

Infections fongiques en dermatologie : du superficiel à l'invasif

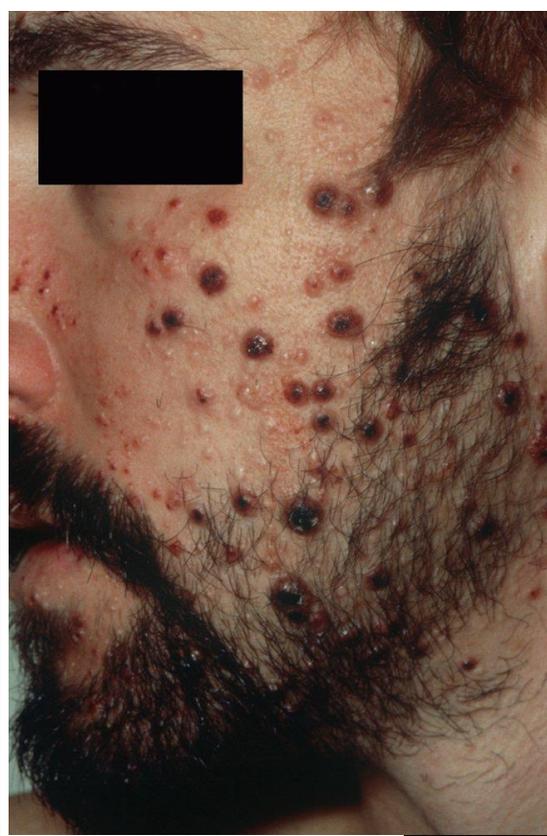
Solène Le Gal - Jean-Philippe Talarmin

Journées d'Infectiologie du Littoral Breton – 15 septembre 2023

Cas n°1

- ▶ Homme 25 ans, aucun antécédent
- ▶ Hospitalisé pour céphalées fébriles + éruption cutanée
- ▶ Bilan initial: découverte séropositivité VIH, CV à 5 log/ml, CD4 à 4/mm³



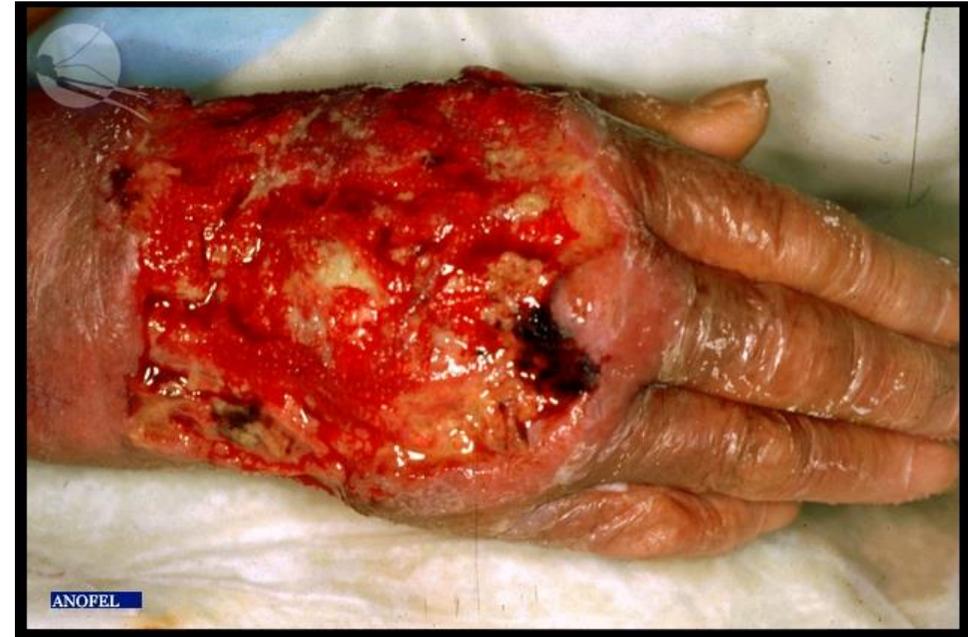
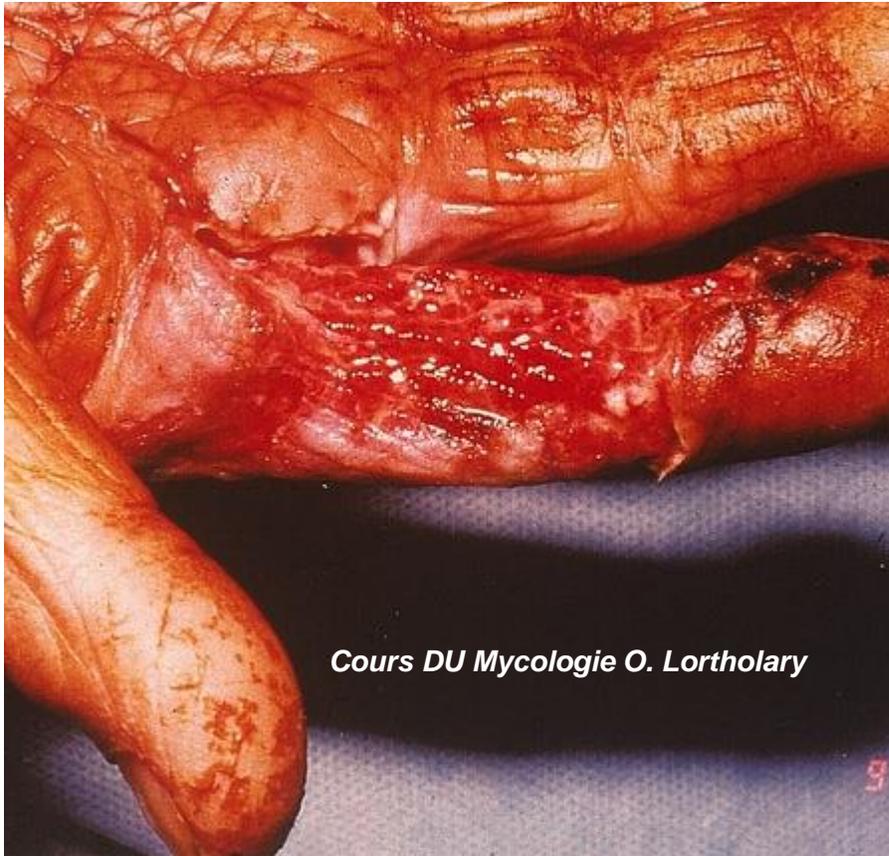


Cryptococcose

- ▶ 2 espèces principales :
Cryptococcus neoformans (++) / *gattii*
 - ▶ Levure encapsulée
environnementale, ubiquitaire
 - ▶ FDR: déficit de l'immunité cellulaire
 - ▶ VIH, hémopathies lymphoïdes, chimiothérapies, corticothérapie prolongée, sarcoïdose, TOS,...
 - ▶ Touche parfois le sujet immunocompétent (*C. gattii*++)
 - ▶ Contamination pulmonaire
 - ▶ Parfois cutanée (traumatique)
 - ▶ Atteinte neuroméningée
 - ▶ Méningo-encéphalite de début progressif, essentiellement si VIH <50 CD4/mm³
 - ▶ Risque HTIC++
 - ▶ Atteinte pulmonaire
 - ▶ Primo-infection: souvent asymptomatique
 - ▶ Pneumopathie bilatérale de présentation variable
 - ▶ Atteinte cutanée
 - ▶ Lésions multiples des formes disséminées
 - ▶ Cryptococcose cutanée primitive par inoculation directe
 - ▶ Formes disséminées
-



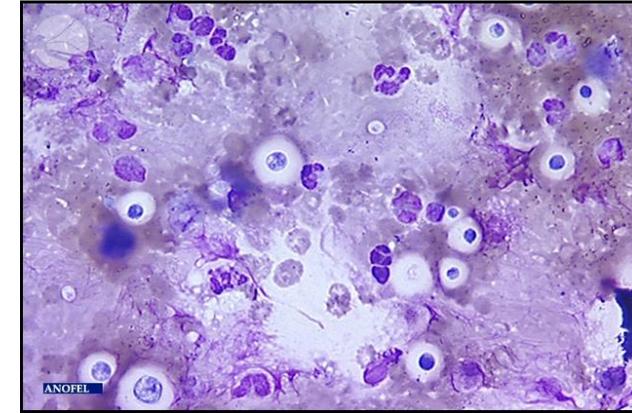
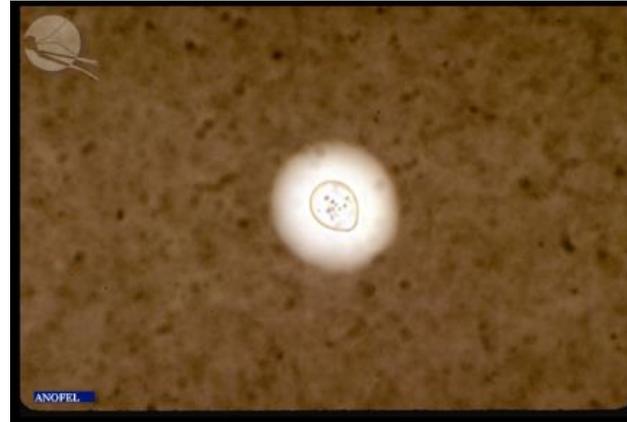
Cryptococcosis



Cryptococcose : diagnostic

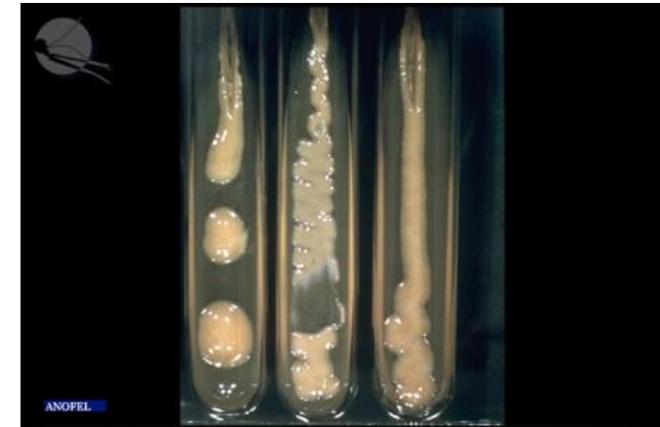
▶ Diagnostic mycologique

- ▶ Examen direct
 - ▶ Encre de chine (liquides)
 - ▶ Colorations spécifiques (tissus)
- ▶ Culture sur milieu de Sabouraud +/- gélose chocolat
 - ▶ LCR, pus, biopsie cutanée, LBA, urines, hémocultures, MO



▶ Diagnostic indirect

- ▶ Mise en évidence de l'antigène circulant
 - ▶ LCR et sérum



Cryptococcose : traitement

- ▶ **Si atteinte SNC:**
 - ▶ Amphotéricine B liposomale (Ambisome) + 5FC en traitement d'attaque
 - ▶ Relais par Fluconazole, puis prophylaxie secondaire
 - ▶ Etude publiée en 2022 montrant la non-infériorité d'une injection unique de L-AmB suivie de 14 jours de FCZ + 5FC puis FCZ
- ▶ **Formes sans localisation SNC ni dissémination: FCZ d'emblée envisageable en l'absence de signes de gravité**



Cas n°2

- ▶ Homme 60 ans, pas de terrain particulier, pas de traitement
- ▶ Hygroma du genou droit après petite plaie survenue en Grèce
- ▶ Évolution défavorable sous Augmentin



→ Mise à plat chirurgicale + poursuite Augmentin



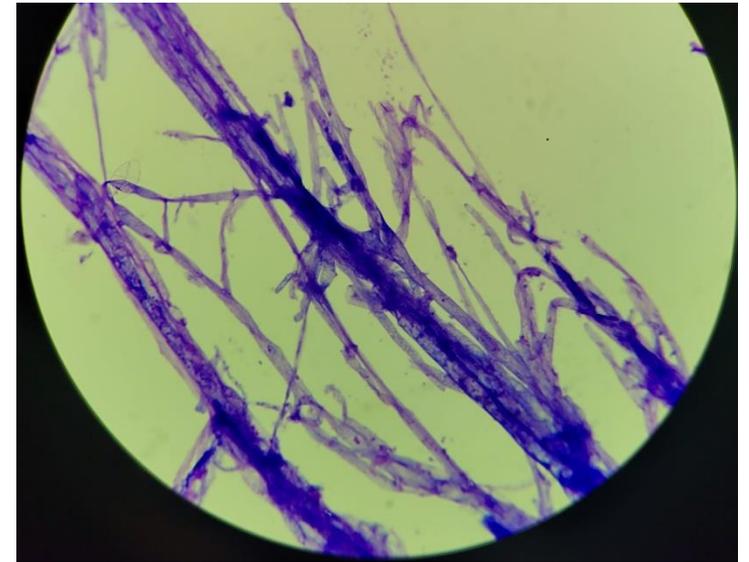
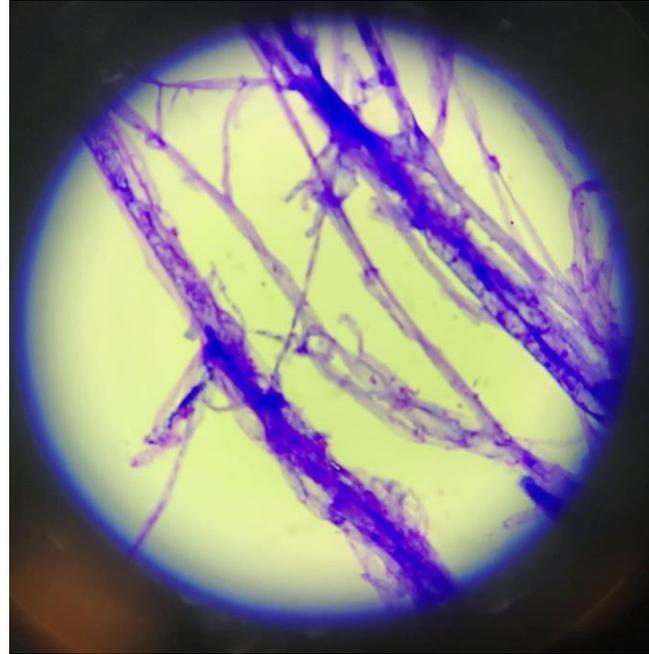
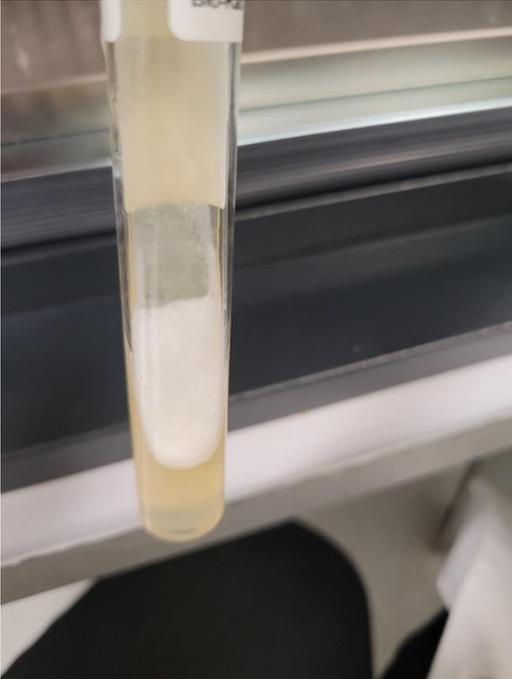
-
- ▶ Évolution défavorable, désunion cicatrice, douleurs
 - ▶ Pas d'épanchement



- ▶ Reprise pour parage, lavage, prélèvements
-



- ▶ Histologie: hygroma septique, PAS et Grocott RAS
- ▶ Prélèvements chirurgie initiale et de reprise positifs en culture





No.	Reference description	Score	Probability ?	Similarity ? ↓	Fragments
1	CNRMA8.1143 Saksenaea vasiformis complex, n1: rDNA sequences 28S	922.12	0	97.12 %	1
2	CNRMA15.694 Saksenaea vasiformis complex, n1: rDNA sequences 28S	912.60	0	96.67 %	1
3	CNRMA16.500 Saksenaea erythrospora, n1: rDNA sequences 28S	899.90	0	95.14 %	1

- ▶ Filaments de type Mucorale → début Ambisome
- ▶ Absence de fructification → Identification d'un *Saksenaea sp.* par séquençage (28S et ITS)
- ▶ Évolution plutôt favorable à J15 et Ambisome mal tolérée → switch isavuconazole PO
- ▶ Dosage dans la cible thérapeutique



▶ Évolution progressivement favorable



Arrêt antifongique à M2
Pas de récidence



Saksenaea sp.

- ▶ Ordre des Mucorales
- ▶ Champignons telluriques, cosmopolites
- ▶ Cas décrits plutôt en zones tropicales et subtropicales
- ▶ Pouvoir pathogène :
 - ▶ Infections disséminées
 - ▶ Infections cutanées +++ (suite traumatisme ou inoculation)
- ▶ Identification (morphologie, séquençage +/- spectrométrie de masse)
- ▶ Antifongigramme (pas toujours réalisable)

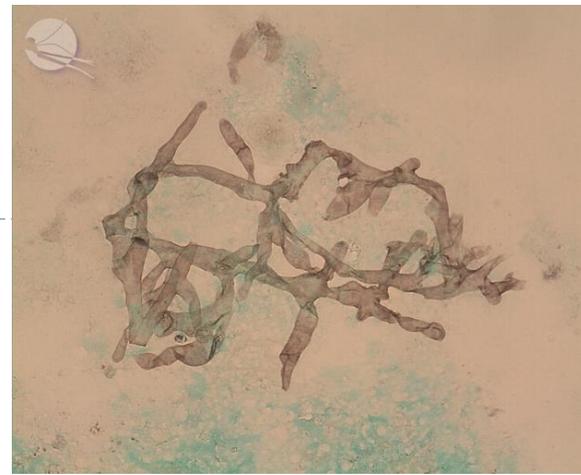
Table 1
Synopsis of the 44 out of the 46 published cases^a according to the immunological status.

	Immunocompromised patients	Immunocompetent patients
Geographic origin		
Australia	2	10
India/South Asia	2	9
Mediterranean ^b	2	8
Middle East	–	3
USA/Central America	3	5
Underlying causes		
Traumatic/vehicle accident	2	14
Minor trauma ^c	1	6
IM injection	–	3
Postoperative	1	1
Burns	–	2
Unknown/no data	5	9
Site of Infection		
Disseminated	1	2
Sinusitis-rhinoorbital-rhinocerebral	2	4
Upper limbs	1	7
Lower limbs	2	9
Trunk	2	3
Gluteal region	–	3
Widespread	1	2
Other/no data	–	5
Therapeutics		
Amphotericin B ^d plus surgery	5	23
Surgery-no antifungals	1	4
Amphotericin B-no surgery	1	1
Amphotericin B in combination with other drugs-substances plus surgery	1	4
Other	1	3
Outcome		
Recovered	3	25
Passed away from mycosis	5	9
Passed away from other causes	1	1

^a There are no available data about the immunological status of two patients.
^b Greece, Spain, Tunisia, Israel.
^c Insect stings, bird bites, tattoo.
^d In 5 cases, amphotericin B was switched to posaconazole.

Saksenaea sp.

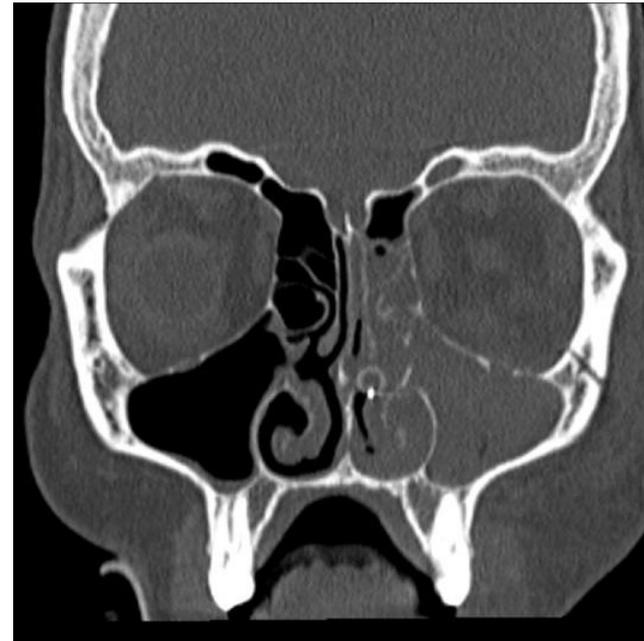
- ▶ Ordre des Mucorales
- ▶ Champignons telluriques, cosmopolites
- ▶ Cas décrits plutôt en zones tropicales et subtropicales
- ▶ Pouvoir pathogène :
 - ▶ Infections disséminées
 - ▶ Infections cutanées +++ (suite traumatisme ou inoculation)
- ▶ Identification (morphologie, séquençage +/- spectrométrie de masse)
- ▶ Antifongigramme (pas toujours réalisable)



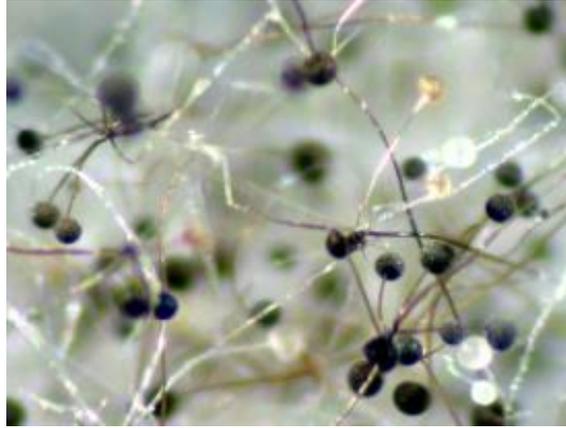
Organism (no. of isolates) and agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Mean	Range	50% ^a	90% ^a
<i>Saksenaea vasiformis</i> (4)				
POS	0.11	0.015–0.25	0.06	0.125
ITC	0.05	0.015–0.03	0.015	0.03
VRC	2.62	0.5–4	2	4
FLC	20.74	1–64	2	16
AMB	0.23	0.125–2	0.125	0.25

Cas n°3

- ▶ Homme 44 ans, diabète de type 2
- ▶ Tableau de sinusite aigue, cellulite orbitaire, anisocorie
 - ▶ Inefficacité co-amoxiclav puis C3G+cipro+métronidazole
- ▶ IRM: atteinte pansinusienne



▶ Prélèvements chirurgicaux

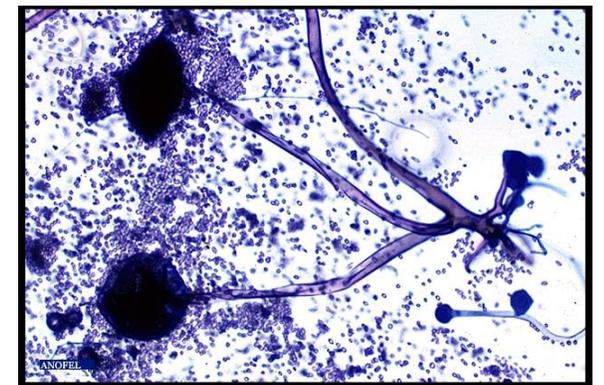
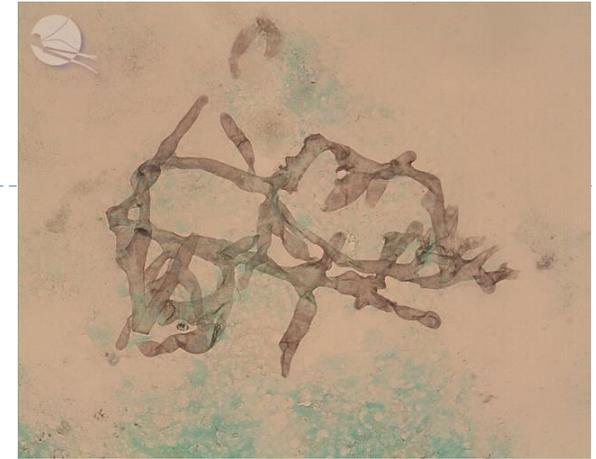


▶ Identification *Rhizopus oryzae* (= *Rhizopus arrhizus*)

▶ Traitement par ambisome + chirurgie

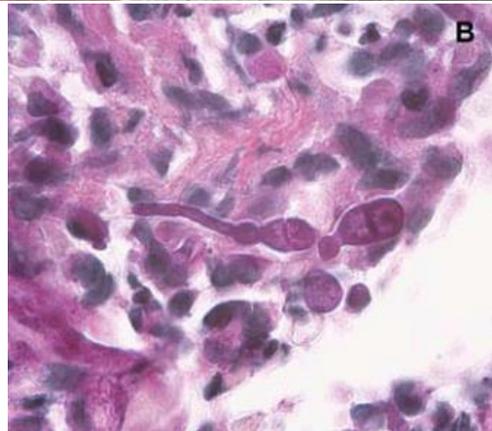
Mucormycoses

- ▶ IFI opportunistes → gravité +++
 - ▶ Hémopathies, TOS
 - ▶ Cas particulier du diabète
- ▶ Atteintes cutanées chez l'immunocompétent après traumatisme tellurique
- ▶ Nombreux genres
 - ▶ *Rhizopus* +++, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Saksenaea*, ...
- ▶ Aspect évocateur des filaments
- ▶ Traitement difficile ++
 - ▶ Chirurgie si possible
 - ▶ ATF : ambisome, isavuconazole, posaconazole



Cas n°4 et 5

- ▶ Femme de 73 ans, diabète, VHC
- ▶ Nodules indolores violacés du MI

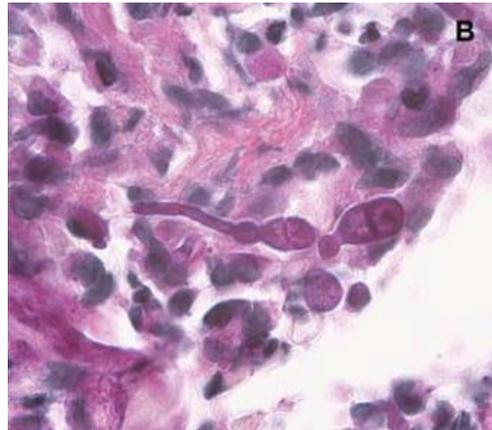


- ▶ Femme 37 ans
- ▶ Rhinite croûteuse puis chondrite nasale

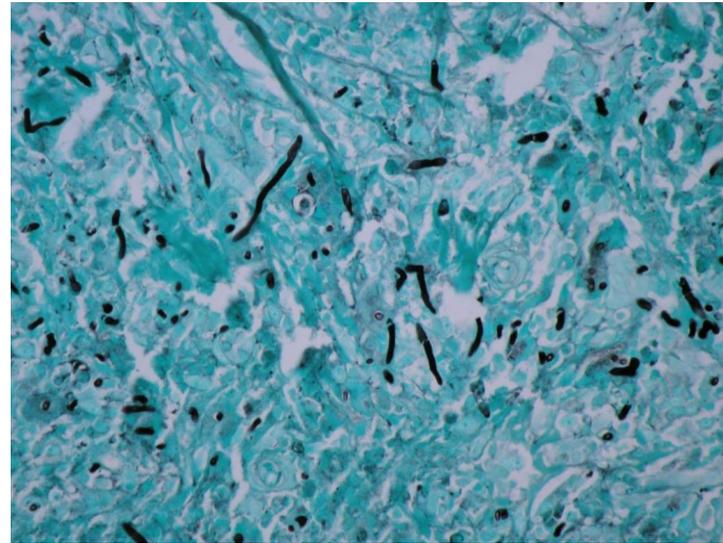


Cas n°4 et 5

- ▶ Femme de 73 ans, diabète, VHC
- ▶ Nodules indolores violacés du MI
- ▶ Femme 37 ans
- ▶ Rhinite croûteuse puis chondrite nasale



Grocott



Culture



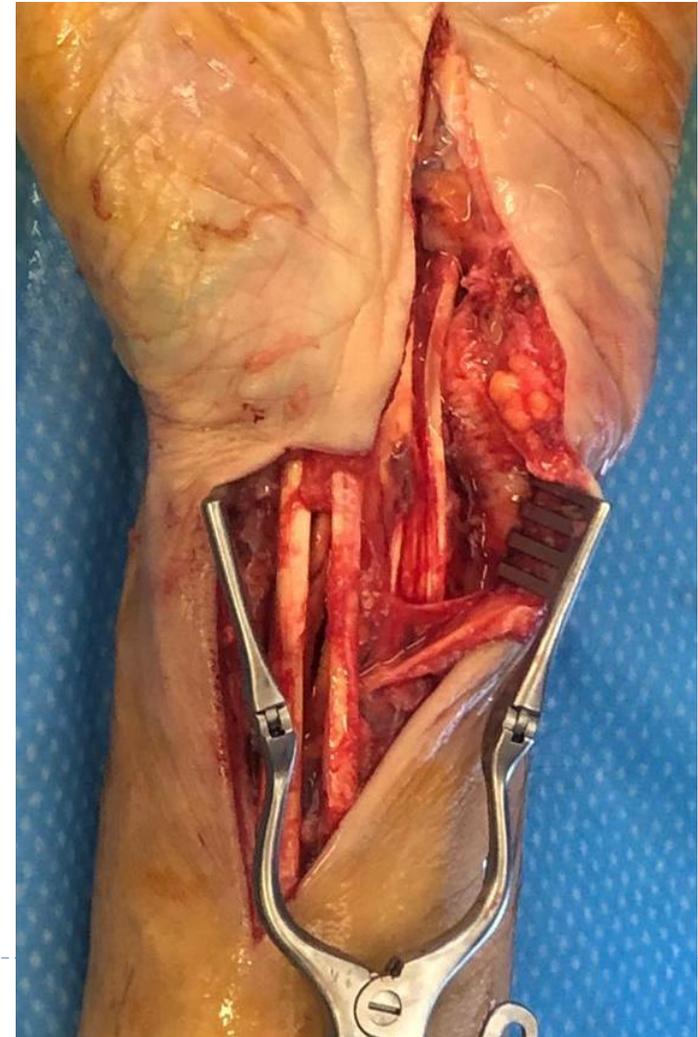
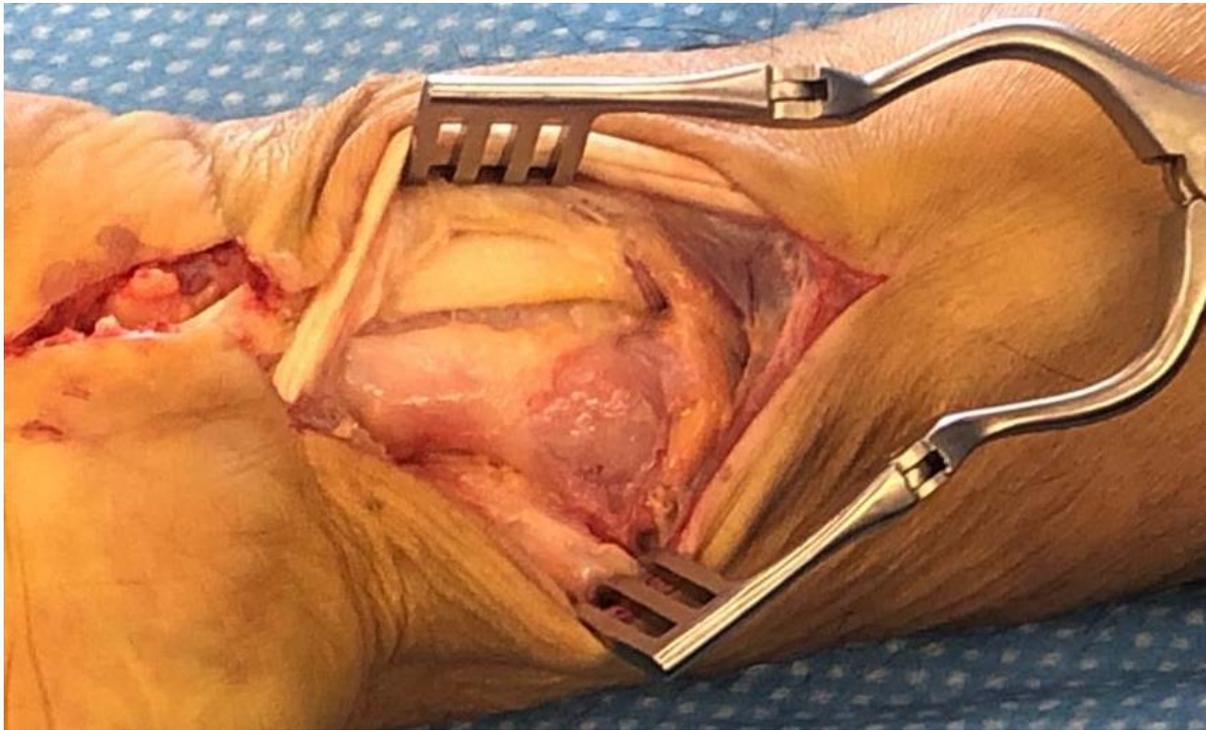
→ *Alternaria* sp.

Cas n°6

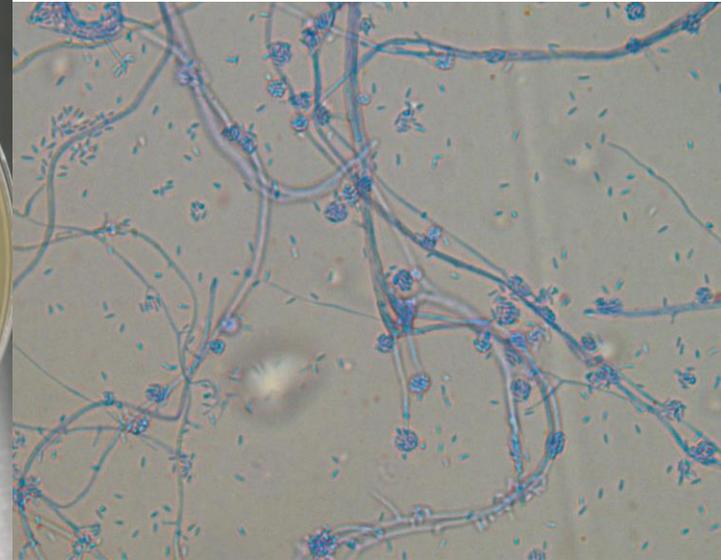
- ▶ Homme 59 ans, rhumatisme inflammatoire chronique non étiqueté
 - ▶ Corticothérapie au long cours + anti-TNF
- ▶ Ténosynovite persistante des fléchisseurs de la main gauche + nodules sous-cutanés
- ▶ Ponction sous échographie stérile



- ▶ Exploration chirurgicale pour ténosynovectomie large et prélèvements multiples



- ▶ Flacon aérobie BD Bactec™ plusensemencé avec liquide articulaire → + en 2 jours
- ▶ Subculture sur Sabouraud : champignon dématié



- ▶ Spectrométrie de masse (Bruker, base de données MSI) : *Phaeoacremonium parasiticum*
- ▶ Séquençage 28S et β tubuline : *Phaeoacremonium krajdinii* (confirmé par CNRMA Pasteur Paris)

BRES22868-B9-2109537868111_B09	A	Phaeoacremonium parasiticum	26,46
BRES22868-B10-2109537868111_B10	A	Phaeoacremonium parasiticum	25,1
BRES22868-B11-2109537868111_B11	A	Phaeoacremonium parasiticum	24,76
BRES22868-B12-2109537868111_B12	A	Phaeoacremonium parasiticum	25,87

No.	Reference description	Score	Probability ?	Similarity ?	Fragments ?	Overlap ?	Direction ?
1	CBS 113588 >gb - AY579325 - CBS 113588 - Phaeoacremonium partial cds. - ccctgagttaccccaccatcaatcacctcagatcaccgcct Phaeoacremonium krajdinii, Phaeoacremonium k	492.67	7.49777e-139	100.00 %	1	69.79 %	+/+
2	CBS 110368 >gb - AY579332 - CBS 110368 - Phaeoacremonium partial cds. - ccctgagttaccccaccatcaatcacctcagatcaccgcct Phaeoacremonium krajdinii, Phaeoacremonium k	492.67	7.49777e-139	100.00 %	1	69.79 %	+/+

▶ Antifongigramme

	<i>CMI (mg/l)</i>
Amphotéricine B (Fungizone)	0.125
Itraconazole (Sporanox)	> 32
Posaconazole (Noxafil)	0.50
Voriconazole (V Fend)	0.25
Anidulafungine (Ecalta)	> 32

La sensibilité à l'anidulafungine reflète la sensibilité à toutes les échinocandines.

Isavuconazole (CRESEMBA)	1.5
--------------------------	-----

Traitement par isavuconazole (antécédent de mauvaise tolérance neurologique du voriconazole). Bonne tolérance, concentration résiduelle dans la cible.

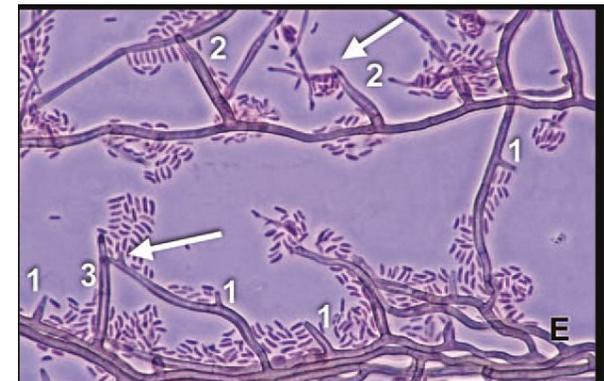
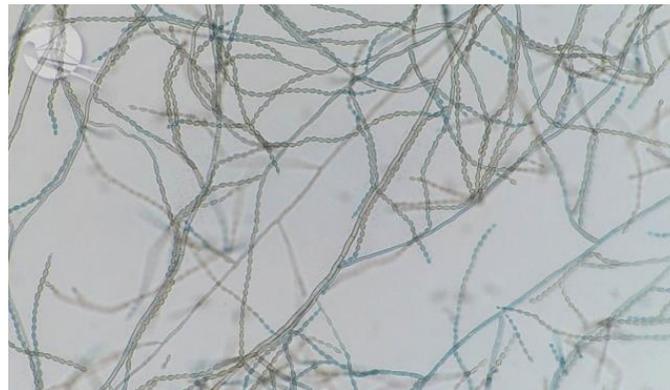
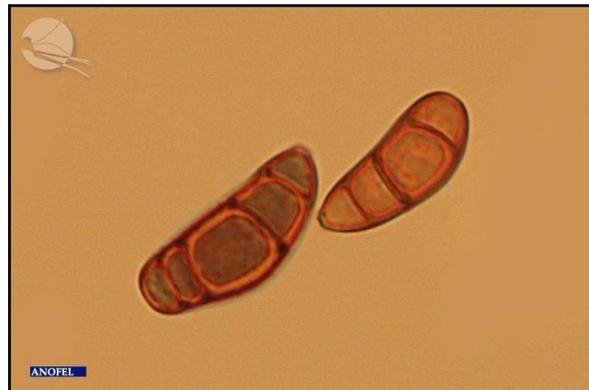
Mais évolution défavorable cliniquement : majoration douleur et inflammation locale. Augmentation syndrome inflammatoire biologique.

Switch pour du posaconazole → bonne réponse clinico-biologique par la suite. Toujours en cours de traitement.



Phaeohyphomycoses

- ▶ Infections dues à des champignons dématiés
 - ▶ Filaments pigmentés par la présence de mélanine (*Phaios* = sombre en grec)
- ▶ Champignons telluriques, souvent phytopathogènes
 - ▶ Plus de 100 espèces appartenant à plus de 60 genres différents
 - ▶ ***Alternaria***, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Exophiala*, ***Phaeoacremonium***...



Phaeohyphomycoses

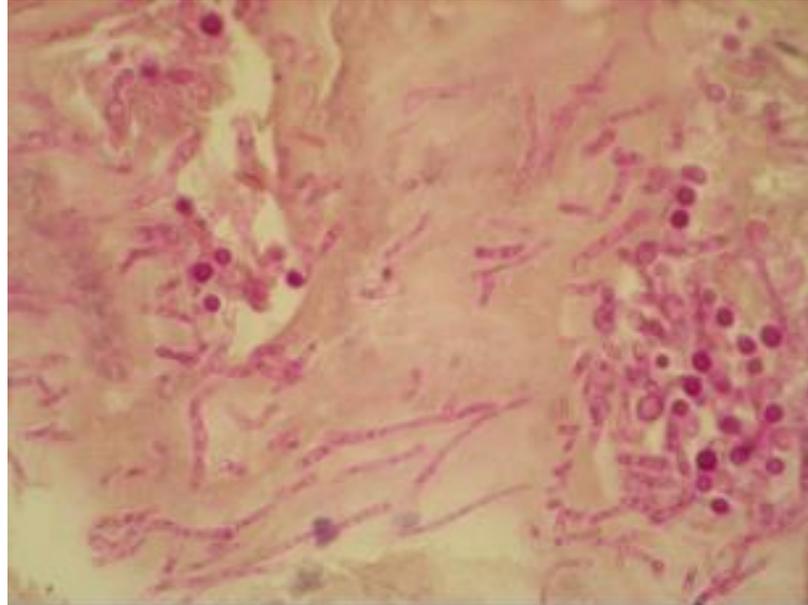
- ▶ Facteurs favorisants
 - ▶ Travailleurs ruraux en contact avec terre, éclats de bois, épines ou autres objets traumatisants
 - ▶ Immunodépression [TOS, diabète, rhumatisme inflammatoire, maladies de systèmes, hémopathie chronique, granulomatose]
- ▶ Localisations
 - ▶ Cutanées et sous-cutanées, ostéoarticulaires, oculaires, pulmonaires, sinusiennes
 - ▶ Infections disséminées
- ▶ Diagnostic: histologie, culture (mais identification parfois délicate), séquençage
- ▶ Traitement non standardisé : diminution IS, ATF azolé



Cas n°7

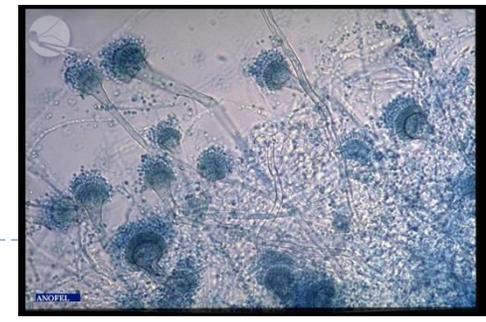
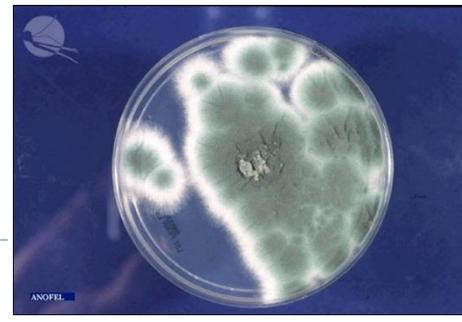
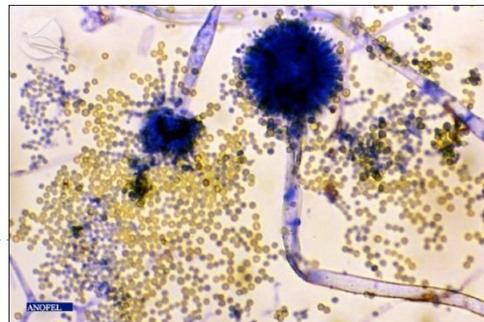
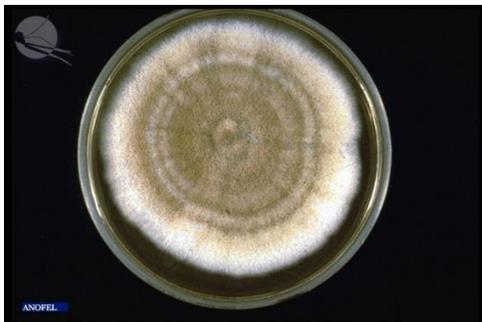
- ▶ Agriculteur 37 ans, aucun antécédent
- ▶ Lésion vésiculeuse du sourcil gauche
 - ▶ Pas de signe d'accompagnement
 - ▶ Augmentation progressive de taille, évolution pustuleuse puis croûteuse, bourrelet périphérique
- ▶ Puis nodule induré de la joue, s'ulcérant
- ▶ Inefficacité aciclovir, pristinamycine, antifongique local
- ▶ Biopsie:
 - ▶ Granulome
 - ▶ Filaments mycéliens septés et ramifiés, spores

Cas n°7



Aspergillose cutanée primaire d'inoculation

- ▶ Rare chez l'immunocompétent
- ▶ Présentation aspécifique
- ▶ Contamination par microtraumatismes
 - ▶ Professions exposées
- ▶ Adhésion des spores aux cellules épithéliales → implantation du champignon → sécrétion de protéases, production de toxines → invasion des tissus
 - ▶ Tropisme vasculaire → infarctissement, nécrose
- ▶ *Aspergillus flavus* ++
 - ▶ *A. fumigatus* plutôt dans l'aspergillose cutanée secondaire



Aspergillose invasive cutanée

- ▶ Rare

- ▶ 15 cas dans une étude rétrospective reprenant 1410 aspergilloses probables ou prouvées

- ▶ 1% des aspergilloses invasives

- ▶ 2/3 de formes secondaires (associées à des localisations extra-cutanées)
- ▶ 1/3 de formes primitives

- ▶ 80% d'hémopathies malignes, 20% TOS

- ▶ Pronostic sombre dans les formes secondaires

Cas n°8 et 9

Homme 56 ans

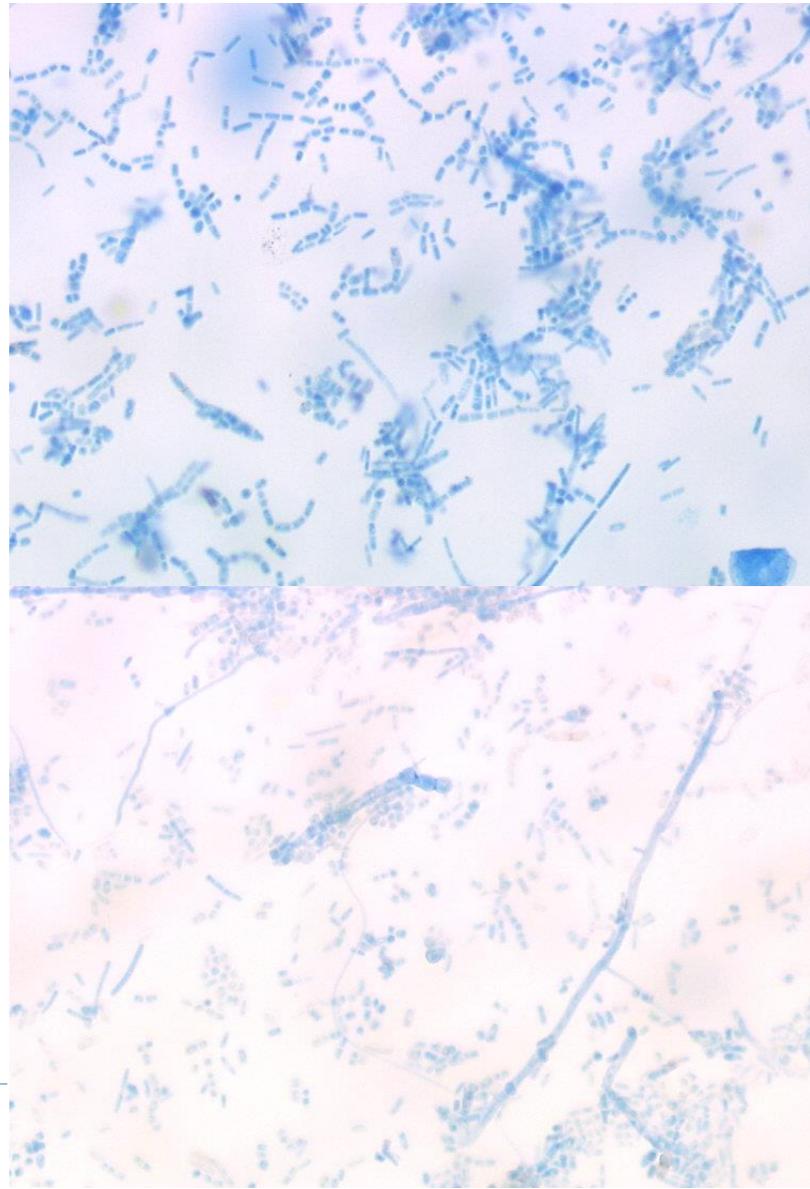
- ▶ Pas d'antécédent, pas de Tt
- ▶ Abscès récidivant du pied gauche après avoir marché sur la plage en Thaïlande
- ▶ Multiples antibiothérapies
- ▶ Radio: pas de corps étranger, pas de lésions osseuses
- ▶ Exploration chirurgicale: écharde 8 cm



Homme 49 ans

- ▶ Lésions palmo-plantaires squameuses chroniques





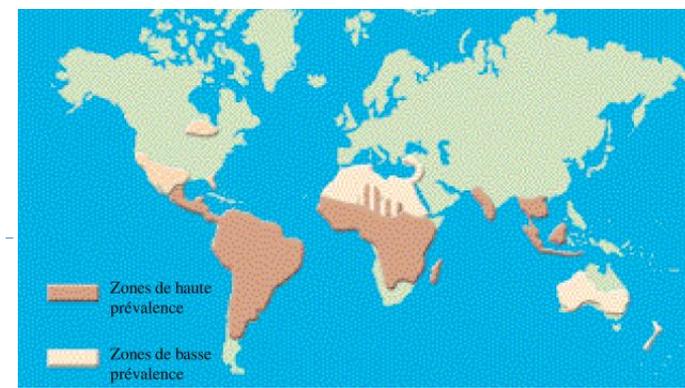
Patient 1

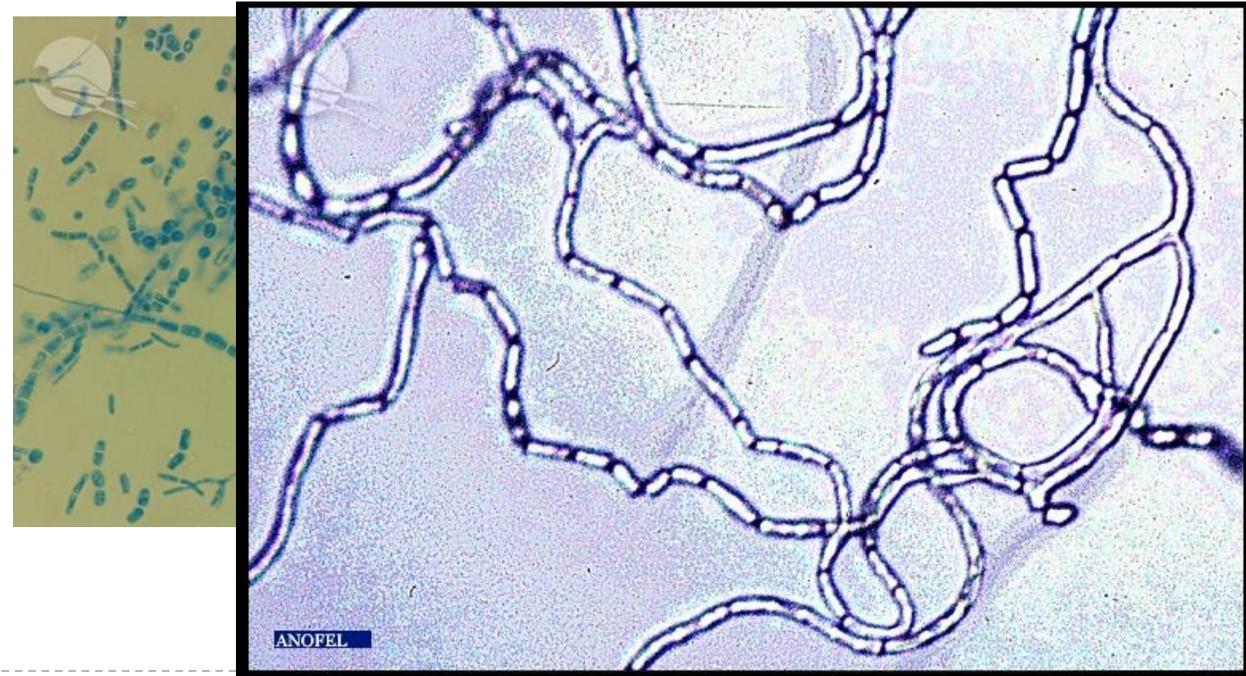
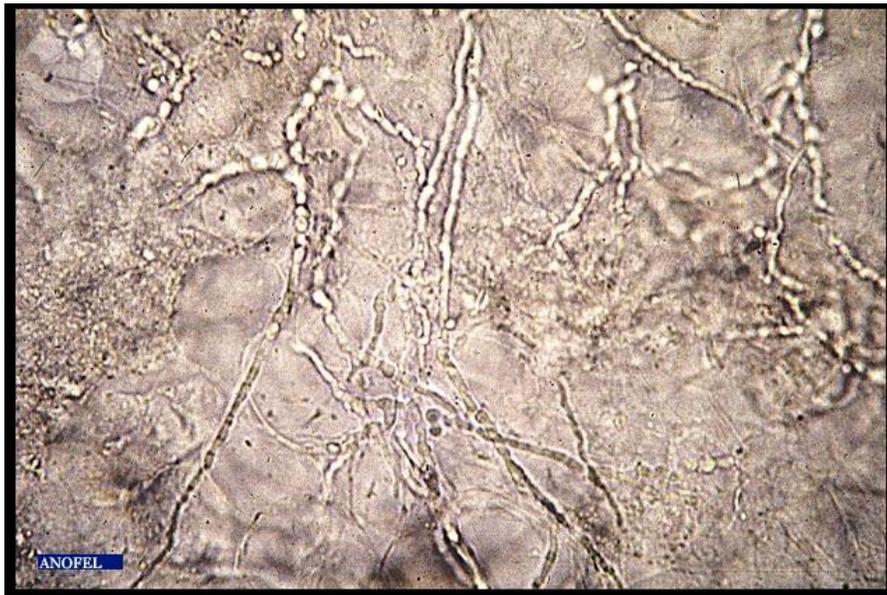
Patient 2



Scytalidiose

- ▶ *Neoscytalidium* spp
 - ▶ Patient n°1: *Neoscytalidium dimidiatum*
 - ▶ Patient n°2: *Neoscytalidium hyalinum*
- ▶ Champignons kératinophiles présent dans le sol, la végétation
 - ▶ Contamination en marchant pieds nus
- ▶ Infections superficielles proches des dermatophytes (pseudodermatophytes)
 - ▶ Onychomycoses dans les régions tropicales et subtropicales (Prévalence 9-24%)
 - ▶ Atteinte pied ++, hyperkératoses palmoplantaires, rares atteintes sous-cutanées ou systémiques chez ID
- ▶ Résistance à de nombreux ATF (sensible au Voriconazole)



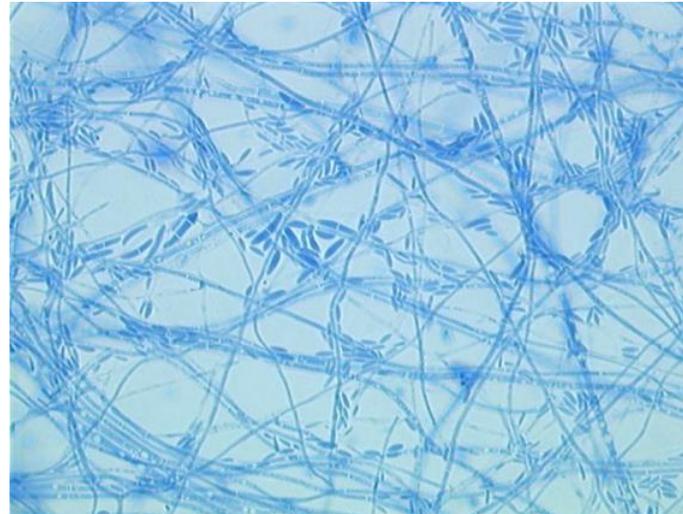
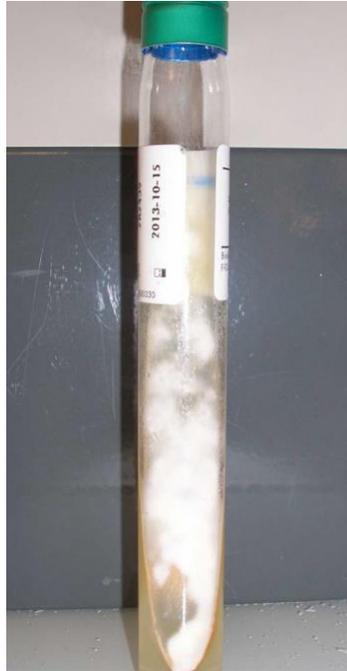


Cas n°10

- ▶ Femme 18 ans, greffe CSH pour LAL-B ; prophylaxie par posaconazole
- ▶ Aplasie J3 ; 2^{ème} greffe à J42 pour échec
- ▶ J7 de la deuxième greffe: fièvre 40°C
 - ▶ ATB large spectre + échinocandine
- ▶ Apparition de nodules des membres
 - ▶ Prélèvement de pus
 - ▶ ED: filaments mycéliens



▶ Culture positive

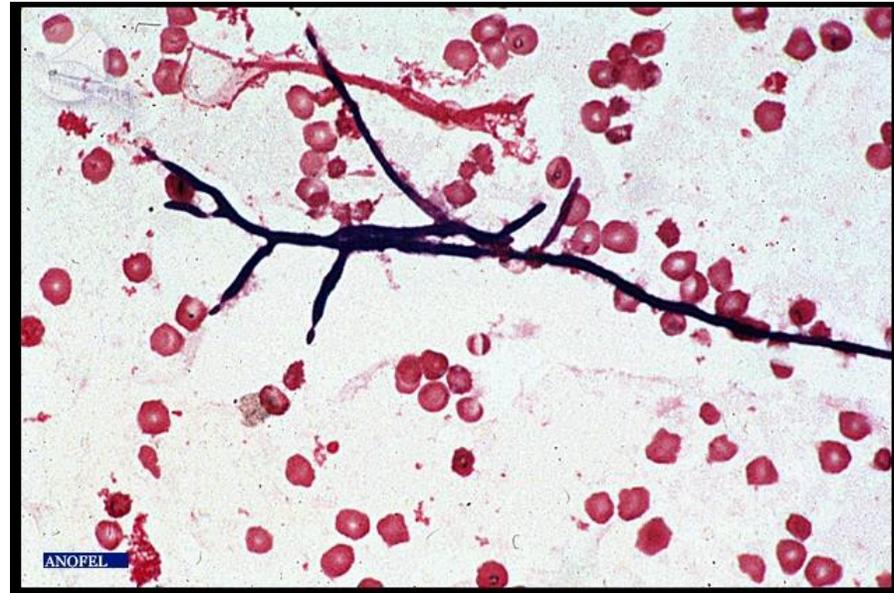


▶ Évolution favorable sous L-AmB relayée par Voriconazole

Fusarium spp.

- ▶ Pathogène opportuniste, rare, infections disséminées chez l'immunodéprimé (LA ++)
- ▶ Nombreuses espèces regroupées en complexes
 - ▶ *F. solani*, *F. oxysporum*, *F. verticillioides*, *F. proliferatum* sont les plus fréquentes
- ▶ Localisation cutanée fréquente (nodules violacés, nécrose)
 - ▶ 60-80%
- ▶ Hémocultures fréquemment positives (40-60%)
 - ▶ Contrairement aux IFI à *Aspergillus* ou Mucorales
- ▶ Traitement par vorico (++) , L-AmB, posaconazole
 - ▶ Résistance aux candines
 - ▶ Bithérapie?

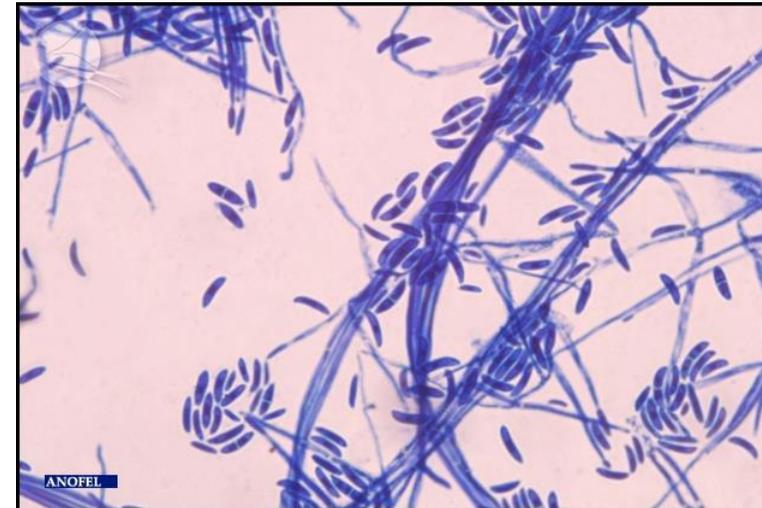
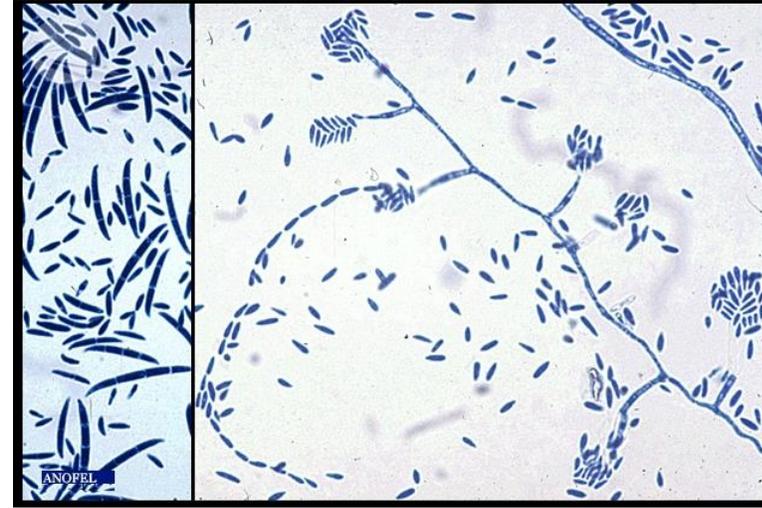
Fusariose disséminée



Onychomycose à *Fusarium*



Fusarium: morphologie

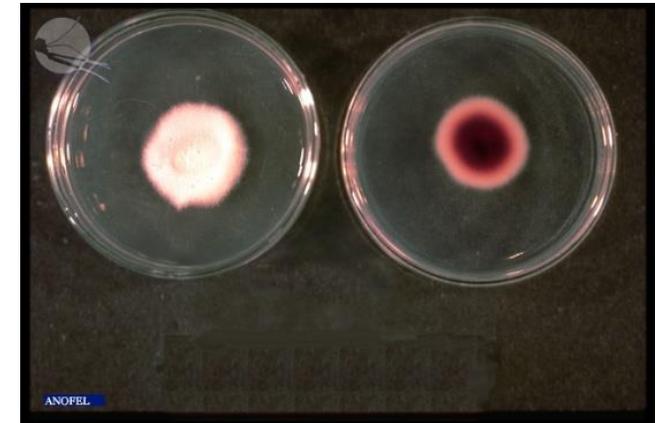
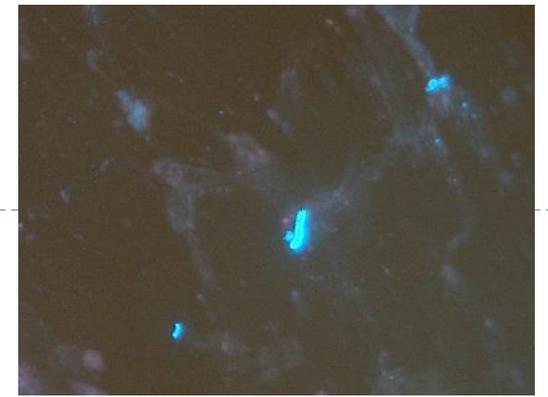


Cas n°11

- ▶ Femme 74 ans, LAL, chimiothérapie d'induction EWALL
- ▶ J23: aplasie fébrile, nodules pulmonaires lobes D et G
 - voriconazole pour suspicion aspergillose pulmonaire
- ▶ J25 : papules érythémateuses au niveau membres inférieurs
- ▶ J28 : lésions cutanées des MI excoriées, inflammatoires et indurées
 - Biopsie cutanée (envoi en bactério, myco et anapath)
 - Poursuite Vfend
- ▶ J33 : sortie aplasie, amélioration lésions cutanées



- ▶ Examen direct sur biopsie
 - ▶ Culture (Sab, Sab+actidione, bouillon Sab)
 - ▶ Identification :
 - ▶ Morphologie macro et microscopique
 - ▶ Séquençage (β tubuline)
- ***Trichophyton rubrum***



▶ Antifongogramme

Détermination des concentrations minimales inhibitrices
microméthode en milieu liquide (EUCAST)

Amphotéricine B	0,25 mg/L
5 fluorocytosine	– mg/L
Fluconazole	– mg/L
Itraconazole	0,125 mg/L
Voriconazole	0,03 mg/L
Posaconazole	0,06 mg/L
Isavuconazole	0,06 mg/L
Caspofungine	≥4 mg/L
Micafungine	1 mg/L

No.	Reference description	Score	Probability ?	Similarity ? ↓	Fragments ?
23	CNRMA14.365 Trichophyton rubrum, n6: Beta tubuline	743.72	0	100.00 %	1
36	MIRRI0012851 IHEM 13809 - Beta tubulin IHEM 13809, RV 18276, human skin, France, Trichophyton rubrum, beta_tub: Sequences Beta tubulin MIRRI0012842	750.14	0	100.00 %	1

Dermatophytes

- ▶ Champignons kératinophiles



- ▶ 3 genres : *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*

- ▶ Pouvoir pathogène

- ▶ Epidermophyties, onychomycoses, teignes +++
- ▶ Infections profondes et/ou disséminées rares (immunodépression, déficit CARD9)



- ▶ Traitement

- ▶ Formes superficielles : traitement local +/- oral (terbinafine, itraconazole)
- ▶ Formes profondes et disséminées : azolés par voie générale



Cas n°12

- ▶ Femme de 25 ans
 - ▶ Mucoviscidose
 - ▶ Greffe bipulmonaire
 - ▶ Tacrolimus, prednisone
 - ▶ Insuffisance rénale chronique
 - ▶ Diabète insulino-requérant
 - ▶ Insuffisance pancréatique exocrine
- ▶ Admise pour:
 - ▶ Fébricule
 - ▶ Rhinorrhée purulente
 - ▶ Nodule du palais dur
 - ▶ Multiples nodules sous-cutanés des membres inférieurs, non inflammatoires



Bilan étiologique négatif

- ▶ Hémocultures bactério, myco, mycobactéries
- ▶ Selles, urines
- ▶ Ag cryptocoque, GM aspergillaire, β -D-glucane
- ▶ PCR virales et sérologies multiples
- ▶ Myélogramme (leishmaniose, BK)
- ▶ TDM TAP
- ▶ Fibroscopie bronchique
- ▶ EEG
- ▶ Bilan auto-immun large
- ▶ BOM

Extension des lésions, nécrose



4 biopsies cutanées successives

1. Paniculite réactionnelle
 2. Folliculite aiguë suppurée
 3. Paniculite neutrophilique nécrosante, vascularite
 4. Dépôts de C3 et IgM sans lésion évidente de vascularite
- ▶ Microbiologie négative
 - ▶ Colorations multiples : pas de pathogène
 - ▶ Recherches très larges de bactéries, mycobactéries, champignons, virus, parasites
 - ▶ PCR mycobactéries, panfongique, ARN 16S

Aucune étiologie

Evolution défavorable, extension des lésions à l'ensemble du tégument

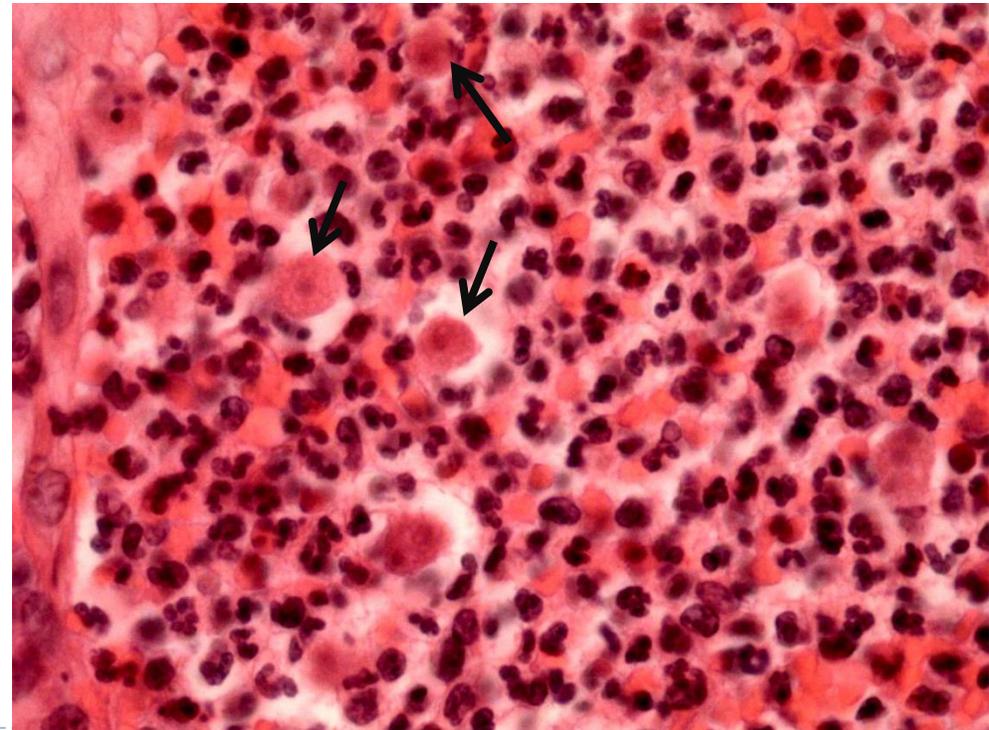
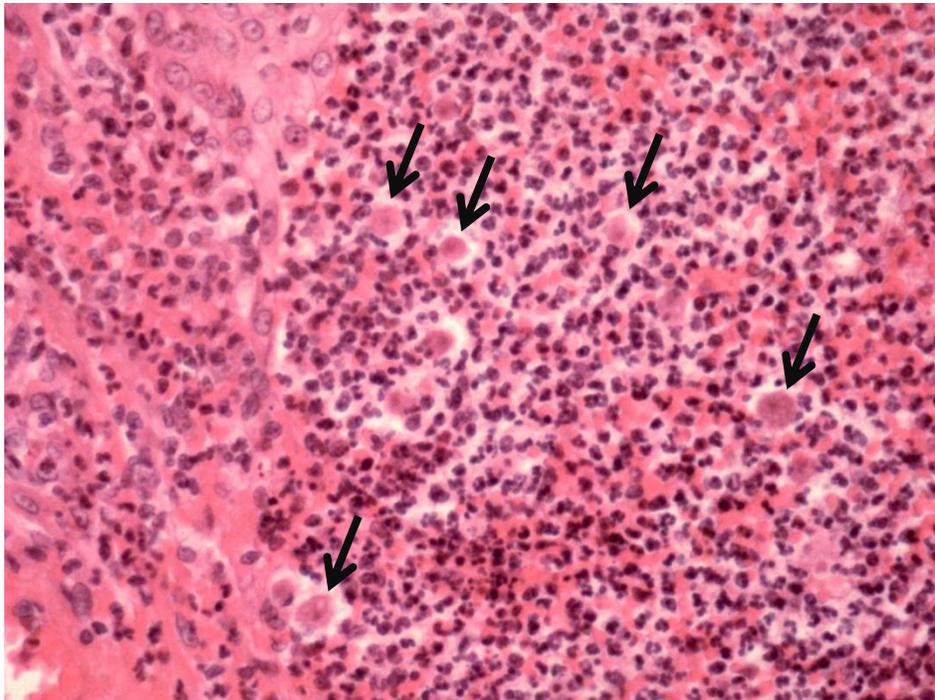
Malgré ATB large spectre, ganciclovir, ambisome



Scanner des sinus

Comblement complet des sinus de la face. Destruction osseuse au niveau des parois internes des sinus maxillaires, des cellules ethmoïdales et du palais osseux. Perforation du palais osseux

→ Biopsie de la lésion du palais



Réponse

- ▶ **Histologie Quimper:**
 - ▶ Ulcération et nécrose de la muqueuse buccale. Structures d'une vingtaine de microns comportant de petites inclusions éosinophiles ; mycose profonde? Leishmanies? Amibes?
- ▶ **Relecture Pr Chrétien**
 - ▶ Peau et muqueuse : Lésion nécrosante et suppurée diffuse associée à la présence de protozoaires intralésionnels.
 - ▶ Le tableau lésionnel et la morphologie de ces protozoaires sont évocateurs d'une infection par une Amibe
- ▶ **La PCR confirme une infection disséminée à *Acanthamoeba* de génotype T4**

Infection amibienne disséminée

- ▶ Amibes libres : protozoaires saprophytes et ubiquitaires
 - ▶ 3 genres: *Naegleria*, *Acanthamoeba* et *Balamuthia*
- ▶ Présentes dans l'environnement naturel et les écosystèmes artificiels
- ▶ Quelques espèces isolées en pathologie humaine
- ▶ *Acanthamoeba*, *Balamuthia mandrillaris*
 - ▶ Kératites de mauvais pronostic et difficiles à traiter
 - ▶ Chez les immunodéprimés: encéphalites, infections disséminées de très mauvais pronostic
- ▶ *Naegleria fowleri* : méningoencéphalite primitive, décès en qq jours, après une baignade en eau douce contaminée



En résumé

- ▶ Infections fongiques cutanées : pas que du superficiel et pas que du dermatophyte
- ▶ Nature et modalités du prélèvement à discuter avec biologiste
- ▶ Diagnostic biologique
 - ▶ Examen direct
 - ▶ Culture sur milieux spécifiques
 - ▶ Identification
 - ▶ Morphologie
 - ▶ Spectrométrie de masse
 - ▶ Séquençage ITS, 28S +/- autres gènes
 - ▶ PCR spécifiques ou panfongiques

