

SYNOPSIS DES DERMATOMYCOSES INVASIVES CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

P. QUATRESOOZ (1), J.E. ARRESE (2), G.E. PIÉRARD (3)

RÉSUMÉ : Le système immunitaire joue un rôle important dans la défense contre une grande variété de champignons pathogènes. Le patient immunodéprimé devient ainsi une victime potentielle de mycoses d'origine cutanée qui peuvent devenir invasives et parfois fatales. Dans d'autres circonstances, la porte d'entrée est pulmonaire ou digestive et les lésions cutanées sont alors des localisations secondaires.

INTRODUCTION

La transplantation d'organes apparaît à l'heure actuelle comme un traitement de choix dans des pathologies de plus en plus nombreuses, et le type d'organes transplantés se diversifie également. Le dénominateur commun de tous ces patients est un statut immunologique altéré par le traitement immunosuppresseur les exposant aux infections qu'elles soient virales, bactériennes ou mycosiques (1, 2). Les infections mycosiques superficielles et profondes constituent une complication non exceptionnelle de l'immunosuppression chez ces patients transplantés (2) ainsi que chez les patients soumis à des thérapeutiques agressives pour une hémopathie maligne et des infections bactériennes graves.

La prévalence de ces infections varie de 7 à 73,6 % selon les critères diagnostiques, selon la population analysée dans son cadre géo-climatique ou encore selon l'organe transplanté et le traitement immunosuppresseur administré (1). L'aspect clinique des lésions est souvent peu spécifique et le diagnostic repose sur des analyses de laboratoire spécifiques (3). Cependant, le diagnostic d'une mycose invasive reste parfois difficile à établir, ce qui conduit à une sous estimation clinique du problème (4).

Les patients immunodéprimés ont une susceptibilité accrue aux infections fongiques qu'elles soient superficielles ou invasives. L'épidémie de SIDA et l'augmentation des indications des traitements immunosuppresseurs (greffes d'organes, pathologies dysimmunitaires) expliquent l'augmentation d'incidence de ces infections mycosiques. Outre cette augmentation du nombre de cas, les agents causals se sont également diversifiés au fil du temps comme conséquence de progrès thérapeutiques en cancérologie (2).

Les atteintes cutanées peuvent être isolées et primaires (qu'elles soient superficielles ou semi-profondes) ou secondaires, expression cutanée d'une pathologie systémique potentiellement létale (2, 3). La peau offre cependant fréquem-

SYNOPSIS OF INVASIVE DERMATOMYCOSES IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

SUMMARY : The immune system plays a prominent role in the defense against a wide variety of pathogen fungi. Thus, the immunocompromised patient becomes a potential victim of mycoses originating from the skin. These mycoses may become invasive and a fatal issue is possible. In other circumstances, the inoculation site is pulmonary or digestive, and the cutaneous lesions represent secondary localizations.

KEYWORDS : *Dermatomycosis - Invasive mycosis - Dermatophyte - Yeast - Fungus - Dimorphic fungus*

ment la porte d'entrée des infections systémiques. Celles-ci s'observent surtout dans la période post-greffe immédiate, dans les 3 premiers mois, tandis que les atteintes limitées à la peau surviennent plus tardivement (3). De plus, les infections mycosiques cutanées sont dues à des agents différents selon le délai post-greffe. Ainsi, les infections à *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Malassezia spp* surviennent précocement; les cryptococcoses se développent plus de 6 mois après la greffe, tandis que les atteintes par *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* et les mycoses à dématées s'observent généralement plus tardivement. *Blastomyces dermatitidis* peut être l'agent causal après un délai variable (5, 6).

Les différents champignons en cause sont couramment classés en dermatophytes, levures, champignons filamenteux non dermatophytiques et champignons dimorphiques (1).

DERMATOPHYTES

Les dermatophytes (*Microsporum spp.*, *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton floccosum*) atteignent principalement les structures kératinisées et sont donc responsables de teignes. Les onychomycoses ne sont pas rares (7, 8). Chez le patient immunodéprimé, les localisations peuvent être multiples, d'aspect atypique (2) avec extension au-delà des zones kératinisées et atteinte du derme (fig. 1). Une origine unguéale est possible pour des formes semi-invasives ou invasives (9).

LEVURES

Les principaux agents en cause sont *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon beigeli* et *Geotrichum candidum*.

Les levures du genre *Candida* sont les champignons saprophytes chez l'homme sain pouvant devenir pathogènes en cas d'immunosuppression. En cas d'atteinte cutanée, les candidoses restent

(1) Résident spécialiste, (2) Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, service de Dermatopathologie

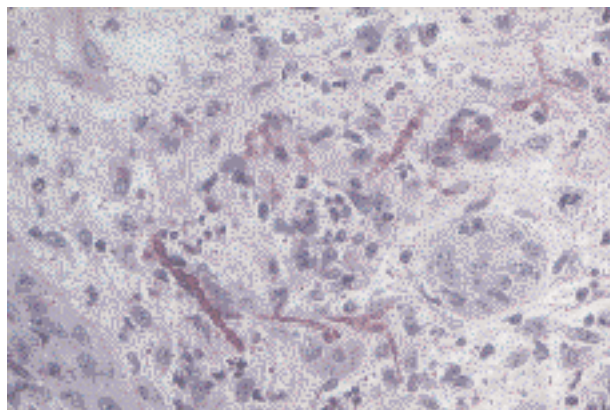


Fig. 1. Dermatophytose invasive (*Trichophyton rubrum*).

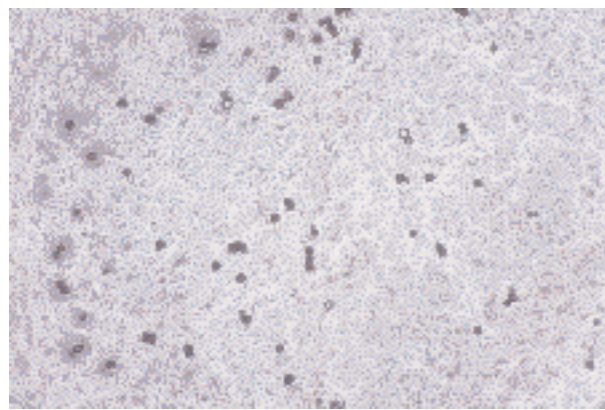


Fig. 2. Trichosporonose cutanée (*Trichosporon beigeli*).

généralement superficielles, préférentiellement localisées dans les zones corporelles humides (plis axillaires, sous-mammaires et inguinaux, muqueuses orale et génitale, peau péri-unguéal) et prennent des aspects cliniques variables. Les formes invasives et systémiques surviennent surtout dans la période post-greffe immédiate quand l'immunosuppression est la plus sévère ; les transplantés hépatiques sont particulièrement à risque par la manipulation chirurgicale du tube digestif représentant une porte d'entrée fréquente (1).

Les levures du genre *Malassezia* sont ubiquitaires sur la peau normale (10). L'immunodépression favorise leur prolifération à la surface cutanée et elle est responsable du pityriasis versicolor et des autres pityrospores. L'extension plus profonde atteignant les follicules pileux est connue sous le nom de folliculite pityrosporique. Une infection systémique est rare.

Cryptococcus neoformans est une levure à très large distribution géographique. La porte d'entrée est principalement pulmonaire par inhalation, mais chez l'immunodéprimé, la dissémination hématogène peut survenir avec atteinte secondaire de divers organes dont la peau. La cryptococcose cutanée pure peut également se développer par inoculation directe.

Trichosporon beigeli et *Geotrichum candidum* sont deux champignons qui présentent une certaine ressemblance entre eux. Une trichosporonose (fig. 2) et une géotrichose (fig. 3) avec manifestations cutanées peuvent apparaître chez le sujet immunodéprimé (11).

CHAMPIGNONS FILAMENTEUX NON DERMATOPHYTES

Ces champignons sont responsables des hyalohyphomycoses (aspergillose, mucormycoses, fusariose, pseudallescheriase,...) et des infections à dématiées (alternariose, ...).

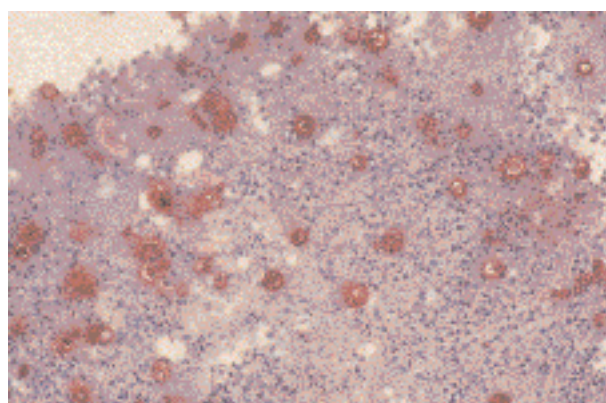


Fig. 3. Géotrichose cutanée (*Geotrichum candidum*).

Aspergillus spp. sont des champignons largement répandus dans l'environnement. La contamination se fait le plus souvent par inhalation de propagules (fig. 4) avec atteinte pulmonaire initiale (fig. 5) et dissémination hématogène secondaire (12). L'atteinte cutanée primaire est due à l'inoculation du germe au niveau d'une zone cutanée lésée, en particulier une brûlure (13). Dans la peau, le mycélium infiltre le derme (fig. 6) et peut obstruer les vaisseaux sanguins (fig. 7) entraînant des zones de nécrose. L'aspergillose est, en fréquence, la deuxième infection fongique chez les immunodéprimés (2). Il s'agit le plus souvent de patients neutropéniques et ceux sous corticothérapie prolongée.

Les mucormycoses sont des affections opportunistes qui ne sont que rarement rencontrées chez le sujet, par ailleurs, sain. Des facteurs prédisposants, en particulier une immunodépression ou un diabète, sont quasi toujours retrouvés dans l'histoire clinique des patients. Le mode de contamination le plus fréquent est à nouveau aérien; les formes digestives, cutanées et systémiques étant plus rares.

La fusariose reste localisée chez le sujet immunocompétent, mais sur peau lésée, l'infection peut être plus profonde (fig. 8). En cas

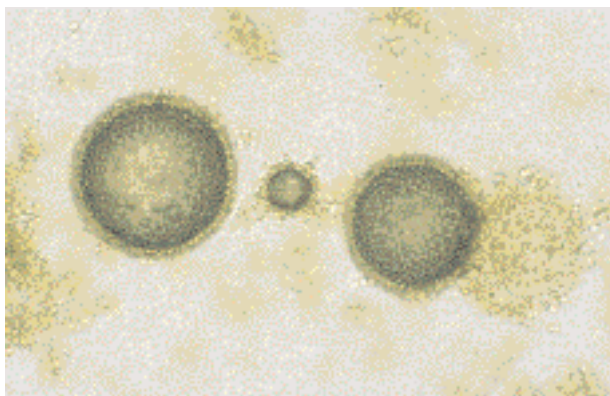


Fig. 4. Tête aspergillaire (*A. fumigatus*) libérant les propagules contaminantes.

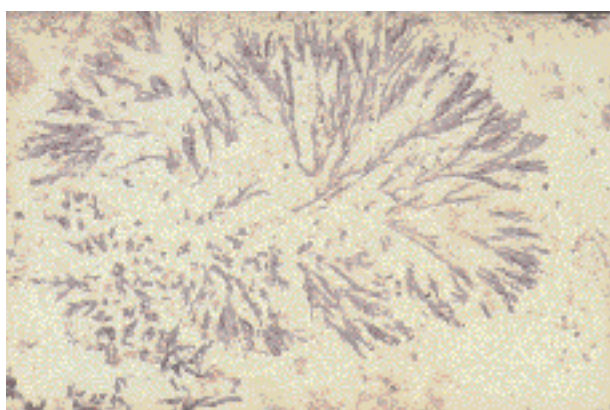


Fig. 5. Aspergillose pulmonaire.

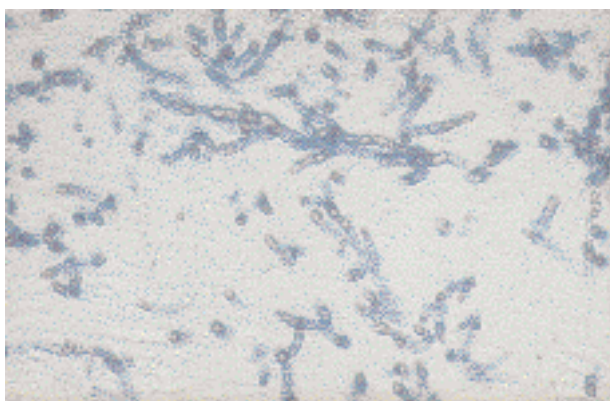


Fig. 6. Aspergillose cutanée avec infiltration du derme.

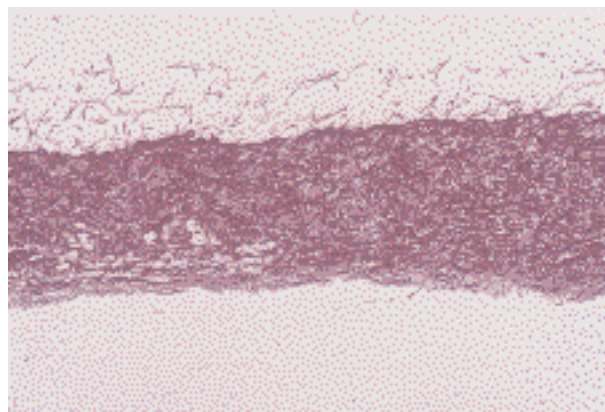


Fig. 7. Vaisseau sanguin cutané obstrué par un amas aspergillaire.

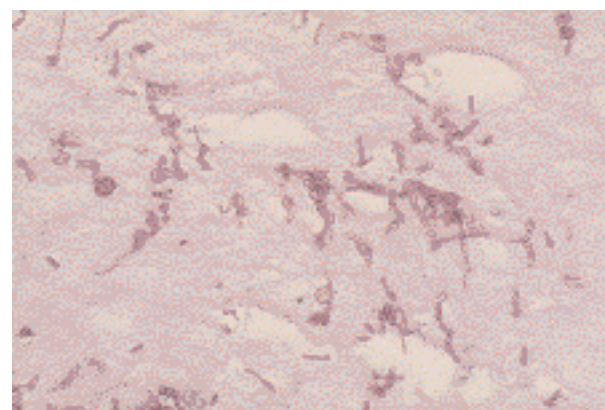


Fig. 8. Fusariose cutanée (*Fusarium solani*).

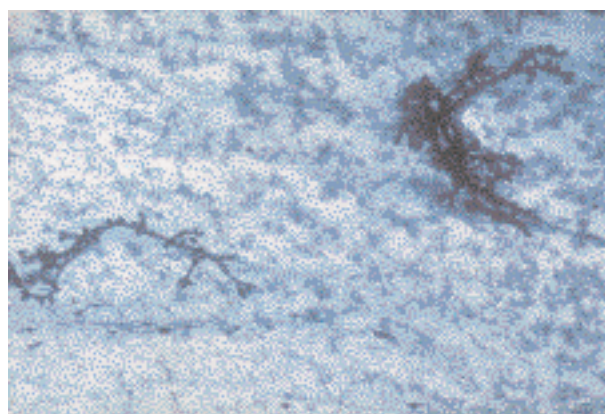


Fig. 9. Pseudallescheriase cutanée *Pseudallescheria boydii*.

d'immunodépression, l'affection est systémique par dissémination hématogène (14). Les portes d'entrée sont les voies d'abord vasculaires et les sites infectés comme les ongles par exemple (15-17). La fusariose généralisée s'observe le plus souvent chez les transplantés médullaires avec un taux de mortalité très élevé.

La pseudallescheriase atteint plus souvent les organes internes, en particulier les poumons, que la peau (fig. 9).

Les mycoses à dématiées sont dues à des champignons saprophytes, colonisant le sol et les

végétaux en décomposition, largement répandus dans l'environnement. Les dématiées (*Alternaria spp*, *Cladosporium spp*, *Exophiala spp*, *Wangiella dermatitidis*, ...) sont de couleur brune par la présence de mélanine dans leur paroi (fig. 10). Les manifestations cliniques sont hétérogènes et de sévérité variable (18-21). La prévalence de ces maladies prédomine dans les régions tropicales et subtropicales (20, 22). Elles sont cependant potentiellement ubiquitaires et les patients immunodéprimés peuvent en être des victimes privilégiées. Outre les mycétomes, les deux prin-

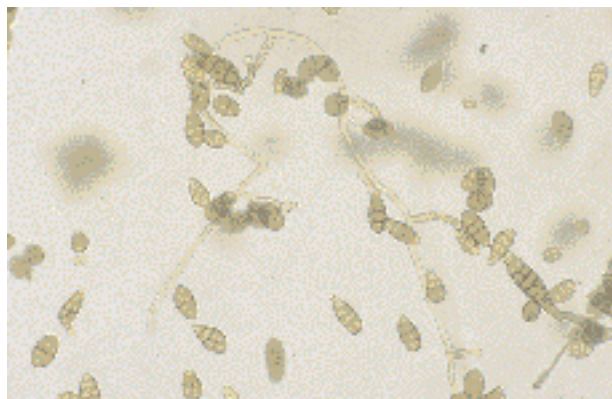


Fig. 10. Champignon à paroi brune correspondant à une dématiée (*Alternaria*)

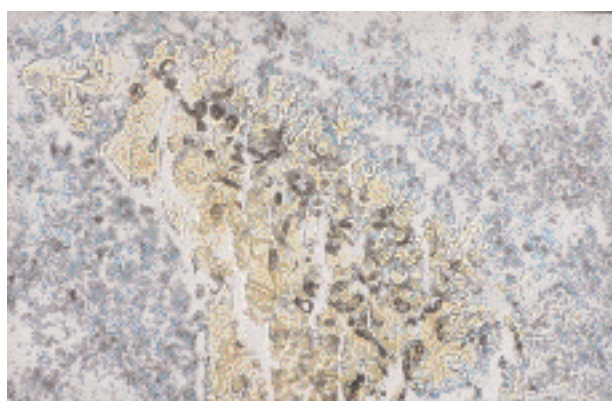


Fig. 11. Phaeohyphomycose cutanée (*Exophiala jeanselmei*)

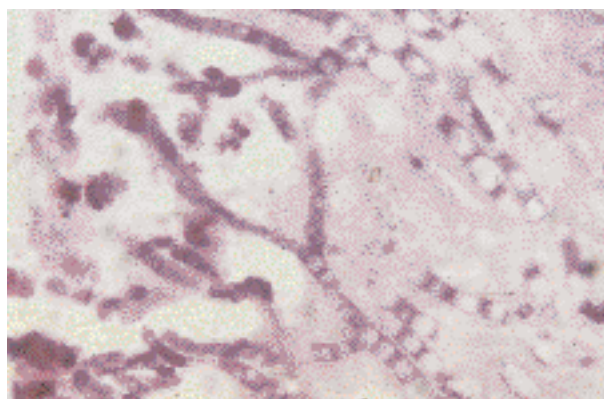


Fig. 12. Phaeohyphomycose cutanée (*Cladosporium lunata*)

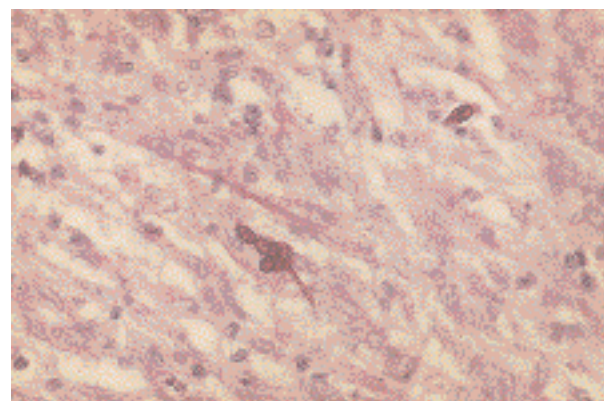


Fig. 13. Champignon dimorphe.

cipales entités anatomo-cliniques sont les phaeohyphomycoses et les chromomycoses. Ces infections entreprennent le plus souvent la peau et les tissus sous-cutanés des extrémités par inoculation traumatique par une épine ou une écharde de bois (23). De rares formes invasives par inhalation ont aussi été rapportées. Les phaeohyphomycoses représentent un groupe hétérogène de manifestations cliniques superficielles, sous-cutanées ou invasives (fig. 11, 12). Le kyste phaeomycotique reste cantonné et se présente comme un nodule à centre kystique renfermant des formes lévuriformes et des hyphes d'une dématiée (18). Les chromomycoses sont caractérisées par des lésions végétantes ou ulcérées pseudo-épithéliomateuses, superficielles ou sous-cutanées (19, 23).

CHAMPIGNONS DIMORPHIQUES

Certains des champignons classés dans les catégories rapportées ci-dessus, ainsi que d'autres champignons ont un aspect différent en culture et dans les tissus infectés. Ils forment le groupe hétérogène des champignons dimorphiques (fig. 13).

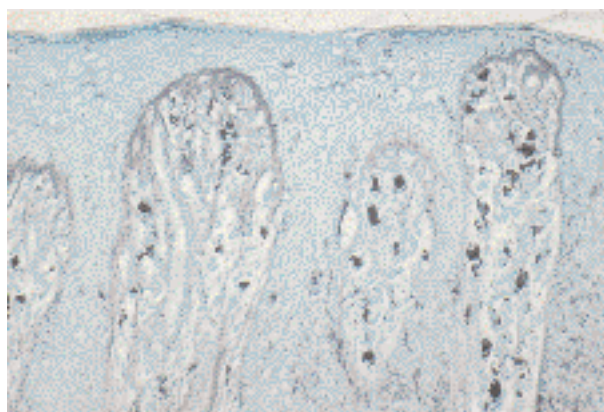


Fig. 14. Histoplasmose cutanée américaine (*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*)

Coccidioides immitis, *Histoplasma capsulatum* (fig. 14) et *Blastomyces dermatitidis* (fig. 15) sont les principaux représentants de cette catégorie. Ces agents infectieux ont des répartitions géographiques spécifiques en Amérique et sont donc en relation avec une histoire clinique mettant le patient en contact avec le germe. La porte d'entrée de ces infections mycosiques est respiratoire; les lésions cutanées représentent donc des localisations secondaires d'atteintes généralisées (6).

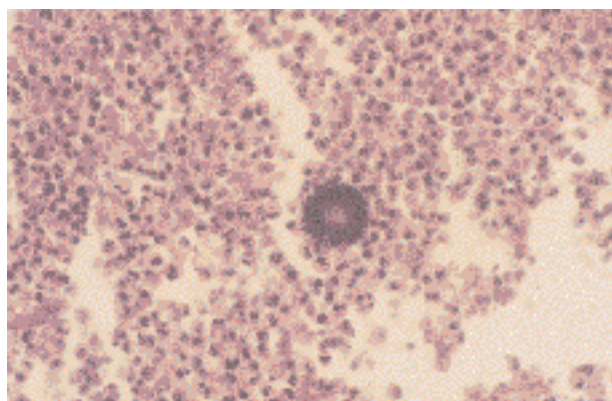


Fig. 15. Blastomycose cutanée (*Blastomyces dermatitidis*)

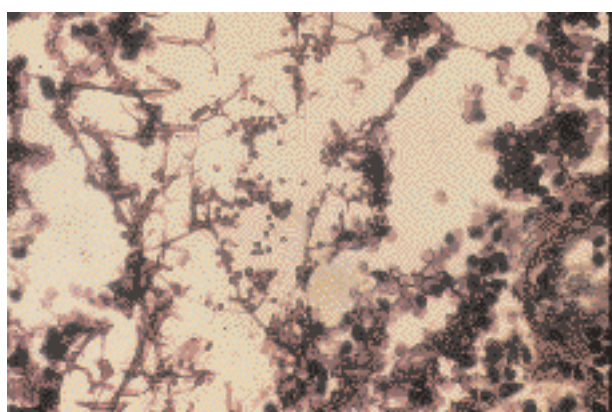


Fig. 16. Pénicilliose cutanée (*Penicillium marneffei*).

Penicillium marneffei dont la prévalence est maximale dans le sud-est asiatique est devenu dans les autres régions du monde un pathogène marqueur du SIDA. Les lésions cutanées peuvent être profuses (fig. 16). Le diagnostic de pénicilliose bénéficie de la mise en évidence du champignon par immunohistochimie (24).

RÉFÉRENCES

1. Virgili A, Zampino MR, Mantovani L.— Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol*, 2002, **3**, 19-35.
2. Euvrard S.— Pathologie cutanée infectieuse après transplantation d'organe. *Ann Dermatol Vénereol*, 1998, **125**, 939-945.
3. Benedict LM, Kusne S, Torre-Cisneros J, Hunt SJ.— Primary cutaneous fungal infection after solid-organ transplantation: Report of five cases and review. *Clin Infect Dis*, 1992, **15**, 17-21.
4. Bodey G, Buelmann B, Duguid W et al.— Fungal infections in cancer patients : an international autopsy survey. *Eur J Microbiol Infect Dis*, 1992, **11**, 99-109.
5. Singh N, Chang FY, Gayowski T, Marino IR.— Infections due to dematiaceous fungi in organ transplant recipient : Case report and review. *Clin Infect Dis*, 1997, **24**, 369-374.
6. Serody JS, Mill MR, Detterbeck FC, et al.— Blastomycosis in transplant recipients: Report of a case and review. *Clin Infect Dis*, 1993, **16**, 54-58.
7. Domp Martin D, Domp Martin A, Deluol AM, et al.— Onychomycosis and AIDS. Clinical and laboratory findings in 62 patients. *Int J Dermatol*, 1990, **29**, 337-339.
8. Gianni C, Cerri A, Capsoni F, et al.— Recurrent proximal white subungual onychomycosis associated with a defect of the polymorphonuclear chemotaxis. *Eur J Dermatol*, 1999, **9**, 390-392.
9. Nir-Paz R, Elinay H, Piérard GE, et al.— Invasive *Trichophyton rubrum* infection in an immunocompromised patient with onychomycosis. *J Clin Microbiol*, sous presse.
10. Arrese JE, Piérard GE.— Itraconazole corneofungimetry bioassay on the seven *Malassezia* species. *Mycoses*, sous presse.
11. Piérard GE, Read D, Piérard-Franchimont C, et al.— Cutaneous manifestations in systemic trichosporonosis. *Clin Exp Dermatol*, 1992, **17**, 79-82.
12. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical expression of galactomannan in the cytoplasm of phagocytic cells during invasive aspergillosis. *Am J Clin Pathol*, 1991, **96**, 373-376.
13. Arrese Estrada J, Piérard-Franchimont C, Soyeur-Broux M, Piérard GE.— L'aspergillose cutanée. *Rev Med Liège*, 1991, **46**, 92-97.
14. Quatresooz P, Meiers I, Arrese J et al.— Fusariose disséminée chez un patient immunodéprimé. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 974-976.
15. Girmenia C, Arcese W, Micozzi A et al.— Onychomycosis as a possible origin of disseminated *Fusarium* spp. infection in a patient with severe aplastic anemia. *Clin Infect Dis*, 1992, **14**, 1167-1170.
16. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Fatal hyalohyphomycosis following *Fusarium* onychomycosis in an immuno-compromised patient. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 196-198.
17. Gupta A, Baran R, Summerbell R.— *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis*, 2000, **13**, 121-128.
18. McGinnis MR.— Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis : new concepts, diagnosis, and mycology. *J Am Acad Dermatol*, 1983, **8**, 1-16.
19. Matsumoto T, Matsuda T.— Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis. *Semin Dermatol*, 1985, **4**, 240-251.
20. McGinnis MR, Hilger AE.— Infections caused by black fungi. *Arch Dermatol*, 1987, **123**, 1300-1307.
21. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Onychomycosis and keratomycosis caused by *Alternaria* sp. A bipolar opportunistic infection in a wood-pulp worker on chronic steroid therapy. *Am J Dermatopathol*, 1996, **18**, 611-613.
22. Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Ghazi A, et al.— Mycoses cutanées tropicales. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 586-590.
23. Quatresooz P, Dethier F, Piérard GE.— Chromomycose autochtone chez une patiente immunodéprimée. *Dermatol Actual*, sous presse.
24. Arrese JE, Stynen D, Van Cutsem J, et al.— Immunohistochemical identification of *Penicillium marneffei* by monoclonal antibody. *Int J Dermatol*, 1992, **31**, 410-412.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.