs favorisant l'infestation [33-34-38-49]

Pour les formes cutanéomuqueuses, les facteurs locaux (macération, irritation) sont prédominants. Les facteurs généraux doivent aussi être pris en considération : diabète, grossesse, surcharge pondérale, âge extrême.

Pour les formes profondes : parmi les facteurs favorisant les candidoses systémiques, il y a la chirurgie digestive, l'antibiothérapie au long cours et à large spectre, neutropénie prolongée inférieure à 500 éléments/mm³), l'alimentation parentérale, le cathéter central et le poids de nouveau-né inférieur à 1 kg.

c. Principaux aspects cliniques [29-30]

Infections hématogènes	Infections non hématogènes
L'infection suit ou entraîne la mise en circulation (documentée ou non) de levure du genre Candida.	L'infection ne dépend pas de la mise en circulation de levures du genre Candida.
<ul style="list-style-type: none"> - Candidémie - Candidose disséminée (ou généralisée) - Endophtalmie - Infection liée à un cathéter intraveineux compliquée de métastases septiques - Endophlébite septique - Infection de prothèse / péricardite - Ostéomyélite, méningite - Candidose hépatosplénique 	<p>Infections profondes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection locale liée à un cathéter intraveineux. - Candidose oropharyngée ou oesophagienne - Pneumonie / péritonite - Infection de plaie chirurgicale ou brûlures - Cystite / pyélite / pyélonéphrite - Colite / rectite / rectosygmoidite <p>Infections superficielles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Candidose oropharyngée - Vaginite



Figure 5 : Folliculite à *Candida albicans* chez un toxicomane
(collection du professeur Aractingi). [30]



Figure 6 : Fond d'oeil chez un patient ayant une candidose systémique :
endophtalmie à *Candida* (collection du professeur Gajdos). [30]

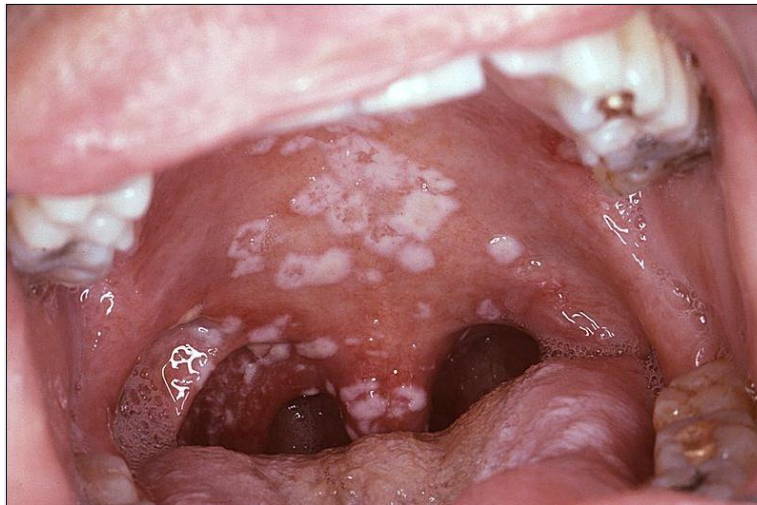


Figure 7 : Candidose buccale chez un patient atteint par le VIH ou le sida. [40]

2. Cryptococcose

a. Définition [10-41]

La cryptococcose est une mycose opportuniste grave due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans* connue par son tropisme pour le SNC. Elle est fréquente chez les sujets VIH+ et se manifeste le plus souvent par une méningoencéphalite mortelle en l'absence de traitement.

b. Épidémiologie

b.1. Agent pathogène [22-42]

Cryptococcus neoformans (forme sexuée : *Filobasidiella neoformans*) est une levure basidiomycète ronde, ovoïde ou allongée, sa taille est variable (2-12 μm de diamètre), pourvue d'une capsule mucopolysaccharidique qui fait sa particularité et qui est un facteur majeur de virulence (**Figure 8**).

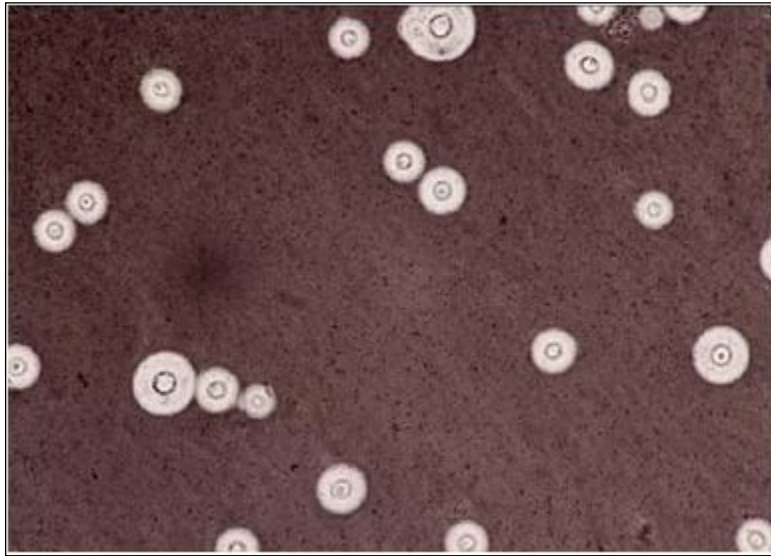


Figure 8 : *Cryptococcus neoformans* dans le liquide céphalo-rachidien
(Examen à l'encre de chine). [43]

Cette levure existe sous la forme de trois variétés et quatre sérotypes :

- La variété *neoformans* correspondant au sérotype D ;
- La variété *gattii* correspondant au sérotype B et C ;
- La variété *grubii* correspondant au sérotype A.

La contamination se fait habituellement par voie pulmonaire par inhalation des champignons contenus dans les poussières infectantes. La porte d'entrée cutanée est possible après une inoculation directe, mais elle est minoritaire.

b.2. Facteurs favorisant l'infection [10-42]

L'infection par la Cryptococcose est favorisée le plus souvent par un déficit profond de l'immunité cellulaire ($CD4 < 100/mm^3$)

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est actuellement le principal facteur favorisant la cryptococcose.

Il existe d'autres facteurs favorisant qui sont les hémopathies lymphoïdes, la corticothérapie prolongée, les immunosuppresseurs, la sarcoïdose et les transplantations d'organes.

c. Principaux aspects cliniques [42-44-45-46]

L'infection se présente en général sous la forme d'une méningoencéphalite subaiguë ou chronique fréquemment torpide à l'occasion de laquelle sont découvertes d'autres localisations (pulmonaire, cutanée, urinaire, ostéoarticulaires). Il peut s'agir aussi de localisations périphériques qui feront systématiquement rechercher l'existence d'une méningite asymptomatique.

L'existence de localisations extraméningées et d'une dissémination est associée à un pronostic péjoratif chez les sujets séropositifs ou séronégatifs pour le VIH.

B. Autres mycoses à champignons levuriformes

✓ ***Saccharomyces cerevisiae* [30-47]**

S. cerevisiae ou «levure de bière» est largement utilisée dans l'industrie agro-alimentaire, elle entre dans la composition de certains médicaments antidiarrhéiques.

C'est une levure globuleuse, ellipsoïdale ou cylindrique de grande taille (6-12) x (6-8) µm. Les ascospores sont globuleuses, à paroi lisse, au nombre de 1 à 4 par asque.

Des cas des fongémies ont été rapportés. La contamination se fait lors de l'ouverture des sachets contenant la préparation, les levures disséminant directement ou par l'intermédiaire des mains du personnel soignant.

✓ **Rhodotorula spp.** [30-48]

Les levures du genre *Rhodotorula* sont très répandues dans la nature : sols, eaux, plantes... Leur caractéristique est la production d'un pigment orangé sur milieu de Sabouraud. Chez l'homme, elles sont commensales de la peau, des ongles, du tube digestif et des muqueuses génitales. Elles se présentent sous forme de levures ovoïdes ou allongées.

Trois espèces peuvent être individualisées : *R.rubrata*, *R.glutinis* et *R.minuta*.

Chez l'immunodéprimé, elles peuvent être à l'origine d'infections sévères : fongémie, endocardite, méningite, péritonite, infections oculaires.

✓ **Malassezia** [30-49-50]

Malassezia est une levure lipophile et kératinophile, lipodépendante ou non.

Le genre *Malassezia* comporte sept espèces : *M.furfur*, *M.pachydermatis*, *M.sympodialis*, *M.globosa*, *M.obstusa*, *M.restricta*, *M.slooffiae*.

Les *Malassezia* font partie de la flore commensale normale de la peau, surtout dans les zones riches en glandes sébacées qui leur apportent les lipides indispensables à leur croissance. La seule espèce non lipodépendante est *M.pachydermatis*.

Les sept espèces de *Malassezia* se présentent en culture comme des éléments levuriformes à bourgeonnement unipolaire et répétitif donnant naissance à une collerette à bourrelet très proéminent au niveau de site de bourgeonnement.

Depuis quelques années, plusieurs cas d'infections systémiques dues à *Malassezia* sp. sont décrits. *M.furfur* et *M.pachydermatis* sont en effet isolés de divers prélèvements et paraissent être responsables d'infections pulmonaires, d'infections nasopharyngées, de meningites et de septicémies.

Ces infections surviennent chez les patients immunodéprimés, ou chez les prématurés, le plus souvent sous perfusion de lipides, ou sous nutrition parentérale.

✓ **Trichosporon sp [51]**

Les *Trichosporon* spp. sont des levures cosmopolites. Ils sont isolés du sol, des plantes, de l'eau et font également partie de la flore cutanée normale de l'homme. Ces levures sont présentes essentiellement au niveau des plis inguinocrociaux et périanaux.

Ces levures sont de forme variable souvent allongées, mesurant entre (8-15) x (3-5) μm , elles forment un pseudo-mycélium et un mycélium vrai se fragmentant en arthrospores bourgeonnantes.

Six espèces ont été décrites en pathologie humaine : *T.ovoides*, *T.inkin*, *T.ashaii*, *T.asteroides*, *T.cutaneum* et *T.mucoïdes*.

La présence de matériel étranger intravasculaire, toxicomanie intraveineuse, cathéter de dialyse pourraient constituer une porte d'entrée pour les *Trichosporon*.

Les trichosporonoses profondes sont des infections opportunistes qui surviennent essentiellement chez les patients atteints de leucémie aigue profondément neutropéniques (70 %).

✓ **Geotrichum [46-51-52]**

Les Geotrichum sont des levures filamenteuses cosmopolites présentes habituellement dans le sol, le fumier, les fruits et les produits laitiers (fromage). Chez l'homme, Geotrichum peuvent être isolés surtout du tractus digestif, parfois du tractus respiratoire et de la peau.

Actuellement trois espèces de Geotrichum ont été décrites comme pathogènes humains : *G.candidum*, *G.capitatum*, *G.clavatum*.

Geotrichum se présente en culture sous formes de colonies blanchâtres, levuriformes. Les filaments se désarticulent en chaînes d'arthroconidies rondes ou cylindriques.

La porte d'entrée des géotrichoses systémiques est généralement digestive.

Dans le cadre des géotrichoses profondes, nous distinguerons :

- Géotrichoses profondes localisées ;
- Géotrichoses disséminées : sont des infection opportunistes, le plus souvent d'origine endogène.

C. Mycoses à champignons filamenteux

On distingue dans le vaste ensemble des moisissures, selon l'aspect de leurs hyphes trois groupes :

- Les zygomycètes, reconnus par leur mycélium non cloisonné.
- Les autres moisissures dont le mycélium est septé, et qui sont subdivisées en deux sous-groupes, selon que leur paroi est claire (filamenteux hyalins) ou pigmentée (filamenteux dématiés).

1. Mycoses à champignons filamenteux hyalins [22]

Les champignons filamenteux hyalins ou moisissures sont des organismes peu virulents mais très opportunistes. Ce sont des saprophytes du milieu extérieur, colonisant des substrats et responsables de pourritures diverses. Ils se présentent sous forme de filaments à bords parallèles régulièrement cloisonnés à paroi claire ou hyaline.

1.1. Aspergilloses

a. Définition [53-54]

Les aspergilloses sont des infections cosmopolites essentiellement opportunistes, dues à un champignon filamenteux du genre *Aspergillus*. Ce sont des mycoses localisées ou généralisées fréquentes chez des patients immunodéprimés et engageant le pronostic vital sur certains terrains. Elles ont en général un point de départ pulmonaire.

b. Epidémiologie

b.1. Agent pathogène [22-55-56-57]

Les *Aspergillus* sont des moisissures cosmopolites à filaments cloisonnés hyalins formés de conidiophore renflé à l'extrémité, en vésicule sur laquelle s'insèrent directement les phialides qui produisent des chaînes de conidies. Ces champignons sont très abondants dans l'environnement : sol où ils se développent en saprophytes sur les matières organiques en décomposition. Les *Aspergillus* sont des pathogènes opportunistes et responsables d'infections sévères chez l'ID.

Parmi 300 espèces d'*Aspergillus* (**Figure 9**), seules quelques-unes sont pathogènes pour l'homme du fait de la dimension de leurs spores, de leur thermotolérance, et de leur virulence.

• *A. fumigatus* (**Figure 10**), c'est l'espèce la plus pathogène, et la plus fréquente responsable de 80 à 90% des Aspergilloses, cette abondance est expliquée par sa bonne tolérance à la température.

Toutefois, d'autres espèces émergentes sont rencontrées en mycologie médicale :

- *A. flavus* est plus fréquent dans les zones tropicales où il se développe sur le fruit de l'arachide sur lequel il peut produire des aflatoxines.
- *A. niger*, espèce très commune dans le monde entier, se développe sur des substrats variés.

- *A. nidulans*, espèce très répandue, est isolée du sol, de l'air et des substrats végétaux.
- *A. terreus*, espèce tellurique des terres arables des régions chaudes.
- *A. versicolor*, est largement répandu dans la nature, il est souvent isolé des prélèvements cutanés, en tant que saprophyte.
- *A. ustus*, est une nouvelle espèce émergente, il survient chez les patients recevant de transplantation d'organes solides en particulier la transplantation pulmonaire.

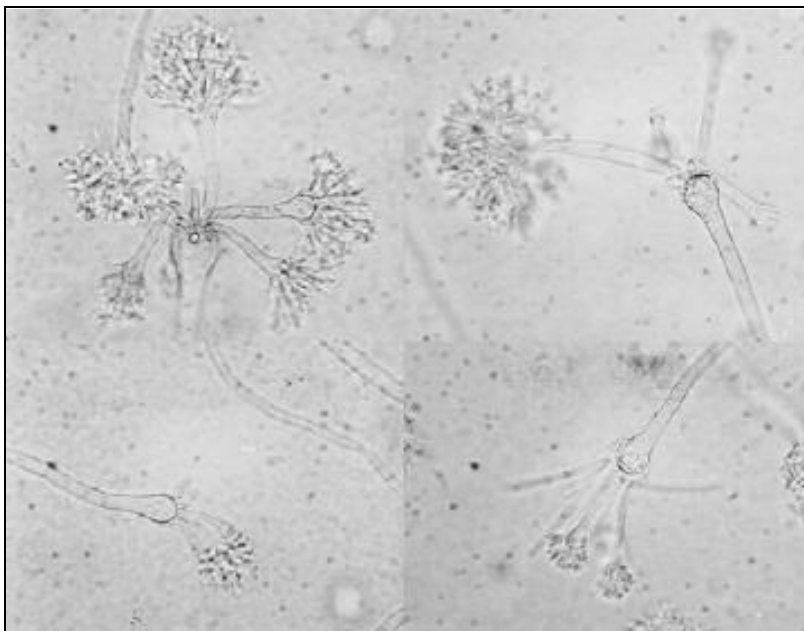


Figure 9 : Fructifications aspergillaires. Coloration : lactophénol au bleu coton, grossissement x 400. [56]

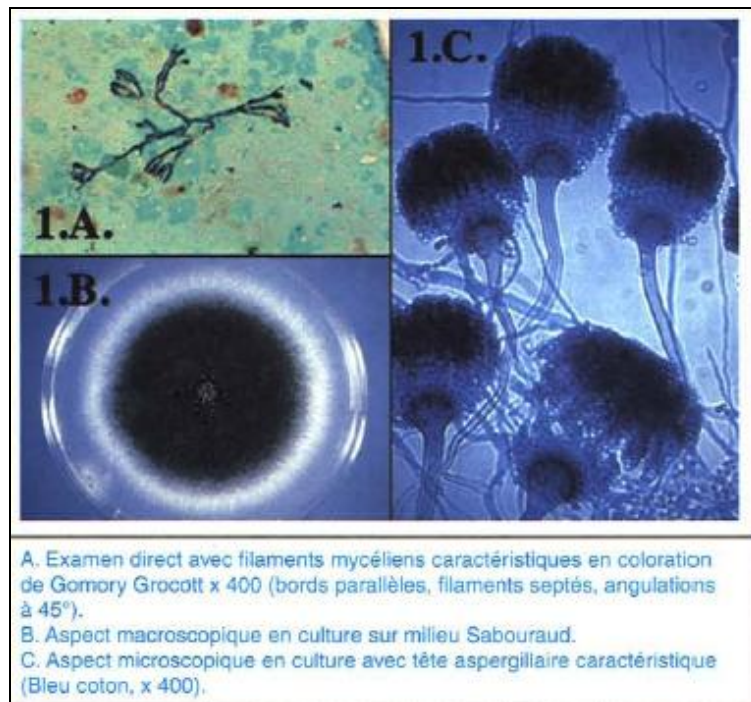


Figure 10 : *Aspergillus fumigatus*. [23]

La contamination par ces moisissures se fait essentiellement par inhalation de spores, d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures. Comme elle peut être directe par dépôt des spores sur des plaies ou brûlures cutanées, ou sur un site opératoire. Plus rarement, la contamination est d'origine digestive.

b.2. Facteurs favorisant l'infection [22]

Les *Aspergillus* sont des pathogènes accidentels et opportunistes, ils provoquent des lésions chez l'homme que s'ils rencontrent des facteurs locaux et/ou généraux favorables à leur implantation.

- Des facteurs locaux : cancers broncho-pulmonaire, bronchopneumopathie chronique obstructive, caverne tuberculeuse...
- Des facteurs généraux : agranulocytose, neutropénie (PNN<100/mm³) et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitives ou résultant d'immunosuppressions iatrogènes (immunosuppresseurs, corticoïdes...), hémopathie maligne, sida...
- Des facteurs environnementaux (abondance des spores aspergillaires dans l'air inhalé lors de la manipulation de fumier, de foin moisi)
- Liés au champignon (taille des spores aspergillaires, thermotolérance, facteurs de virulence).

c. Principaux Aspects cliniques chez l'immunodéprimé [22-55-58-59-60]

Le spectre clinique est extrêmement varié. Les *Aspergillus* sont principalement des pathogènes respiratoires.

➤ **Aspergillose pulmonaire invasive**

La fréquence de l'aspergillose pulmonaire invasive n'a cessé de croître depuis 1970. Elle est une complication infectieuse majeure de l'immunodéprimé, responsable d'une mortalité de plus de 50 %. Ses facteurs favorisants sont la neutropénie profonde (< 500/mm³) prolongée (> 15 j), les immunosuppresseurs. Elle touche principalement les malades traités pour hémopathies.

Le tableau clinique est celui d'une pneumopathie bactérienne résistante à une antibiothérapie à large spectre avec fréquemment des douleurs thoraciques et des hémoptysies.

➤ **Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante**

L'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante est une entité plus difficile à définir sur le plan clinique et anatomopathologique. Il s'agit d'une infection d'évolution prolongée favorisée par une immunodépression modérée et par des facteurs locaux (broncho-pneumopathie obstructive chronique), fibrose, pneumonie radique, sarcoïdose stade IV...).

➤ **Aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse (Figure 11)**

L'aspergillose trachéobronchique nécrosante ou pseudomembraneuse est une infection de la muqueuse plus ou moins invasive pouvant se compliquer d'aspergillose pulmonaire invasive, d'obstruction bronchique par les pseudomembranes, d'hémoptysies, de fistulisation dans le médiastin. Elle survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés.

➤ **Aspergillose broncho-alvéolaire invasive :**

De plus en plus fréquente au cours de l'évolution du sida, des neutropénies, des greffes de moelle.

Les Localisations extrapulmonaires de l'Aspergillose sont fréquentes (20% environ), et peuvent orienter le diagnostic. Il s'agit de lésions cutanées, cérébrales, sinusiennes, osseuses, digestives qui témoignent d'une diffusion hématogène à point de départ pulmonaire.

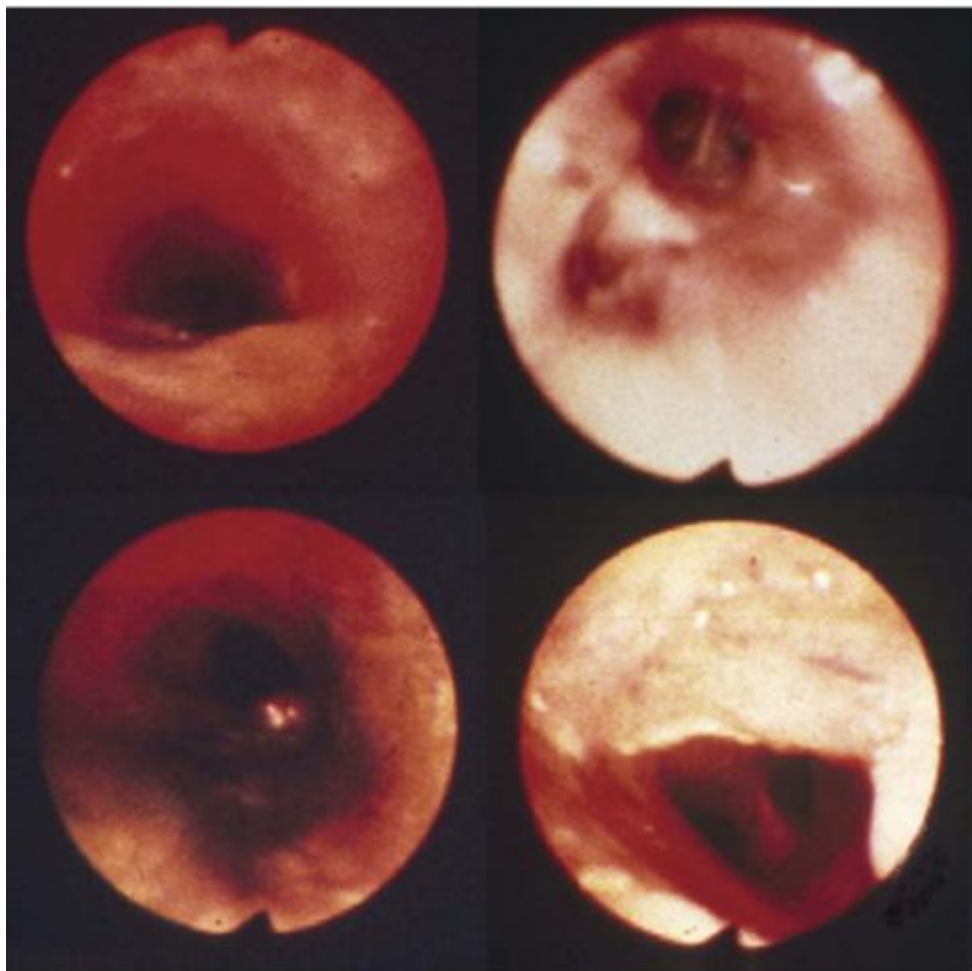


Figure 11 : Vues macroscopiques endobronchiques : aspects d'aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes et pseudomembraneuses. [55]

1.2. Autres mycoses à champignons filamenteux hyalins

a. *Fusarioses* [61-62-63]

Les *Fusarium* sont des champignons filamenteux (moisissures), cosmopolites. On distingue près de 40 espèces largement répandues dans la nature et vivant en saprophyte.

Les principales espèces incriminées en pathologie humaine sont *F. solani* (près de 50 %), *F. oxysporum* (dans 14%), *F. verticillioides* (11%) et *F. moniliforme* (10%).

Le mode d'infestation par voie cutanée semble être la porte d'entrée principale des infections à *Fusarium*.

Les fusarioses ont les mêmes facteurs favorisants que les aspergilloses invasives et leurs signes cliniques sont proches.

Ces champignons peuvent provoquer des pathologies localisées chez l'immunocompétent (onyxis, kératite chez les porteurs de lentilles...), mais ils peuvent également se comporter en opportunistes, responsables d'atteintes profondes et mortelles (ostéomyélite, otites, arthrite, abcès cérébral) chez les patients immunodéprimés.

b. *Scédosporioses* [61-64-65-66-67]

Les *Scedosporium* sont de redoutables pathogènes. Ils arrivent en troisième position après *Aspergillus* et *Fusarium* par ordre de fréquence dans les mycoses humaines.

Les deux espèces responsables sont *S. apiospermum*, dont la forme sexuée est *Pseudallescheria boydii*, et *S. prolificans*.

La seule espèce responsable de hyalohyphomycoses est *S. apiospermum*. qui est assez répandue dans la nature. Il est souvent isolé à l'état saprophyte, du sol ou de substrats riches en matières organiques et de l'eau : eau polluée, boues d'égout...ce qui explique les contaminations plus fréquentes en milieu rural et les pneumopathies par inhalation accidentelle lors de noyades.

La diversification de la niche écologique rend compte des différentes possibilités d'invasion chez l'homme : par voie respiratoire (sinusites, pneumopathies), par inhalation de l'eau (pneumopathie), par voie cutanée ou transcutanée à la suite d'un traumatisme ou d'une blessure tellurique (mycétome, ostéoarthrite).

Les infections chez les immunodéprimés sont plus fréquentes. Elles sont principalement disséminées et concernent les poumons, les sinus et le système nerveux central. Par ailleurs, il est de plus en plus fréquemment isolé dans la mucoviscidose.

c. Mycose à Chrysosporium [64-65-68]

Il rassemble des espèces saprophytes très répandues dans le sol. Les *Chrysosporium* sont des kératinophiles souvent kératinolytiques.

Les espèces impliquées en pathologie humaine sont *C. keratinophilum*, *Aphanoascus fulvescens*, *C. tropicum*, *C. zonatum* et *C. parvum*.

Les *Chrysosporium* colonisent le revêtement cutané de l'homme. Certains *Chrysosporium* ont été incriminés dans des atteintes viscérales ou systémiques chez le patient immunodéprimé.

d. Mycose à Scopulariopsis brevicaulis [64-65-69]

Scopulariopsis brevicaulis est un champignon filamenteux à mycélium hyalin clair, saprophyte largement répandu dans l'environnement (sol, air, matières en décomposition). Il est reconnu pour son pouvoir kératinophile et kératinolytique. C'est une moisissure thermotolérante qui est reconnue comme agent opportuniste potentiel chez les immunodéprimés (**Figure 12, Figure 13**).

Chez l'immunocompétent, *S. brevicaulis* provoque quelques cas d'otomycoses, de kératites, de lésions cutanées et d'infections plus sévères essentiellement à la suite d'un traumatisme ou d'une chirurgie.

Chez les patients immunodéprimés, Les *Scopulariopsis* sont parmi les champignons autres que les dermatophytes les plus fréquemment rencontrés en cas d'onychomycoses.

S.brevicaulis est en plus responsable d'infections souvent mortelles chez les immunodéprimés telles que des mastoïdites, des kératites, des endophtalmies, des pneumonies, des endocardites, des péritonites et des infections cutanées.



Figure 12 : Culture de *Scopulariopsis brevicaulis*. [70]

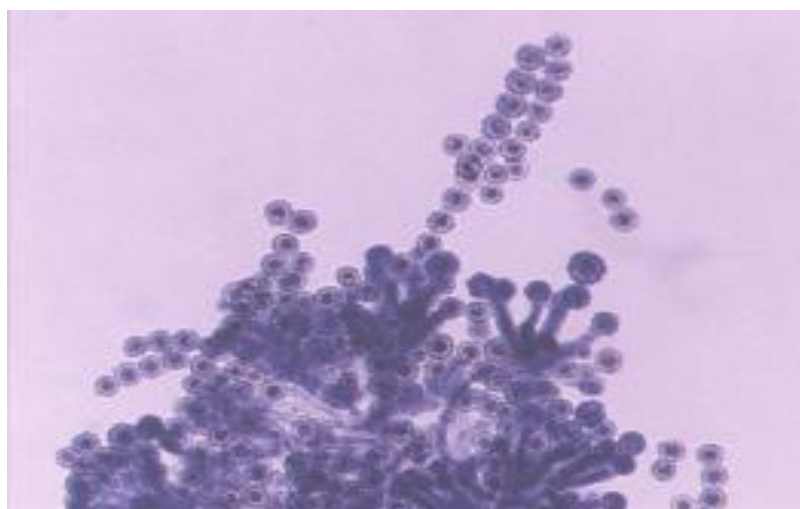


Figure 13 : Chaînes de spores de *Scopulariopsis brevicaulis*. [70]

e. Mycose à Acremonium [68]

Ce genre regroupe des champignons cosmopolites vivant en saprophytes dans le sol, sur des végétaux et sur d'autres champignons.

Les *Acremonium* peuvent occasionnellement entraîner des infections superficielles, des onychomycoses et des complications chez les brûlés. Les atteintes profondes ou viscérales ne se voient que chez les sujets immunodéprimés

Certaines espèces ont par ailleurs un comportement opportunistes assez marqué : *A.strictum* est à l'origine de pneumopathie et de septicémies, *A.alabamense* à l'origine d'abcès cérébraux, et *A.roseogriseum* à l'origine d'arthrites du genou.

f. Mycose à Trichoderma [61-71]

Antérieurement considéré comme un organisme saprophyte de faible pathogénécité plusieurs centres ont rapporté des infections causées principalement par *Trichoderma longibrachiatum*. *Trichoderma spp.* a été décrit comme agent causal d'infections pulmonaires, cérébrales, des tissus mous et disséminées chez des patients immunodéprimés.

2. Mycoses à champignons filamenteux noirs [72]

Ces mycoses sont dues à des champignons cosmopolites issus du sol, vivant en saprophytes mais parfois en parasites de plantes et de végétaux.

Le caractère particulier de ces champignons appelés aussi phaeohyphomycètes ou dématiés est leur échappement aux défenses immunitaires, il est lié à la présence de la mélanine dans la paroi du champignon qui rend plus difficile la phagocytose.

La mélanine est considérée comme le principal facteur de pathogénicité de tous les champignons noirs.

Autres facteurs de pathogénicité : la thermophilie, l'osmophilie et la xénophilie.

a. Alternarioses [61-73-74]

Les alternarioses sont des mycoses cosmopolites, opportunistes provoquées par des champignons filamenteux dématiés (mycélium brun) appartenant au genre *Alternaria*.

Les *Alternaria* sont des moisissures saprophytes des végétaux en décomposition ou en parasites tant pour les végétaux vivants que pour l'homme. La contamination se fait par voie transcutanée. Les principales espèces présentes chez l'homme sont : *A. alternata*, *A. tenuissima*, *A. chartarum* (**Figure 14**).

Chez l'immunocompétent, en dehors des allergies respiratoires secondaires à l'inhalation de spores et qui sont bien connues, les *Alternaria* sont rarement pathogènes. Ils sont surtout responsables d'infections cutanées, plus rarement d'atteintes unguéales ou oculaires.

Chez l'immunodéprimé, ces champignons peuvent être à l'origine de pathologies opportunistes à type d'atteintes cutanées (lésions verruqueuses) le plus souvent, des formes viscérales, osseuses, pulmonaires et péritonéales (**Figure 15**).

La corticothérapie induit une fragilité cutanée favorisant la pénétration du champignon, ainsi que certains immunosuppresseurs au long cours, principalement après greffe d'organe solide.

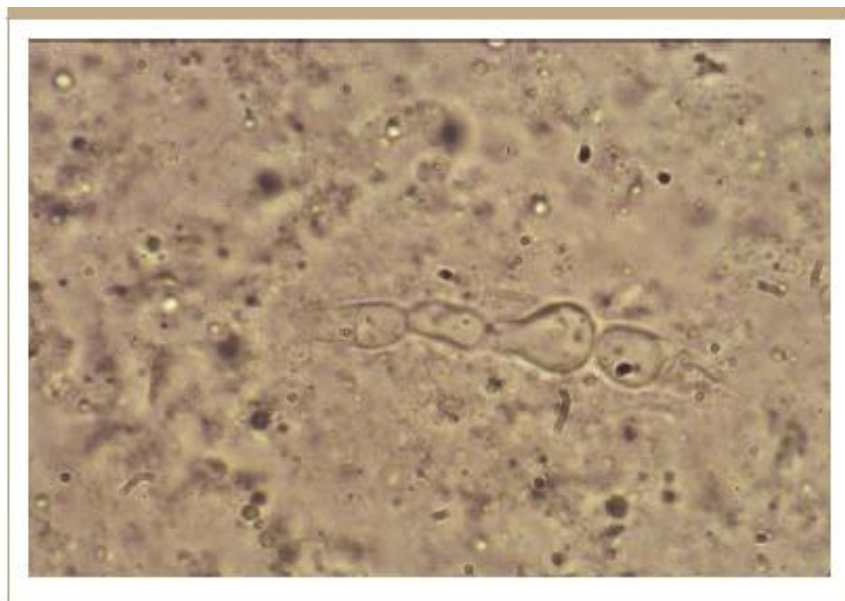


Figure 14 : Filament d'Alternaria à l'examen direct [43]



Figure 15 : Alternariose cutanée chez un greffé rénal. [43]

b. Phaeohyphomycose à *Cladosporium* [68]

Cladosporium carrionii est un des principaux agents des chromomycoses tropicales. Son caractère opportuniste est cependant limité.

A l'opposé, *Cladosporium bantianum*, est un redoutable pathogène. Il détermine des abcès cérébraux au pronostic sombre, ainsi que des atteintes cutanées et des pneumopathies chez les patients atteints de sida et les transplantés, le champignon pénètre habituellement par un traumatisme transcutané.

c. Phaeohyphomycose à *Exophiala* [68]

Ce genre est le plus souvent impliqué dans les phaeohyphomycoses, qu'elles soient sous-cutanées ou profondes. Les formes cutanées et sous-cutanées post traumatiques sont les plus décrites, elles surviennent le plus souvent dans un contexte d'immunodépression.

Outre *Exophiala jeanselmeri*, d'autres espèces sont parfois impliquées : *E.monitiae* et *E.spinifera*.

Exophiala dermatitidis, appelé aussi *Wangiella dermatitidis*, est un redoutable dermatogène issu du sol. Outre sa responsabilité dans des chromomycoses, il est le plus en plus souvent incriminé dans des atteintes superficielles ou profondes.

d. Phaeohyphomycose à *Phialophora* sp. [68]

Les *Phialophora* sont des saprophytes de l'environnement habituellement isolés du bois en décomposition.

Par ailleurs, *P. verrucosa*, comme d'autres espèces (*P. europaea*, *P. parasitica*, *P. repens*, *P. richardsiae*) est responsable de phaeohyphomycoses sous-cutanées ou profondes, en particulier chez l'immunodéprimé.

e. Phaeohyphomycose à *Aureobasidium pullulans* [68]

Ce saprophyte du sol colonise des substrats divers comme les végétaux en décomposition, on le retrouve parfois sur la peau et les phanères de l'homme sans lésions apparentes. Il peut cependant être incriminé comme agent de phaeohyphomycoses cutanées ou sous-cutanées, de kératites et d'atteintes profondes chez l'immunodéprimé.

3. Les zygomycoses

Ce sont des infections fongiques dues à une classe de champignons filamenteux non septés : Zygomycètes.

Parmi les zygomycètes incriminés en pathologie humaine, on distingue les **Mucorales** et les Entomophthorales.

➤ ***Mucormycoses***

a. Définition [75-76-77]

Les mucormycoses sont des mycoses opportunistes à tropisme vasculaire, elles se situent au quatrième rang après les candidoses, aspergilloses et la cryptococcose, rapidement extensives et responsables d'une forte mortalité chez l'immunodéprimé.

Elles sont provoquées par des champignons appartenant à la classe des zygomycètes et à l'ordre des mucorales qui sont ubiquitaires, saprophytes du sol et de nombreux végétaux. Ils peuvent devenir pathogènes dans certains contextes bien précis, surtout en cas d'immunodépression sévère.

b. Epidémiologie

b.1. Agent pathogène [10-76-77-78-79]

Les Mucorales sont des champignons cosmopolites très répandus, saprophytes du sol ou ils se nourrissent à partir de végétaux, de céréales, ils contaminent fréquemment les denrées alimentaires (fruits, légumes...).

Les champignons responsables des Mucormycoses appartiennent aux plusieurs genres: *Rhizopus*, *Mucor*, *Cunninghamella*, *Absidia*, *Apophysomyces* et *Rhizomucor*. Ce sont des champignons redoutables car thermophiles ou thermotolérants et à croissance très rapide (**Tableau 2**).

Le thalle qui constitue le mycélium est irrégulier, large de 5 à 15µm, de filaments siphonnés coenocytiques non septés. Les spores asexuées se forment à l'intérieur de sacs appelés sporocystes. La reproduction sexuée, lorsqu'elle existe se fait sous forme de zygosporos (**Figure 16**).

La contamination se fait habituellement par inhalation des spores expliquant les localisations privilégiées nasosinusiennes et pulmonaires, plus rarement par ingestion ou inoculation transcutanée.

Tableau 2 : Caractères des cultures des agents de la mucormycose. [80]





	<i>Absidia</i>	<i>Cunninghamella</i>	<i>Mucor</i>	<i>Rhizopus</i>
Aspect macroscopique	Culture de 2 jours à 37° C aspect floconneux du blanc au gris	Culture de 2 jours à 37° C aspect colonneux du blanc au gris	Duveloux aspect blanc, puis gris, puis brun	Duveloux aspect blanc, puis gris
Aspect microscopique	Mycélium de 15 µm de diamètre, sporocystes piriformes, sporanges en groupes de 2 à 5, columelle conique, ovoïde	Mycélium large (15 à 20 µm) et irrégulier, conidiophores simples ou ramifiés, à paroi lisse, extrémité dilatée en vésicule de 20 à 60 µm qui porte des sporocystes	Mycélium de 25 µm de diamètre, sporanges sphériques, columelle ± arrondie, ± chlamydozoïdes	Mycélium de 15 µm de diamètre, sporanges en groupe, columelle hémisphérique puis aplatie
				



Figure 2. Culture cotonneuse: *Mucor*.



Figure 5. Columelle et sporangiospores de *Absidia* (microscopie électronique).

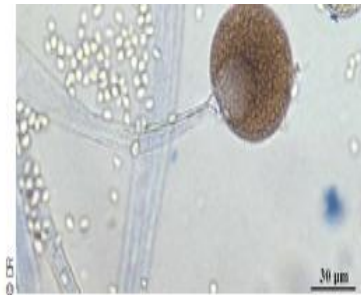


Figure 6. Sporange de *Mucor*.



Figure 3. Culture envahissant le tube: *Absidia*.

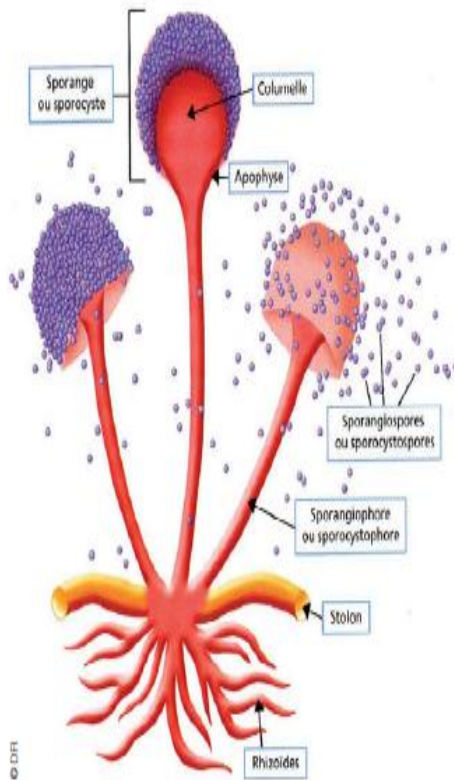


Figure 4. Schéma général des mucormycoses.

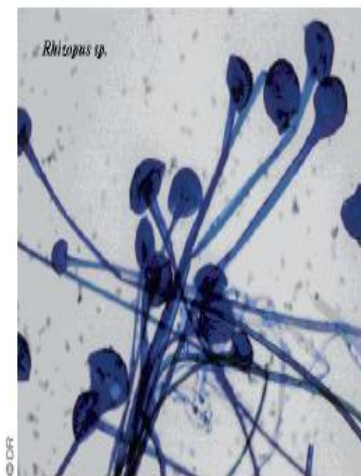


Figure 7. Columelle de *Rhizopus*.

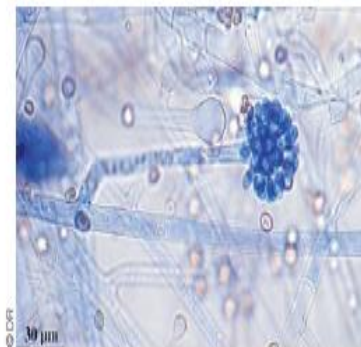


Figure 8. Columelle porteuse de sporangioles: *Cunninghamella*.

Figure 16 : Agents responsables des mucormycoses [80]

b.2. Facteurs favorisant l'infection [75-81]

Les polynucléaires neutrophiles et les macrophages jouent un rôle fondamental dans la physiopathologie des Mucormycoses par la suppression de la germination des spores. Cela explique les terrains particuliers sur lesquels survient cette pathologie.

Le diabète en particulier qui entraîne un déficit de la fonction phagocytaire ce qui favorise l'invasion fongique dont le risque est majoré par un éventuel état d'acidocétose.

Autres facteurs favorisant : les hémopathies, la neutropénie, l'acidose métabolique, un traitement prolongé par des corticoïdes ou par la déféroxamine, la transplantation d'organes solides ou de moelle osseuse, la chimiothérapie et l'insuffisance rénale.

c. Principaux Aspects cliniques [76-77-80]

Ces champignons ne deviennent pathogènes que lorsqu'ils se développent sur un terrain particulier notamment chez les diabétiques acidocétosiques et les patients atteints d'hémopathies malignes.

Ils sont à l'origine d'atteintes cutanées (chez les grands brûlés), viscérales, et d'atteinte rhinocérébrale entraînant un coma d'évolution mortelle.

D. Mycoses à champignons dimorphiques [24-82]

L'incidence des mycoses exotiques à champignons dimorphiques a considérablement augmenté depuis la multiplication des voyages intercontinentaux et l'épidémie de sida.

La répartition géographique de ces champignons est bien différente, elle est liée aux exigences nutritionnelles des champignons responsables. La plupart des primo-infections sont asymptomatiques, elles peuvent aussi se révéler par un syndrome grippal ou une pneumopathie souvent, spontanément résolutifs.

L'évolution chez Les ID, peut se faire par une dissémination sanguine atteignant principalement la peau, le cerveau et les os. Une forme chronique à expression pulmonaire peut également compliquer l'infection.

Les champignons dimorphiques se présentent sous 2 formes différentes : une forme parasitaire observée chez l'homme (levure) et une forme saprophytique filamenteuse existant dans l'environnement.

1. Histoplasmoses [22]

Il existe deux histoplasmoses humaines dont l'épidémiologie, la répartition géographique, l'aspect clinique et la forme parasitaire sont différentes, mais dont la forme saprophytique est identique. Ce sont :

- L'Histoplasmosse à petite forme, dite américaine, due à *Histoplasma capsulatum*.
- L'Histoplasmosse à grande forme, dite africaine, due à *Histoplasma duboisii* : Cette histoplasmosse est moins fréquente que la précédente et moins influencée par le VIH. Elle n'est pas considérée comme une affection opportuniste.
 - L'histoplasmosse américaine (histoplasmosse à petites formes ou maladie de Darling) [62-70-83-84-85-86-87]

Il s'agit d'une mycose profonde cosmopolite est endémique dans le continent américain, le sud-est asiatique et en Afrique tropicale, due à un champignon dimorphique encapsulé : *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Figure 17).

Le champignon est présent sur le sol, dans les fientes d'oiseaux et le guano des chauves-souris (grottes). La contamination se fait par inhalation des spores présentes dans le sol contaminé, aucune transmission interhumaine n'a été décrite.

L'*Histoplasma capsulatum* est un champignon d'aspect levuriforme de très petite taille (2 à 5 x 1 à 3) μm , intracellulaire, et mycélien dans les cultures et dans le sol.

L'histoplasmose disséminée survient en cas de déficit de l'immunité cellulaire, parfois plusieurs années après la contamination initiale. Il s'agit soit d'une primo-infection soit d'une rechute d'une ancienne infection acquise antérieurement.

Actuellement, l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum* est devenue une infection opportuniste sur terrain immunocompromis.

La primo-infection reste pulmonaire, l'histoplasmose ne se généralise que plusieurs années après la première phase de latence et n'est fréquente que chez les immunodéprimés. La présentation clinique est conditionnée par le degré d'immunodépression et d'exposition au pathogène, elle se traduit par une fièvre, une hépatosplénomégalie, des adénopathies, des lésions pulmonaires et digestives, et une atteinte surrénalienne. La maladie est mortelle en l'absence de traitement.

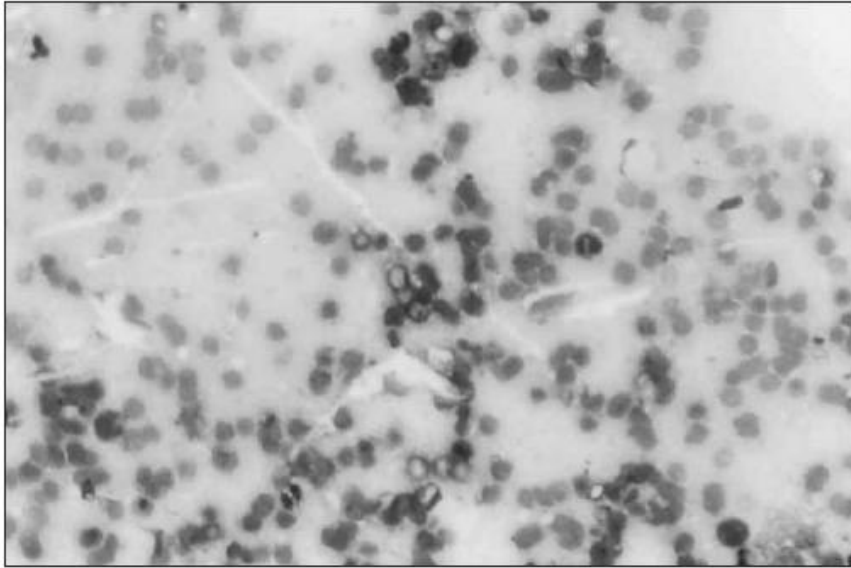


Figure 17 : Cytoponction ganglionnaire, étalement coloration au Gram (grossissement x 100), formes « levures » d'*Histoplasma capsulatum* en chaîne. [88]

2. Coccidioïdomycose [29-89-90-91-92]

La coccidioïdomycose est une mycose à tropisme pulmonaire, endémique des régions semi- arides d'Amérique du Nord et du Sud. Elle est due à des champignons du genre *Coccidioides* qui sont des champignons dimorphiques présents dans les tissus de l'homme et des rongeurs sous forme de sphérules de taille variable (18 à 20 μm de diamètre) à parois épaisses remplis d'endospores (1 à 4 μm). Dans la nature, sur le sol des zones d'endémie ou en culture, il est sous forme filamenteuse. (**Figure 18**).

La contamination se fait par inhalation des arthrospores de *Coccidioides* dont la distinction en deux espèces : *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii*. Exceptionnellement elle peut résulter d'une souillure de plaies.

Les éléments d'orientation en faveur d'une coccidioïdomycose sont la présence d'adénopathies hilaires et/ou médiastinales et d'une hyperéosinophilie.

La maladie se révèle par un syndrome grippal après incubation d'environ 15 jours et parfois une éruption cutanée ou un érythème noueux. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable en quelques semaines. Cependant, chez 5% des patients, l'évolution se complique des séquelles pulmonaires, d'une dissémination extrapulmonaire, méningite basilaire chronique avec possible hydrocéphalie secondaire et vascularite cérébrale.

Cette complication est favorisée par l'immunodépression, la grossesse, le jeune âge et l'origine ethnique.

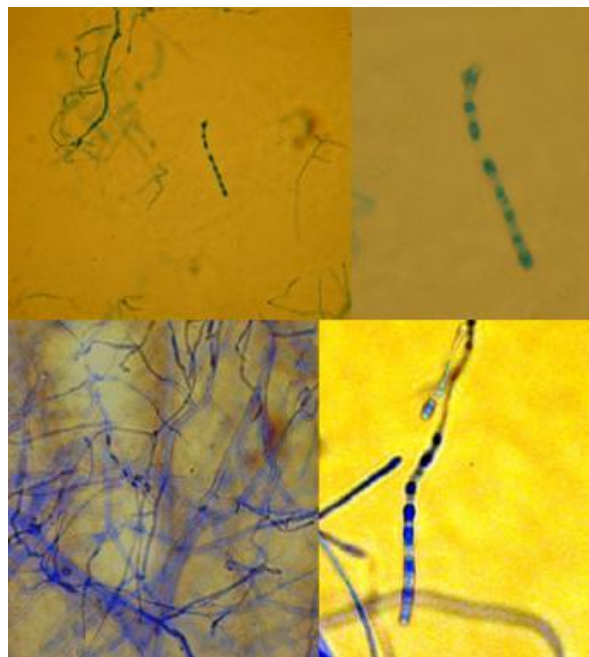


Figure 18 : Aspect microscopique de la phase mycélienne de *Coccidioides immitis* obtenue en culture. Présence d'arthrospores, séparés par des articles mycéliens vides. Grossissement 100 (en haut et en bas à gauche) et 400, (en haut et en bas à droite). [89]

3. Paracoccidioïdomycose [93-94-95]

La paracoccidioïdomycose est une mycose opportuniste due au *Paracoccidioides brasiliensis*, également connue sous le nom de maladie de Lutz-Splendore-Almeida. C'est une mycose du continent américain (Brésil+++).

In vivo, *Paracoccidioides brasiliensis* est une grosse levure (10-60 µm) à bourgeonnement unique ou multiple. Ce champignon vit dans le sol et la contamination se fait le plus souvent par voie aérienne.

Des cas d'importation chez l'adulte ont été observés en France et dans d'autres régions bien longtemps après le séjour des malades dans les régions endémiques. Elle atteint particulièrement les sujets du milieu rural.

La maladie peut être asymptomatique. Elle peut présenter deux formes cliniques :

- Une forme chronique : atteinte pulmonaire avec toux, grandes opacités à la radiographie ;
- Une forme aiguë, mortelle dans 10 à 25% des cas, avec atteinte de la peau, atteinte muqueuse (bouche, amygdales, larynx, conjonctive et anus), atteinte multiviscérale : rate, foie, intestin, surrénales, cœur, os, appareil génito-urinaire et méningite.



Figure 19 : Paracoccidioïdomycose : forme cutanéomuqueuse
(Lacaz, C. da S 2002) [93]

4. Blastomycose [10-96-97]

La blastomycose est une maladie granulomateuse chronique due à un champignon dimorphique, saprophyte des sols humides : *Blastomyces dermatitidis*. Cette mycose est observée d'abord aux Etats-Unis, au Canada, a été également décrite en Afrique du Nord (Maroc, Tunisie) et du Sud.

Elle est fréquente chez les patients immunodéprimés mais elle est très rare chez les patients infectés par le VIH. La contamination se fait soit par inhalation des conidies infectantes (forme plus fréquente), soit par inoculation cutanée.

B. dermatitidis se présente sous forme de grandes levures sphériques ou arrondies de 8 à 15 μm , libres ou intramacrophagiques à paroi épaisse, réfringente.

La primo-infection est le plus souvent pulmonaire. À partir de ce foyer, *B. dermatitidis* peut disséminer à d'autres organes ; l'atteinte cutanée (dermite verruqueuse ou ulcérée), atteintes ostéoarticulaires, uro-génitales et du système nerveux central.

5. Pénicilliose [64-83-84-85-86-87-98]

La pénicilliose est une infection opportuniste, due à un champignon dimorphique, *Penicillium marneffeii* est très répandue en Asie du sud-est et en Thaïlande.

Le champignon a été isolé du sol, de terriers de rongeurs et de rats de bambou. La contamination est aérienne, avec dissémination hématogène.

Les infections à *P.marneffeii* sont liées à l'apparition et au développement du sida, en effet plus de 80% des individus infectés sont immunodéprimés, ce qui en fait le quatrième agent infectieux opportunistes chez les sujets atteints du sida.

La pénicilliose à *P. marneffeii* est surtout une mycose systémique dont le tableau clinique est dominé par les symptômes pulmonaires, des lésions cutanées à type de papules ou de nodules apparaissent au niveau de la face, du tronc ou de l'extrémité des membres. De plus, des complications telles que des infections de la moelle osseuse, des ulcères génitaux, des ostéomyélites, des arthrites et des abcès otorhinopharyngés ne sont pas rares.

6. Sporotrichose [10-99-100-101]

La sporotrichose ou « Maladie des planteurs de roses » est une mycose à tropisme sous cutanée subaiguë ou chronique provoquée par un champignon dimorphique qui vit en saprophyte dans la nature (plantes, sol) : *Sporothrix schenckii* (**Figure 20**). C'est une maladie cosmopolite, très répandue dans les zones tropicales et subtropicales.

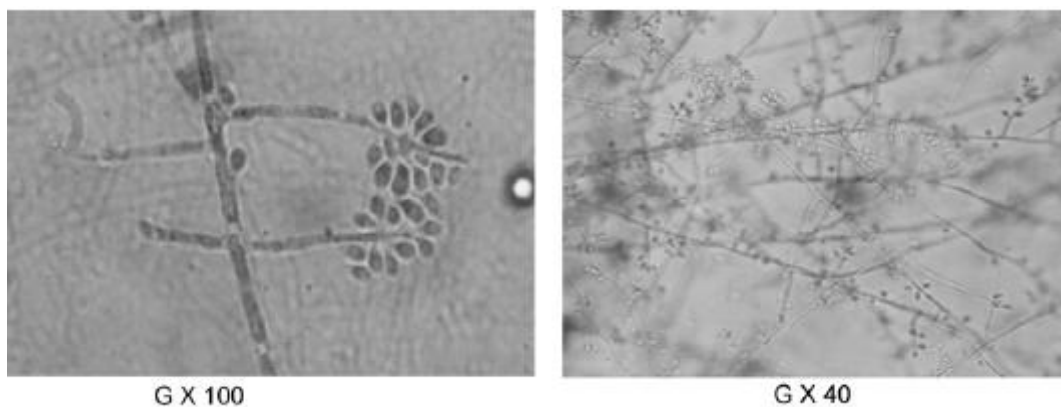


Figure 20: Culture de *Sporothrix schenckii* :
conidiogénèse de type sympodial. [99]

Le principal mode de contamination consiste en l'effraction cutanée ou muqueuse à la suite des blessures par les végétaux. De ce fait, la maladie concerne les personnes ayant des professions à risque (agriculteurs, jardiniers...). La sporotrichose est caractérisée par des lésions cutanées ulcéronécrotiques le long des trajets lymphatiques (**Figure 21**), les formes disséminées sont volontiers l'apanage des sujets immunodéprimés, les atteintes pulmonaires primaires sont souvent asymptomatiques.



Figure 21 : Lésions ulcéraives sur le trajet lymphatique le long du membre inférieur droit. [99]

E. Pneumocystose

1. Définition [10-61-102-103-104]

La pneumocystose est une mycose opportuniste à tropisme pulmonaire. Elle est cosmopolite, due à *Pneumocystis jirovecii*, antérieurement nommé *Pneumocystis carinii*, un microorganisme eucaryote ubiquitaire, nouvellement classé parmi les champignons.

P.jirovecii est responsable de pneumopathie interstitielle grave, voire mortelle en l'absence de traitement, chez des sujets atteints d'un déficit immunitaire congénital ou acquis.

Le pouvoir pathogène de *P. jirovecii* est favorisé par : immunodépression (Sida+++ , greffes), thérapeutiques lourdes (irradiations antimitotiques), malnutrition, prématurité.

La pneumocystose causée par *P.jirovecii*, est la plus fréquente des infections opportunistes au cours du sida dans le monde. Elle est sous la dépendance étroite du taux des lymphocytes ($CD4 < 200/mm^3$). Elle est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez le sidéen, mais ce taux de mortalité a diminué avec l'introduction de traitements antirétroviraux.

2. Epidémiologie

a. Agent pathogène [22]

Pneumocystis jirovecii est une espèce spécifiquement humaine à développement extracellulaire. On décrit trois formes :

- Les kystes matures, éléments probables infectants, mesurant 6 à 8 μm de diamètre et libèrent in situ huit corps intrakystiques qui se transforment en trophozoïtes. Les kystes vides ont une forme de ballon dégonflé.
- Les trophozoïtes ou formes végétatives sont très variables en forme et en taille (environ 2 μm). Ils sont mononucléés et amiboïdes et sont munis d'élongations, les filopodes leur permettent de s'arrimer aux cellules épithéliales pulmonaires. C'est à partir des grands trophozoïtes que se forment les prékystes.
- Les prékystes ont une forme ovoïde et mesurant 3 à 8 μm . D'abord mononucléés, ils deviennent multinucléés avec trois stades (précoce, intermédiaire et tardif) en fonction du nombre de noyaux (1 à 8) et de la structure de la paroi (**Figure 22, Figure 23**).

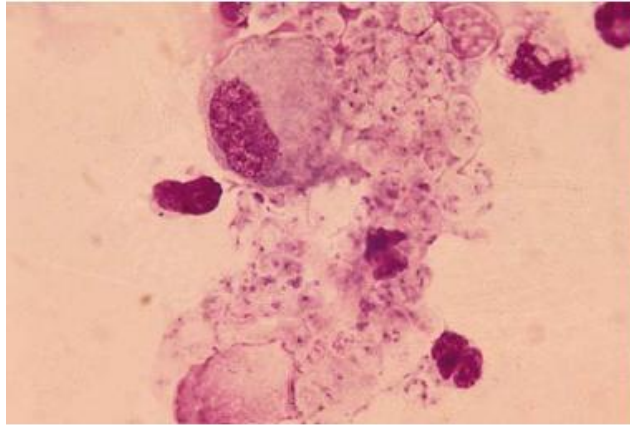


Figure 22 : kystes de *Pneumocystis jirovecii*
(coloration de Gomori Grocott) [43]

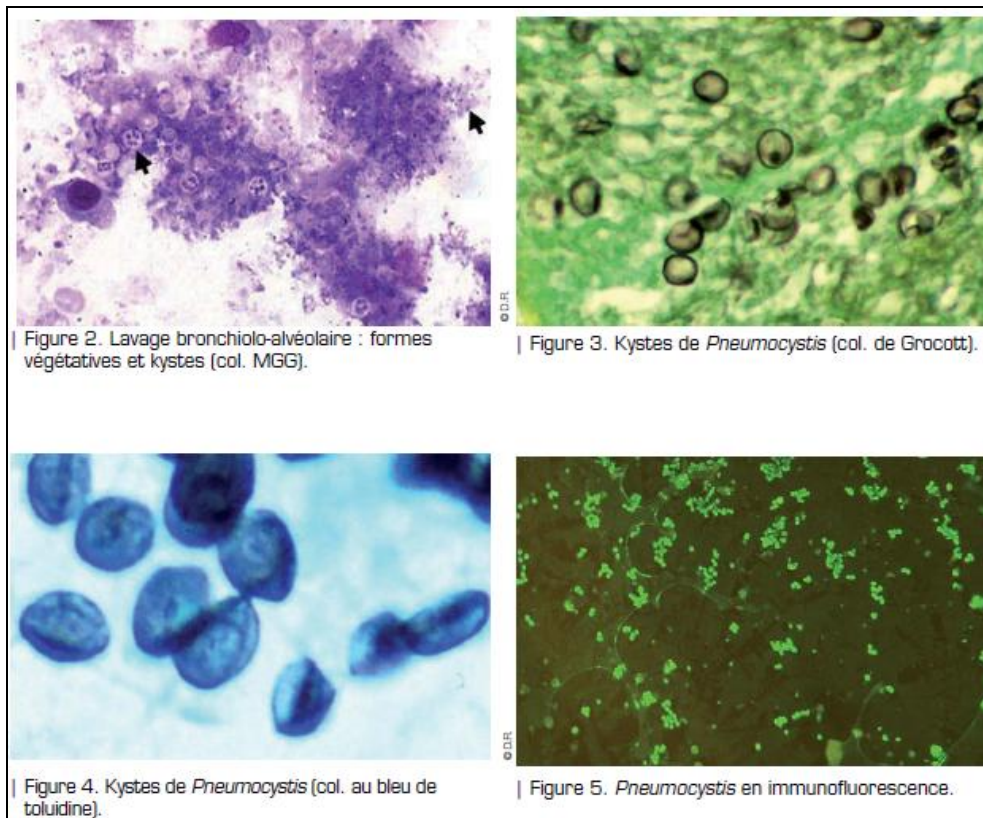


Figure 23 : Observation de *Pneumocystis* après différentes colorations. [105]

Le cycle évolutif de *P.jirovecii* est un cycle monoxène, qui se déroule dans les alvéoles pulmonaires et en situation toujours extracellulaire (**Figure24**).

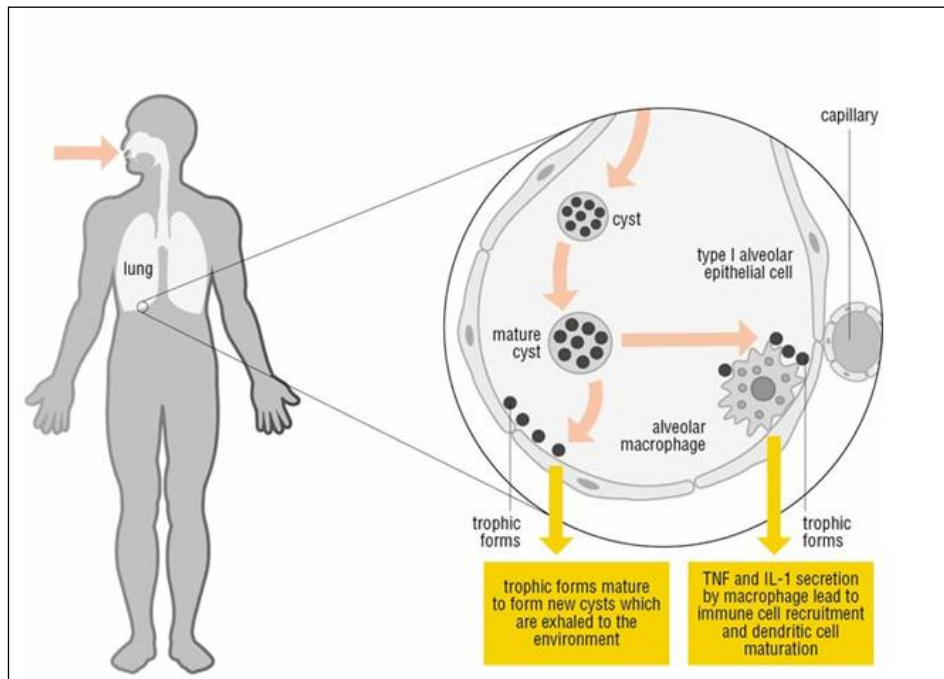


Figure 24 : Schéma représentant le cycle évolutif de *Pneumocystis jirovecii*. [106]

b. Mode de contamination [10-61-107]

P. jirovecii a été retrouvé dans l'air, dans les eaux d'étangs, dans l'air hospitalier en présence ou non de patients infectés par le microorganisme. La contamination se fait à partir des spores de petite forme libérée par les kystes.

- Par l'air (inhalation des spores).
- D'homme à homme : par les gouttelettes de Pfüger véhiculant des spores.
- Dissémination possible dans l'organisme par voie sanguine.

3. Aspect clinique [22-107]

La clinique n'a pas de caractère spécifique ; le début est souvent insidieux chez les sujets VIH+ et aigu chez les immunodéprimés VIH- . Néanmoins, l'évolution se fait inéluctablement vers l'insuffisance respiratoire aiguë avec un mauvais pronostic en absence de traitement.

➤ Les sujets immunodéprimés VIH positifs

Les symptômes associent une dyspnée progressive, une toux non productive et la fièvre. Lorsque le diagnostic est tardif, les patients se présentent dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë pouvant conduire au décès. Les examens complémentaires montrent une hypoxie.

L'aspect radiologique de la pneumocystose chez le sidéen se traduit par une atteinte interstitielle symétrique diffuse qui peut être granuleuse, réticulée ou avoir un aspect en «verre dépoli».

➤ les sujets immunodéprimés VIH négatifs

Chez les immunodéprimés VIH négatifs, les symptômes sont non spécifiques avec un début brutal, l'évolution souvent plus rapide et en fonction de l'immunodépression sous-jacente.

Les présentations radiologiques sont variées (infiltrat interstitiel localisé ou diffus, excavation...) ce qui rend son diagnostic difficile.

IV. DIAGNOSTIC DES CHAMPIGNONS OPPORTUNISTES

1. Introduction [46-68-108]

Prouver biologiquement la réalité d'une infection fongique (IF) est difficile alors que le diagnostic de l'IF chez l'immunodéprimé est une véritable nécessité pour permettre une utilisation précoce et rationnelle des médicaments antifongiques et limiter la mortalité.

Le rôle du laboratoire dans le diagnostic d'une mycose opportuniste est primordial. Il permet de confirmer l'origine de l'infection et donc d'instaurer un traitement adéquat et efficace.

Tout champignon isolé d'un produit pathologique doit être considéré comme pathogène. Il ne sera retenu comme contaminant qu'après avoir écarté une mycose opportuniste.

L'identification du champignon en cause et l'interprétation des résultats est délicate nécessitant une étroite collaboration entre le médecin qui doit fournir un minimum de renseignements cliniques et épidémiologiques et le biologiste qui doit signaler le plus rapidement possible les premiers éléments de diagnostic afin de pouvoir débiter un traitement le plus précocement possible.

2. Diagnostic mycologique

2.1. Prélèvements [17]

Le diagnostic d'une mycose repose sur un prélèvement de qualité. Il doit être le plus stérile possible afin d'éviter les contaminations de l'environnement.

Le succès de l'examen mycologique et la qualité des résultats dépendent des conditions de prélèvement.

Les modalités du prélèvement dépendent de la localisation des lésions. Le prélèvement peut être : des selles, urines, LBA, LCR, biopsies, sang, exsudats (écouvillonnage), cathéter, sonde... (Tableau 3)

Tableau 3 : Modalités des prélèvements selon la localisation des mycoses profondes et/ou systémiques [17]

Localisation	Prélèvement	Conditionnement (volume minimal)	Délai maximal d'acheminement	Conservation si traitement différé
Cutanée ou sous-cutanée : - pustules, abcès... - nodules sous-cutanés	- Écouvillonnage - Biopsie	- Recueil avec un écouvillon stérile - Recueil en flacon stérile	24 h	4 °C
Bronchopulmonaire	- Lavage bronchio-alvéolaire - Aspiration bronchique, crachats	- Recueil en flacon stérile (20 mL) - Recueil en flacon stérile	24 h	4 °C
- Pleurale - Articulaire - Péritonéale	- Ponction pleurale - Liquide de ponction - Liquide de dialyse - Redons, drains	Recueil en flacon stérile	24 h	4 °C
Cérébrale	Ponction lombaire	Recueil en flacon stérile (1mL)	2 h	Traitement immédiat
Septicémie	- Sang - Cathéters centraux	- Hémoculture fongique - Recueil en flacon stérile	Consignes spécifiques 24 h	Consignes spécifiques 4 °C
Tissu profond (foie...)	Biopsie	Partager le prélèvement en deux : - un flacon stérile pour la mycologie (examen direct et culture) - un flacon avec fixateur (Boin) pour l'examen anatomopathologique	2 h	Traitement immédiat

2.2. Examen direct [10-17-46]

C'est une étape importante du diagnostic au laboratoire. L'examen direct est indispensable, il permet d'affirmer la nature fongique d'une infection.

L'examen direct est réalisé en examinant au microscope un peu de prélèvement déposé entre lame et lamelle à l'état frais ou avec une goutte de liquide de montage (bleu lactique, encre de chine), ou après apposition sur lame d'un fragment de biopsie coloré au May-Grunwald-Giemsa et au Gomori-Grocott.

On peut observer les levures isolées ou avec des filaments de diamètre variable, cloisonnés ou non ou des éléments fongiques particuliers (**Tableau 4**).

Le biologiste doit communiquer immédiatement le résultat de l'examen direct au clinicien, la culture pouvant demander 2 à 20 jours.

L'examen direct reste d'ailleurs la seule méthode diagnostique possible pour *Pneumocystis jirovecii*, champignon qu'il est aujourd'hui encore impossible de cultiver.

Apport de l'examen direct dans le diagnostic d'une mycose profonde [46]

Eléments observés	Caractéristiques	Diagnostic évoqué
Levures isolées	1-ovoïde, petite taille (2-5) x (1-3) µm paroi épaisse non colorée 2-ronde, grande taille (8-15) µm 3-ronde, taille variable (2-10) µm capsule à l'encre de chine 4-taille et forme variables	<i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatidis</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> Levures type Candida (<i>C. glabrata</i>)
Elements cellulaires	Allongés (2-3) x (2- 6,5) µm cloisonnement central pas de bourgeonnement	<i>Penicillium marneffei</i>
Levures + filaments	Levures de forme et de taille variables filaments cloisonnés de 2 µm de diamètre	<i>Candida</i> sp <i>Trichosporon</i> sp
Filaments	1-cloisonnés, diam : 2 µm avec ou sans levures 2. cloisonnés, diam : 3-6 µm ramifiés angle aigu - paroi clair - paroi sombre 3. non cloisonnés, diam: 8-15µm ramifiés à angle droit.	- <i>Candida</i> sp. <i>Trichosporon</i> sp. Hyphomycètes Hyalo-hyphomycètes - <i>Aspergillus</i> sp. <i>Fusarium</i> sl- - <i>Scedosporium</i> sp.etc. Phœo-hyphomycètes - <i>Exophiala</i> sp. - <i>Drechslera</i> sp.etc. Zygomycètes - <i>Absidia</i> - <i>Mucor</i> sp., <i>Rhizopus</i> sp.etc
Autres elements	Sphérules à paroi épaisse, de taille variable(10-80) µm	<i>Coccidioides immitis</i>

Tableau 4 : Morphologie des principaux agents des mycoses profondes cosmopolites à l'examen direct du produit pathologique. [17]

Agents de mycoses	Taille	Aspect à l'examen direct
Filamenteux		
• Mucédinés :		
– <i>Aspergillus</i> spp.	3 à 6 µm ^a	– Filaments cloisonnés, fins, réguliers, ramifications dichotomiques à angles aigus.
– <i>Fusarium</i> spp.	2 à 8 µm ^a	– Filaments cloisonnés, fins, ± réguliers, ramifications dichotomiques à angles droits.
– <i>Scedosporium</i> spp.	2 à 6 µm ^a	– Filaments cloisonnés, fins, ± réguliers, irrégulièrement ramifiés, parfois formes arrondies.
– <i>Acremonium</i> spp.	3 à 8 µm ^a	– Filaments cloisonnés, fins, irréguliers, ramifications à angles droits.
• Dématiés :		
– <i>Alternaria</i> spp.	3 à 8 µm ^a	– Filaments cloisonnés, fins, irréguliers, vésiculeux avec des formes arrondies. – La paroi épaisse apparaît souvent pigmentée d'emblée (phaéohyphomycètes).
• Zygomycètes :		
– <i>Rhizopus</i> spp., <i>Absidia</i> spp....	4 à 15 µm ^a	– Filaments larges et irréguliers, peu ou pas septés, irrégulièrement ramifiés.
Levures		
<i>Candida non glabrata</i>	3 à 10 µm ^b	– Blastospores, et filaments mycéliens (mycélium vrai ou pseudo-mycélium).
<i>Candida glabrata</i>	3 à 6 µm ^b	– Blastospores, pas de filaments.
<i>Trichosporon</i> spp.	3 à 14 µm ^b	– Blastospores et filaments arthrospores.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3 à 20 µm ^b	– Blastospores rondes avec capsule vue en négatif (encre de Chine ++).
Autres		
<i>Pneumocystis carinii</i>		
– Formes kystiques	5 à 9 µm ^b	– Rondes ou ovales, non bourgeonnantes avec formes en cupules ou parenthèses.
– Formes végétatives	1 à 3 µm ^b	– Difficiles à voir, ponctiformes, groupées en « amas spumeux ».
^a Largeur des filaments. ^b Diamètre des éléments.		

2.3 Culture et identification [17-109]

La culture est indispensable dans tous les cas. Elle permet d'une part le diagnostic d'une mycose si l'examen direct est négatif, d'autre part l'identification précise du genre et de l'espèce du champignon en cause et la détermination de sa sensibilité aux antifongiques.

a. Les milieux d'isolement [17]

A l'exception du sang, tous les produits pathologiques seront ensemencés sur plusieurs milieux gélosés. Leur choix dépend de l'origine du prélèvement.

Le milieu de choix utilisé pour l'isolement est le milieu gélosé de sabouraud-chloramphénicol (culture en tube ou boîte de pétri) ;

Avec adjonction éventuelle au milieu de l'actidione (cycloheximide) qui inhibe la croissance de la plupart des champignons saprophytes, simples contaminants des prélèvements ou des cultures ;

D'autres milieux de culture lui seront associés :

- Des géloses chromogènes ou fluorogéniques, particulièrement indiquées pour l'isolement des levures.
- La gélose au malt en cas de suspicion de champignons filamenteux.
- La gélose à l'inositol, pour la recherche de Cryptocoques dans des prélèvements polymicrobiens.
- Des géloses au sang en cas de suspicion des champignons dimorphiques.

Les hémocultures sont réalisées principalement en cas de suspicion de septicémie.

b. Ensemencement et incubation [17]

Les milieux de culture coulés en boîtes de pétri seront préférés aux géloses en tubes. L'utilisation des géloses en tubes est recommandée devant une suspicion de moisissures ou de levures à développement lent, mais également devant une suspicion d'infection à champignon dimorphique.

- Les urines seront ensemencées après homogénéisation et le résultat sera exprimé en unités formant colonie (UFC) par ml.
- Le liquide céphalo-rachidien sera lui centrifugé et le culot de centrifugation sera ensemencé sur les géloses.

- Les biopsies seront découpées au bistouri ou broyées en eau distillée stérile à l'aide d'un potter.
- Le sang est ensemencé de préférence sur des milieux spécifiques fongiques. Il existe actuellement des automates d'hémocultures à lecture continue, très performante.

La température d'incubation des cultures est de 37° pour les prélèvements profonds, de 20-25°C pour les prélèvements superficiels.

c. Inoculation à l'animal [17]

Dans certains cas (suspicion de champignon dimorphique), il peut être utile d'inoculer le produit pathologique à un animal réceptif (souris, hamster) par voie intra-péritonéale. Deux à trois semaines après, l'animal sera sacrifié et ses organes profonds seront examinés.

d. Identification [52-109-110]

➤ Les champignons levuriformes (**Figure 25**)

Pour les levures, se surajoutent aux critères cultureux (température et vitesse de pousse, 24 à 48h), des critères physiologiques : l'étude de l'assimilation des sucres, la réduction de tétrazolium, l'hydrolyse de l'urée, le test de filamentation en sérum et la recherche de la chlamydosporulation sur milieu RAT (crème de riz-agar-tween) ou PCB (pomme de terre-carotte-bile).

Des galeries miniaturisées et standardisées sont actuellement commercialisées pour l'étude de l'assimilation des hydrates de carbone (Api 20C Aux®, Auxacolor®).

➤ Les champignons filamenteux et dimorphiques (**Figure 26**)

Les champignons filamenteux poussent plus lentement : de 48h à 8 jours ou 20 jours pour certains champignons exotiques dimorphiques.

L'identification est fondée uniquement sur la morphologie du champignon :

- Aspect macroscopique : couleur de la colonie au recto et verso.
- L'aspect duveteux des colonies lié au développement aérien du mycélium rend très aisée la reconnaissance des champignons filamenteux.
- Aspect microscopique : présence de spores et de conidies de forme et de taille variées et mode de formation des spores à partir du filament porteur.

Il arrive que les champignons ne sporulent pas sur la primoculture. Il faut alors les repiquer sur divers milieux d'identification.

➤ La mise en évidence des kystes de *P.jirovecii* fait appel à la coloration de Gomori-Grocott et celle des trophozoïtes à la coloration de MGG.

e. Technique de la biologie moléculaire [21]

La technique de PCR permet de détecter l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'un champignon présent en très faible quantité dans un prélèvement après extraction et amplification. C'est dans l'application du diagnostic de l'aspergillose invasive que les travaux sont le plus développés jusqu'à présent.

Les techniques de la biologie moléculaire sont également utilisées pour le diagnostic du genre et d'espèce d'un champignon isolé d'un prélèvement donné.

L'optimisation des techniques d'amplification (notamment la polymérase chain reaction (PCR) en temps réel) et des méthodes de typage moléculaire est prometteuse.

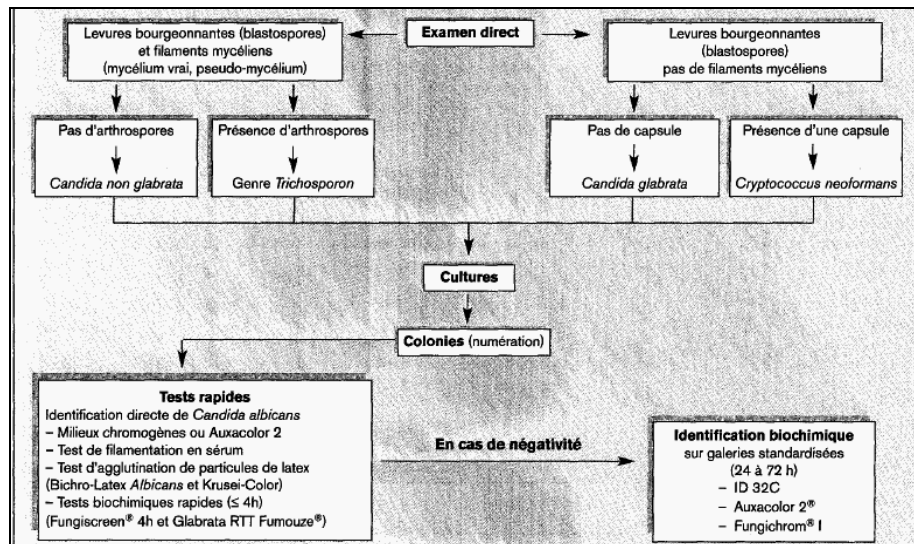


Figure 25: Démarche diagnostique d'une levure au laboratoire. [17]

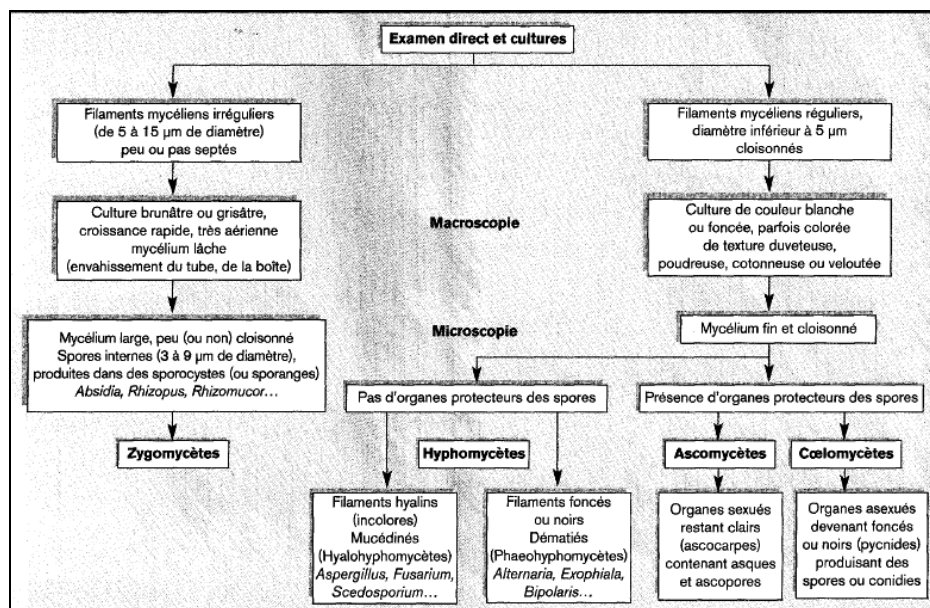


Figure 26 : Démarche diagnostique d'une moisissure opportuniste au laboratoire. [17]

2.4. Histopathologie et immunochimie [17]

L'examen anatomopathologique occupe lui aussi une place importante dans le diagnostic des mycoses opportunistes surtout profondes. Il contribue au même objectif que l'examen direct à affirmer la présence du champignon. Les colorations utilisées habituellement sont :

- L'hématéine-éosine-safran (HES), particulièrement indiquée pour apprécier la réaction tissulaire de l'hôte à la présence du parasite et pour visualiser la paroi pigmentée des agents de phaeohyphomycoses.
- L'acide périodique-schiff (PAS), bien adapté au diagnostic des levures.
- Le mucicarmin et le bleu alcian pour mettre en évidence la capsule de *Cryptococcus neoformans*.
- L'imprégnation argentique de Gomori-Grocott, qui colore intensément la paroi de tous les champignons, et constitue en conséquence la coloration référence.

L'immunohistochimie peut aider à préciser la nature du champignon en cause dans les tissus. Elle fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou d'immunoperoxydase utilisant des immunosérums polyclonaux, ou mieux des anticorps monoclonaux.

2.5. Antifongigramme [17]

Elle sera réalisée sur toute levure ou champignons filamenteux provenant d'un patient immunodéprimé. En dehors de ce contexte, l'étude de la sensibilité aux antifongiques ne sera réalisée de manière systématique que sur les isolats obtenus d'un site profond normalement stérile.

A coté des techniques classiques par diffusion en gélose qui ne sont plus guère utilisées aujourd'hui, de nombreux tests ont été développés au cours de ces dernières années pour la réalisation de l'antifongigramme tels que les galeries Fungitest® (Bio-Rad). Toutefois, la détermination des concentrations minimales inhibitrices à l'aide de bandelettes E-test® (AB Biodisk), applicable aux levures comme aux filamenteux, est la technique qui se rapproche le plus de la méthode de référence élaborée par NCCLS aux Etats-Unis.

3. Le diagnostic immunologique

Le diagnostic immunologique permet de confronter un diagnostic de mycose en l'absence d'isolement du champignon ou d'étayer le rôle pathogène d'un champignon banal isolé tel *Candida albicans* ou *Aspergillus fumigatus*.

3.1. La détection des antigènes circulants [17-46]

Chez les patients suspects de mycose profonde, l'isolement du champignon responsable n'est pas toujours aisé. De plus, le diagnostic mycologique, par son caractère trop souvent tardif, peut compromettre les chances de guérison qui sont d'autant plus grandes que le traitement est instauré plus précocement. En plus, la sérologie spécifique est souvent mise en défaut chez le sujet immunodéprimé.

La détection des antigènes circulants ou de métabolites dans le sang, mais aussi dans d'autres liquides biologiques est applicable en pratique au diagnostic des mycoses profondes à *Candida*, *Aspergillus* et à *Cryptococcus*.

a. Les candidoses [17-109]

➤ *La recherche des mannanes*

Le test permettant de détecter l'antigène mannane pariétal qui est un composant majeur de la paroi cellulaire sont :

- Pastorex Candida

Il est fondé sur le principe d'agglutination des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal antimannane pariétal de *C.albicans*.

Il est d'excellente spécificité variant de 95 à 100%. Cependant, sa sensibilité est faible (20%).

- Platelia ® Candida Ag (Bio-Rad)

Il s'agit d'une technique immunoenzymatique double sandwich utilisant un anticorps monoclonal anti- α (1-5) oligomannanes. Plus sensible que le précédent, ce test présente par ailleurs une excellente spécificité.

➤ *La recherche d'énolase*

L'énolase est un antigène cytoplasmique de *Candida sp* de 48 kDa. Il est détecté par la méthode western blot. Sa sensibilité varie de 71,8 à 75 % et sa spécificité est comprise entre 96 et 100 %. Cependant, son coût est très élevé.

b. Les aspergilloses [17]

Le pastorex ®Aspergillus (Bio-Rad) est le premier test commercialisé pour la surveillance du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés, il est basé sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-galactomannanes.

Ce test à réponse immédiate présente une bonne spécificité, mais sa sensibilité est médiocre, et il n'est plus guère utilisé aujourd'hui.

Plus récemment a été développée une technique immunoenzymatique double sandwich utilisant ce même anticorps monoclonal, le Platelia ® *Aspergillus* (Bio-Rad). La sensibilité de ce test est bonne, mais il manque de spécificité. En effet, la fréquence des résultats faussement positifs oblige à réaliser un contrôle sur un second prélèvement.

c. Les cryptococcoses [17]

Cinq tests sont aujourd'hui commercialisés. Quatre d'entre eux reposent sur des techniques d'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux comme dans les kits Cryto-LA ® test (Fumouze), ou par des anticorps monoclonaux (Pastorex ® *Cryptococcus Plus*, Bio-Rad). La spécificité et la sensibilité des ces tests sont excellentes.

Une technique Elisa en microplaques (Premier Cryptococcal ® antigen) utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre les polysaccharides capsulaires du cryptocoque est également disponible.

3.2 La recherche des anticorps [17]

La recherche des anticorps se fait couramment pour certaines mycoses, telles que les aspergilloses et les candidoses. De nombreux coffrets de réactif prêt à emploi sont commercialisés.

La recherche d'anticorps n'a d'intérêt que chez les sujets immunocompétents, la synthèse d'anticorps étant très faible, voire nulle chez les immunodéprimés.

Les techniques immunologiques sont nombreuses :

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).
- Hémagglutination indirecte pour dépistage.
- Réactions d'immunoprécipitation pour une confirmation.

4. Interprétation des résultats [17-18-20-22-108]

La question, que se pose fréquemment le biologiste, en présence d'un champignon, concerne la nécessité de tout identifier, la réponse dépend essentiellement du contexte immunologique :

➤ Patients fortement immunodéprimés

Ces patients, issus essentiellement de services d'onco-hématologie ou de réanimation, sont soumis à des thérapeutiques fortement immunosuppressives et présentent donc un risque important de mycose profonde. Dans un tel contexte, tout agent fongique (moisissures ou levure) sera pris en considération quel que soit le prélèvement d'origine.

➤ Patients peu ou non immunodéprimés :

Pour ces patients, l'importance sera donnée aux champignons isolés de sites ou liquides habituellement stériles (sang, liquide céphalo-rachidien, liquide de drainage, liquide de dialyse péritonéale, biopsies...).

Pour les levures ou moisissures issues des autres sites (produites d'expectorations, lavage bronchiolo-alvéolaire, urines...), l'interprétation sera plus délicate. On tiendra compte du contexte épidémiologique et clinique, des

résultats de l'examen direct et du nombre de colonies (intérêt de la numération des levures), mais aussi de l'espèce en cause.

Les critères de pathogénicité des champignons sont actuellement bien codifiés :

- Présence « à l'état parasitaire » dans les liquides biologiques.
- Isolement à plusieurs reprises.
- Croissance en plusieurs points d'ensemencement.
- Absence d'un autre « pathogène » classique.
- Pathogénicité pour l'animal de laboratoire.
- Réponse immunitaire spécifique.
- Réponse à une thérapeutique spécifique.

Ils n'ont pas besoin d'être tous présents pour affirmer le caractère pathogène de l'isolat. Dans toutes les situations, l'interprétation sera avantageusement facilitée après la lecture et l'analyse du dossier médical du patient. La confrontation clinico-biologique et le dialogue avec le praticien prennent ici toute leur valeur.

V .TRAITEMENT DES MYCOSES OPPORTUNISTES [111]

Les infections fongiques restent des affections graves et leur fréquence a augmenté de façon considérable au cours des dernières années en raison principalement du nombre accru de patients immunodéprimés et d'interventions médicochirurgicales invasives. C'est pourquoi actuellement, l'arsenal thérapeutique s'est élargi.

A. Principaux antifongique

L'arsenal thérapeutique comprend actuellement quatre principales familles : les polyènes, les analogues nucléosidiques, les dérivés azolés, et les échinicandines.

1. Classification

(Tableau 7 et Tableau 8)

a. Les polyènes [112-113-114]

Les polyènes (amphotéricine B et nystatine) sont des macrolides comportant une chaîne carbonée avec des doubles liaisons conjuguées (pôle hydrophobe) et un cycle lactone (hydrophile). C'est ce dernier qui lui confère son activité. Elle n'utilise pas une étape de synthèse mais se fixe directement sur les ergostérols de la membrane fongique où elle exerce une action détersive.

b. Amphotéricine B (FUNGIZONE®)

L'amphotéricine B est l'antifongique de référence pour le traitement des mycoses graves, la majorité des champignons pathogènes y sont sensibles.

Elle est surtout fongistatique, parfois fongicide en fonction de sa concentration dans les liquides biologiques et de la sensibilité des champignons.

Les formulations lipidiques d'Am B (AMBISOME®) ont pour but d'améliorer la tolérance et de réduire la toxicité de cette molécule et permettent d'utiliser de plus fortes posologies d'Am B pour une durée plus prolongée.

Il est utilisé dans le traitement des *Candida albicans* et non albicans, les cryptocoques, les Histoplasmes, les Blastomycètes, les *Penicillium* et les Zygomycètes.

c. Nystatine (MYCOSTATINE®) [115]

La Nystatine est un polyène, son utilisation est limitée du fait de l'absence d'absorption intestinale et de la toxicité en cas d'injection intramusculaire, l'incorporation de la nystatine dans des liposomes a permis de l'administrer par voie intraveineuse, ainsi elle pourrait trouver sa place dans le traitement empirique des aspergilloses au cours des neutropénies fébriles.

❖ Les dérivés azolés [85-114]

Les dérivés azolés agissent sur la synthèse de la membrane fongique en bloquant la 14 α -déméthylase ou CYP51, enzyme du cytochrome P450 impliquée dans la synthèse des ergostérols membranaires. Leur mécanisme impliquant le cytochrome P450 explique leurs interactions.

Ils comprennent deux sous groupes : les Imidazolés et les Triazolés.

a. Triazolés :

1. Itraconazole (SPORANOX®)

L'Itraconazole présente une activité antifongique dirigée contre la plupart des agents fongiques pathogènes.

2. Fluconazole (DIFLUCAN®)

Le Fluconazole est efficace dans les candidoses muqueuses et des méningites à cryptocoque. Il n'est pas efficace contre l'*Aspergillus* ni les autres champignons filamenteux opportunistes.

3. Voriconazole (VFEND®)

Voriconazole est un nouvel agent antifongique triazolé, ayant une tolérance comparable à celle du Fluconazole, avec un spectre plus large.

Il est actif sur les *Candida* y compris ceux qui résistent au Fluconazole, les *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, et d'autres champignons non pigmentés, quelques champignons noirs, *Cryptococcus neoformans* et les champignons tropicaux dimorphiques.

4. Posaconazole (NOXAFIL®)

Posaconazole dérivé de l'Itraconazole, est un nouvel antifongique lipophile triazolé.

Il se caractérise par un spectre étendu, il est utilisé dans le traitement des infections fongiques suivantes : aspergilloses invasives, fusarioses, mycétomes, chromoblastomycoses et coccidioidomycoses.

Il a une efficacité remarquable dans le traitement des Mucormycoses.

5. Ravuconazole

Il a une structure chimique dérivé du Fluconazole. Il a un large spectre sur les levures et les champignons filamenteux sauf *Fusarium* et *Scedosporium*.

b. Imidazolés :

- Kétoconazole (NIZORAL®)

Le Kétoconazole est utilisé dans le traitement des mycoses systémiques. Il est actif sur les levures à l'exception de *Candida glabrata* et *Geotrichum capitatum*, ainsi sur les levures des champignons dimorphiques, sur les dermatophytes et sur *Scedosporium apiospermum*.

❖ Analogues nucléosidiques [114-116]

Ces analogues nucléosidiques sont représentés par la 5-flucytosine (ANCOTIL®) qui est un dérivé de la pyrimidine, elle agit en inhibant la synthèse des protéines après métabolisation en 5-fluoro-uracile par les cellules fongiques.

En raison d'un taux élevé de résistance en monothérapie, la 5-flucytosine doit toujours être associé à l'Am B ou un azolé.

La 5-FC est le plus souvent utilisée en association avec l'Am B, dans le traitement des infections candidosiques sévères, notamment endovasculaires, méningées ou articulaires. Elle est également utilisée, dans cette association comme traitement de référence des cryptococcoses neuroméningées des patients infectés ou non infectés par le VIH.

❖ Echinocandines [66-117-118-119]

C'est une nouvelle famille d'antifongique dont la caspofungine (CANCIDAS®) est le chef de file. La caspofungine est un lipopeptide dérivé semi synthétique de la pneumocandine B, produit naturel de la fermentation d'un champignon filamenteux.

La caspofungine agit sur la synthèse de la paroi fongique. Elle a une bonne distribution, son catabolisme est hépatique et il existe peu d'interactions.

Cette classe d'antifongiques présente comme caractéristique commune de n'être utilisable que par voie parentérale et elle est en général bien tolérée. Les échinocandines sont fongicides.

La caspofungine est un puissant antifongique *in vitro* contre la plupart des *Candida*, *Aspergillus* et les champignons dimorphiques. Son spectre concerne également *Pneumocystis jirovecii*.

❖ Autres antifongiques [113]

➤ La Pradimicine

Elle est également une nouvelle classe d'antifongique agissant sur les composants de la paroi fongique par un mécanisme dépendant du calcium. Son spectre est très large.

➤ La Terbinafine

Elle a un spectre large *in vitro*, mais *in vivo* sa pharmacocinétique limite son action à dermatophytes. De fortes doses sont bien tolérées et modifiant la pharmacocinétique permettant au moins, en association, une activité antifongique sur divers *Candida*, *Aspergillus*, ainsi que sur d'autres champignons.

➤ **La Sordarine**

Représente une nouvelle famille qui agit sur la synthèse des protéines par un mécanisme spécifique de la physiologie fongique.

➤ **La Nikkomycine**

Elle inhibe la synthèse de la chitine et elle est indiquée dans les mycoses provoquées par les champignons les plus riches en chitine, agent de coccidioïdomycose et de blastomycose.

Tableau 5 : Principaux antifongiques systémiques. [120]

Classes	DCI	Spécialités	Présentations	Posologies	Demi-vie (heures)
Polyènes	Amphotéricine B déoxycholate	Fungizone®	Géules 250 mg Susp. buv. 10 % Pdre pour sol. inj. 50 mg	Adulte : 1,5 à 2 g/jour en 2 à 3 prises en dehors des repas Nourrisson et enfant : 50 mg/kg/24 heures 0,5 à 1 mg/kg/jour	Quasiment pas absorbée 360
		Ambisome®	Pdre pour susp. pour perf. IV 50 mg/15 mL	3 mg/kg/jour (jusqu'à 40 dans certains cas)	6 à 11
		Abelcet®	Susp. à diluer pour perf. 5 mg/mL	5 mg/kg/jour	68 à 303
	Nystatine	Mycostatine®	Cp 500 000 UI Susp. buv. 100 000 UI/mL	Nourrisson : 500 000 à 3 millions UI/jour Enfant : 1 à 4 millions UI/jour Adulte : 4 à 6 millions UI/jour en 3 à 4 prises en dehors des repas	Quasiment pas absorbée
Benzofurane	Griséofulvine	Griséofuline®	Cp pell. séc. 500 mg Cp pell. 250 mg	Enfant : 10 à 20 mg/kg/jour Adulte : 500 mg à 1 g/jour	10 à 15
Alcylamines	Terbinafine	Lamisil® + G	Cp séc. 250 mg	1 cp/jour, de préférence au cours des repas	17
Analogues nucléosidiques	5-fluoro-cytosine = flucytosine	Ancotil®	Cp 500 mg Sol. pour perf. 1 %	100 à 200 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises orales ou en perfusions de 45 min	3 à 6
Azolés	Kétoconazole	Nizoral®	Cp 200 mg	200 à 400 mg/jour en une seule prise, au milieu d'un repas	8
		Triflucan® + G	Gélule 50, 100 ou 200 mg Pdre pour susp. buv. 50 mg/5 mL et 200 mg/5 mL Sol. pour perf. 2 mg/mL	Adulte : 50 à 400 mg/jour en 1 prise Nourrisson et enfant : 3 à 12 mg/kg/jour	30
		Sporanox® + G	Gélule 100 mg. Sol. buv. 10 mg/mL	100 à 400 mg/jour	20 à 50
		Sporanox®	Sol. à diluer/solv. pour perf. 10 mg/mL	200 mg 2 fois/jour pendant deux jours puis 200 mg une fois par jour	33
		Voriconazole	Vifend®	Cp pell. 50 ou 200 mg Pdre pour susp. buv. 40 mg/mL Pdre pour sol. pour perf. 200 mg	Enfant : 200 mg 2 fois/jour Adulte : 200 à 400 mg toutes les 12 h, puis 100 à 200 mg 2 fois/jour Enfant : 7 mg/kg deux fois/jour Adulte : 6 mg/kg toutes les 12 h, puis 4 mg/kg 2 fois/jour
Posaconazole	Noxafil®	Susp. buv. 40 mg/mL	400 mg 2 fois/jour	20 à 66	
Echinocandines	Caspofungine	Cancidas®	Pdre pour sol. à diluer pour perf. 50 ou 70 mg	Dose de charge : 70 mg, puis 50 à 70 mg/jour	45
	Anidulafungine	Ecaltz®	Pdre solv. pour sol. à diluer pour perf. 100 mg	200 mg le 1 ^{er} jour, puis 100 mg/jour	40 à 50
	Micafungine	Mycamine®	Pdre pour sol. perf. 50 ou 100 mg	50 à 200 mg/jour ou 1 à 4 mg/kg/jour	10 à 17

G : génériques

Antifongiques: famille; dénomination; mode d'administration[114]

Famille	Dénomination commune internationale	Nom de commercialisation
Polyènes	Amphotéricine B	Fungisone IV Ambisome IV Abelcet IV Amphocil / Amphotec IV
	Nystatine lipidique	Nyotran IV
Analogues nucléosidiques	Flucytosine	Ancotil p.o, IV
Azolés Imidazolés atariazolés	Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posaconazole Ravuconazole	Nizoral p. o Triflucan p. o, IV Sporanox p. o, IV Vfend p. o, IV Noxafil p. o, IV P.o, IV
Echinocandines	Caspofungine	Cancidas IV
Divers : sordarine, terbinafine, pradimicine p.o : per os IV : intraveineuse		

Tableau 6 : Indications générales des antifongiques systémiques. [121]

Indications générales des antifongiques systémiques		
Classe thérapeutique	Molécule	Indications
Polyènes	Amphotéricine B	Infections systémiques à <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>
	Nystatine	Candidoses digestives à l'exclusion de la candidose œsophagienne de l'immunodéprimé, prévention des candidoses chez les sujets à très haut risque
Analogues nucléosidiques	Flucytosine	Mycoses systémiques sévères à <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , chromomycoses en association avec un autre antifongique
Azolés	Fluconazole	Cryptococcoses neuroméningées, candidoses systémiques, candidoses œsophagiennes, candidoses urinaires
	Itraconazole	Mycoses systémiques ou viscérales à <i>Aspergillus</i> , sporotrichoses, chromomycoses, paracoccidioïdomycoses, histoplasmoses, mycoses superficielles
	Kétoconazole	Mycoses systémiques ou viscérales et cutanéomuqueuses à germes sensibles, en traitement curatif ou en prophylaxie. En pratique, le kétoconazole n'est plus prescrit que dans les infections cutanées à <i>Pityriasis versicolor</i>
	Voriconazole	Aspergilloses et candidoses invasives
	Posaconazole	Infections fongiques invasives : aspergilloses invasives, fusarioses, chromoblastomycoses et mycétomes, coccidioïdomycoses
Echinocandines	Casposungine	Candidoses disséminées, aspergilloses invasives
Divers	Griséofulvine	Dermatophytoses cutanées et des cheveux, onychomycoses
	Terbinafine	Candidoses et dermatophytoses cutanées, onychomycoses

Tableau 7 : Récapitulatif du Spectre des principaux antifongiques systémiques. [122]

Spectre in vitro des principaux antifongiques systémiques (Richard D, 2005)					
	Polyènes	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Casposungine
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+
<i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i>	+	-	+/-	+	+
<i>Cryptococcus sp</i>	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus sp</i>	+	-	+	+	+
<i>Zygomycètes sp</i>	+	-	-	-	-
<i>Fusarium sp</i>	+	-	-	+	-

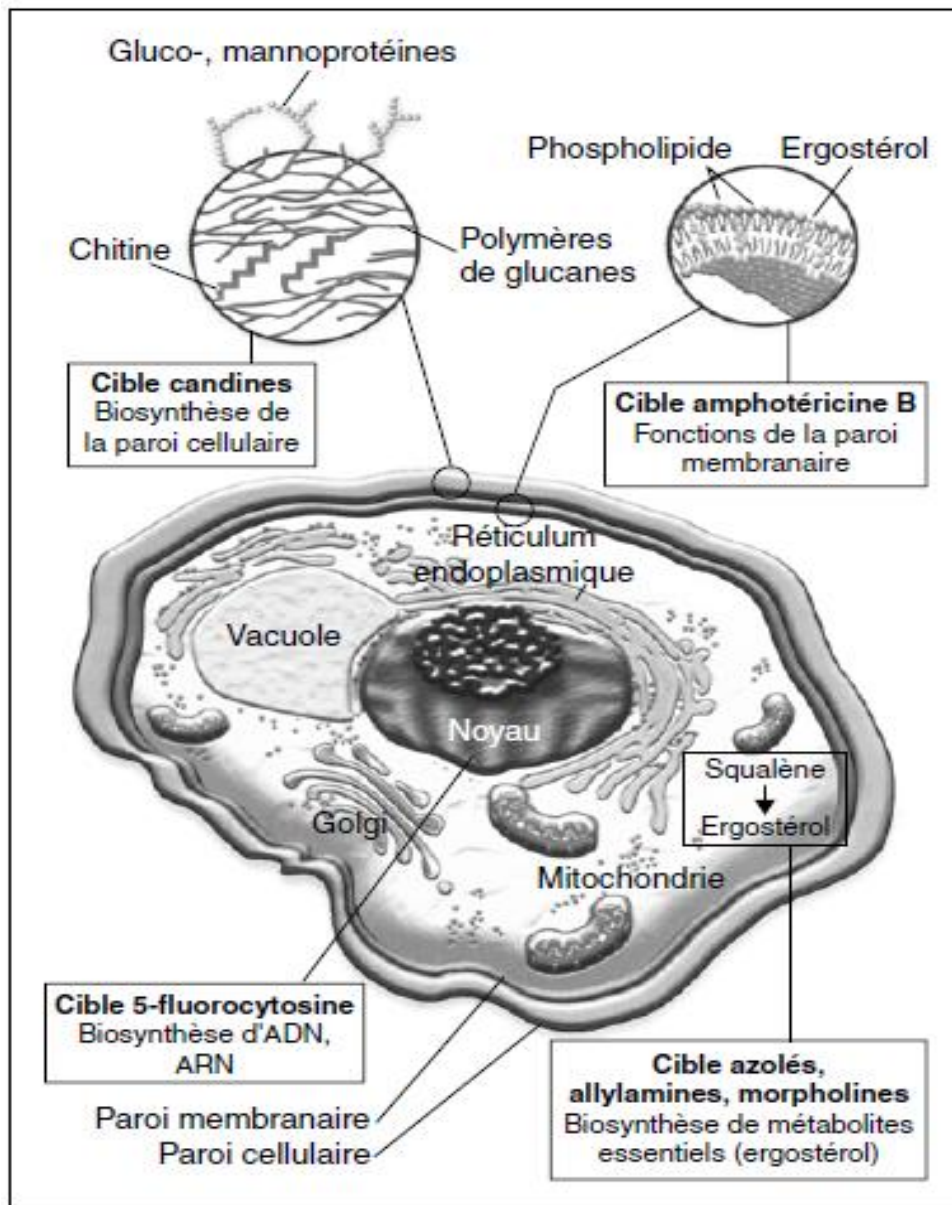


Figure 27 : Sites d'action des différentes classes d'antifongiques. [111]

**Tableau 8 : Récapitulatif des mécanismes d'action
des antifongiques et de leurs cibles. [120]**

Antifongique	Cible	Mécanisme
Polyènes (amphotéricine B, nystatine)	Polyènes de la paroi fongique	Augmentation de la perméabilité membranaire par formation de complexes insolubles avec l'ergostérol, induisant la mort cellulaire par déplétion intracellulaire en potassium.
5-fluorocytosine	Synthèse des acides nucléiques	Perturbation de la synthèse protéique par substitution de la 5FC à l'uracile dans l'ARN fongique. Inhibition de la thymidylate synthétase générant une altération de la synthèse de l'ADN fongique.
Azols	Cytochrome P450	Inhibition de la 14 α -déméthylase (CYP51), enzyme du cytochrome P450 des cellules fongiques impliquées dans la synthèse de l'ergostérol. Fragilisation de la membrane fongique par accumulation d'ergostérols toxiques.
Echinocandines (caspofungine)	Paroi fongique	Inhibition de la $\beta(1-3)$ D glucane synthétase, impliquée dans la synthèse du $\beta(1-3)$ D glucane, élément majeur de la paroi d'un grand nombre de champignons.

2. Mode d'action et propriétés pharmacologiques

➤ Association des antifongiques [115-123]

Les associations antifongiques ont pour objectifs multiples : élargir le spectre pour couvrir des champignons intrinsèquement résistants ou de sensibilité diminuée aux antifongiques, augmenter l'efficacité, par l'utilisation de modes d'actions ou propriétés pharmacocinétiques différents, prévenir l'émergence de résistances sous traitement.

Elles permettraient en particulier de prendre en charge les infections fongiques difficiles à traiter par monothérapie telles que les infections dues à diverses espèces de *Scedosporium*, de *Fusarium*, de *Scopulariopsis* ou de Zygomycètes.

La bithérapie antifongique classique repose sur l'association de l'Am B conventionnelle et de la 5-FC.

Plus récemment, certains auteurs américains ont proposé l'association du Fluconazole à la 5-FC.

La précaution usuelle incitant à ne pas prescrire simultanément l'Am B et un dérivé azolé, en raison d'un effet antagoniste, n'a en fait jamais été démontrée chez l'homme. Aucune étude ne permet en revanche de recommander une telle association.

➤ Les résistances aux antifongiques [120-124]

Un échec thérapeutique peut relever d'une sensibilité fortement réduite de la souche en cause mais, aussi d'autres facteurs pharmacocinétiques et immunitaire notamment.

Tous les antifongiques ont un spectre d'activité spécifique qui exclut certaines espèces des champignons pathogènes insensibles naturellement.

- Amphotéricine B

La résistance à l'amphotéricine B de certaines souches de *Candida* et *Cryptococcus* a pu être associée à une diminution voire une disparition de l'ergostérol membranaire, ou un remplacement de l'ergostérol par d'autres stérols ou une limitation de l'accès à l'ergostérol par des modifications de la paroi.

- Flucytosine

Le développement rapide d'une résistance secondaire des levures interdit son utilisation en monothérapie.

La résistance à la 5-fluorocytosine est acquise par un déficit de pénétration (activité perméase) ou un déficit du métabolisme (activité cytosine désaminase ou UMP pyrophosphorylase).

- Dérivés azolés

Des résistances acquises aux azolés de *Candida albicans* et *Candida glabrata* lors de traitements prolongés et répétés, au cours de l'infection à VIH ont été constatées.

Des souches de *Candida albicans* ont pu progressivement acquérir une résistance au Fluconazole, puis à l'Itraconazole, et cela dû :

- Aux traitements prolongés ou répétés de candidoses muqueuses.
- A la prophylaxie antifongique au cours des neutropénies

Tableau 9 : Résistance aux antifongiques. [120]

Facteurs cliniques	Facteurs microbiologiques
État immunitaire	Résistance innée
Interactions avec d'autres substances	Résistance acquise
Dosage et pharmacocinétique	Altérations génétiques : résistance stable
Présence de cathéters	Adaptation sans altérations génétiques : résistance transitoire

B. Choix des antifongiques [125]

Le traitement doit tenir compte du terrain du patient (notion d'immunodépression, caractéristiques physiologiques), de la présentation clinique (dissémination multiviscérale, atteinte du système nerveux central), des antécédents de traitements et/ou de rechutes.

1. Traitement curatif des principales mycoses profondes

a. Candidoses systémiques [30-116]

La prise en charge des infections fongiques à *Candida* se base sur la présence ou non d'une insuffisance rénale, d'une neutropénie et d'un traitement antérieur ou non par un azolé et distingue la période après isolement mais avant identification et quand la levure est dûment identifiée (**Figure 28**)

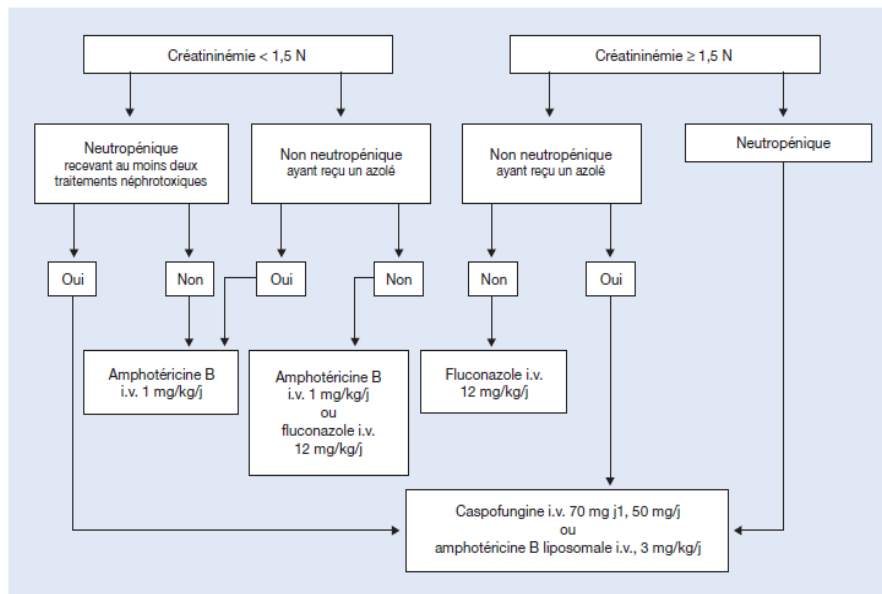


Figure 28 : Arbre décisionnel. Hémoculture positive à levure avant identification (Conférence de consensus « Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l’adulte », Paris, mai 2004). N : normale ; i.v. voie intraveineuse. [126]

Dans le traitement initial, l’Am B garde une indication chez le sujet sans insuffisance rénale et ne recevant pas de drogues néphrotoxiques ou ayant reçu un traitement par azolés.

Dès que la levure responsable est identifiée, le traitement doit être adapté, essentiellement sur les notions de sensibilité habituelle aux antifongiques. Pour les espèces sensibles au Fluconazole, cette drogue est privilégiée.

Pour les espèces résistantes ou de sensibilité dose-dépendante, les liposomes d’Amphotéricine (3 mg/kg/j en IV) ou la caspofungine (70 mg en IV le premier jour puis 50 mg/j) sont indiqués en cas d’insuffisance rénale ou de traitement simultané avec des drogues néphrotoxiques. C’est ici que les résultats des tests de sensibilité aux antifongiques peuvent intervenir.

Il faut noter qu'en cas d'infection profonde à *C.glabrata*, des posologies de 12 mg/kg/j de Fluconazole peuvent être suffisantes pour un traitement efficace. Les infections à *C.lusitaniae*, possiblement résistant à l'amphotéricine B, sont traitées par Fluconazole.

Dès que l'infection est contrôlée, un relais par une forme orale est recommandé, Fluconazole pour les espèces sensibles, Voriconazole pour les autres.

La caspofungine ayant un meilleur profil de tolérance tend à remplacer l'Am B.

Le voriconazole peut être utilisé en cas de candidoses réfractaires au fluconazole.

b. Cryptococcose [42]

b.1. Traitement des cryptococcoses méningées isolées des patients séropositifs pour le VIH

Le protocole recommandé en traitement d'induction pendant au moins 2 semaines est l'association d'Am B (0,7 à 1 mg/kg/j) et de 5-FC (100mg/kg/j répartis en quatre doses journalières).

Si ce traitement est efficace un traitement de consolidation de 8 à 10 semaines par le Fluconazole (400mg/j) est préconisé. Un traitement d'entretien par le Fluconazole (200mg/j) est ensuite indispensable pour prévenir les rechutes, jusqu'à restauration durable d'une immunité efficace grâce aux traitements antirétroviraux.

c.2. Traitement des cryptococcoses méningées isolées des patients séronégatifs pour le VIH

Le traitement optimal comprend en traitement d'induction, l'association d'Am B (0,7 à 1mg/kg/j) et de 5-FC (100mg/kg/j) pendant 6 à 10 semaines, la longueur du traitement étant en fonction de l'existence d'une immunodépression sous-jacente et de facteurs de gravité ou encore, selon le schéma emprunté aux essais thérapeutiques chez les patients infectés par le VIH, pendant 2 semaines, puis un traitement de consolidation par le Fluconazole (400 mg/j) pendant 8 à 10 semaines. Il est déconseillé de débiter le traitement par les dérivés azolés.

c. Aspergilloses [55-113]

Il s'agit d'une infection sévère nécessitant la mise en route la plus précoce possible d'un traitement par antifongique. Jusqu'à présent, l'amphotéricine B intraveineuse était le traitement de référence à une posologie supérieure ou égale à 1 mg/kg/j en perfusion intraveineuse (**Figure 29**)

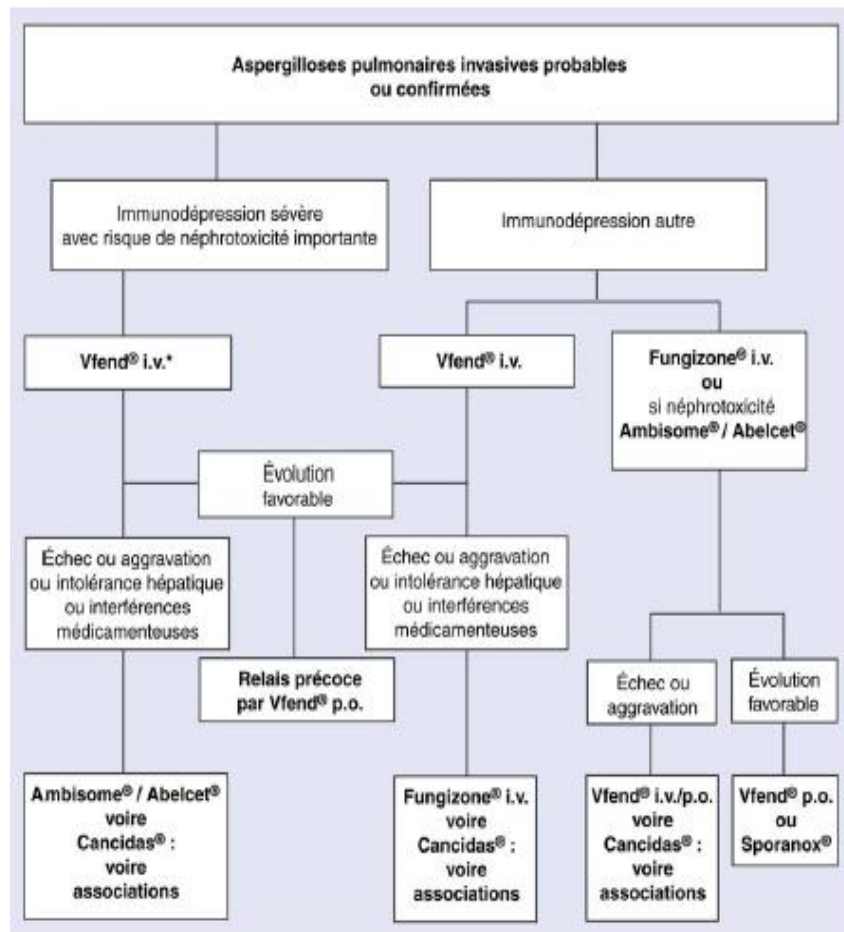


Figure 29 : Arbre décisionnel. Traitement médicamenteux des aspergilloses pulmonaires invasives probables ou confirmées (d'après conférence de consensus, Paris, 13 mai 2004). *Attitude préférentielle, mais alternative possible : amphotéricine B. [55]

En cas d'insuffisance rénale, principalement chez les patients neutropéniques ou les greffés de moelle osseuse ou d'organes, ou d'association à des médicaments néphrotoxiques, l'Am B (1 mg/kg/j en perfusion IV) peut être donnée, sous forme de complexe lipidiques.

Le voriconazole (6 mg/kg/12h le premier jour puis 4 mg/kg/j) représente une alternative thérapeutique de première intention, en cas d'échec, la caspofungine peut être utilisée en monothérapie ou en association.

Dès l'amélioration clinique, en l'absence de malabsorption digestive, un relais per os sera pris par voriconazole ou Itraconazole avec une durée de traitement d'environ 3 mois, dépendant de la gravité initiale, de l'immunodépression et de l'évolution radioclinique. Chez les patients neutropéniques et parfois transplantés d'organes, ce traitement antifongique peut être complété par une exérèse chirurgicale.

d. Zygomycoses [116]

Le traitement de ces mycoses est mixte, chirurgical et médical, et doit être débuté en urgence pour limiter le plus possible l'extension de la nécrose délabrante.

L'Am B est le traitement de référence, et doit être prescrite à de fortes posologies (1 à 1,5 mg/kg/j en IV) du fait de la relative résistance des Zygomycoses.

L'exérèse chirurgicale est primordiale, avec un débridement chirurgical plus complet possible des tissus nécrosés, en général responsable d'un délabrement très important.

e. Histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* [116]

L'AmB, traitement de choix pour les patients ayant une forme disséminée sévère, est administrée à la posologie de 1mg/kg/j pendant 14 jours, relayée par l'itraconazole. Ce dernier, prescrit en première intention (400mg/j pendant 3

mois), est très efficace dans les formes modérées, sans atteintes neurologiques, avec un taux de rémission de 85%. Quant au fluconazole, il ne doit être utilisé qu'avec de fortes doses (800 mg/j) et en deuxième intention.

f. Blastomyose [116]

Le traitement repose sur l'Am B (dose totale 2g), ou plus volontiers actuellement dans les formes non immédiatement menaçantes, sur l'Itraconazole pendant au moins 6 mois. Les rechutes sont fréquentes.

g. Coccidioidomycoses [116-127]

L'AmB est indiquée en première intention dans les formes disséminées. Les formes lipidiques de l'AmB peuvent être une alternative. Dans les formes méningées, le fluconazole (per os ou IV) est le traitement de choix.

Le traitement chirurgical peut être indiqué dans les formes pulmonaires cavitaires rebelles, en association à l'Am B.

Chez l'immunodéprimé, l'Am B est le traitement de la première intention des formes disséminées. Dans les autres formes, le Fluconazole est le traitement de choix.

h. Pénicilliose [127]

Penicillium marneffe est fréquemment résistant in vitro au Fluconazole. On peut utiliser l'Am B IV (0,3 à 0,6 mg/kg/j pendant 6 à 8 semaines) ou l'Itraconazole (400 mg/j pendant 8 à 12 semaines), dont l'efficacité est comparable.

Il est recommandé de traiter les formes sévères par l'Am B initialement, avec un relais par Itraconazole secondairement, après amélioration clinique.

Chez les patients immunodéprimés, une prophylaxie secondaire par l'Itraconazole à la posologie de 200mg/j est nécessaire afin d'éviter les rechutes.

i. Hyalohyphomycoses [64]

Les Hyalohyphomycoses sont des infections qui restent cependant suffisamment rares pour qu'un traitement de référence n'ait encore été déterminé. Aucun antifongique n'est efficace sur l'ensemble des espèces responsables de Hyalohyphomycoses.

Le traitement des infections à *Chrysosporium* n'est pas standardisé, néanmoins, l'Am B, l'Itraconazole et le Kétoconazole ont été utilisés avec succès.

Les *Fusarium* sont parmi les champignons les plus résistants. Bien que le traitement optimal ne soit pas codifié, le Voriconazole, l'Itraconazole et l'Am B, surtout dans ces formes lipidiques, ont été associés à des succès thérapeutiques.

j. Phaeohyphomycoses [72]

Le traitement de ces formes profondes ou systémiques est très mal codifié.

La chirurgie, quand elle est possible, est toujours l'acte thérapeutique efficace.

Le traitement médical empirique, la rareté des Phaeohyphomycoses systémiques et l'absence d'études comparatives ne permettent pas d'indiquer le traitement optimal.

L'Am B conventionnelle ou en formulation lipidique seule ou associée à des azolés a parfois généré certains succès.

k. Pneumocystose [84-128-129]

Le traitement fait appel au cotrimoxazole associant triméthoprime (TMP) et sulfaméthoxazole (SMX), 20 mg/kg/j de TMP et 100 mg/kg/j de SMX, par voie orale ou 15 mg/kg/j de TMP et 75 mg/kg/j de SMX par voie IV, en 4 prises ou en 4 perfusions courtes pendant 21 jours. [104, 105, 106, 107, 108, 109]

La pentamidine est utilisée en deuxième intention dans le traitement de la pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* essentiellement en cas d'intolérance au cotrimoxazole. Elle peut être administrée par voie parentérale, intramusculaire, ou de préférence par voie intraveineuse lente, à la dose de 3 à 4 mg/kg/j, en une injection, pendant 21 jours.

2. Prophylaxie antifongique [120]

La mise en place d'un traitement prophylactique se justifie chez les patients ID.

2.1 Champignons levuriformes

a. Candidose [100]

La prévention des candidoses profondes est indiquée chez l'adulte exposé à une neutropénie sévère et prolongée (leucémies aiguës, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques), les candidoses buccales au cours des traitements antibiotiques, corticoïdes ou immunosuppresseurs sont prévenues par l'Am B

b. Cryptococcose [127]

Une Prophylaxie après six à huit semaines de traitement d'attaque de la Cryptococcose est indispensable. Elle repose sur le Fluconazole (200 mg/j)

Cette prophylaxie secondaire sera réintroduite si le taux de lymphocytes CD4 redevient inférieur à 100-200/mm³.

2.2 Champignons filamenteux

a. Aspergillose [67]

La prophylaxie anti-aspergillaires repose surtout sur la mise en place d'un environnement protecteur (flux d'air laminaire, chambre d'isolement) pour les patients à risque (les allogreffes de CSH et au cours des leucémies aiguës et des myélodysplasies traitées par chimiothérapie intensive). La prophylaxie est assurée par l'itraconazole ou le voriconazole.

b. Pénicillioses [127]

La prophylaxie des pénicillioses se fait par un traitement d'attaque qui doit se poursuivre par l'Itraconazole à vie chez les patients VIH positifs.

c. Mucormycoses [130]

Pour les Mucormycoses il est nécessaire de respecter les règles de protection antifongique pour les malades à risque et hospitalisés.

La correction de l'hyperglycémie et de l'acidocétose par l'insulinothérapie et l'alcalinisation sont indispensables chez un diabétique décompensé. Ces mesures améliorent sans conteste le pronostic.

Chez les patients neutropéniques, l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques a été mis en évidence dans les Mucormycoses.

d. Les Hyalohyphomycoses et les Phaeohyphomycoses [20-72]

Les Hyalohyphomycoses et les Phaeohyphomycoses sont des mycoses rares, pour lesquelles aucune prophylaxie n'ait encore été déterminée.

2.3 Les champignons dimorphiques [127]

- La prévention de l'exposition consiste à l'éloignement des zones potentiellement contaminantes du fait que les spores se transmettent par aérosolisation dans les zones très contaminées.
- La prévention primaire ne se discute que dans les pays de forte prévalence chez les patients dont le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 100/mm³.
- Pour Histoplasmosse : La prophylaxie secondaire la plus adaptée est l'Itraconazole à raison de 200 à 400 mg/j tant que l'immunodépression persiste.

2.4 Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* [83-84-85-86-87]

La prophylaxie primaire de la Pneumocystose consiste en une prise de cotrimoxazole (160 mg de TMP et 800 mg de SMX) sous forme de BACTRIM® forte tous les jours ou trois fois par semaine, prévention de faible coût, de grande acceptabilité et d'efficacité reconnue, mais non dépourvu d'effets secondaires. La prophylaxie secondaire peut être arrêtée chez les patients infectés par le VIH qui reçoivent un traitement ARV et dont les CD4 sont remontés et restent > 200/mm³.



*Immunodépression
et risque fongique*

I. INTRODUCTION [1-10-35-36-45-126-131]

Les patients immunodéprimés présentent un risque élevé d'infection due à certains micro-organismes pathogènes, voire opportunistes.

La nature de la mycose opportuniste varie selon le type de l'anomalie immunitaire.

Les mécanismes de défense anti-infectieuse sont assurés par des facteurs humoraux (anticorps, complément), les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T cytotoxiques, et les cellules spécialisées dans la phagocytose (polynucléaires et phagocytes). L'altération de ces moyens spécifiques définit respectivement les déficits de l'immunité humorale, cellulaire et de la phagocytose. A ces différents déficits de l'immunité correspondent des risques infectieux bien caractérisés.

La notion de «champignons opportunistes» est née de ces situations où l'homme, «plus vulnérable», devient «plus réceptif» à des espèces fongiques issues de l'environnement, ou déjà présentes dans l'organisme «hôte» dont le pouvoir pathogène est quasi nul chez le sujet «sain».

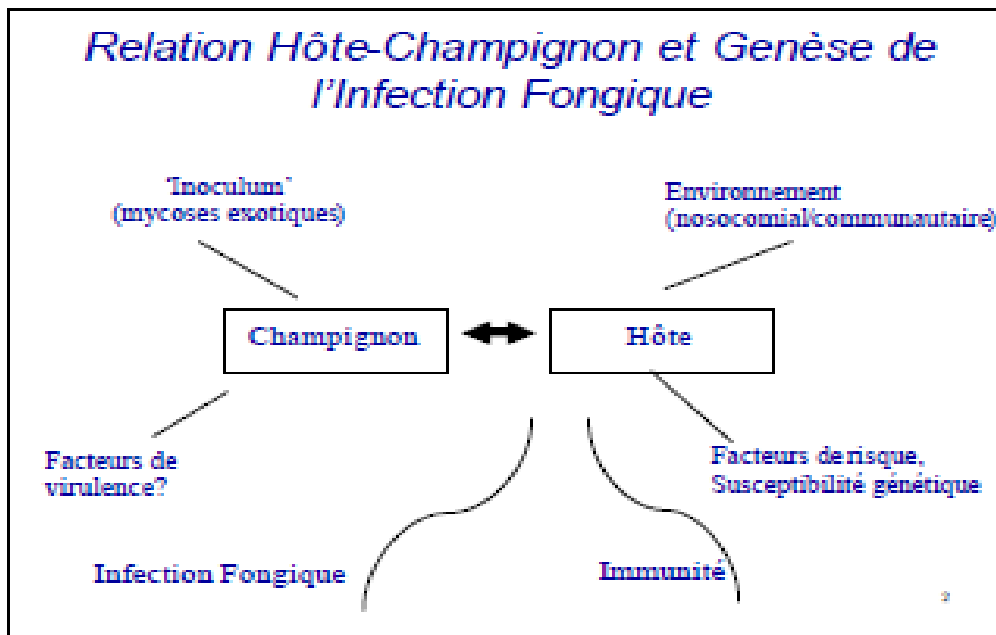


Figure 30 : schéma représentant la relation hôte-champignon. [126]

❖ Facteurs modifiant la relation hôte-champignon

Parmi les facteurs qui peuvent perturber les défenses immunitaires de l'hôte et favorisent l'implantation et la diffusion des champignons :

- Les déséquilibres hormonaux physiologiques ou pathologique : grossesse, diabète...
- Les pathologies générant des carences immunitaires : leucémies, cancers, neutropénies diverses, cirrhose hépatique, SIDA...
- Les thérapeutiques prolongées et lourdes : antibiotiques, corticoïdes, immunodépresseurs.

II. FREQUENCE DES MYCOSES CHEZ LES MALADES IMMUNODEPRIMES

A. Considération générale [37]

La fréquence des mycoses chez les malades ID est très variable suivant le type d'immunodépression et son évolution, il faut distinguer plusieurs cas :

1. Immunodépression mineure ou transitoire

Dans le cas d'infection par le CMV ou l'EBV, cancer, déficits humoraux, les complications fongiques sont peu fréquentes.

2. Immunodépression importante mais transitoire

C'est le cas des transplantations, traitement immunodépresseur, chimiothérapie pour hémopathie, leucémie ou cancer.

- **Dans le cas des transplantations d'organes**, l'immunodépression est importante pendant 3 à 6 mois.
- **Pour les greffes de moelle**; C'est pendant la période de reconstitution immunitaire, que les risques infectieux sont majeurs.
- **Pour les sujets atteints de leucémie ou lymphome** ; le risque infectieux est important du fait de l'aplasie induite par les médicaments et ce risque est directement lié aux taux de granulocytes circulants.

- **Cas particuliers: traitement par les corticoïdes**

Les corticoïdes sont largement utilisés comme anti-inflammatoires dans de nombreuses affections et sont souvent associés dans les protocoles de traitement anti rejet dans les transplantations d'organes. Dans certains cas les doses administrées peuvent être très importantes et prolongées.

3. Immunodépression importante et durable

C'est le cas d'infection par le virus VIH, déficit immunitaire primitif combiné sévère, hémopathie et cancers aux stades terminaux.

Dans ce groupe, il faut considérer les malades présentant une atteinte irréversible et non curable des fonctions phagocytaires et immunitaires. Chez les malades atteints de leucémie ou de cancer à des stades terminaux, les déficits portent avant tout sur les fonctions phagocytaires, et la survenue des infections est directement liée à la granulopénie.

Chez les malades atteints de SIDA le déficit immunitaire touche l'immunité cellulaire diminution progressive de nombre de lymphocytes CD4+ ; il existe une corrélation étroite entre la diminution du nombre de lymphocytes CD4+ et la fréquence des infections secondaires.

B. Déficit immunitaire et risque fongique

A partir du moment où les défenses immunitaires sont perdues ou réduites les champignons vont pouvoir agresser les cellules de l'organisme et en particulier les tissus pour lesquels ils ont le plus d'affinité. La nature des mycoses opportunistes survenant au cours des déficits immunitaires varie selon le type, la cause et l'intensité de l'anomalie immunitaire.

1. Déficit du système phagocytaire [110]

1.1 Déficits quantitatifs

Les neutropénies sévères constituent le principal facteur prédisposant aux infections fongiques. On les rencontre en particulier au cours d'un traitement cytotoxique (azathioprine, mycophénolate mofétil...). L'incidence et la gravité des accidents infectieux sont directement corrélées à l'intensité et la durée de la neutropénie.

Les mycoses systémiques surviennent particulièrement au cours des neutropénies profondes (<500 /mm³) et prolongées (> 15 jours). Cliniquement, ce sont les poumons, les tissus mous, la peau, le périnée et la cavité oropharyngée qui sont les plus souvent atteints.

Dans ce contexte, les mycoses opportunistes sont essentiellement dues à *Candida* et à *Aspergillus*.

❖ Les septicémies à levures et les candidoses systémiques sont les plus fréquentes. *Candida albicans* reste l'agent pathogène le plus classique (60 à 80%), mais les infections à *Candida non albicans* sont en forte progression. D'autres levures moins courantes peuvent également déclencher des fongémies, par exemple *Trichosporon*, *Malassezia furfur*, *Saccharomyces*, *Rhodotorula*...etc.

❖ Quand aux aspergilloses invasives, leur incidence s'est considérablement accrue au cours de ces dernières années. elle représente aujourd'hui la première cause de mortalité infectieuse lors des greffes de moelle allogénique. Elles sont essentiellement dues à *Aspergillus fumigatus* (80%) et à *Aspergillus flavus*.

❖ A coté de ces pathogènes classiques, l'émergence d'autres mycoses dues à des contaminants habituels de l'environnement est soulignée depuis 1985, au cours des granulopénies : Mucormycoses, Sédosporioses pulmonaires, <fusarioses...etc.

1.2. Déficits qualitatifs

Dans ce cas, les polynucléaires sont présents en nombre suffisant, mais fonctionnent de façon anormale, ce qui facilite le développement des mycoses profondes. Il peut s'agir d'anomalies du chimiotactisme qui ont été observées au cours des traitement corticoïdes, quel que soit le motif du traitement. Des mycoses à *Candida sp.* et à *Aspergillus sp.* sont bien décrites de ces circonstances.

2. Déficits de l'immunité cellulaire (lymphocytaire) [52]

Ils sont la conséquence de la majorité des traitements immunosuppresseurs (ciclisporine, azathioprome, cyclophosphamides, les sérums anti-lymphocytaires...). La corticothérapie prolongée joue aussi un rôle capital dans la création ou l'aggravation de ce déficit.

Les mycoses opportunistes auxquelles sont exposées les patients présentant un déficit sévère de l'immunité cellulaire sont nombreuses. Les principaux agents infectieux sont des champignons endocellulaires dont le réservoir se situe dans l'environnement : *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* et *Penicillium marneffeii*.

Le déficit de l'immunité cellulaire est rarement isolé, il s'accompagne généralement d'autres anomalies des mécanismes de défense contre les infections.

3. Déficiences de l'immunité humorale [52]

Ces déficiences ne constituent pas un risque accru de survenue de mycoses opportunistes. Toutefois, la pneumocystose qui résulte essentiellement d'un déficit de l'immunité cellulaire, peut résulter d'un déficit en immunoglobulines.

4. Risque fongique lié aux différentes situations à risque [52]

4.1 Hémopathies malignes et transplantations d'organes

- ✓ Chez les malades neutropéniques : leucémies aiguës et greffes de la moelle osseuse

Les surinfections fongiques se produisent préférentiellement au cours des neutropénies prolongées supérieures à 15 jours. Deux opportunistes sont majoritairement concernés : *Aspergillus* et *Candida*. Ils représentent à eux seuls 90% des mycoses au cours des neutropénies.

Deux tableaux cliniques font systématiquement évoquer une mycose profonde :

- L'apparition d'une pneumopathie aiguë fébrile résistant aux antibiotiques à large spectre, faisant suspecter une aspergillose.
- Un syndrome fébrile rebelle au traitement antibiotique à large spectre orientant en toute priorité vers une candidose profonde.

Les mêmes tableaux cliniques peuvent aussi faire évoquer une mycose profonde autres que l'aspergillose et candidose, et qui sont beaucoup plus rares : mucormycoses, fusarioses et scedosporioses.

✓ Les lymphomes

Les complications fongiques concernent presque exclusivement la maladie d'Hodking. Un déficit majeur de l'immunité cellulaire est associé à cette hémopathie, aggravé par les thérapeutiques.

Les infections fongiques opportunistes concernant essentiellement les pneumocystoses et les cryptococcoses et éventuellement si le malade a voyagé ou vécu en zone d'endémie : Histoplasmoses et coccidioidomycose.

Ces mycoses sont évoquées devant un tableau clinique de méningite chronique avec fièvre modérée et une pneumopathie fébrile d'intensité variable.

✓ Au cours des transplantations d'organes (poumon, foie, cœur, rein)

Parmi ces patients 8-40% développent une infection fongique, et dans la moitié des cas entraîne le décès.

Les sujets ayant reçu une transplantation de poumons ou de cœur-poumon sont les plus exposés au risque fongique (20% déclarant une aspergillose pulmonaire). Au cours des greffes hépatiques, une infection profonde aspergillaire ou candidosique survient chez 6-10% des patients.

En fait, la nature potentielle de l'infection dépend de la chronologie à partir de la transplantation :

- Post opératoire immédiat moins d'un mois : aspergillose invasive, candidose disséminée.
- Post opératoire précoce (2-6 mois) : le risque d'aspergillose est augmenté avec une fréquence particulièrement élevée des pneumocystoses.
- Post opératoire tardif (supérieur à 6 mois) : aspergillose invasive, pneumocystose, cryptococcose, exceptionnellement histoplasmoses et coccidioidomycose.

4.2 Malades débilisés : réanimation, néonatalogie et gériatrie

Ces mycoses concernent des malades non neutropéniques, non immunodéprimés. Ce sont presque exclusivement des candidoses souvent à *Candida albicans*, à point de départ endogène. Ces surinfections sont en progression chez les malades chirurgicaux.

Le tableau clinique habituel est celui d'un syndrome fébrile survenant chez un malade polytraumatisé ou ayant subi plusieurs interventions chirurgicales.

Chez le prématuré les signes cliniques sont plutôt neuro-méningés, articulaires et urinaires, mais paradoxalement de pronostic favorable.

4.3 Infection à VIH

Les surinfections fongiques qui apparaissent au cours du sida, sont consécutives à la destruction active des lymphocytes CD4 par le VIH.

Les infections opportunistes donc sont celles de la cellule T : pneumocystose en priorité, puis cryptococcose, ou beaucoup plus rarement, mycoses à champignons «exotiques» : Histoplasmosse, coccidioidomycose et penicilliose.

Trois tableaux cliniques résumant les signes cliniques d'appel des infections fongiques profondes susceptibles de survenir au cours du sida : syndrome fébrile atypique, pneumopathie et syndrome neurologique.

4.4 Autres situations à risques

- Tumeurs solides, terrain particulièrement propice à la survenue des fongémies ;
- Corticothérapie au long cours (lupus, asthme corticodépendant, sarcoïdose...) font le lit de différentes formes d'aspergilloses.
- Diabète, souvent compliqué de cryptococcose neuroméningée et plus rarement de zygomycoses.

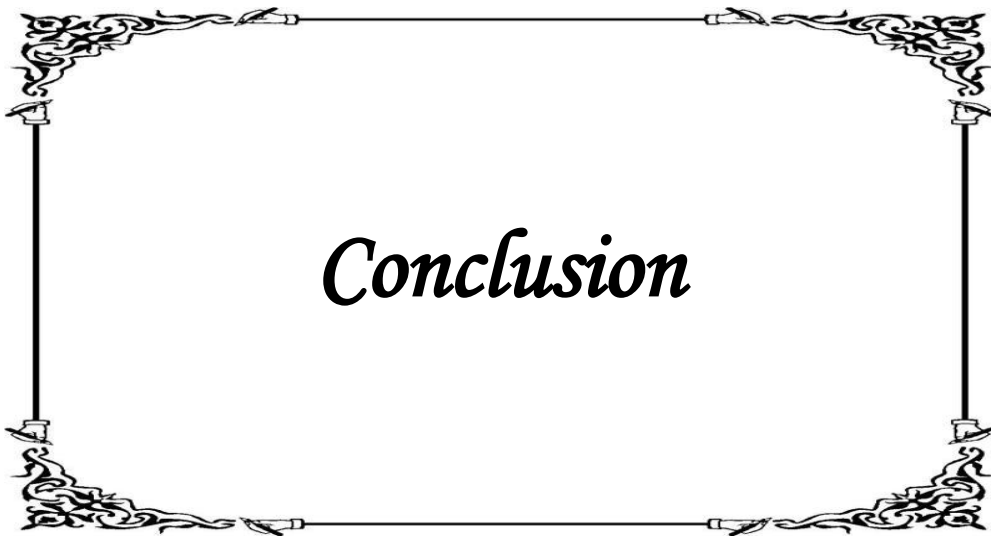
Tableau 10 : Principaux facteurs de risque des infections invasives en onco-hématologie. [61]

Infections à levures endogènes (candidoses)	Infections à levures exogènes (cryptococcoses, trichosporonoses, rhodotoruloses...)	Infections à filamenteux (aspergilloses, mucormycoses, fusarioses...)	Pneumocystoses
<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie - Greffe de CSH, maladie du greffon contre l'hôte - Corticothérapie - Antibiothérapie à large spectre - Cathéters veineux centraux - Nutrition parentérale - Hémodialyse - Colonisation et lésions de la barrière muqueuse 	<ul style="list-style-type: none"> - Pathologies lymphoïdes (cryptococcoses) - Greffe de CSH - Corticothérapie - Autres immunosuppresseurs - Exposition importante à un réservoir environnemental et colonisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie profonde et prolongée - Greffe de CSH (allogreffe > autogreffe, donneurs non apparentés, maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique) - Corticothérapie à forte dose et prolongée - Autres immunosuppresseurs (anticorps monoclonaux, anti-TNF alpha, inhibiteurs de mTOR) - Colonisation et antécédent d'aspergillose invasive - Surcharge en fer et diabète (mucormycoses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Greffe de CSH - Corticothérapie - Autres immunosuppresseurs - Contact avec un porteur sain ou malade

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

Tableau 11 : Principales mycoses opportunistes liées à l'immunodépression sous-jacente. [52]

Immunodépression sous-jacente	Principales mycoses opportunistes
<p>Neutropénie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Greffe de moelle osseuse - Leucémies aiguës - Transplantation d'organes (poumon, cœur, foie...) - Corticothérapie au long cours 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspergillose+++ - Candidose+++ - Pneumocystose+ - Cryptococcose+ - Autres : Mucormycoses, Fusarioses, Scedosporioses...
<p>Déficit lymphocytaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection à VIH - Hémopathies malignes (lymphomes) - Tumeurs solides - Maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé, vascularites.) - Chimiothérapie cytotoxique 	<ul style="list-style-type: none"> - Cryptococcose+++ - Pneumocystose+++ - Aspergillose+ - Candidose+ - Mycoses américaines et tropicales : Histoplasnose, Coccidioidomycoses, Penicillose.



Conclusion

Durant ces dernières années, les mycoses opportunistes sont de plus en plus fréquentes chez les patients ID, surtout avec les progrès thérapeutiques qui prolongent la survie de ces sujets, ce qui les met en contact permanent avec des champignons habituellement saprophytes dans la nature. Par ailleurs, le nombre d'espèces de champignons opportunistes impliqués dans ces mycoses ne cesse d'augmenter.

Le diagnostic des mycoses chez l'immunodéprimé doit privilégier la recherche directe du champignon. Il est une véritable nécessité pour permettre une utilisation précoce et rationnelle des médicaments antifongiques et limiter la mortalité.

Ces infections opportunistes représentent un défi pour les cliniciens peu familiarisés aux nouveaux champignons et pour les biologistes confrontés à leur identification. Il serait donc nécessaire de les avoir à l'esprit et de les évoquer selon le contexte immunologique de chaque patient.



Résumé

Titre : Mycoses opportunistes et immunodépression

Auteur : IBNELHAJ Halima

Rapporteur : AOUI Sarra

Mots clés : champignons, immunodépression, mycoses, opportunistes

Les champignons sont des microorganismes de plus en plus incriminés dans les infections opportunistes. En effet, au cours de ces dernières années, l'incidence de ces infections a nettement augmenté, du fait essentiellement de l'accroissement du nombre des patients immunodéprimés.

Les champignons (levures, filamenteux et dimorphiques) sont actuellement classés parmi les pathogènes les plus fréquemment isolés. Ils représentent un défi à la communauté médicale assurant la prise en charge de ces patients.

Les candidoses et les aspergilloses, avec l'émergence de nouvelles espèces, rendent compte de la plupart des mycoses opportunistes rencontrées chez les neutropéniques. Par ailleurs, les cryptococcoses et les pneumocystoses sont les plus fréquemment isolées chez les sujets ayant un déficit lymphocytaire.

Le laboratoire de la mycologie joue un rôle primordial dans le diagnostic des mycoses opportunistes, par la recherche, l'isolement et l'identification des champignons responsables.

Cependant le biologiste se trouve confronté parfois aux difficultés d'interprétation des résultats. De ce fait, la collaboration biologiste-clinicien s'avère indispensable tant pour le diagnostic que pour le suivi thérapeutique.

L'arsenal thérapeutique antifongique représente actuellement une avancée importante en matière d'efficacité et de tolérance et cela grâce à l'apparition de nouvelles molécules performantes.

Abstract

Thesis n°: 43

Author : IBNELHAJ Halima

Keywords :Fungi, immunocompromised,Fungal, opportunistic

Fungi are microorganisms increasingly implicated in opportunistic infections. Indeed, in recent years, the incidence of these infections has doubled, largely because of the increasing number of immunocompromised patients.

Fungi (yeasts, dimorphic and filamentous) are currently ranked among the pathogens most frequently isolated. They represent a challenge to the medical community providing care to patients.

Candidiasis and aspergillosis, with the emergence of new species, account for most opportunistic fungal infections in neutropenic encountered. Furthermore, cryptococcosis and PCP are the most frequently isolated in patients with lymphocyte deficiency.

The laboratory plays a vital role in the diagnosis of opportunistic fungal infections. The mycological diagnosis can confirm the presence of the fungus to the parasitic state in a liquid or tissue confirming the diagnosis of fungal infection.

But the biologist is faced with difficulties in interpretation and identification of fungi. The co-biologist is essential for both clinical diagnosis and for monitoring therapy.

The antifungal armamentarium currently represents a major step forward in efficiency and tolerance and that thanks to the emergence of new powerful molecules.

ملخص

أطروحة رقم 43 : الأمراض الإنتهازية الفطرية و ضعف المناعة

من طرف : حليلة ابن الحاج

الأستاذ الموجه: سارة عوفي

الكلمات الأساسية: الأمراض الفطرية، ضعف المناعة، الانتهاز، الطفيليات.

الفطريات هي كائنات دقيقة تتسبب أكثر فأكثر في الإصابة بالأمراض الإنتهازية. في السنوات الأخيرة تضاعفت نسبة الإصابة بهذه الأمراض و ذلك راجع أساسا لارتفاع عدد المرضى ناقصي المناعة، العلاجات الإجتياحية و نقص الكريات البيضاء.

الفطريات (الخمائر و الفطريات الخيطية) مرتبة حاليا من بين أهم العوامل الممرضة المعزولة. و هي تمثل تحديا للمجتمع الطبي الذي يؤمن الرعاية الطبية للمرضى.

المبيضات و الرشاشيات مع ظهور أنواع جديدة تمثل الأمراض الإنتهازية الفطرية الأكثر تواجدا عند المرضى ناقصي الكريات البيضاء. في حين أن المرضى الذين يعانون من نقص للمفاويات يتعرضون أكثر للإصابة بالكريبتوكوكوز و الإلتهاب الرئوي.

الأمراض الفطرية هي نادرة في حالة نقص المناعة الخلطية ما عدا الإلتهاب الرئوي الذي يصيب المرضى ناقصي المخاط نوع كاما.

يلعب المختبر دورا أساسيا في تشخيص الأمراض الإنتهازية الفطرية.

التشخيص الفطري يمكن من اثبات تواجد الفطر في حالة الطفيلية في سائل أو نسيج الذي يثبت تشخيص المرض الفطري. إذن البيولوجي يواجه صعوبات في التفسير و تحديد الفطريات.

التعاون بين المختصين في المجال البيولوجي و السريري هو ضروري لتشخيص الأمراض الفطرية و علاجها.

الأدوية المضادة للفطريات تمثل حاليا تطورا مهما من حيث الفعالية و ذلك بفضل ظهور جزيئات جديدة جد فعالة.



Bibliographie

[1] **LEVY Y., BOITARD C.**

Immunologie,

Médecine thérapeutique **2000** ; Volume 6, Numéro10 : 854-6.

[2] **GREZEL D.**

Organes lymphoïdes, Follicules lymphoïdes et cellules immunocompétentes, Cours et TD d'immunologie d'anatomie et d'histologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyons **2008-2009**.

[3] **LEMATHIEU J-C.**

Le système immunitaire : cellules, molécules et organes de l'immunité,
Faculté Libre de Médecine de Lille **2004**.

[4] **CLOT J.**

Introduction à l'immunologie,

EMC (Elsevier Masson, SAS) Appareil locomoteur **2003** ; [14-012-A-10].

[5] **BURMESTER G-R., ET PEZUTTO A.**

Atlas de poche d'immunologie,

Médecine-sciences, Flammarion-2^{ème} édition **2005** :200.

[6] **AILETHE, ALNO, BADMOOD, BOT-SCHAFTER, BUZZ, CHICOBOT ET AL.**

Système immunitaire,

Wikipédia **2007**. (www.wikipédia.org).

[7] DATRY A. ET THELLIER M.

Biologie et pouvoir pathogène des champignons,

La rev. de prat. **2001** ; 51 :713-717

[8] BURMESTER G-R. ET PEZUTTO A.

Atlas de poche d'immunologie.

Médecine- sciences **2000-2005** ; Flammarion (2^{ème} édition).

[9] LETONTURIER P.

Abrégés d'immunologie générale,

Masson Paris (6^{ème} édition) **1998**.

[10] MOULINIER C.

Mycologie médicale,

Parasitologie et mycologie médicales : Elément de morphologie et de biologie **2003** ; ISBN : 2-7430-0488-6.

[11] GRILLOT R.

Les mycoses humaines : démarche diagnostique,

Elsevier, paris **1996**.

[12] CHABASSE D. GUIGUEN C., CONTET AUDONNEAU N.

Abrégé de la Mycologie médicale,

Edition Masson 1999 ; 1-59,71-4.

[13] **CHABASSE D.**

Classification des champignons d'intérêt Médical,
Ency. Médico-Chirurgicale **2001** ; [8-088-B-10].

[14] **CHABASSE D.**

Classification des champignons d'intérêt médical.
Elsevier Masson SAS ; Maladies infectieuses **2008** ; [8-088-B-10].

[15] **AMBROISE-THOMAS P.**

Parasitologie Mycologie Edition Masson **1996-1997**.

[16] **LEBORGNE AUDE M.**

Les mycoses cutanées du pied diabétique : Etude chez 90 patients
diabétique hospitalisés au centre Hospitalier Universitaire de
Brest.Th.doct. en Médecine générale 2002 : 6-7.

[17] **BRUN S., BOUCHARA J-P., CHABASSE D.**

Diagnostic au laboratoire des mycoses profondes.
Revue Française des Laboratoires **2004** ; N°359 : 33-38.

[18] **BESSIERES M-H., LINAS M-D., CASSAING S.**

Intérêt et limites du diagnostic sérologique des mycoses,
Revue Française des Laboratoires **Octobre 2004** ; N°366 : 61-67.

[19] **HOT A., MITTAIN B., DUPONT B.**

Infections fongiques invasives du grand prématuré,
Journal de mycologie médicale **2007** ; 17 : 33-41.

[20] CHABASSE D. ET BOUCHARA J-P.

Emergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine,
Revue Française des Laboratoires, Mars 1997, N°291 : 129-143.

[21] INICK D. ET MARC T.

Biologie et pouvoir pathogène du champignon,
La Revue Du Praticien 2001 ; N°7 ; 51 : 713-718.

**[22] CHABASSE D., DANIS M., GUIGUEN C., RICHARD-LENOBLE D.,
BOTTEREL F., MIEGEVILLE M.**

Introduction à la mycologie,
Parasitoses et Mycoses des régions tempérées et tropicales **2007** ; ISBN :
978-2-294-07712-8.

[23] GANGNEUX J-P., GUIGUEN C.

Modifications récentes de l'épidémiologie des mycoses invasives,
Revue Francophone des laboratoires **2007** ; N°396 : 85-89.

**[24] MARCHETTI O., BILLE J., FLUCKIGER U., EGGIMAN P., RUEF C. ,
GARBINO J. ET AL**

Fungal infection network of switzerland. epidemiology of candidemia in swiss
tertiary care hospitals,
Clin.infect Dis. **2004** ; 38 : 311-320.

[25] **LETSCHER–BRU V.**

Cours de Parasitologie et Mycologie médicale,

Faculté de Médecine de strasbourg **2004-2005** ;

(Valerie.Letscher@medecine. u-strasbg.fr).

[26] **PAUGAM A., BAIXENCH M-T., VIGUE C.**

Actualités sur *Candida dubliniensis*,

Médecine et maladies infectieuses **Janvier 2008** ; 38, Numéro 1 : 1-7.

[27] **ZIA U.KHAN, A.AL-SWEIH N., SUHAIL A., AL-KAZEMI N., KHAN S. ET AL.**

Outbreak of fungemia among neonates caused by *Candida haemulonii* resistant to amphotéricine B, Itraconazole and fluconazole,

Journal of Microbiology 2007; 27: 2025-2027.

[28] **RODERO L., MANUEL C-E., CORDOBA S., CAHN P., DAVEL G., KAUFMAN S. ET AL.**

Transient fungemia caused by an amphotericine B- resistant isolate of *C. haemulonii*,

Journal of Clin. Mic. 2002 ; vol 40 ; N°6 : 2266-2269.

[29] **HELENE KOENIG**

Guide de mycologie médicale,

Edition ellipses 1995.

[30] DEVELOUX M., BRETAGNE S.

Candidose et levurose diverses,

EMC-Maladies infectieuses **2005** ; N°2 : 119-139.

[31] AOUI S. ET COLL.

Candida lusitaniae : Un champignon opportuniste,

Maroc Médical **2001** ; Tome 23, N°2 : 123-125.

[32] GANGNEUX J-P., DROGOUL A-S.

Infections fongiques invasives,

Hématologie 2008; 14, n° spécial 4 : 5-11.

[33] EGGIMANN P., PITTET D.

Candidoses invasives en réanimation.

Schweiz Med Wochenschr **2000**; 130, n°15 : 25-37.

[34] YERA H., SENDID B., FRANÇOIS N., CAMUS D., POULAIN D.

Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis,

Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2001**; 20 : 864-870.

[35] CHARO I.F., RANSOHOFF R.M. THE MANY ROLES OF CHEMOKINES AND chemokine receptors in inflammation N,

Engl.J.Med.**2006** ; 354 : 610-621.

- [36] **MUNGER K., HAYAKAWA H., NGUYEN C-L., MELQUITOT N-V., DUENSING A., DUENSING S.**

Viral carcinogenesis and genomic instability,

EXS **2006** ; 96 : 179-199.

- [37] **AMBROISE-THOMAS P. ET ASSOCIATION FRANÇAISE DES ENSEIGNANTS DE PARASITOLOGIE.**

Parasitologie Mycologie **1995**.

- [38] **SENDID B., CAILLOT D., BACCOUCH-HUMBERT B., KLINGSPOR L., GRANDJEAN M., BONNIN A., ET AL.**

Contribution of the Platelia Candida-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults,

J Clin Microbiol **2003**; 41, n°10 : 45-58.

- [39] **PITTET D.**

Candidémie et candidose généralisée,

Encycl Méd Chir 2000 ; [36-983-D-10].

- [40] **RODRIGUEZ-ADRIAN LJ., KING RT., TAMAYO-DERAT LG., MILLER JW., GARCIA CA., REX JH.**

Retinal lesions as clues to disseminated bacterial and candidal infections: frequency, natural history, and etiology,

Medicine **2003**; 82: 187-202.

[41] **AOUFI S., AGOUMI A., SEQAT M.**

La cryptococcose neuroméningée chez le sujet immunodéprimé,

Annales de Biologie Clinique **2008** ; 66, Numéro 1 : 79-81.

[42] **DROMER F., LORTHOLARY O.**

Cryptococcose,

Ency. Médico Chirurgicale **2004** ; [8-613-A-10].

[43] **ROBERT-GANGNEUX F., DEGEILH B., CHEVRIER S., GUIGUEN C.,
GANGNEUX J-P.**

Mycoses profondes et transplantation,

Revue Francophone des Laboratoires **2008** ; N°403 : 41-48.

[44] **DROMER F.**

Cryptococcose,

La Revue Du Praticien 2001 ; 7 : 738-741.

[45] **ZOQUEREH D., RUIZ J-M.**

Etats d'immunodépression et vaccinations, Cahiers d'études et de
recherches francophones/santé 2000 ; 10, Numéro 3 : 211-219.

[46] **HELENE KOENIG**

Rôle du laboratoire dans le diagnostic des mycoses viscérales,

Rev. Du Prat. 2001 ; 51 : 719- 723.

- [47] **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: 5340-5343.

- [48] **SAMONIS G., ANATOLIOTAKI M., APOSTOLAKOU H., MARAKI S., MAVROUDIS D., GEORGOULIAS V.**

Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a cancer patient: case report and review of the literature. *Infection* **2001**; 29: 173-176.

- [49] **BASTIDE JM**

Malassezioses,

Ency.Med.Chir. 2001; [8-603-A-10].

- [50] **KESSLER AT., KOURTIS AP., SIMON N.**

Peripheral thromboembolism associated with *Malassezia furfur* sepsis,

Pediatr Infect Dis J **2002**; 21: 356-357.

- [51] **LACROIX C., FEUILHADE DE CHAUVIN M.**

Infection dues à *Trichosporon* spp et *Geotrichum* spp.

EMC- Maladies infectieuses 2005 ; 59 : 97- 104.

- [52] **RENEE GRILLOT**

Les mycoses humaines : Démarche diagnostique.

[53] **KONTOYIANNIS DP., BODEY GP.**

Invasive aspergillosis in 2002: an update,

Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2002**; 21:161-172.

[54] **STANKOVIC K., SEVE P., HOT A., MAGY N., DURIEU I., BROUSSOLLE C.**

Aspergilloses au cours de maladies systémiques traitées par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs : analyse de neuf cas et revue de la littérature,

La Revue de médecine interne **2006** ; 27 : 813–827

[55] **GERMAUD P.**

« Aspergillus » et système respiratoire,

EMC - Médecine **2005** ; 2, Issue 6 : 585-595.

[56] **CHANTEPERDRIX1 V., BOURGERETTE1 E., GANTIER J-C., FAVERGES G., HERMAN D., LAUB M.**

Isolement d'un Aspergillus section Fumigati d'apparence non-unisériée,

Ann Biol Clin **2008** ; 66, n° 5.

[57] **MORIN O.**

Aspergillus et aspergilloses Biologie,

EMC- Maladies infectieuses **1994** ; [8-600-A-10].

[58] **CORDONNIER C.**

Pathologie infectieuse opportuniste de l'immunodéprimé,

EMC- Maladies Infectieuses **1992** ; [6004-A-30].

[59] DOUHET E. ET DUPONT B.

Mycoses pulmonaires : Aspects radiologiques,
EMC (Elsevier, Paris) Radiodiagnostic III-cœur-poumon 1997 ; [32-446-A-10].

[60] AUBRY P.

Les mycoses profondes,
Médecine Tropicale **2003** ; 63.

[61] GANGNEUX J-P., DROGOUL A-S.

Actualités dans les infections fongiques invasives,
EMC (Elsevier Masson SAS) Hématologie **2008** ; Volume 14 : 5-11.

[62] NUCCI M., MARR KA., QUEIROZ-TELLES F., ET AL.

Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients,
Clin Infect Dis **2004** ; 38 : 1237-1242.

[63] KONTOYIANNIS DP., BODEY GP., HANNA H., ET AL.

Outcome determinants of fusariosis in a tertiary care cancer center : the impact of neutrophil recovery,
Leuk Lymphoma **2004** ; 45 :139-141.

[64] HOCQUETTE A., GRONDIN M., S. BERTOUT, MALLIE M.

Les champignons du genre *Acremonium*, *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Fusarium*, *Onychocola*, *Paecilomyces*, *Penicilium*, *Scedosporium* et *Scopulariopsis* responsables des phaeohyphomycoses,
Journal de Mycologie Médicale **2005**; 15, numéro 3 : 136-149.

[65] CHABASSE D.

Les moisissures d'intérêt médical,

Cahier de formation biologie médical ; Mars 2002 ; N°25.

[66] DUPONT B.

Nouveaux antifongiques, voriconazole et caspofungine,

Archives de pédiatrie 2003 ; (10 supp) ; 5 : 592-598.

[67] MORIN G.

Aspergillus et aspergillose : Biologie,

Ency. Med. Chir. 2003 ; 8-600-A-10 :7p.

[68] CHABASSE D., PIHET M., BOUCHARA J-P.

Moisissures opportunistes : Emergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine,

Revue Francophone des Laboratoires **2006** ; N°373 : 21-34.

[69] SELLAMI A., BOUDAYA S., MAKNI F., BOUASSIDA S., SELLAMI H., MASMOURI A. ET AL.

Infection disséminée à *Scopulariopsis brevicaulis*,

J Mycol Med **2003** ; 13 : 203-206.

[70] CONTET-AUDONNEAU N.

Les onyxis à moisissures,

Revue Francophone des laboratoires **2005** ; N°373 : 35-44.

[71] DE MIGUEL D., GOMEZ P., GONZALEZ R., ET AL.

Nonfatal pulmonary *Trichoderma viride* infection in an adult patient with acute myeloid leukemia : report of one case and review of the literature,
Diagn Microbiol Infect Dis **2005** ; 53 : 33-37.

[72] CHABASSE D., ESTERRE P.

Phaeohyphomycoses,
Ency. Méd. Chirur. 2003 ; [8-605-A-15].

[73] FARINA C., GOTTI E., PARMA A., NALDI L., GOGGIO A.

Pheohyphomycotic soft tissue disease caused by *Alternaria alternata* in a kidney transplant patient : A case report and literature review,
Transplant Proc **2007** ; 39 : 1655-1659.

[74] FATHALLAH MILI A., BOIRON P., ROBERT D., SRIHA B., OMEZZINE M., KHOCHTALI H. ET AL.

Alternariose palatine et cutanée à *Alternaria infectiora* chez une patiente immunocompétente tunisienne,
J Mycol Med **2003** ; 13 : 145-148.

[75] ANANE S., KAOUECH E., BELHADJ S., AMMARI L., ABDELMALEK R., BEN CHAABANE T. ET AL.

La mucormycose rhino-orbito-cérébrale chez le diabétique,
Annales de biologie clinique **2009** ; 67, Numéro 3 : 325-332.

- [76] **BHANSALI A., BHADADA S., SHARMA A., SURESH V., GUPTA A., SINGH P., ET AL.**

Presentation and outcome of rhino-orbito-cerebral mucormycosis in patients with diabetes,

Postgrad Med J **2004** ; 80 : 670-674.

- [77] **ROGERS TR.**

Treatment of zygomycosis : current and new options,

J Antimicrob Chemother **2008** ; 61 (Suppl. 1) : i35-i39.

- [78] **HERBRECHT R., CHABASSE D.**

Zygomycoses : Généralités et Mucormycoses,

EMC- Maladies infectieuses **1999** ; [8-614-B-10].

- [79] **SPELLBEG B., EDWARDS JR- J., IBRAHIM A.**

Novel perspectives on mucormycosis : pathophysiology, presentation and management,

Clin Microbiol Rev **2005** ; 18 : 556-569.

- [80] **BOUREE P. ET DAHAME N.**

Les mucorales, des opportunistes de mauvais pronostic,

Pratique mycologie **2009** ; n°425 : 20-21.

- [81] PETIT A., TABONE MD. , MOISSENET D., AUVRIGNON A., LANDMAN-PARKER J., BOCCON-GIBOD L., LEVERGER G.**

Fusariose disséminée chez deux enfants neutropéniques,

Archives de pédiatrie hôpital d'enfants Armand-Trousseau **2005** ; 12 : 1116–1119.

- [82] 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, n°14 : 77-83.

- [83] DENDIEVEL J., AUBRY P.**

Mycétome fongique à *Exophiala janselmei* : à propos d'un cas dépisté à Mayotte,

Bull. Soc. Path. Exot. **2006** ; 99 : 72-77.

- [84] CHARLES D., LOULERQUE P., VIARD J.P., DRAUER F., LORTHOLARY O.**

Infections fongiques au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine,

Encycl. Méd. Chir. **2007**; [8-002-C-10].

- [85] PAUGAM A.**

Actualités sur le posaconazole,

EMC- Médecine et maladies infectieuses **2007** ; 37 : 71-76.

[86] LOPEZ MARTINEZ R., MENDEZ TOVAR L-J.

Chromoblastomycosis,

Clinics in Dermatology **2007** ; 25 : 188-194.

[87] SANGARE A., YOBOUE P., AHOGO C. ET COLL.

Histoplasmose due à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* à localisation cutanée et associée au sida A propos d'un cas à Abidjan, Côte d'Ivoire,

Bull. Soc. Pathol. Exot. **2008** ; 101 : 5-7.

[88] MINTA D-K., DEMBEL M., LORRE G., DIALLO D-A., TRAORE H-A., CHABASSE D.

Histoplasmose africaine à *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* À propos d'un cas au Mali,

Cahiers Santé **2005** ; 15, n°3 : 195-199.

[89] CHANDESRIS M-O., HOT A., DANNAOUI E., BOUGNOUX M-E, VIARDJ-P., DUPONT B., LORTHOLARY O.

Coccidioïdomycose : une maladie d'importation d'actualité en France, Médecine et maladies infectieuses **2008** ; 38 : 336–342.

[90] HECTOR RF., LANIADO-LABORIN R.

Coccidioïdomycosis – A fungal disease of the Americas,

PLoS Med **2005**: 2:e2.

- [91] **UMEYAMA T., SANO A., KAMEI K., NIIMI M., NISHIMURA K., UEHARA Y.**

Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification,

J Clin Microbiol **2006**; 44 : 1859-1862.

- [92] **AMPEL NM.**

Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1,

Clin Infect Dis **2005**; 41: 1174–1178.

- [93] **BOUSQUET A., DUSSART C., DROUILLARD I., CHARBEL EC, BOIRON P.**

Mycoses d'importation : le point sur la paracoccidioïdomycose,

EMC- Médecine et maladies infectieuses **2007** ; 37 : S210–S214.

- [94] **ALMEIDA SM.**

Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview,

Braz J Infect Dis **2005**; 9: 126–133.

- [95] **CORTI M., VILLAFANE MF., NEGRONI R., PALMIERI O.**

Disseminated paracoccidioïdomycosis with peripleuritis in an AIDS patient, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **2004**; 46: 47–50.

- [96] **FERCHICHI L., MEKNI A., BELLIL K., HAOUET S., ZEDDINI A., BELLIL S., ET AL.**

La blastomycose cutanée : trois cas,

EMC- Médecine et maladies infectieuses **2006** ; 36 : 285–287.

- [97] **ASSALY RA., HAMMERSLEY JR., OLSON DE., ET AL.**

Disseminated blastomycosis,

J Am Acad Dermatol **2003**; 48: 123–127.

- [98] **XUAN TUYET HT., CHI NH., TRUNG D-M., ODERMATT BIAYS S., DEGREMONT A., MALVY D.**

Pénicilliose et sida,

Cahiers d'études et de recherches francophones/ santé **2003** ; 13, Numéro 3 : 149-153.

- [99] **BENCHEKROUN L., KABBAJ L., AIT EL KADI M., GHFIR B., MOUSTACHI A., SENOUSI K., LYAGOUBI M.**

Sporotrichose à *Sporothrix schenckii* :à propos d'une observation à l'hôpital ibn sina Rabat,

Journal de Mycologie Médicale **2008** ; 18 : 43-45.

- [100] **MORAND J-J., MASLIN J.**

Sporotrichose,

Encycl Med Chir **2003**; [8-604-A-10].

[101] MARTY P., BRUN S., GARI-TOUSSAINT M.

Les mycoses systémiques tropicales,

Med Trop **2000**; 60: 281-290.

[102] KAOUECH E., KALLEL K., ANANE S., BELHADJ S., ABDELLATIF S., MNIF K. ET AL.

Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii*,

EMC (Elsevier France), Pathologie Biologie **2009** ; 57 : 373–377.

[103]] STRINGER JR., BEARD CB., MILLER RF., WAKEFIELD AE.

A new name (*Pneumocystis jiroveci*) for *Pneumocystis* from human,

Emerg Infect Dis **2002**; 8 : 891–896.

[104] STRINGER JR.

Pneumocystis,

Int J Med Microbiol **2002**; 292 : 391- 404.

[105] BOUREE P., DAHMANE N.

Pneumocystis, un champignon fréquent chez l'immunodéprimé,

Mycologie Médicale **2009** ; n°417 : 12-13.

[106] DEFRANCO, LOCKSLEY AND REBERTSON.

Immunity : The Immune response in infectious and inflammatory Disease,

New science press **2007**.

[107] VEDY S., RAGOT C., ROBET Y., PUYHARDY J-M.

Pneumocystis jirovecii : mise à jour épidémiologique, physiopathologique et biologique,

Ann Biol Clin **2009** ; 67, n° 4 : 369-379.

[108] BERTHOLOM C.

Le diagnostic des infections fongiques invasives.

Mycologie médicale **2009** ; n° 417 :18-19

[109] ANANE S., KHALFALLAH F.

Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives,

EMC-Pathologie biologique 2007 ; 55 : 262-272.

[110] BAHJI M., SBITI M., BELMAKI A., AGOUMI A.

Diagnostic biologique et identification des levures du genre Candida,

Biologie Infectiologie tome IX, n°1.

[111] HULIN A., DEGUILLAUME AM., BRETAGNE S., BEZIE Y

Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives,

Journal de Pharmacie Clinique **2005** ; 24, n° 3 : 125-138.

[112] DELAUNY P. ET FISSORE C.

Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques,

J. Mycol. Med. 2006 ; 16 : 152-158.

[113] DUPONT B.

Aspergilloses invasives-Actualités thérapeutiques,

Réa. 2003 ; 12 : 221-226.

[114] DUPONT B.

Choix et emploi des médicaments antifongiques,
La Revue Du Praticien 2001 ; N°7 ; 51 : 752-756.

[115] LORTHOLARY O., TOD M. ET DUPONT B.

Antifongiques,
Ency. Med. Chir. 1999 ; 8- 004- M-10 : 21p.

[116] LEAUTEZ S. ET RAFFI F.

Thérapeutique des mycoses profondes (A l'exception des Aspergilloses et des Fusarioses),
Revue Française des Laboratoires 2001 ; N° 332 : 23-30.

[117] DARTY A. ET BART-DELABESSE E.

La caspofungine: du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques,
Rev. Med Inter. 2006 ; 27 : 32-39.

[118] MALLIE M. ET BERTOUT S.

Caspofungine et mycoses à champignons rares : activités in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme,
J. Mycol. Med. 2007 ; 17 : 25-32.

[119] REGUERRA Y., ALSHGHRI L., HERBIGNEAUX RM., JAFFAR-BANDJEE MC., DENOUX C. ET AL

Intérêt de la caspofungine dans le traitement des infections disséminées à *Fusarium solani*,
J. Mycol. Med. 2006 ; 16 : 51-54.

[120] FAURE S.

Antifongiques systémiques.

EMC- Actualités pharmaceutiques **2009** ; n°483 :49-52.

[121] MAILLAN G.

Les antifongiques administrables par voie générale,

EMC- Actualités pharmaceutiques hospitalières **2007** ; n°10 : 20-27.

[122] MILLET A., GIRARD F., CARREAU F.

Traitement des infections fongiques invasives,

EMC- Actualités pharmaceutiques hospitalières **2005** ; N° 3 :15-28

**[123] GELLEN-DAUTREMER J., LANTERNIER F., DANNAOUI E.,
LORTHOLARY O.**

Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives,

Revue de médecine interne **2009** ; n°10 : 1-10.

[124] REYNES J.

Les résistances aux antifongiques,

La Revue du Praticien 1997 ; 47 : 1748-1752.

[125] MASLI J., DEVELOUX M.

Actualités thérapeutiques des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes,

EMC-Maladies Infectieuses **2004** ; 1 : 302–312.

[126] LORTHOLARY O.

Infections Fongiques Systémiques et Immunodépression,
Pediatr Infect Dis J 2000.

[127] LACOMBE K. ET GIRARD P-M.

Traitement et prévention des infections opportunistes au cours de
l'infection par le VIH,
Mise au point en 2004. Med. Mal. Infect. 2004 ; 34 : 246-156.

[128] AVIRAM G., FISHMAN J.E, BOISELLE P-M

Infections thoraciques au cours de l'infection par le virus de
l'immunodéficience humaine ou le syndrome d'immunodéficience
acquise.,
EMC. Radiodiagnostic-cœur-poumon 2007 ; 32-400-B-100.

[129] LASRY S. ET MAITRE B.

Manifestations respiratoires chez l'immunodéprimé non VIH,
EMC traité de Médecine Akos 2008 ; 6- 0750 : 2-8.

[130] HERBRECHT R. ET CHABASSE D.

Zygomycoses (I) : généralités et mucormycoses,
Ency. Med. Chir. 1999; 8-614-B-10: 8p.

[131] TAZI A., BRICAIRE F. MOYENS DE DEFENSE ANTI-INFECTIEUX,

Elsevier Masson SAS AKOS (Traité de Médecine) 2007 ; 4-0810.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

الأمراض الانتهازية الفطرية

وضعف المناعة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: حليلة ابن الحاج

المزادة في 28 فبراير 1983 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفطريات – ضعف المناعة – لأمراض الفطرية – الإنتهاز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العزيز أكومي

مشرف

أستاذ في علم الطفيليات
السيدة: سارة عوفي
أستاذة مبرزة في علم الطفيليات
السيد: ميمون زهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيدة: ليلى عشعاشي
أستاذة مبرزة في أمراض الرئة والسل

أعضاء

}