



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Zygomycoses, fusarioses, scédosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes

*Zygomycosis, fusariosis, scedosporiosis, trichosporonosis: The new emerging mycosis in severe immunocompromised patients*

F. Bastides

Service des maladies infectieuses et de médecine interne, hôpital Bretonneau, CHU de Tours, boulevard Tonnelé, 37044 Tours cedex, France

Reçu le 8 février 2010 ; accepté le 30 mars 2010  
Disponible sur Internet le 22 avril 2010

### MOTS CLÉS

Zygomycose ;  
Fusariose ;  
Scédosporiose ;  
Trichosporonose ;  
Infections fongiques émergentes

### KEYWORDS

Zygomycosis;  
Fusariosis;  
Scedosporiosis;  
Trichosporonosis;  
Emerging fungal diseases

**Résumé** Les zygomycoses ou mucormycoses, les fusarioses, les scédosporioses et les trichosporonoses font partie des mycoses émergentes chez les malades sévèrement immunodéprimés. Cette émergence est multifactorielle mais il s'agit souvent de la pression de sélection d'un traitement antifongique préalable. Ces infections disséminées sont grevées d'une mortalité élevée et leur prise en charge optimale nécessite de connaître les critères diagnostiques et les stratégies thérapeutiques, les spectres positifs et négatifs des antifongiques, leur maniement correct, afin de favoriser la précocité du diagnostic et du traitement, gages d'une amélioration pronostique. La réduction de l'immunodépression est également importante. Ces objectifs sont atteints en particulier grâce à un travail coopératif entre le mycologue clinicien, les laboratoires de mycologie et de pharmacologie, les chirurgiens, les réanimateurs et les médecins en charge des pathologies sous-jacentes.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Zygomycosis, fusariosis, scedosporiosis and trichosporonosis are new emerging disseminated fungal diseases in severe immunocompromised patients, usually with a high attributable mortality. These are frequently breakthrough infections in patients receiving antifungals. Clinicians should be aware of this evolution, should know the clinical characteristics, the diagnostic criteria, the therapeutic strategies, the positive and negative spectrum of activity of each systemic antifungal agents to improve the management and the prognostic of these infections. Cooperation between the clinician mycologist, the laboratory of mycology and pharmacology, surgeons, intensivists and physicians regularly in charge of the patients are warranted.

© 2010 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Adresse e-mail : [bastides@med.univ-tours.fr](mailto:bastides@med.univ-tours.fr).

En 25 ans, la pathologie mycologique de l'homme a considérablement évolué [1]. Cette évolution s'est caractérisée notamment par :

- une fréquence accrue notamment des infections fongiques invasives ;
- un enrichissement de l'arsenal thérapeutique ;
- une modification épidémiologique importante des agents pathogènes avec des espèces émergentes.

L'accroissement en fréquence est lié à l'augmentation de la population à risque qui comprend aujourd'hui des patients plus ou moins sévèrement immunodéprimés mais également à la survie de ces patients grâce à une meilleure prise en charge des pathologies sous-jacentes et d'infections intercurrentes graves, bactériennes ou non. L'amélioration de nos capacités diagnostiques ante mortem y contribue également mais d'importants progrès restent encore possibles puisque 75 % des infections fongiques invasives n'ont qu'un diagnostic autopsique [2].

L'enrichissement thérapeutique se caractérise par de nouvelles classes thérapeutiques et par une amélioration de classes anciennes (formes lipidiques de l'amphotéricine B, nouveaux azolés) qui soulèvent le problème de leur bon usage (stratégies thérapeutiques, posologies, dosages sériques, traitement de première ligne, prophylaxie chez des sujets à haut risque, traitement de sauvetage), de leur pression de sélection (spectre négatif), de leurs associations éventuelles.

Vis-à-vis des agents pathogènes, l'évolution à partir de *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus* s'est faite dans un premier temps vers des souches de moindre sensibilité ou naturellement résistantes (*Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus terreus*) puis secondairement vers des pathogènes émergents opportunistes qui deviennent plus fréquents, tels que les *Zygomycètes*, *Fusarium* sp., *Scedosporium* sp. ou *Trichosporon* sp. notamment.

Cette émergence est en partie secondaire à la pression de sélection des antifongiques. Si la démonstration a été faite de l'intérêt d'un antifongique précoce et adapté dans les infections à *Candida* et *Aspergillus*, cela est encore plus vrai vis-à-vis des pathogènes émergents. Compte tenu de la gravité des tableaux cliniques, le réanimateur peut être confronté à ces pathologies et participe alors à la démarche diagnostique et à la prise en charge thérapeutique.

Notre objectif est de rappeler les caractéristiques cliniques et les principes de traitement des infections à *Zygomycètes*, *Fusarium*, *Scedosporium* et *Trichosporon*.

## Principes généraux

Les grands principes instaurés pour favoriser la prise en charge des infections bactériennes restent tout aussi valables dans la gestion des infections fongiques pour améliorer la rapidité, la qualité du diagnostic et de la prise en charge, et par-là même le pronostic. Ce travail transversal s'obtient grâce à la participation :

- d'un référent mycologue clinicien capable d'analyser les critères d'échec thérapeutique [3], d'évoquer des impu-tabilités mycologiques nouvelles, d'établir les stratégies

d'exploration et de traitement en cas d'infection à partir d'un raisonnement individualisé qui tient compte des données cliniques et thérapeutiques présentes, et en utilisant les concepts de traitement d'attaque, de dose de charge, de spectre large (association), de réévaluation thérapeutique, de désescalade, de relais oral éventuel et en optimisant la durée de traitement à partir de chaque cas particulier, de son expérience, ou des données de la littérature ;

- du laboratoire de mycologie pour obtenir rapidement les données mycologiques essentielles ayant un impact clinique important (identification levures/filamenteux, genre/espèce, antifongogramme), en s'appuyant sur le Centre national de référence de la mycologie et des antifongiques (CNRMA) ;
- du clinicien spécialiste en charge du malade à la fois pour évaluer la stratégie ultérieure de prise en charge de la maladie de fond, son pronostic, envisager de modifier ou de réduire le niveau d'immunodépression en mesurant au mieux le rapport bénéfice/risque ;
- des chirurgiens pour élaborer des stratégies d'explorations invasives ou les impliquer dans la réalisation d'un geste chirurgical parfois capital dans la prise en charge thérapeutique en pesant à chaque fois les avantages et inconvénients. Les radiologues, grâce à des gestes invasifs ciblés participent également à la stratégie diagnostique initiale ;
- du laboratoire de pharmacologie pour évaluer les taux sériques (itraconazole, voriconazole, posaconazole) notamment en cas d'anomalie des émonctoires (rein, foie) ou de traitement de soutien (hémodialyse, hémofiltration) mais également systématiquement compte tenu des limites d'absorption par voie orale (itraconazole, posaconazole), et de la variabilité interpatient (voriconazole) ou en cas de suspicion d'interactions médicamenteuses.

## Mucormycoses

Les zygomycoses ou mucormycoses sont des mycoses émergentes dues à plusieurs champignons filamenteux opportunistes ubiquitaires appartenant à la classe des *Zygomycètes*, habituellement saprophytes du sol, du compost, des fruits et des céréales. Ces espèces, thermophiles sont source d'infections sévères chez l'homme principalement par aérocontamination (inhalation) et plus rarement par traumatisme ou ingestion. Les champignons majoritairement en cause sont *Rhizopus* sp., *Mucor* sp., *Rhizomucor* sp. mais plus de 12 genres différents ont été rapportés. En 2005, Roden et al. ont décrit 929 cas après une revue rétrospective de la littérature depuis 1885 qui décrit l'épidémiologie, les facteurs de risque, les populations à risque, les facteurs pronostiques de ces infections et leur évolution au cours du temps [4]. Les tableaux cliniques sont multiples, constitués de formes localisées rhinocérébrales ou crâniofaciales dans 39 % des cas, principalement chez les diabétiques avec acidocétose (déficit phagocytaire) [5] mais plus rarement lors d'hémopathies malignes, de transplantation d'organes solides (TOS), d'un traitement par chélateur de fer (déféroxamine) notamment chez les dialysés ou lors d'une corticothérapie prolongée. Les atteintes

pulmonaires (24%) se voient principalement dans les hémopathies (neutropénies) et greffes de moelle (j40–60 postgreffe, j90 si rejet aigu) où elles représentent le principal diagnostic différentiel de l'aspergillose pulmonaire invasive. Les autres localisations sont cutanées (19%) principalement chez les brûlés, les polytraumatisés, favorisées par la présence de plastique (cathéter ou bandage élastique) ou plus rarement cérébrale (9%) ou gastro-intestinale. La dissémination hématogène survient dans 23% des cas du fait d'un tropisme vasculaire, source de thromboses et de nécrose tissulaire avec des localisations secondaires possibles notamment cutanées, spléniques, hépatiques ou cérébrales. Si la mortalité globale a évolué en passant de 84% dans les années 1950 à 47% dans les années 1990, elle stagne depuis l'avènement des antifongiques les plus récents, avec de grandes variabilités en fonction du terrain et des formes cliniques. La mortalité atteint 67% dans les formes rhinocérébrales, 83% dans les formes pulmonaires multiples, et même 100% dans les formes disséminées. Elle atteint un taux de 66 à 91% dans les hémopathies malignes et les greffés de moelle [4].

Parmi les facteurs de risque de mortalité, on retrouve le caractère disséminé (OR : 11,2), la présence d'une insuffisance rénale (OR : 7,16) [4]. Si la fréquence de ces infections n'a cessé de s'accroître avant même l'apparition du voriconazole, ce traitement joue un rôle favorisant net [6]. Jusqu'à 20% des mucormycoses rapportées par Van Burik et al. sont survenues sous voriconazole [7]. Il faut dire que cet azolé est inactif sur les agents des mucormycoses d'où l'importance de tenter de faire la distinction avec l'aspergillose invasive, où il est souvent le traitement de première ligne, alors même que les populations à risque se recoupent. Dans l'analyse rétrospective de Chamilos et al. sur les critères cliniques et radiologiques permettant d'identifier des critères prédictifs de mucormycose par rapport à l'aspergillose pulmonaire invasive chez des malades atteints d'hémopathies malignes, l'existence d'une sinusite associée (OR : 25,7), l'usage de voriconazole en prophylaxie (OR : 7,8), l'existence d'au moins dix nodules pulmonaires à la TDM (OR : 19,8) ou d'un épanchement pleural (OR : 5,7) sont en faveur d'une mucormycose. Ces informations sont d'autant plus importantes qu'un signe du halo est rapporté dans 25% des 16 cas de mucormycoses analysés [8], quelquefois sous une forme inversée. Les mucorales ne positivent ni l'antigène aspergillaire ni le bêtaglucan.

Le diagnostic de certitude est obtenu par la biopsie des tissus atteints (filaments non septés à bord non parallèles) ou par culture ou encore grâce à l'emploi d'outils moléculaires. La rentabilité des hémocultures est très faible.

### Aspects thérapeutiques : optimiser la prise en charge thérapeutique

Optimiser la prise en charge thérapeutique, c'est faire un diagnostic précoce, réduire les facteurs favorisants (lutte contre l'acidocétose diabétique, arrêt de la déféroxamine, réduction de l'immunodépression), associer un traitement antifongique adapté à un débridement chirurgical précoce et discuter l'intérêt de traitements associés (oxygène hyperbare, facteurs de croissance et interféron gamma mal évalués chez l'homme) [9].

Vis-à-vis des antifongiques, les candines en monothérapie sont inactives et leur usage peut favoriser la survenue de mucormycoses dans les populations à risque. L'usage en association avec un polyène relève d'un avis spécialisé.

L'amphotéricine B et notamment ses formes lipidiques sont le traitement de référence et de première ligne. Son introduction retardée, après plus de six jours d'évolution, multiplie par deux la mortalité à S12 [10]. Cela souligne l'intérêt d'un traitement efficace précoce et favorise plutôt le recours à une amphotéricine B qu'au voriconazole en première ligne chez des malades d'hématologie à risque d'aspergillose pulmonaire invasive ou de zygomycose, tant que ce dernier diagnostic n'est pas éliminé. L'usage de la forme liposomale est possiblement journalier car elle permet l'usage de fortes posologies journalières au prix d'une tolérance rénale moindre : l'essai à 10 mg/kg par jour est actuellement en cours pour tenter de démontrer une efficacité supérieure [11] alors même que cette méthodologie, comparée à 3 mg/kg par jour n'a pas montré de bénéfice thérapeutique supérieur dans l'aspergillose invasive. En attendant ces résultats, une posologie de 3 à 5 mg/kg est recommandée pour les formes lipidiques (taux de survie 69%), de 1 à 1,5 mg/kg par jour pour l'amphotéricine B conventionnelle (taux de survie 61%) que beaucoup n'utilisent plus du fait de sa néphrotoxicité.

Le posaconazole (800 mg/j en deux prises) est dorénavant l'azolé de référence puisque la plupart des *Zygomycètes* sont dans son spectre d'activité. Il pourrait représenter une alternative à l'amphotéricine B, un traitement de sauvetage, voire un partenaire ou un relais oral. Les données sur la possibilité d'un traitement de première ligne sont encore peu nombreuses d'autant que le *steady state* plasmatique est obtenu après sept à dix jours de traitement. L'analyse rétrospective de Van Burik et al. sur l'efficacité du posaconazole en traitement de sauvetage sur 91 cas dont la majorité (81/91) étaient antérieurement en échec sous amphotéricine B montre un taux de réponse de 60% à S12 (réponses complètes 14% + partielles 46%). Trente-cinq malades décèdent sous traitement ou dans le mois qui suit la fin du traitement : parmi eux, 15 décès liés à la zygomycose sont toujours survenus chez des malades ayant été traités moins de 30 jours [7]. Ces résultats doivent être pris avec précaution du fait du caractère rétrospectif de l'analyse. Une étude prospective comparative et randomisée entre le posaconazole et l'amphotéricine B liposomale est désormais attendue notamment si une forme de posaconazole injectable est disponible. Actuellement, son meilleur usage se situe en relais oral après un traitement d'attaque de dix à 14 jours par amphotéricine B liposomale à fortes doses, après contrôle et stabilisation de l'infection.

Le taux de réponse atteint 70% en associant un antifongique actif et un geste de débridement chirurgical [4].

### Aspects thérapeutiques : la durée de traitement

La durée de traitement ne peut être standardisée et doit tenir compte de la correction des facteurs favorisants (réduction de la corticothérapie, arrêt du chélateur de fer, correction de la neutropénie, prise en charge du diabète, lutte contre l'acidocétose) et de l'association à un geste chirurgical pour une excision des tissus nécrotiques

plus ou moins radicale en fonction de sa possibilité, de l'évolution clinique, du stade et du pronostic de la maladie de fond. Elle s'échelonne entre quatre et six semaines mais peut être prolongée davantage en cas de persistance de l'immunodépression et du caractère partiel ou absent d'un geste chirurgical dans des localisations complexes.

## Scédosporioses

Le genre *Scedosporium* regroupe deux espèces de champignons filamenteux : *Scedosporium apiospermum* qui prend le nom de *Pseudallescheria boydii* lors de sa reproduction sexuée et *Scedosporium prolificans* anciennement appelé *Scedosporium inflatum*. Il s'agit de champignons cosmopolites, saprophytes et opportunistes, présents en grande quantité dans la nature, le sol, les débris organiques et dans l'eau boueuse ou polluée. Ils peuvent coloniser (poumons mucoviscidiques) ou infecter l'homme par inoculation traumatique (plaie : peau, articulation, œil) ou par inhalation ou ingestion en donnant des infections localisées. Le spectre clinique comprend également des infections profondes (spondylodiscites, endocardites abcès du cerveau). L'ensemble a été revu par Cortez et al. [12]. La virulence de ces filamenteux et la complexité de la prise en charge est particulièrement bien démontrée dans les cas d'infections à *S. apiospermum* chez l'immunocompétent. C'est le cas notamment après noyade, lors d'accident de la circulation, où l'on retrouve, sur 23 cas, 90 % d'abcès cérébraux multiples, une mortalité de 70 %, une prise en charge thérapeutique associant un geste neurochirurgical dans 87 % des cas et un traitement antifongique complexe du fait des résistances naturelles de *Scedosporium* sp. [13].

Le caractère opportuniste explique son émergence chez les immunodéprimés profonds notamment infectés par le VIH, en cas de granulomatose septique chronique, chez les patients neutropéniques en oncohématologie ou chez les transplantés. *Scedosporium* sp. représente environ un quart des infections fongiques par des champignons filamenteux hors *Aspergillus* lors de TOS (cœur, foie poumon) et 29 % chez les greffés de moelle. L'analyse rétrospective de Husain et al. sur 80 transplantés (58 *S. apiospermum*, 18 *S. prolificans*, quatre non identifiés) montre qu'il s'agit d'un événement habituellement précoce (60–75 % des cas) dans les six mois suivant la greffe, source d'infections disséminées dans 69 % des cas lors d'une greffe de moelle ( $n=23$ ) contre 46 % lors d'une greffe d'organe solide ( $n=57$ ) [14]. Une fongémie est présente, respectivement, dans 33 et 11 % des cas alors que la fréquence de l'atteinte cérébrale est de 36 et 30 %. Cette fongémie est présente dans 40 % des cas d'infection à *S. prolificans* contre seulement 4,7 % en cas d'infections à *S. apiospermum* mais les deux espèces ont été rapportées comme source d'endocardite. Par rapport aux TOS, le greffé de moelle est infecté plus précocement, plus fréquemment par *S. prolificans* ; il est plus fréquemment neutropénique et fongémique. Cela explique, alors que la mortalité globale est de 58 %, qu'elle atteigne 68 % chez les greffés de moelle contre 54 % chez les TOS. Les facteurs prédictifs de mortalité sont corrélés à la gravité clinique (nécessité d'une prise en charge en soins intensifs, présence d'une fongémie, dissémination) alors qu'un traitement actif comme le voriconazole

améliore la survie (OR : 10,4) de même que le recours à un geste chirurgical (OR : 5,5) [14].

Dans tous les cas, le diagnostic de certitude est apporté avec l'aide du laboratoire et de la culture mycologique permettant d'analyser la conidiogenèse. Le prélèvement ciblé est donc fondamental. La réalisation d'hémocultures peut également permettre le diagnostic en retrouvant la fongémie. L'analyse du LCR est rarement informative même en cas d'atteinte cérébrale : sa négativité n'élimine pas le diagnostic. Si la présence de filaments dans les tissus est informative, si elle permet d'affirmer l'infection invasive, elle ne permet pas toujours la distinction entre *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. et *Scedosporium* sp. car leurs filaments sont identiques : ce sont tous des hyalohyphomycètes.

## Aspects thérapeutiques : espèce en cause

Ces champignons sont caractérisés par l'inactivité de l'amphotéricine B et par une plus grande résistance de *S. prolificans* que *S. apiospermum* au voriconazole expliquant parfois l'émergence sous ce traitement ou sous posaconazole [15,16]. Mais ce traitement reste la référence avec un taux de réponse favorable de 57 % qui oscille entre 29 % (œil/oreille) et 91 % (peau), pour atteindre 43 % dans les atteintes cérébrales et 48 % dans les formes disséminées. Il faut cependant insister sur les petits effectifs auxquels se rapportent ces chiffres [29]. Parmi les échinocandines, c'est la caspofungine qui reste la plus active mais elle est rarement utilisée dans cette indication. Il est donc important, après avoir isolé un *Scedosporium* sp., d'identifier l'espèce en cause.

## Aspects thérapeutiques : traitement

Les infections à *S. apiospermum* justifient l'usage d'un traitement par voriconazole qui est aujourd'hui l'azolé de référence alors que l'itraconazole est moins actif. Le taux de succès est de 64 % sur les 70 malades rapportés par Troke et al. [17].

Vis-à-vis des infections à *S. prolificans*, les infections ont un pronostic plus sévère [17]. Le voriconazole peut rester actif (antifongogramme indispensable) avec un taux de réponse de 44 % sur les 36 malades de Troke et al. [17]. Certains proposent dans les formes les plus graves l'association à la terbinafine. Cela relève d'un avis spécialisé et d'une analyse au cas par cas en insistant, ici en encore plus qu'ailleurs, sur l'intérêt des traitements adjuvants : chirurgie, baisse de l'immunodépression et sortie d'aplasie [12].

La durée de traitement est difficilement standardisable, habituellement supérieure à 100 jours [17].

La prescription de transfusion de leucocytes, de facteurs de croissance doit toujours être discutée au cas par cas en fonction de la réponse thérapeutique obtenue [12,17].

## Fusarioses

Le genre *Fusarium* sp. regroupe plus de 50 espèces de champignons filamenteux non pigmentés (hyalohyphomycètes), ubiquitaires, cosmopolites, opportunistes et saprophytes du sol, des plantes. Seules une douzaine d'espèces sont pathogènes chez l'homme et parmi les plus fréquentes *Fusarium*

*solani* (50%), *Fusarium oxysporum* (20%), *Fusarium verticilloides* (10%), *Fusarium moniliforme* (10%) [18]. Le spectre clinique et les principales caractéristiques de ces infections ont été revus par Nucci et Anaissie [18]. Parmi les filamenteux, ils sont en deuxième place derrière *Aspergillus* notamment chez les greffés de moelle. Le terrain favorisant des fusarioses disséminées est constitué par les immunodéprimés comme les leucémies aiguës (90% des cas), les myélomes, les cancéreux, les greffés de moelle ou d'organes solides ou encore les brûlés. Les facteurs favorisants sont la neutropénie profonde (< 100/mm<sup>3</sup>) et son caractère prolongé (> 10 jours), une corticothérapie à fortes doses, le déficit de l'immunité cellulaire T et des signes cutanés d'infection comme une onychomycose. Ces infections disséminées se distinguent de celles survenant chez les immunocompétents dont le tableau clinique est localisé et le pronostic bien moins grave (kératite, kératite sur lentille, onychomycose). La porte d'entrée est habituellement respiratoire (aérocontamination) ou cutanée, post-traumatique, ou à point de départ d'une onychomycose à *Fusarium* sp. qui, chez l'immunodéprimé, se réchauffe (cellulite péri-inguéale) souvent au moment de la dissémination [18].

Une fusariose disséminée peut être évoquée devant un :

- tableau clinique non spécifique, comme pour toutes les autres mycoses émergentes, proche de celui des aspergilloses associant principalement une fièvre (92% des cas) résistante au traitement antibiotique ;
- les localisations cutanées, présentes dans 50 à 90% des cas, sont en revanche évocatrices :
- caractérisées par la présence de papules ou nodules d'âge différent, inflammatoires et douloureux, disséminés mais localisées aux extrémités, elles évoluent rapidement vers une nécrose centrale noirâtre ressemblant à un *Ecthyma gangrenosum* et s'associe dans 15 à 20% des cas à des douleurs musculaires,
- elles sont dans plus de 50% des cas le seul élément diagnostique évocateur de fusariose disséminée alors que de tels signes cutanés n'apparaissent que dans moins de 10% des cas de candidose ou d'aspergillose,
- même si ces lésions cutanées apparaissent entre cinq jours avant et 13 jours après la positivité de l'hémoculture, leur présence nécessite la réalisation systématique d'hémocultures fongiques, positives dans 50 à 60% des cas,
- leur biopsie participe à la stratégie diagnostique en identifiant des filaments septés identiques à ceux d'*Aspergillus* ou de *Scedosporium* mais avec des critères morphologiques (bords parallèles, dichotomie à angle aigu ou droit) qui peuvent être distinctifs et permet la mise en culture indispensable pour affirmer l'infection à *Fusarium* sp. (présence de micro- et macroconidies chlamydoformes caractéristiques) ;
- d'autres localisations sont possibles notamment pulmonaires, sinusiennes ou cellulitiques périorbitaires, oculaires ou encore cérébrales [18] :
- ces localisations sont à rechercher impérativement, notamment pulmonaires (54%, douleurs thoraciques, toux, hémoptysie) mimant une aspergillose invasive du

fait d'un tropisme vasculaire proche de celui d'*Aspergillus* sp. et des mucorales, sinusienne (11%) ou oculaire (endophtalmie) qui peuvent faire modifier la prise en charge thérapeutique,

- leur présence multiplie environ par deux le risque de décès qui est globalement de 75% en cas de formes disséminées contre 36%. Cette différence persiste même après avoir corrigé la neutropénie.

Dans certaines populations à risque le délai de survenue peut également être évocateur.

### Chez les greffés de moelle

Chez les greffés de moelle, on décrit trois pics d'incidence, reflet des différents facteurs de risque : le pic précoce, dans les jours qui suivent la greffe (médiane j16, mortalité : 92%) est secondaire à la neutropénie. Le second pic autour de j70 (mortalité : 72%, soit un mois environ avant le pic d'aspergillose) traduit l'effet des corticoïdes utilisés pour limiter le rejet aigu. Un troisième pic d'incidence survient plus d'un an après la greffe et traduit le déficit de l'immunité cellulaire lié à la prise en charge du rejet chronique (mortalité : 74%). Dans cette population, la durée médiane de survie après le diagnostic est de 13 jours avec 13% de survie à j90 : la porte d'entrée est fréquemment reliée à une onychomycose justifiant donc un dépistage et une prise en charge préalable.

### Chez les TOS

Chez les TOS, la fusariose est à la fois plus tardive (après M9), plus localisée et globalement d'un pronostic moins catastrophique (mortalité : 33%).

Le rôle pronostique des facteurs d'immunodépression est important et doit être pris en compte dans la stratégie thérapeutique. Hormis le caractère disséminé de l'infection (HR : 3,6), les facteurs prédictifs de mortalité sont, en analyse multivariée, la persistance de la neutropénie (HR : 5,4) et la présence d'un traitement corticoïde (HR : 2,2). Si les deux sont présents, la survie à j90 est alors de 0% contre 4% si seule la neutropénie persiste, 30% si la neutropénie est corrigée avec la persistance de la corticothérapie et jusqu'à 66% si ces deux facteurs sont absents.

Pour un diagnostic précoce, il faut insister sur l'intérêt des biopsies des lésions cutanées et des hémocultures fongiques spécifiques (mycosis IC/F) qui permettent de gagner dix à 35 heures sur le délai de positivité en fonction du *Fusarium* par rapport au milieu Bactec Plus Aerobic/F [19]. *Fusarium* sp. peut positiver le dosage sérique du 1,3-β-D-glucan mais ce résultat ne permet pas la distinction avec les autres champignons positivants ce test (*Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Scedosporium*). Ce test peut étayer le diagnostic en intégrant la négativité de l'antigène aspergillaire, de l'antigène *Candida* et la présence d'un filamenteux dans les hémocultures.

Le laboratoire de mycologie permet l'isolement du *Fusarium* sp. par culture. L'espèce peut être déterminée par PCR ou spectrométrie de masse en centre de référence. En l'absence de culture, le diagnostic de genre peut être fait

sur les prélèvements biopsiques par immunofluorescence ou hybridation in situ.

### Stratégies thérapeutiques : une prise en charge chirurgicale [18]

Les *Fusarium* sp. sont relativement résistants aux antifongiques et la stratégie thérapeutique optimale n'est pas connue. Mais certains points peuvent être soulignés :

Une prise en charge chirurgicale doit être discutée au cas par cas pour réaliser un débridement cutané ou un drainage de sinus afin d'obtenir l'ablation des tissus nécrotiques.

### Stratégies thérapeutiques : l'ablation de cathéters [18]

L'ablation de cathéters surtout s'il existe une fongémie ;

### Stratégies thérapeutiques : l'administration précoce d'un antifongique [18]

L'administration précoce d'un antifongique si possible guidée par les résultats de l'antifongigramme et par l'identification, souvent tardive :

- l'amphotéricine B sous forme lipidique à fortes doses ou les nouveaux triazolés voriconazole ou posaconazole peuvent être utilisés. Les échinocandines sont inactives ;
- l'identification de l'espèce peut alors avoir son intérêt : *F. solani* et *F. verticilloides* sont résistants aux triazolés (voriconazole et posaconazole) et ont une CMI élevée à l'amphotéricine B : de fortes doses d'amphotéricine B sont préconisées. Pour les autres espèces, les traitements par l'amphotéricine B lipidique ou le voriconazole sont possibles. Le posaconazole peut être utilisé en traitement de sauvetage conformément à son libellé d'autorisation de mise sur le marché ;
- les taux de réponse aux traitements sont de 46 % pour les formes lipidiques d'amphotéricine B, de 32 % avec l'amphotéricine B conventionnelle, de 46 à 66 % pour le voriconazole [20], de 48 % pour le posaconazole en sauvetage ;
- ces chiffres doivent être pris avec précaution compte tenu de la variabilité des populations à risque, des différentes gestions médicales (geste chirurgical, restauration immunitaire...), des difficultés d'identification de l'espèce car de nombreuses publications ne la précisent pas. Cela impacte la réponse thérapeutique en fonction des espèces et de leur sensibilité et explique le risque d'émergence de fusariose sous traitement par voriconazole, et l'utilisation d'associations thérapeutiques (amphotéricine B liposomale et voriconazole ou d'autres) dont le rationnel est souvent critiqué [18,20].

### Stratégies thérapeutiques : l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques [18]

Ces résultats médiocres font discuter l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques ou de transfusion de leu-

cocytes [18]. La durée du traitement est souvent prolongée mais doit être évaluée au cas par cas.

## Trichosporonoses

Les filamenteux ne sont pas les seules espèces émergentes. Parmi les levures, domaine habituellement monopolisé par *Candida* et *Cryptococcus*, *Trichosporon* sp. occupe dorénavant une place de choix même si l'incidence paraît faible (0,4–0,5% en hématologie). Le genre *Trichosporon* a subi plusieurs bouleversements récents.

La disparition de *Trichosporon beigelii*, seule espèce impliquée dans les infections invasives humaines (endocardites) jusqu'au début des années 1990, pour dorénavant voire plus de 13 espèces inféodées à l'homme [21], avec la séparation de *T. capitatum* appelé un temps *Geotrichum capitatum* puis *Blastoschizomyces capitatus* qui donne des tableaux cliniques proches.

La mise au point d'une technique précise d'identification des espèces au sein du genre par une analyse de l'ADN ribosomal (région IGS1) [22], technique qui permet d'identifier *Trichosporon asahii* comme l'espèce la plus fréquente (> 50%) dans les trichosporonoses invasives disséminées [23].

La symptomatologie des trichosporonoses invasives, leurs caractéristiques et les modalités de prise en charge ont pu être précisées.

Dans les formes cliniques les plus sévères, le terrain comporte les populations classiques déjà citées : immunodépresseions sévères, neutropénies prolongées, hémopathie ou cancer, greffés de moelle et transplantés d'organe solide, prématurés, brûlés. Des trichosporonoses profondes, mais localisées, sont possibles dans des populations moins débilitées (diabétiques, corticothérapie prolongée, dialyse péritonéale ou polyopathologies de réanimation) sans les facteurs favorisants classiques. Leur pronostic est différent [24].

C'est parfois la prescription d'un traitement antifongique préalable, notamment de l'amphotéricine B ou des échinocandines qui peut favoriser cette émergence [25,26]. Les résistances naturelles de *Trichosporon* aux antifongiques expliquent cette caractéristique. Elle aboutit fréquemment au décès du malade ou la prescription d'une bithérapie antifongique plus pour élargir le spectre que par une véritable démonstration d'une synergie.

La symptomatologie clinique est peu spécifique, proche de celles de candidoses : persistance de la fièvre malgré une antibiothérapie ou un traitement antifongique inadapté, signes cutanés fugaces et peu spécifiques comparés à ceux des fusarioses.

À visée diagnostique, l'hémoculture est de loin l'examen le plus important car elle est positive dans 50 à 80% (trichosporonémie). Pour certains auteurs, *Trichosporon* sp. occupe la seconde place dans les levures isolées sur hémocultures. Il peut alors positiver le dosage de 1,3-β-D-glucan, l'antigène cryptococcique sérique, l'antigène galactomannane aspergillaire et conduire ainsi à des erreurs diagnostiques [27].

**Stratégies thérapeutiques :** la fréquence élevée des fongémies explique un risque élevé de localisations secondaires proche de 60 à 80% contre 10 à 20% dans les candidémies. Elles sont à rechercher systématiquement, notamment pulmonaires (27%), cardiaques, rénales céré-

brales, oculaires ou ostéoarticulaires. Elles peuvent modifier la symptomatologie clinique et nécessiter des explorations complémentaires (TDM), des prélèvements ciblés et un traitement antifongique prolongé. Les localisations hépatiques peuvent mimer une candidose hépatosplénique [28]. Certaines localisations peuvent n'apparaître qu'à distance, après réascension des neutrophiles. L'ablation des cathéters peut être déterminante.

La plus grande revue de littérature publiée par Girmenia et al. rapporte ainsi 287 trichosporonoses invasives (mortalité : 77%) mais seulement 28 identifications d'espèces (*T. asahii* : 60%), et 99 infections à *G. capitatum* (mortalité : 55%) et démontre la gravité de ces infections confirmée dans les publications ultérieures [29]. Sur 22 trichosporonoses (*T. asahii* : 68%), la mortalité atteint 87,5% chez les adultes mais semble être moindre chez les enfants prématurés (30%) du fait de facteurs sous-jacents différents [23]. La mortalité à j30 est de 60% versus 24% pour les candidémies.

La prise en charge thérapeutique se caractérise par l'absence de traitement de référence. L'amphotéricine B n'est pas active sur toutes les espèces de *Trichosporon* et si seules des posologies élevées sont parfois utilisées, il faut noter que 47% des souches de *T. asahii* décrites par Ruan et al. ont une CMI à l'amphotéricine supérieure à 2 µg/ml [24]. Parmi ces souches, 85% ont des CMI élevées à la 5-flucytosine. La caspofungine et les autres échinocandines sont inactives sur l'ensemble des *Trichosporon* sp. expliquant les *breakthrough* [25,26]. La variabilité des CMI fait recommander l'identification précise des souches, information actuellement non disponible en urgence, sachant que l'antifongogramme doit être rapidement réalisé. Le voriconazole peut être recommandé en première intention compte tenu de son activité régulière in vitro, de sa disponibilité en forme injectable et sous réserve du contrôle des taux sériques. Le posaconazole a des CMI proches mais est moins pratique d'utilisation en cas de sepsis grave (forme orale uniquement). Un cas d'infection émergente à *T. asahi* sous posaconazole a été rapporté et soulève des questions, à ce jour sans réponse, sur l'antifongogramme et le dosage sérique du posaconazole [30]. Aucune donnée humaine n'a démontré la supériorité de la bithérapie. Aucune recommandation précise de durée de traitement ne peut être donnée car elle tient compte également au cas par cas de la restauration immune et de l'existence et de la nature d'éventuelles localisations secondaires. Un traitement de quatre à six semaines paraît raisonnable mais peut être poursuivi tant que dure la neutropénie [28]. La stratégie de prise en charge comprend également une lutte contre la neutropénie (facteurs de croissance) et une réduction si possible de l'immunodépression (stéroïdes, immunosuppresseurs), voire la discussion d'un geste chirurgical si nécessaire (drainage).

## Conclusion

Les zygomycoses et les infections à *Scedosporium* sp., *Fusarium* sp., *Trichosporon* sp. émergent chez des malades les plus fortement immunodéprimés avec des taux de mortalité importants. Il faut garder à l'esprit leur place respective par rapport à *Candida* et *Aspergillus* qui restent prévalents et dont les stratégies thérapeutiques ont

été récemment actualisées. Améliorer leur prise en charge passe par l'introduction précoce d'un traitement adéquat et donc par un diagnostic suspecté ou prouvé et une identification mycologique rapide. Le clinicien doit connaître les caractéristiques de ces infections, les spectres positifs et négatifs des antifongiques, leur pression de sélection et leur maniement. Il faut documenter rapidement les infections (hémocultures fongiques, prélèvements ciblés), s'aider du laboratoire de mycologie (identification, tests sériques, antifongigrammes) et du CNRMA, favoriser la coopération transversale (oncohématologues, infectiologues, réanimateurs chirurgiens, laboratoire de pharmacotoxicologie). L'objectif est d'améliorer le pronostic et la prise en charge tout en tentant de faire le meilleur usage possible de traitements coûteux. Il faut raisonner avec les antifongiques comme avec les antibiotiques en s'aidant d'un référent mycologue clinicien (protocoles), en adaptant spécifiquement les concepts connus de traitement à large spectre, de réévaluation et de désescalade thérapeutiques, de relais oral, en individualisant la prise en charge au cas par cas (durée de traitement, facteurs de croissance, transfusion de leucocytes, chirurgie) et en réduisant parallèlement autant que faire se peut le niveau d'immunodépression.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Références

- [1] Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52:197–205.
- [2] Chamilo G, Luna M, Lewins R, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand J, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006;91:986–9.
- [3] Nucci M, Perfect J. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis* 2008;46:1426–33.
- [4] Roden M, Zaoutis T, Buchanan W, Knudsen T, Sarkisova T, Schaufele R, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:634–53.
- [5] Lanternier F, Lortholary O. Zygomycosis and diabetes mellitus. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl. 5):21–5.
- [6] Marty F, Cosimi L, Baden L. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950–2.
- [7] Van Burik JA, Hare R, Solomon H, Corrado M, Kontoyiannis D. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:e61–5.
- [8] Chamilo G, Marm E, Lewis R, Lionakis M, Kontoyiannis D. Predictors pulmonary zygomycosis versus invasive aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005;41:60–6.
- [9] Rogers T. Treatment of zygomycosis: current and new options. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(Suppl. 1):i35–9.
- [10] Chamilo G, Lewis R, Kontoyiannis D. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008;47:503–9.
- [11] Lanternier F, Lortholary O. AMBIZYGO: phase II study of high dose liposomal amphotericin B (AmBisome) [10 mg/kg/d] efficacy against zygomycosis. *Med Mal Infect* 2008;38(Suppl. 2):S90–1.

- [12] Cortez K, Roilides E, Quiroz-Tellez F, Meletiadis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev 2008;21:157–97.
- [13] Katragou A, Dotis J, Kotsiou M, Tamiolaki M, Roilides E. *Scedosporium apiospermum* after near-drowning. Mycoses 2007;50:412–21.
- [14] Husain S, Munoz P, Forrest G, Alexander B, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis 2005;40:89–189.
- [15] Imhof A, Balajee S, Fredricks D, Englund J, Marr K. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis 2004;39:743–6.
- [16] Ananda-Rajah M, Brigg A, Slavin M. Breakthrough disseminated *Scedosporium prolificans* infection in a patient with relapsed leukaemia on prolonged voriconazole followed by posaconazole prophylaxis. Mycopathologia 2008;166:83–6.
- [17] Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, Ellis D, Heath C, Lutsar I, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1743–50.
- [18] Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007;20:695–704.
- [19] Hennequin C, Ranaivoarimalala C, Chouaki T, Tazerout M, Ancelle T, Cabaud J, et al. Comparaison of aerobic standard medium with specific fungal medium for detecting *Fusarium* spp. in blood cultures. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:748–50.
- [20] Ho D, Lee J, Rosso F, Montoya J. Treating disseminated fusariosis: amphotericin B, voriconazole or both. Mycoses 2007;50:227–31.
- [21] Chagas-Neto T, Chaves G, Colombo A. Update on the genus *Trichosporon*. Mycopathologia 2008;166:121–32.
- [22] Sugita T, Nakajima M, Ikeda R, Matsushima T, Shinoda T. Sequence analysis of the ribosomal DNA intergenic spacer 1 region of *Trichosporon* species. J Clin Microbiol 2002;40:1826–30.
- [23] Chagas-Neto T, Chaves G, Melo A, Colombo A. Bloodstream infections due to *Trichosporon* spp.: species distribution *Trichosporon asahii* genotypes determined on the basis of ribosomal DNA intergenic spacer 1 sequencing and antifungal susceptibility testing. J Clin Microbiol 2009;47:1074–81.
- [24] Ruan SY, Chien JY, Hsueh PR. Invasive trichosporonosis caused by *Trichosporon asahii* and other unusual *Trichosporon* species at a medical center in Taiwan. Clin Infect Dis 2009;49:e11–7.
- [25] Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. Clin Infect Dis 2002;35:e35–6.
- [26] Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. Clin Infect Dis 2006;42:753–7.
- [27] Fekkar A, Brun S, D’Ussel M, Uzunov M, Cracco C, Dhédin N, et al. Serum cross-reactivity with *Aspergillus* galactomannan and cryptococcal antigen during fatal disseminated *Trichosporon dermatis* infection. Clin Infect Dis 2009;49:1457–8.
- [28] Meyer M, Letscher-Bru V, Waller J, Lutz P, Marcellin L, Herbrecht R. Chronic disseminated *Trichosporon asahii* infection in a leukemic child. Clin Infect Dis 2002;35:e22–5.
- [29] Girmenia C, Pagano L, Martino B, D’Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. J Clin Microbiol 2005;43:1818–28.
- [30] Rieger C, Geiger S, Herold T, Nickening C, Osterman H. Breakthrough infection of *Trichosporon asahii* during posaconazole treatment in a patient with acute myeloid leukaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26:843–5.