

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°50

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Claire SENEAU-GARREAU

Née le 08 octobre 1975 à Angers

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 2004

MYCOSE PROFONDE A *FUSARIUM SOLANI* :
A PROPOS D'UN CAS DE HYALOPHYCOMYCOSE PULMONAIRE ET
MEDULLAIRE CHEZ UN IMMUNOCOMPETENT AU CENTRE HOSPITALIER
DE NOUMEA

Président du jury : Monsieur le Professeur Gilles POTEL.

Directeur de thèse : Madame le Docteur Flore LACASSIN-BELLER

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Gilles Potel,
Qui me fait l'honneur de présider cette thèse,
Pour la transmission de son savoir et de son expérience de la médecine,
Qu'il trouve ici, l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Michel Marjolet,
Pour sa disponibilité et son enseignement de la mycologie,
Qu'il accepte mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Philippe Moreau,
Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse,
Qu'il trouve ici, l'expression de ma gratitude.

A Madame le Docteur Flore Lacassin,
Pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail,
Pour l'expérience de la médecine tropicale que tu m'as fait partager,
Pour ton soutien, ta disponibilité et ta patience tout au long de mon séjour Outre-Mer,
Reçois l'assurance de mon profond respect et de mon amitié la plus sincère.

A Monsieur le Docteur Xavier Vandamme,
Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse,
Merci pour ta passion de la neurologie que tu as su m'enseigner avec rigueur et pédagogie.
Pour ta présence, celle de Gisou et Nina lors de tous ces bons moments passés ensemble en Nouvelle-Calédonie,
Reçois ici toute mon amitié.

TABLE DES MATIERES

Glossaire	6
Table des figures	7
Table des tableaux	7
Table des photos	8
Introduction	10
I- LA NOUVELLE-CALEDONIE	11
I-1- Situation géographique	11
I-2- Historique	14
I-3- La population	17
I-4- L' économie	20
I-5- Le climat	21
I-6- Le mode de vie	22
I-7- Le système de santé	23
II- LES GENERALITES SUR LE GENRE <i>FUSARIUM SP</i>	27
II-1- Le pouvoir pathogène	27
II-1-1- Les facteurs favorisant des mycoses profondes	30

II-2- Le diagnostic mycologique	30
II-2-1-Le prélèvement	30
II-2-2-L'examen direct	30
II-2-3-La culture	31
II-2-4-L'examen macroscopique	31
II-2-5-L'examen microscopique	32
II-3- Le traitement	38
II-3-1-Les polyènes	38
II-3-1-1-Amphotéricine B	38
II-3-1-2-Nystatine	39
II-3-2-Les dérivés azolés	39
II-3-2-1-Les dérivés imidazolés	40
II-3-2-2-Les triazolés	40
II-3-3-La griséofulvine	42
II-3-4-La 5 fluorocytosine ou flucytosine	42
II-3-5-Les échinocandines	42
II-3-6-Les autres antifongiques	43
III- CAS CLINIQUE	44
Chronologie du cas clinique	75
Chronologie du traitement	77
IV- DISCUSSION	82
IV-1-Les infections à Fusarium sp	82
IV-1-1- Les antécédents et facteurs de risque	83
IV-1-2- Signes d'appel	85
IV-1-3- Diagnostic	87
IV-1-4- Traitement	89
IV-2- Diagnostic d'une mycose profonde en zone tropicale : Conduite à tenir par le médecin généraliste	98
Conclusion	99
Annexe	100

Glossaire :

Chlamydospore : spore asexuée de résistance se formant à partir d'une portion de filament mycélien, forme arrondie ou ovale, paroi épaisse, lisse ou rugueuse, parfois pigmentée.

Conidie : spore externe de reproduction asexuée.

Conidiophore : Synonyme de stype : filament spécialisé portant la spore de l'organe de reproduction asexuée.

Deuteromycotina : groupe d'espèces fongiques dont la reproduction sexuée est inconnue ou ne peut-être obtenue facilement avec les techniques de culture habituelles. Synonyme habituel de *Deutéromycète*.

Fragmospore : fuseau, spore de grande taille ayant des cloisons transversales.

Hyphe : filament tubulaire cloisonné ou non cloisonné (septé ou non septé).

Hyphomycète : classe des deuteromycotina correspondant aux champignons imparfaits filamenteux.

Monophialide : phialide avec une seule ouverture.

Mycélium : ensemble des hyphes ou filaments d'un champignon.

Phialide : article mycélien fertile en forme de bouteille formant successivement des conidies ou des phialospores.

Phialospore : spore asexuée produit par une phialide.

Spore : élément résultant de la reproduction du champignon (sexuée ou asexuée)=propagule.

Sporodonchie : regroupement d'un agrégat de filaments et de conidiospores, le tout ayant une forme de coussin.

Thalle : organisme fongique uni ou multicellulaire formant une structure plus ou moins organisée.

TABLE DES FIGURES :

Figure 1 : Situation géographique de la Nouvelle-Calédonie	11
Figure 2 : Comparaison des superficies Nouvelle-Calédonie / France	12
Figure 3 : Carte des provinces de la Nouvelle-Calédonie	13
Figure 4 : Communautés de la Nouvelle-Calédonie	18
Figure 5 : PIB par habitant	20
Figure 6 : Températures moyennes à Nouméa au cours de l'année	21
Figure 7 : Diagramme de la terminologie de <i>Fusarium</i>	33
Figure 8 : Schéma du genre <i>Fusarium</i>	34
Figure 9 : Schéma <i>Fusarium solani</i> . a. Conidiophores avec monophialides ; b. Chlamydospores ; c. macro et microconidies	37
Figure 10: Comparaison de la néphrotoxicité de l' Ambisome et de Amphotericine B	93

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau I : Comparaison croissance, âge de la population et densité de population Nouvelle-Calédonie/ France Métropolitaine	19
Tableau II: Amphotericine B : spectre et résistance sur différentes moisissures	90
Tableau III : Action in vitro du voriconazole, itraconazole et amphotéricine B sur différentes espèces de champignons	91

TABLE DES PHOTOS :

Photo 1 : <i>Fusarium</i> en microscopie optique	27
Photo 2 : <i>Fusarium solani</i> culture sur Sabouraud-Chloramphénicol recto et verso	31
Photo 3 : Phragmospores	35
Photo 4 et 5 : <i>Fusarium solani</i> en microscopie optique, présence de macroconidies multicellulaires, de chlamydospores et de hyphes septés	35
Photo 6 : radiographie de thorax (juin 1995)	45
Photos 7 et 8 : TDM thoracique (juin 1995)	46
Photo 9 : Cliché standard (août 1995) rachis cervical et thoracique haut	48
Photo 10 : Nodule sous cutané : “mycétome fongique“ à grains blancs coloration PASx20	49
Photo 11 : Nodule sous cutané : “mycétome fongique“ à grains blancs coloration HEx20	49
Photo 12: Nodule sous cutané : “mycétome fongique“ à grains blancs coloration PASx40	49
Photo 13 et 14 : TDM rachis cervico-thoracique (octobre 1995), envahissement tissulaire intra médullaire latéralisé du côté gauche	51
Photo 15 et 16 : TDM rachis cervico-thoracique (octobre 1995), remaniement osseux	51
Photo 17 : Myéloscanner (Décembre 1995), opacification de l'espace épidual au niveau dorsal	54
Photo 18 et 19 : Myéloscanner (décembre 1995)	54
Photo 20 et 21 : TDM cervico-thoracique(mars 1998)	58
Photo 22 : Myéloscanner (juin 1998)	59
Photo 23, 24 et 25 : Myélographie (juin 1998)	60

Photo 26 et 27 : IRM cervicale (septembre 2000), épidurite en regard de C6-C7	69
Photo 28 et 29 : IRM dorso-lombaire (septembre 2000), spondylodiscite, épidurite et infiltration des tissus paravertébraux du rachis thoracique	69
Photo 30 et 31 : TDM cervical (février 2002), compression médullaire et remaniement tissulaire majeur	73

Introduction

Le *Fusarium* sp est un champignon cosmopolite pathogène chez les végétaux.

Cette moisissure entraîne des maladies opportunistes chez l'être humain .

Ces infections sont la plupart du temps localisées ; mais depuis l'apparition des maladies immunosuppressives et des traitements lourds immunodépresseurs, nous avons vu apparaître chez de nombreux patients des pathologies disséminées à *Fusarium* sp.

L'environnement climatique est un facteur de développement de ce type de maladies, les zones tropicales étant plus propices.

Au centre hospitalier de Nouméa en Nouvelle-Calédonie, nous nous sommes intéressés à un cas de mycose disséminée chez un jeune homme sans immunodépression apparente.

Après une présentation de la Nouvelle-Calédonie et un rappel sur le genre *Fusarium* sp, nous rapporterons ce cas clinique et nous verrons, en comparaison avec la littérature, les différentes pathologies liées à ce germe, les éléments en faveur de ce diagnostic et la conduite à tenir diagnostique d'une mycose profonde en zone tropicale par le médecin généraliste.

I- LA NOUVELLE-CALEDONIE

(91, 92, 93, 94, 96)

I-1- La situation géographique

La Nouvelle-Calédonie est un archipel lointain situé dans l'Océan Pacifique à 18000 km de la métropole, entre le 19^{ème} et le 23^{ème} degré de latitude Sud et entre le 158^{ème} et le 172^{ème} degré de longitude Est, près du tropique du Capricorne.

C'est la troisième île du Pacifique de par sa superficie (18576 km²), après la Papouasie-Nouvelle-Guinée et la Nouvelle-Zélande. Elle est entourée par l'Australie située à 1500 km à l'ouest, la Nouvelle-Zélande à 1800 km au sud-est, le Vanuatu à 600 km au nord et les îles Fidji au nord-est. Tahiti est à 5 000 km.



Fig 1 : Situation géographique de la Nouvelle-Calédonie (94)

Ce pays d'Outre-Mer est à 22 heures de vol de Paris. Par rapport aux heures officielles de la métropole, il existe un décalage horaire de + 10 heures en hiver français et + 9 heures en été. La Nouvelle-Calédonie garde la même heure toute l'année.

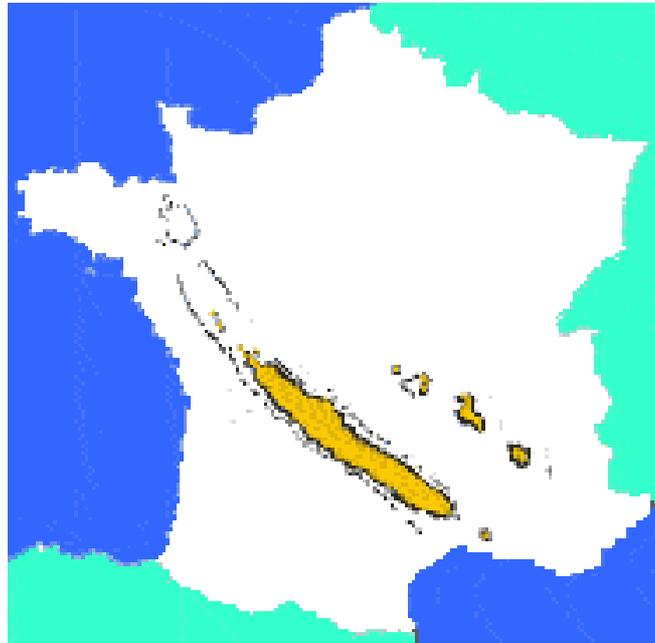


Fig 2 : Comparaison des superficies Nouvelle-Calédonie / France (93)

Avec 18576 km² de superficie totale, l'archipel Néo-Calédonien représente quatre départements français.

La Nouvelle-Calédonie est constituée d'une île principale, la Grande Terre (400 km de long et 50 km de large) et d'îles plus petites : les îles Loyautés (Lifou, Maré, Tiga et Ouvéa) à l'est, l'île des Pins au sud, l'archipel des Béleps au nord et quelques îlots (Chesterfield, Walpole, Beautemps-Beaupré....).

Elle est entourée d'une barrière de corail distante de quelques centaines de mètres à plus de 65 km de ses côtes, ce qui en fait le plus grand lagon au monde.

La Grande Terre est traversée du nord au sud par une chaîne montagneuse dont le point culminant est le mont Panié (1628 m) au nord, suivi du mont Humboldt (1618m) au sud.

Cette chaîne centrale coupe la Grande Terre en deux :

- la côte ouest, sous le vent, est formée de plaines permettant la culture et l'élevage, de savanes de niaoulis (arbre endémique en Nouvelle-Calédonie, de la famille des myrtacées comme les eucalyptus), et des mines de nickel.
- la côte est, au vent (les alizés), possède une végétation tropicale due aux précipitations importantes. Le relief abrupt est strié de nombreuses cascades.

Les Iles Loyautés sont d'origine corallienne et possèdent un relief plat.

La capitale, Nouméa, est une presqu'île située au sud-ouest de la Grande Terre. Le grand Nouméa inclut 3 autres communes limitrophes : Païta, Dumbéa et Mont Dore.

Administrativement, la Nouvelle-Calédonie est divisée en 3 provinces : Province Sud, où est située Nouméa, Province Nord et Province des Iles.

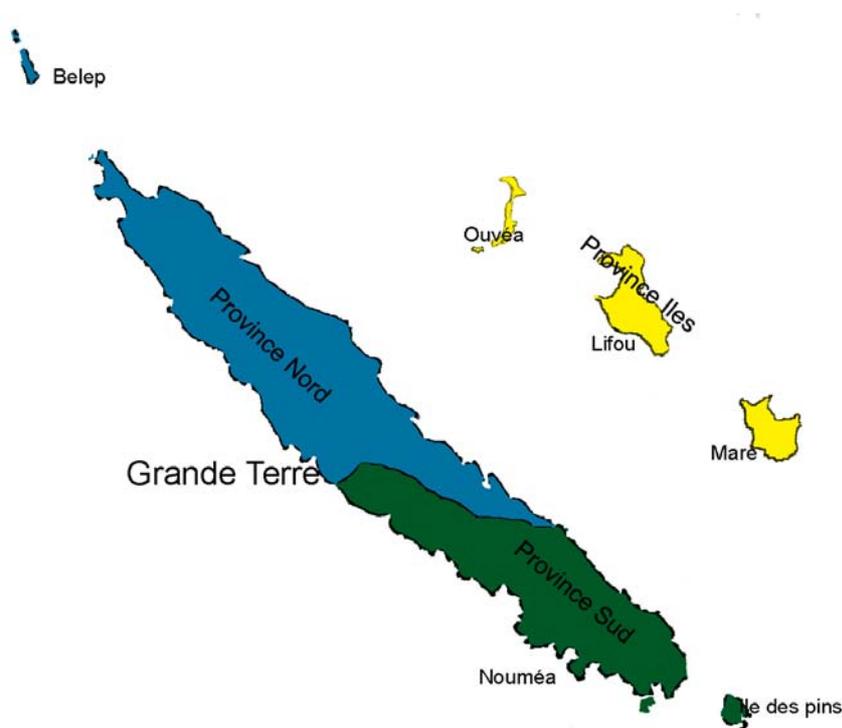


Fig 3 : Carte des provinces de la Nouvelle-Calédonie (96)

I-2-Historique (92)

La Nouvelle-Calédonie fut découverte par James Cook, navigateur anglais, le 4 septembre 1774. Il débarqua sur la Grande Terre et la baptisa New-Calédonia car les paysages lui évoquaient ceux de sa Calédonie écossaise natale.

Après lui, plusieurs navigateurs accostèrent en Nouvelle-Calédonie dont La Pérouse, Entre-Casteaux, De Kermadec. Les Iles Loyautés furent découvertes en 1793 par Raven, capitaine d'un navire marchand anglais venant de Sydney.

Des Missionnaires protestants s'établirent aux Iles Loyautés en 1840 suivis de missionnaires catholiques qui débarquèrent en 1843.

Ce n'est que le 24 septembre 1853 que le contre-amiral Febvier-Despointe annexa la Nouvelle-Calédonie à la France sur ordre de Napoléon III.

En 1854, le capitaine Tardy de Montravel choisit le site de Nouméa pour fonder la capitale qu'il baptisa initialement Port de France.

Nouméa prit son nom actuel en 1866 pour ne pas la confondre avec Fort de France en Martinique.

A partir de 1864 et jusqu'en 1897, la Nouvelle-Calédonie devint colonie pénitentiaire. Environ 20000 forçats y furent envoyés ainsi que des révoltés Kabyles et des déportés de la Commune, dont la plus célèbre fut Louise Michel. La plupart d'entre eux ne retourna jamais en France et participa une fois libérée à la colonisation de la Nouvelle-Calédonie, en plus des colons libres.

En 1863, le nickel fut découvert par Jules Garnier ce qui déclencha une « ruée vers l'or » et entraîna un apport de main-d'œuvre étrangère venant d'Asie et d'Océanie (Néo-Hébridais, Indiens, Malabars, Japonais, Indonésiens, Indochinois). En 1880 est créée la Société Le Nickel.

Durant cette même période, les colons développèrent l'élevage sur des terres canaques annexées, détruisant leurs champs de tarots et d'ignames, aliments de base et plantes sacrées. C'est ce qui déclencha une révolte des Kanaks, en 1878, menée par le grand chef Ataï. La répression fut sanglante faisant près d'un millier de victimes côté canaque et deux cents morts côté européen.

A la suite de cette révolte, l'administration mit en place le code de l'indigénat, déjà en vigueur en Algérie depuis 1840, qui limite le déplacement des indigènes en les cantonnant dans les réserves, prévoit des travaux forcés et l'impôt de capitation pour « payer leur passage de la barbarie à la civilisation ».

Durant les deux grandes guerres 1914-18 et 1939-45, des Calédoniens, Européens et Kanaks, furent envoyés sur les champs de bataille.

En 1942, l'armée américaine s'installa à Nouméa pour créer son quartier général dans le Pacifique Sud, ce qui contribua à une modernisation importante de la Nouvelle-Calédonie par la création d'aéroport, de routes...

En 1945, au sortir de la guerre, fut créé le franc CFP (colonies françaises du Pacifique), monnaie toujours en vigueur dont la parité avec l'Euro est fixe .

Franc français	1 CFP = 0,055 F	1 FF = 18,18 CFP
Euro	100 CFP= 0,84 €	1 €= 119,26 CFP

(93)

En 1945 également, certains kanaks obtinrent le droit de vote (anciens combattants, chefs coutumiers, fonctionnaires, pasteurs et catéchistes) mais il fallut encore attendre 11 ans pour que tous les mélanésiens puissent voter.

En 1946, la Nouvelle-Calédonie devint Territoire d'Outre Mer, le code de l'indigénat fut aboli, et les kanaks obtinrent la citoyenneté française.

En 1969, le boom du nickel relança l'économie. La SLN (société le nickel) devint la deuxième productrice du monde occidental. Cette montée de nickel entraîna une nouvelle vague d'immigration (Wallisiens, Néo-Hébridais, Australiens, rapatriés du Maroc et de l'Algérie mais aussi environ 20000 métropolitains et originaires des DOM-TOM). L'euphorie fut de courte durée car les cours du nickel s'effondrèrent en 1972 mais la plupart des immigrés et des métropolitains resta sur le Territoire.

A la même époque, les colonies françaises obtinrent petit à petit leur indépendance ce qui entraîna en Nouvelle-Calédonie la création d'un mouvement indépendantiste.

La tension monta entre les différentes communautés, divisant la population entre indépendantistes et loyalistes. Les incidents se multiplièrent et en 1984, 10 militants kanaks furent assassinés dans une embuscade à Hienghène.

En 1986, l'ONU donna le droit à la Nouvelle-Calédonie à l'autodétermination et un référendum eu lieu en 1987. Malgré un fort taux d'abstention, le maintien de la Nouvelle-Calédonie à la France fut voté à 98,3%.

L'année 1988 fut marquée par le drame d'Ouvéa où des indépendantistes attaquèrent une gendarmerie et prirent en otage des gendarmes dans une grotte, ce qui nécessita l'intervention du GIGN et entraîna la mort de 19 indépendantistes, 4 gendarmes et 2 militaires.

Le 26 juin 1988, le leader indépendantiste, Jean Marie Tjibaou (FLNKS : Front de Libération Nationale Kanak et Socialiste), Jacques Lafleur le leader loyaliste (RPCR : Rassemblement Pour la Calédonie dans la République) et Michel Rocard signèrent les accords de Matignon.

Le 5 mai 1989, Jean Marie Tjibaou et Yeiwéné-Yeiwéné furent assassinés par un extrémiste indépendantiste à Ouvéa lors de la cérémonie de commémoration du drame de l'année passée.

Le 5 mai 1998, Lionel Jospin signa avec les représentants de FLNKS et du RPCR, l'accord de Nouméa qui fut approuvé à 72% par les Calédoniens lors d'un référendum et qui reconnaît l'identité du peuple kanak et condamne les violences et les spoliations dont il a été victime.

Ce texte prévoit dans un délai de 15-20 ans, un référendum qui déterminera l'accession ou non de la Nouvelle-Calédonie à l'indépendance. D'ici là, un transfert progressif de certains pouvoirs, jusqu'alors réservés à l'état français, vers le gouvernement de Nouvelle-Calédonie est prévu, notamment dans le domaine de la santé, mais aussi du tourisme, de l'économie....

Les compétences régaliennes, la justice, l'ordre public, la défense, la monnaie et les affaires étrangères (avec des dispositions particulières, voir compétences partagées) restent de la compétence de l'Etat.

Ces compétences dites partagées sont : les relations internationales et régionales (association aux affaires concernant le Territoire), l'audiovisuel, le maintien de l'ordre (information de l'exécutif), les dessertes aériennes, la réglementation minière (Etat représenté au Conseil des Mines), l'enseignement supérieur et la recherche.

I-3- La population

(91,92)

Lors du dernier recensement en 1996, la Nouvelle-Calédonie comptait 196836 habitants répartis inégalement sur les 3 provinces :

- Province Sud : 134546 habitants
- Province Nord : 41413 habitants,
- Province des Iles : 20877 habitants.

Aujourd'hui, la population Calédonienne compte environ 210000 personnes (à peine la population d'Angers).

La population est composée d'ethnies différentes : 44,1% de Mélanésiens, 34,1% d'Européens, 9% de Wallisiens et Futuniens, 2,6% de Tahitiens, 2,5% d'Indonésiens et 7,5% d'autres ethnies (Ni-Vanuatais, Vietnamiens...).

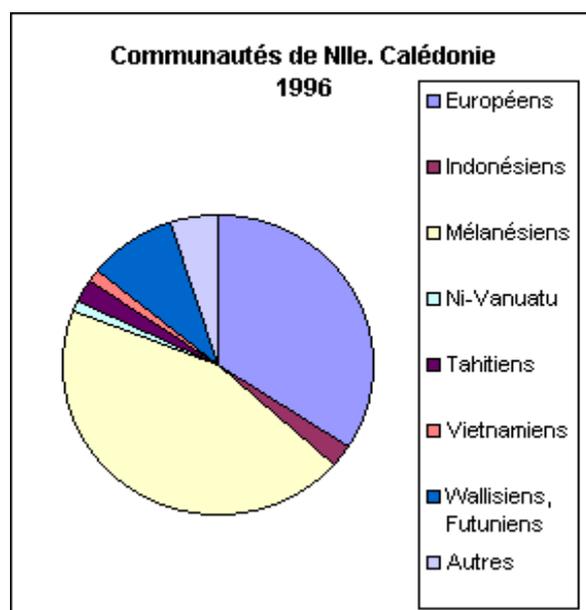


Fig 4 : Communautés de la Nouvelle-Calédonie (93)

La répartition en fonction des ethnies est inégale :

Les mélanésiens sont majoritaires dans la province Nord (77,9%) et la province des Iles (97,1%) alors qu'ils ne représentent que 25,5% de la population de la province Sud.

Les Européens résident à 80,9% dans la province Sud où ils représentent 44,5% de la population. La population européenne est elle-même partagée entre ceux établis depuis des générations (les caldoches) et les métropolitains plus récemment immigrés ou en séjour temporaire.

Les Wallisiens sont quant à eux principalement regroupés à Nouméa (93%).

Nouméa comprend à elle seule 38,8% de la population et le grand Nouméa (Nouméa, Dumbéa, Mont Dore et Paita) 60% de la population.

Les trois-quarts de la population sont nés sur le territoire, 17% en métropole ou dans les DOM-TOM et 6% à l'étranger.

La population est jeune : 39,6% a moins de 20 ans en 1996.

Comparaison	<i>Calédonie</i>	<i>Métropole</i>
croissance annuelle	1.7%	0,3%
moins de 20 ans	40%	26%
Habitants/km2	10	100

Tab I : Comparaison croissance, âge de la population et densité de population Nouvelle-Calédonie/ France Métropolitaine (91)

La langue officielle est le français mais il existe plus d'une trentaine d'autres langues dont les principales : le Drehu, le Nengone et le Païci.

La Nouvelle Calédonie est donc constituée d'une population très diversifiée. Ces communautés souvent définies comme ethnies, sont essentiellement des groupes socio-culturels avec un métissage notable et parfois important.

Les croisements culturels sont progressivement constitutifs d'une identité calédonienne. Sur fond de langue française, chaque communauté apporte ses éléments culturels particuliers, expressions, accent, cuisine, habitat, comportements, etc.

La convergence socio-culturelle de la communauté mélanésienne et des autres communautés reste toutefois très insuffisante. Les deux-tiers des mélanésiens vivent encore de façon traditionnelle dans les tribus alors que les autres communautés partagent le même mode de vie "européen".

Il en résulte une dualité socio-culturelle qui reste très marquée et qui est source d'instabilité. Cette dualité, les mélanésiens la vivent aussi car, progressivement et notamment pour ceux qui vivent dans les villes, le mode de vie européen concurrence et altère la culture traditionnelle.

Même si beaucoup sont aujourd'hui des citoyens, c'est en brousse et dans les tribus pour les mélanésiens, que les calédoniens reconnaissent leurs spécificités et trouvent encore leurs racines et leur identité.

I-4- L' économie (91, 92)

La Nouvelle-Calédonie se place dans les pays riches, elle se place au trentième rang devant la Nouvelle-Zélande sur 206 pays. Son PIB (Produit Intérieur Brut) par habitant est élevé (17000 dollars en 1998).

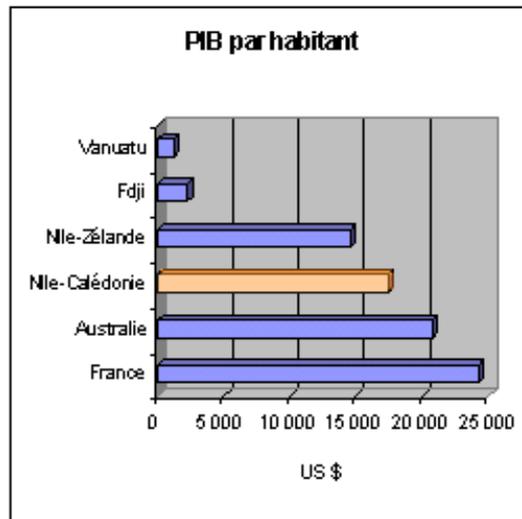


Fig 5 : PIB par habitant (94)

L'économie comprend :

- le commerce et les services publics qui représentent à eux seuls 68% de la production intérieure brute (Pibe) ;
- le nickel (3^{ème} producteur mondial après le Canada et l'ex-URSS) qui représente 12% de la Pibe et (92% des exportations) et la métallurgie ;
- le secteur primaire (agriculture, aquaculture, pêche, élevage) ne représente que 2% du produit intérieur brut ;
- le tourisme, qui reste insuffisamment développé.

Les touristes sont principalement Japonais (34,4%) suivis des Australiens (19,3%), des métropolitains (11,1%), et des Néo-Zélandais (7,6%).

Malgré un PIB élevé, en 1998, le salaire horaire minimum est de 436,93 francs CFP (3,66 euros).

Il existe de nombreuses disparités entre les ethnies et les professions. Les fonctionnaires outre-mer bénéficient d'une indexation sur leurs salaires sensée compenser l'augmentation du coût de la vie. Les mélanésiens travaillent principalement dans le secteur agricole (73,9%) et ont donc des salaires moins importants, ce qui contribue à entretenir les inégalités sociales.

I-5- Le climat (93, 96)

La Nouvelle-Calédonie bénéficie d'un climat tempéré de type tropical océanique. C'est un pays d'alizés.

Dans l'hémisphère sud, ces vents frais soufflent du sud-est et de l'est. Ils sont souvent présents en Nouvelle-Calédonie (250 jours par an à Nouméa en moyenne).

Il existe deux grandes saisons :

- La saison chaude et humide s'étend de novembre à avril, les températures varient autour de 27°C, c'est la saison des cyclones. En 25 ans, on compte 6 passages dans le Sud du Territoire et 11 passages dans le Nord.

- La saison fraîche et plus sèche va de mai à septembre et les températures sont comprises entre 20 et 23°C.

Bien que située en zone tropicale, il ne fait jamais ni trop chaud ni trop froid en Nouvelle-Calédonie .

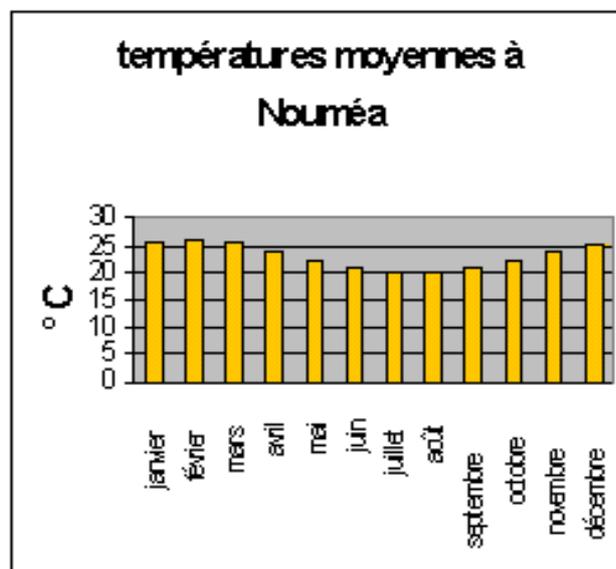


Fig 6 : Températures moyennes à Nouméa cours de l'année (94)

La température du lagon ne descend jamais en dessous de 20°C, ce qui permet la survie et la croissance du corail.

I-6-Le mode de vie (92)

La vie est différente que l'on soit à Nouméa, en brousse ou sur les îles.

La population de Nouméa s'est considérablement accrue ces dernières années. Le nombre d'habitants a quintuplé en à peine 40 ans pour atteindre les 125000 habitants.

La capitale calédonienne regroupe plus de la moitié de la population et les trois quarts des richesses de l'archipel. L'augmentation de la population urbaine est essentiellement le fait des migrations européennes et océaniques d'origine économiques. Aux Caldoches, descendants des colons et bagnards blancs, sont progressivement venus s'ajouter des Kanaks, des Wallisiens, des Ni-Vanuatu, des Tahitiens, des Vietnamiens, des Indonésiens, des Antillais et Réunionnais, des Arabes et des Kabyles, fils de déportés de la fin du XIXe siècle, et surtout des métropolitains, plus communément appelés « zoreilles ».

Ainsi, entre 1989 et 1996, plus de 16000 personnes, dont trois quarts nés en métropole, s'y sont installés. Ce nombre important de métropolitains a entraîné un essor important de Nouméa sur le plan culturel et celui des divertissements. Le mode de vie est semblable à celui d'une ville métropolitaine. Tous les services dignes d'une ville moderne y sont représentés et aisément accessibles. Entre mer et montagne, la ville offre des loisirs variés mais dont les principaux sont tournés vers le lagon.

Sur des milliers d'hectares, la brousse offre un autre visage de la Calédonie. C'est le domaine des stockmens caldoches (fermiers) et des Mélanésiens, la vie y est plus rude.

Les Mélanésiens sont regroupés en tribus et les Caldoches vivent isolés sur de grandes propriétés d'élevage. Les habitations, aussi bien chez les uns que chez les autres, sont beaucoup plus précaires qu'à Nouméa.

Les Caldoches s'occupent de leurs troupeaux et les loisirs, plus rares, sont tournés vers la pêche et la chasse.

Les Mélanésiens pratiquent une culture vivrière (tarots, ignames, bananes, ananas...) mais bien peu se tournent vers le commerce ou les services car la tradition mélanésienne veut que le travail agricole soit collectif et obéit à des valeurs d'entraide et d'échange répondant aux intérêts collectifs de la communauté. La production est donc répartie en fonction des besoins personnels, coutumiers ou financiers du moment.

Certains Mélanésiens et Caldoches travaillent à la mine ou se tournent vers des postes administratifs à Nouméa.

Les Kanaks découvrent alors le travail sous sa forme moderne et n'en connaissent malheureusement que les aspects contraignants : rythme accéléré, horaires imposés, salaires de misère. Ceux qui ont réussi sont encore trop peu nombreux pour servir d'exemple.

De ce fait, la tribu reste aujourd'hui profondément marquée par la tradition, les règles de vie sont dictées par les chefs coutumiers. La coutume reste très importante en brousse et dirige la vie au sein de la tribu.

Les lois coutumières sont souvent plus strictes que le code civil et leur respect par les jeunes sensibilisés au mode de vie occidental est parfois difficile. Il existe une discordance entre la tribu et l'art de vivre européen difficile à gérer pour les nouvelles générations.

En quête d'identité, les jeunes se perdent dans l'alcool et le cannabis qui sont de véritables fléaux et font des ravages.

Dans les îles, où les Mélanésien sont majoritaires, le mode de vie est tribal. La coutume est plus strictement respectée que sur la grande Terre.

I-7-Le système de santé (91)

Le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret est la principale structure hospitalière du territoire.

L'histoire du Centre Hospitalier Territorial débute en 1860 où les premiers bâtiments sont construits par les bagnards au sein d'un fort militaire, il s'appelle alors Hôpital Maritime.

En 1870, il devient Hôpital Militaire puis en 1897 Hôpital Colonial.

Son évolution est émaillée par la construction successive de divers pavillons autour du bâtiment central (classé monument historique).

En 1981, il devient établissement public et prend le nom de Centre Hospitalier Territoriale, il passe sous la tutelle administrative de la DTASS (Direction Territoriale des Affaires Sanitaires et Sociales) en 1984.

C'est au sein de cette structure qu'est offerte aux étudiants métropolitains la possibilité d'effectuer une partie de leur résidanat ou de leur internat. Une vingtaine de postes leur est proposée chaque semestre dans différents services.

Cet établissement comprend les services de Médecine Interne, Gastro-entérologie, Cardiologie, Neurologie, ORL, Ophtalmologie, Radiologie, Pneumologie, Chirurgies viscérale et orthopédique, Réanimation, les urgences et le SAMU.

Il y a également une antenne de l'Institut Pasteur et le Centre de Transfusion Sanguine.

L'hôpital de Magenta comprend les services de Gynécologie, Pédiatrie, Néphrologie et Hémodialyse.

Ces disciplines, médecine, chirurgie, obstétrique, réanimation représentent 462 lits installés.

Le Centre Hospitalier Albert Bousquet comprend l' hôpital psychiatrique (184 lits) et le service de long séjour (80 lits).

La volonté politique de redistribution des richesses et de la population vers la Province Nord est à l'origine de la création de deux hôpitaux : celui de Koumac (45 lits) sur la côte ouest et celui de Poindimé (42 lits) sur la côte est.

Malheureusement, le fonctionnement au ralenti de ces deux structures ne suffit pas à décharger l'hôpital de Nouméa qui gère la plus grande partie des problèmes médicaux. Il reste confronté en permanence à des manques de lits d'hospitalisation.

De plus, le manque de structure d'hospitalisation de moyen et de long séjour pèse cruellement sur la durée d'hospitalisation dans les services sensés se consacrer à des soins de courte durée.

A noter qu'il existe également sur Nouméa trois cliniques privées (171 lits) .

En dehors de Nouméa, en brousse et dans les îles, les structures médicales sont organisées en dispensaires où officient des médecins généralistes employés par la DPASS (Direction Provinciale des Affaires Sanitaires et Sociales), des dentistes, des infirmières, des sages-femmes et des kinésithérapeutes. Certains sont même équipés d'appareils de radiologie et d'échographie.

Ils permettent d'assurer les soins courants, les urgences médicales, la PMI, la médecine scolaire et préventive et possèdent quelques lits d'hospitalisation.

Des vacations de spécialistes venant de Nouméa sont organisées selon un rythme propre à chaque dispensaire.

Le Centre Hospitalier Territorial est confronté à un manque d'infrastructure matérielle.

En effet, le plateau technique est limité par l'absence d'IRM, de scintigraphie, de chirurgie cardio-thoracique nécessitant une circulation extracorporelle et de neurochirurgie.

Tout ceci rend nécessaire de nombreuses évacuations sanitaires vers Sydney ou vers la métropole. La prise en charge financière de ces EVASAN doit faire l'objet d'une demande d'accord préalable de la caisse d'assurance maladie dont relève le patient.

En 1999, 1506 évacuations sanitaires ont été organisées. Le nombre de ces EVASAN est en hausse constante depuis 5 ans (plus 21% en un an). Les principales pathologies sources d'EVASAN sont :

- la pathologie tumorale (cancer) 40% : les cancers de la thyroïde sont en première position (315 cas) suivi des hémopathies (64 cas).
- la pathologie cardiaque (29%) : les principales pathologies motivant ces évacuations sont les coronaropathies.
- ensuite viennent les maladies neurologiques (10%) suivi de la chirurgie (8%), l'ophtalmologie (6%), la dermatologie (2%), la rééducation (1%) et divers (4%).

La médecine libérale est aussi représentée sur le Territoire puisqu'on compte en 1999, 203 médecins en activité, 107 généralistes et 96 spécialistes.

La densité pour l'ensemble de la Nouvelle Calédonie est de 98,9 pour 100000 habitants. La densité moyenne en France métropolitaine, pour la même année, est de 162 médecins généralistes pour 100000 habitants.

Il existe de réelles différences de densité en fonction des zones géographiques.

On s'aperçoit que dans les provinces nord (61,2 pour 100000) et îles (84,6 pour 100000), la densité de médecins est beaucoup plus faible que dans la province sud (104,4 pour 100000)et dans le grand Nouméa (106,3 pour 100000). De même, la médecine libérale est représentée de manière très minoritaire en brousse.

Concernant le remboursement des soins, le Territoire Calédonien possède un système qui lui est propre.

La couverture sociale, pour les salariés du privé, est constituée de la CAFAT (Caisse de compensation des prestations Familiales, des Accidents du travail et prévoyance des Travailleurs salariés), structure proche de la sécurité sociale métropolitaine, et de mutuelles privées. L'Aide Médicale Gratuite couvre les frais médicaux des personnes aux faibles revenus, dont la majeure partie sont des habitants des îles ou de la brousse.

La Mutuelle des Fonctionnaires est un système de couverture sociale autonome qui, comme son nom l'indique, prend en charge une partie des frais de santé (60%) des employés de l'administration.

De nombreuses personnes, en particulier celles ayant une activité libérale, n'ont pas de couverture sociale.

Un projet de couverture sociale unique est à l'étude, ce qui simplifierait grandement les formalités administratives et permettrait un accès plus équitable aux soins.

Toutes ces structures médicales assez bien réparties sur le territoire (dispensaires, centre médico-sociaux) et l'accès de plus en plus facile aux soins permettent aux habitants de la Nouvelle-Calédonie une meilleure prise en charge.

Cependant, en parallèle de la médecine occidentale, il existe une médecine traditionnelle à base de plantes à laquelle les mélanésiens sont très attachés et qui leur semble efficace.

Les effets bénéfiques de cette thérapeutique kanaque est indéniable dans certains domaines mais malheureusement, souvent elle retarde les soins « occidentaux » indispensables dans certaines pathologies. De ce fait, malgré la prévention effectuée dans les différents dispensaires, les personnes malades arrivent avec des pathologies déjà très évoluées, voir trop ...

II- GENERALITES SUR LE GENRE *FUSARIUM*

Fusarium sp est un champignon cosmopolite, retrouvé dans le sol, l'air, ou l'eau, qui parasite de très nombreuses plantes, notamment les céréales, les fruits, le riz, la canne à sucre et le coton sur lesquels il provoque diverses maladies (43, 55, 89).

Il s'agit d'un champignon filamenteux de la classe des Hyphomycètes, ordre des moniliales.

Il forme des phialospores d'où l'appartenance à la famille des Phialosporeae (60).

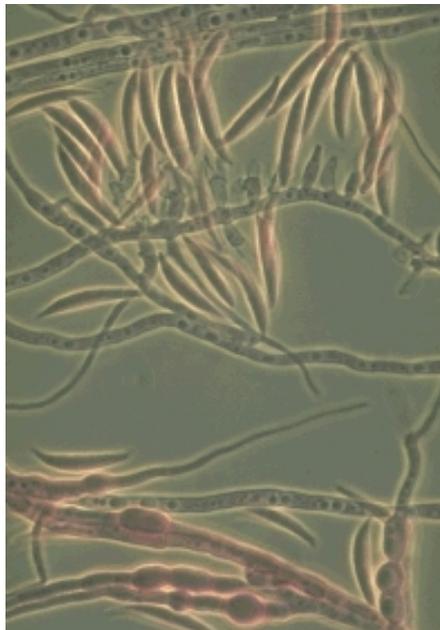


Photo 1 : *Fusarium* en microscopie optique (97)

II-1- Pouvoir pathogène

Les atteintes à *Fusarium* sp sont connues depuis plus de 30 ans.

Une dizaine d'espèces a été isolée dans des lésions humaines. Trois d'entre elles sont plus souvent impliquées : *F.solani*, *F. oxysporum* et *F. verticilloides* (48, 53, 55).

Les affections produites font partie des hyalohyphomycoses.

Les kératites sont particulièrement fréquentes (41,60, 95).
Entre 1957 et 1975, 132 cas étaient déjà rapportés.

Elles sont souvent secondaires à un traumatisme accidentel de la cornée : égratignure par un végétal, pénétration de corps étrangers tels que fragments de métal, pierre ou poussières.

Les mycétomes à grains blancs siégeant aux pieds, parfois aux mains sont surtout rencontrés en Afrique noire et à Madagascar. Il s'agit d'une affection rare (43).

Les onyxis sont plus rares (71). Ils touchent essentiellement le gros orteil. Dans ce cas, c'est souvent *F. oxysporum* qui est en cause (70).

Des affections cutanées, en particulier, des surinfections chez les grands brûlés ont été observées .

Le développement de traitements immunosuppresseurs, la multiplication des facteurs iatrogéniques, la pathologie nosocomiale, l'avènement de nouvelles maladies comme le SIDA sont responsables du nombre grandissant des mycoses systémiques.

Les fusarioses disséminées sont de plus en plus fréquentes.

En France, une étude multicentrique du GEMO (Groupe d'Etude des Mycoses Opportunistes) a recensé 31 cas de fusarioses de 1984 à 1993. Toutes sont survenues chez des patients aplasiques ou neutropéniques après traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou après greffe de moelle dans le cadre d'une maladie hématologique (leucémie, agranulocytose, myélome)(95).

Les portes d'entrée sont nombreuses : la peau blessée (17, 29, 33, 71), l'inhalation, la voie intraveineuse par les cathéters (17, 71), le nez (54). Souvent, elle n'est pas retrouvée de façon évidente (17).

Les manifestations cliniques peuvent apparaître des mois voire des années après le début de l'infection. Elles font suite le plus souvent à l'inoculation de matériel contaminé (43).

Les lésions de la peau sont des signes cliniques fréquents, puisque dans environ 70 % des cas des infections disséminées à *Fusarium*, on retrouve des lésions cutanées largement étendues (29).

Le plus souvent, l'infection commence localement avec des tuméfactions sous-cutanées (17, 29, 33) plus ou moins indurées, rouges et douloureuses (17, 29, 54, 82).

Des myalgies généralisées peuvent être sévères (29, 49, 54).

Des trajets fistuleux se développent dans les nodules et gagnent les vaisseaux (60).

Lorsque l'origine est cutanée, on peut retrouver au niveau de la lésion un suintement d'allure purulente (43, 33).

On retrouve le plus souvent une fièvre (17, 29).

La biologie retrouve des hémocultures positives (54) dans 45% des fusarioses disséminées (29).

La numération formule sanguine ne retrouve pas d'anomalie propre à l'infection (66), à noter la neutropénie parfois profonde qui est un des facteurs de risque les plus importants de la hyalohyphomycose à *Fusarium* (35, 56).

Le *Fusarium* a une meilleure diffusion sanguine que l'*Aspergillus*, il a donc tendance à envahir les vaisseaux en provoquant des thromboses et des nécroses. Les formes cutanées d'aspect nécrotique seront donc plus fréquentes (48, 54, 95).

De même par cette diffusion hématogène rapide, les infections à *Fusarium* vont atteindre de nombreux organes profonds et la clinique va retrouver des cystites, des péritonites, des arthrites, des ostéomyélites voir des abcès cérébraux et des méningoencéphalites (48, 95, 97).

Des douleurs en regard d'organes comme le foie (l'ictère peut être présent (17)), la rate, les poumons (50, 53) seront retrouvées dans certains cas...

L'atteinte sera confirmée par la perturbation de la biologie et par l'imagerie révélant des lésions de type nodulaires sur les organes.

II-1-1-Facteurs favorisant des mycoses profondes ou systémiques (95)

- Altération de l'état général, malnutrition
- Corticothérapie, antibiothérapie (antibiotiques anti anaérobies)
- Déficit numérique ou fonction des lymphocytes T (SIDA)
- Déficit numérique (aplasie) ou fonctionnel (myélopéroxydase) des polynucléaires neutrophiles, monocytes et /ou macrophages.
- Alimentation parentérale, cathéter à demeure, dialyse péritonéale.
- Toxicomanie par voie IV
- Hyperglycémie, acidose (diabète)
- Chirurgie lourde (surtout digestive)
- Hémopathie maligne (leucémie, lymphome)
- Lésions de la muqueuse oropharyngée ou gastro-intestinale (ulcération) liées par exemple à une chimiothérapie anticancéreuse
- Lésions tissulaires secondaires à une infection bactérienne
- Lésions tégumentaires (traumatique, brûlures)
- Irradiation corporelle totale

II-2-Diagnostic mycologique

(43, 48, 95)

II-2-1-le prélèvement

Il est fonction de l'atteinte: frottis ou biopsies de cornée, de peau, pus d'abcès, raclures d'ongles, hémocultures, etc ...

Ce prélèvement doit être soigneux pour éviter le risque de contamination fongique.

En fonction du prélèvement, soit l'examen direct pourra être réalisé immédiatement, soit si le prélèvement est plus solide (ex: onyxis, squames) une étape supplémentaire de digestion dans la potasse ou le noir de Chlorazole sera nécessaire.

II-2-2-l'examen direct

La coloration se fait au bleu de lactophénol. L'examen direct montre des filaments mycéliens septés de 3 à 4 µm de diamètre, réguliers souvent associés à des chlamydospores.

II-2-3- la culture

Deux milieux devront obligatoirement être ensemencés : Sabouraud-Chloramphénicol et Sabouraud-Chloramphénicol-Actidione. La culture est rapide à 27°C et 37°C sur milieu de Sabouraud-Chloramphénicol sans Actidione.

Parfois les macroconidies peuvent manquer et empêcher l'identification ; il est alors conseillé de repiquer sur des milieux enrichis comme l'eau gélosée à 2% ou Potato Dextrose Agar (PDA) ou Oat Meal Agar (OA) qui permettent une fructification plus importante (macroconidies et microconidies).

En cas de suspicion de mycétomes et d'entomophthoromycoses, il convient d'ensemencer un milieu sans antibiotiques et sans actidione.

II-2-4-examen macroscopique

Il montre des colonies duveteuses à floconneuses, de couleur variant du blanc-crème au rose-rouge ou même violet au recto et au verso. *Fusarium solani* prend la couleur blanc crème à beige chamois.



Photo 2 : *Fusarium solani* : culture sur Sabouraud-Chloramphénicol recto et verso (97)

Le mycétome à grain blanc est de consistance molle, de 0,5 à 2 mm de diamètre, de forme ronde, ovale .

Le grain est formé de filaments mycéliens enchevêtrés sans ciment. Les hyphes sont peu vésiculeux en périphérie.

II-2-5-1' examen microscopique (en culture)

Le meilleur diagnostic est anatomo-pathologique avec la confirmation in situ de la présence de filaments mycéliens.

Description du genre *Fusarium* :

C'est un mycélium septé. Du thalle végétatif naissent des conidiophores courts et souvent ramifiés.

Présence de phialides portés par ces conidiophores.

Les phialides sont de taille variable, solitaires (monophialides) ou ramifiés (polyphialides).

Ces phialides forment des spores, les conidies, qui peuvent être de 2 types :

- * microconidies uni ou bicellulaires de 4 à 8 μm de long, allongées, ovales ou cylindriques, isolées, solitaires ou disposées en verticilles (F.verticilloides) parfois disposées en chainettes ou agglutinées en fausses têtes.

- *macroconidies , conidies pluricellulaires, à cloisons seulement transversales. De 18 à 80 μm de long, elles sont souvent groupées en paquets, fusiformes, courbées, assez pointues aux extrémités, en formes de croissant, avec une cellule basale portant une sorte de talon plus ou moins visible.

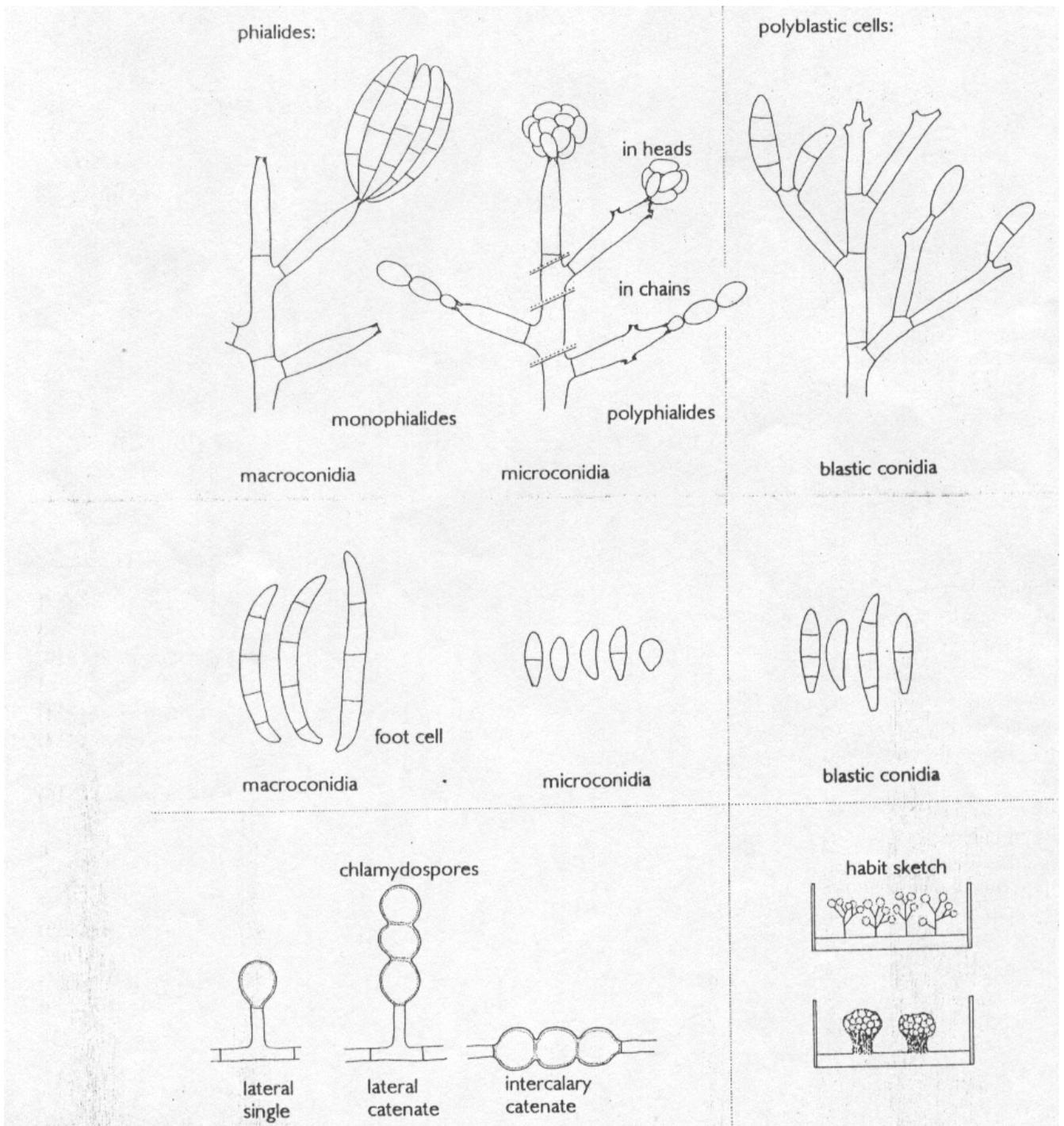
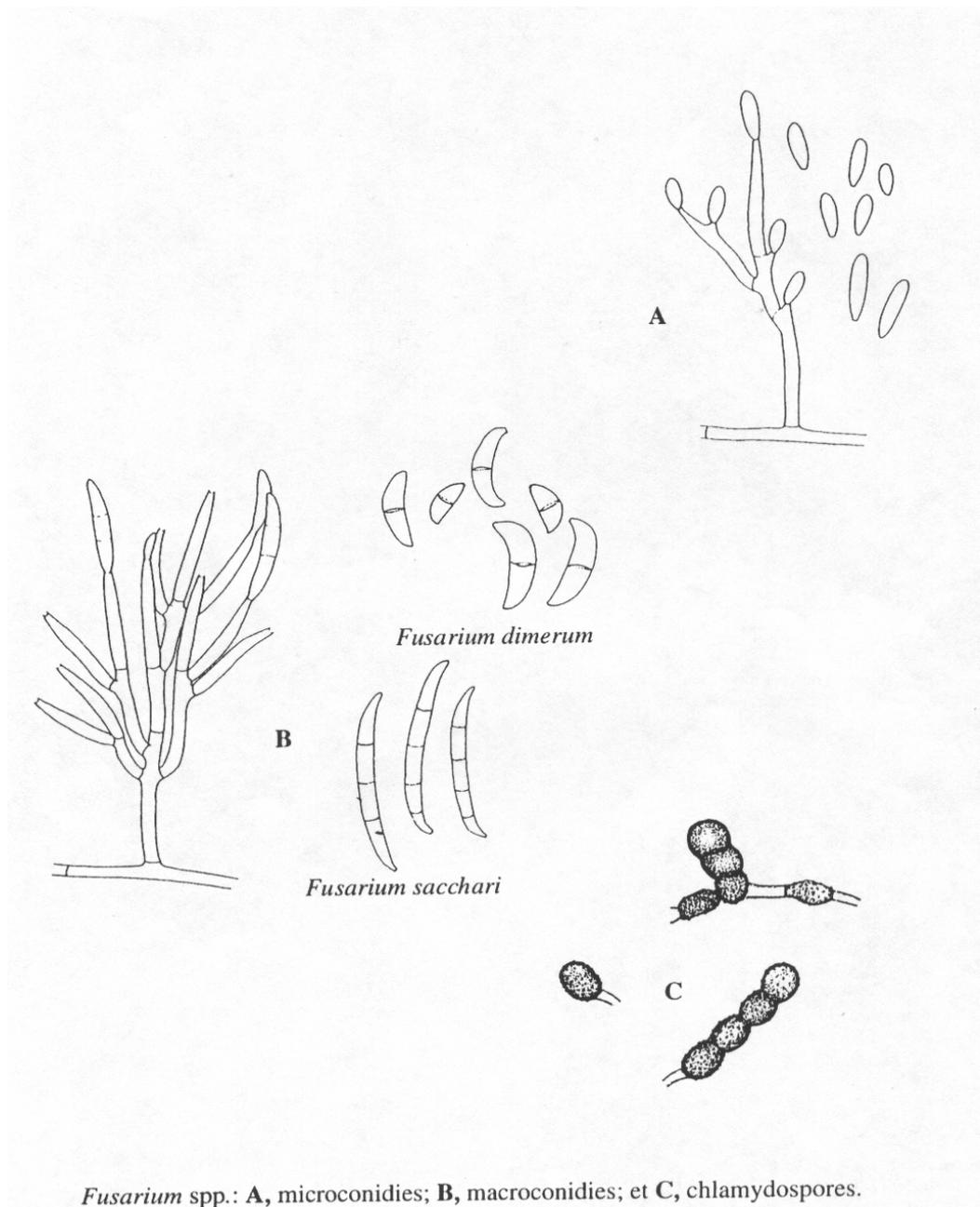


Fig 7 : Diagramme de la terminologie de *Fusarium* (48)



Fusarium spp.: A, microconidies; B, macroconidies; et C, chlamydospores.

Fig 8 : Schéma du genre *Fusarium* (48)

Ce sont des phragmospores de grande taille, toujours arquées présentant 1 à 8 logettes.

La cellule basale est particulière en forme de pied (cellule podale).

Des sporodochies peuvent être présentes.

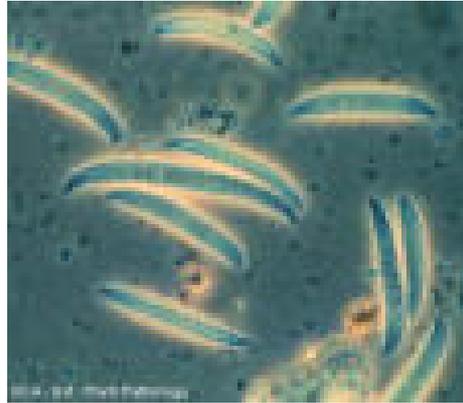


Photo 3 : Phragmospores (97)

La microscopie permet donc de visualiser des phialides, des microconidies pluricellulaires arquées, des microconidies unicellulaires ou bicellulaires regroupées le plus souvent en bouquet et des chlamydospores solitaires ou en chaînes intercalaires ou terminales.

Les chlamydospores assurent plus un rôle de survie que de propagation.

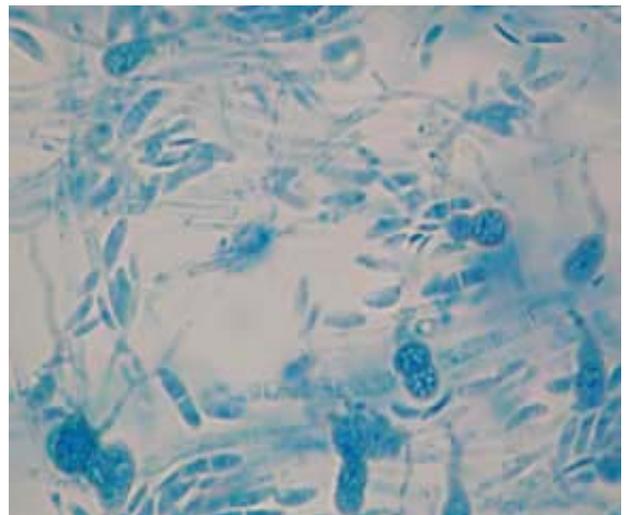


Photo 4 et 5 : *Fusarium solani* en microscopie optique, présence de macroconidies multicellulaires, de chlamydospores et de hyphes septés.(95)

Parfois, les macroconidies peuvent être absentes et dans ce cas, on risque de confondre le genre *Fusarium* avec le genre *Acremonium*.

La culture sur un milieu enrichi (MALT, PDA, OA) est alors nécessaire pour permettre une fructification plus importante avec des macroconidies permettant une différenciation entre les deux genres.

Caractères morphologiques de *Fusarium solani* :

Macroscopie : Colonie → duveteuse

Couleur → blanc crème à beige-chamaois

Microscopie : Conidiophores → allongés ou verticillés

Phialides → très longues, cylindriques 45-80 x 2,5-3µm

Macroconidies → tardives sur conidiophores courts, ramifiés 27-52 x 4,4-6,8µm

Mésoconidies → absentes

Microconidies → nombreuses en « fausses têtes » 8-16 x 2-4 µm

Chlamydospores → nombreuses 9-12 x 8-10µm

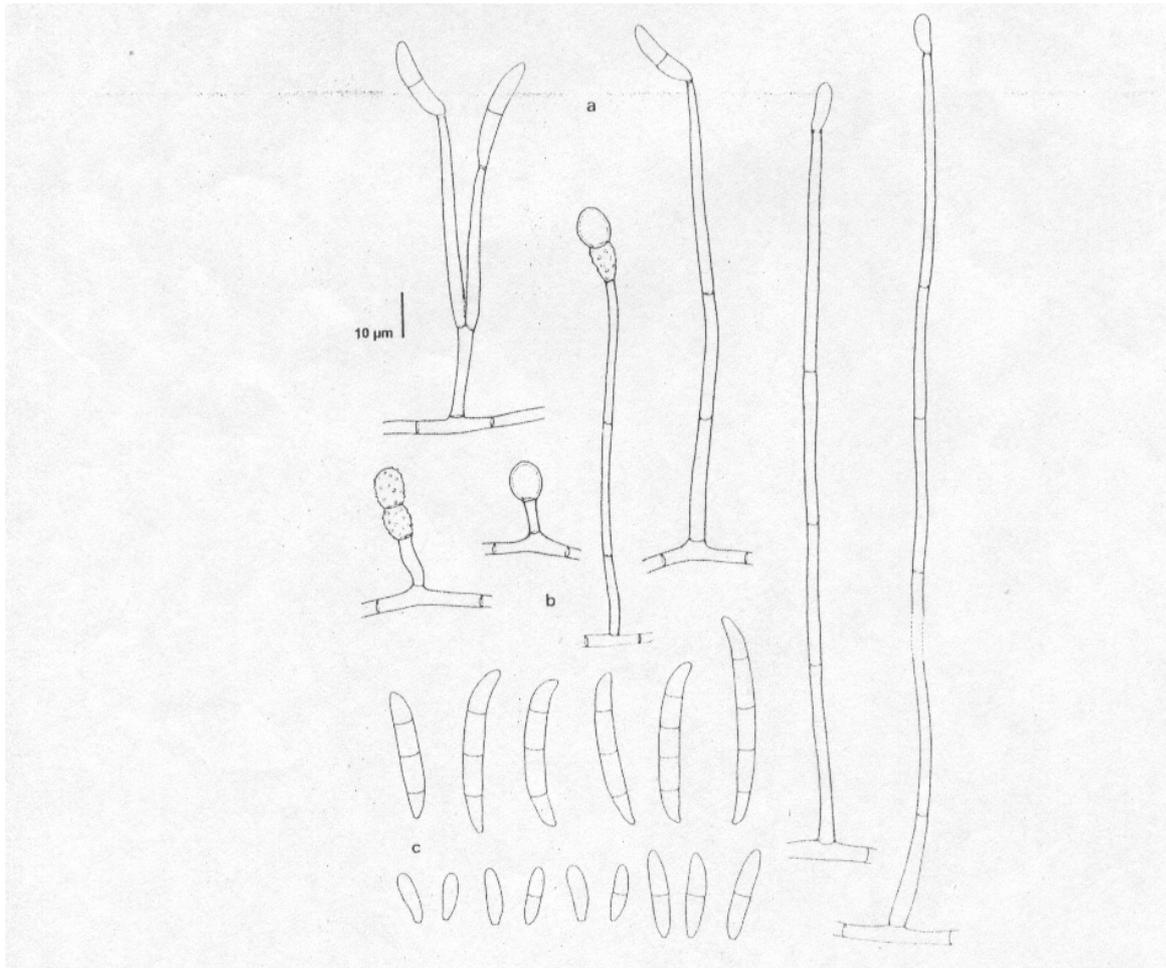


Fig 9 : Schéma *Fusarium solani*. a. Conidiophores avec monophialides ; b. Chlamydospores ; c. macro et microconidies (48)

II-3-Traitement (3, 24, 95)

Le traitement des mycoses superficielles est en général aisé, en revanche, les échecs thérapeutiques des mycoses profondes sont encore nombreux et résultent plutôt de l'immunodépression du malade que de l'agressivité des espèces fongiques impliquées.

Les antifongiques sont des molécules capables de détruire spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale ou de réduire leur multiplication.

II-3-1- Les polyènes

Ils sont obtenus à partir de cultures de *Streptomyces* .

Ils agissent par la stimulation de la consommation d'O₂, la transformation de l'ATP en ADP (diminuant la synthèse des composés azotés et glucidiques avec fuite de métabolites essentiels) et par la formation de complexes insolubles avec les stérols, aboutissant à l'altération de la perméabilité cellulaire.

II-3-1-1-Amphotéricine B

C'est le principal médicament de cette classe et il s'agit toujours de l'antifongique de référence.

C'est un polyène heptaénique à large spectre antifongique actif sur les champignons filamenteux et les levures.

In vivo, la FUNGIZONE® est fongistatique et les risques de résistance aux traitements prolongés sont considérés comme négligeables.

L'amphotéricine B ne franchit pas la barrière intestinale, donc seule la voie veineuse permet d'obtenir des concentrations sanguines suffisantes et intéressantes dans le traitement des mycoses profondes.

Elle est utilisée par voie orale uniquement pour diminuer l'intensité de la colonisation digestive à levures.

Le traitement par voie veineuse est le plus utilisé pour les mycoses profondes. La dose conseillée est de 1mg/kg/jour en perfusion lente.

La voie locale est utilisée dans les candidoses cutanéomuqueuses, vaginales, vésicales et les périonyxis ainsi que dans les aspergilloses oculaires, auriculaires et sinusiennes.

Des aérosols peuvent être effectués mais leur efficacité n'est pas démontrée.

La principale toxicité de l'amphotéricine B est rénale avec une rétention de l'azote et augmentation de l'urée sanguine, perte d'électrolytes (hypokaliémie) et surtout des lésions rénales chroniques au cours de traitements prolongés, pouvant aboutir à une insuffisance rénale.

Il existe de nouvelles formes galéniques réduisant la toxicité de l'amphotéricine B : amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) où la molécule est incluse dans des liposomes, et ABELCET® où elle est incluse dans des complexes lipidiques.

Leur toxicité moindre permet des posologies supérieures à celle de l'amphotéricine B conventionnelle, c'est à dire 3 à 5 mg/kg/jour. L'emploi de ces formes est indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale.

II-3-1-2-La nystatine (MYCOSTATINE®)

C'est un polyène tétranique à spectre d'action limité aux levures.

L'absorption digestive est nulle. La nystatine n'est pas utilisée par voie générale (IV), à cause de sa mauvaise tolérance, d'où l'absence de forme injectable.

La toxicité est faible et les formes orales et locales sont bien tolérées. On décrit parfois des éruptions allergiques.

L'indication majeure de cette molécule est le traitement des mycoses superficielles dues aux levures.

II-3-2- Les dérivés azolés

Il s'agit d'antifongiques de synthèse.

Les azolés inhibent la biosynthèse de l'ergostérol présent dans la membrane des champignons.

Ils comprennent les imidazolés (kétoconazole, miconazole) et les triazolés, produits plus récents et mieux tolérés (fluconazole, itraconazole, voriconazole).

Les azolés ont un large spectre d'activité et sont de ce fait utilisés en prophylaxie chez des patients immunodéprimés (61).

II-3-2-1-Les dérivés imidazolés

- les imidazolés, à usage local uniquement, sont utilisés dans le traitement des candidoses cutanées et cutanéomuqueuses, le pityriasis versicolor et les dermatophyties. On retrouve, entre autre, le miconazole, éconazole, isoconazole, kétoconazole.

- les imidazolés à usage systémique : le kétoconazole (NIZORAL®).

Il est synthétisé en 1976, c'est le premier imidazolé à large spectre.

Il est actif sur les levures, les dermatophytes et certains agents de mycoses exotiques.

Après une absorption orale, la pénétration dans les tissus est bonne en particulier au niveau des glandes sébacées. L'absorption est donc facilitée si la prise a lieu en début de repas ou si ce dernier est riche en graisses. Elle est en revanche contrariée en cas d'association médicamenteuse (atropine, antiacide, antiH2). On doit éviter aussi l'association avec la rifampicine, la ciclosporine et les Anti Vitamine K.

La principale toxicité du kétoconazole est hépatique avec une cytolyse qui régresse à l'arrêt du traitement. Ceci nécessite un contrôle biologique avant tout traitement et une surveillance bimensuelle en cas de prise prolongée.

II-3-2-2-les triazolés

Ils sont caractérisés par trois atomes d'azote dans le noyau azolé. Comme les autres dérivés azolés, une surveillance hépatique est nécessaire et ils présentent les interactions médicamenteuses communes à tous les azolés.

Ces molécules agissent en inhibant la synthèse de l'ergostérol, stérol majeur de la membrane des champignons. Ils bloquent la 14 α déméthylase, dépendante du cytochrome P 450, entraînant une accumulation des précurseurs α méthylés (lanostérol, éburicol, obtusifolione...) et donc une modification de la fluidité membranaire.

Les principaux triazolés :

- Le fluconazole (TRIFLUCAN®) : il est hydrosoluble et diffuse bien dans le Liquide Céphalo Rachidien et dans la salive. Son action s'exerce sur les levures du genre *Candida* et *Cryptococcus*. Il est indiqué pour le traitement des candidoses oropharyngées dans les états d'immunodépression, des candidoses buccales atrophiques, des candidoses disséminées et des cryptococcoses.

Il n'est pas utilisé pour les infections à champignons filamenteux.

Il existe sous forme orale et injectable.

- l'itraconazole (SPORANOX®) : il a une bonne action sur *Aspergillus* et les levures. Son efficacité s'exerce aussi sur les mycoses exotiques.

Sa concentration tissulaire dans le poumon, le rein, le cerveau et l'épiderme est 2 à 5 fois plus élevée que le taux sérique.

Il est donc indiqué dans le traitement des aspergilloses tissulaires bronchopulmonaires et disséminées, la cryptococcose et les mycoses exotiques.

Il est disponible que sous la forme orale.

- le voriconazole (VFEND®) : il a une action sur les levures et les champignons filamenteux. Il est utilisé dans les candidoses réfractaires aux autres antifongiques et les aspergilloses invasives.

De nouveaux triazolés sont en cours d'étude : SCH 56592, ZD0870. Ils seraient actifs sur les hyalohyphomycètes (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*...) et sur les *Candida* résistants au fluoconazole.

II-3-3- La griséofulvine (GRISEFULINE®)

Il s'agit d'un antifongique isolé de *penicillium griseofulvum* , son spectre est limité aux dermatophytes. Elle agit sur les mécanismes de perméabilité de la membrane cellulaire.

C'est un inducteur enzymatique qui provoque de nombreux effets secondaires.

La durée du traitement est de 4 semaines minimum. Elle est indiquée dans le traitement des lésions dues aux dermatophytes.

II-3-4- La 5 fluorocytosine ou flucytosine (ANCOTIL®)

Cette pyrimidine fluorée exerce une activité antifongique sur les champignons susceptibles de l'absorber et de la désaminer. Sous l'influence d'une perméase et par compétition avec la cytosine, la fluocytosine traverse la membrane cellulaire fongique.

Elle est active sur les champignons levuriformes (*Candida*, *Cryptococcus*) et sur certains champignons filamenteux.

L'émergence de mutants résistants au cours d'infections à levures est un risque important. Il faut donc proscrire la 5FC en monothérapie.

La diffusion de cette molécule est très bonne dans tout l'organisme. L'élimination est rénale, les doses devront être adaptées chez l'insuffisant rénal en fonction de la créatinine ou de sa clairance. Les autres effets secondaires sont principalement digestifs (nausées et vomissements) et des troubles hématologiques mineurs voire sévères chez des malades immunodéprimée en cas de surdosage.

Les indications de la 5FC sont variées : candidose profonde, cryptococcose... Il existe une synergie entre la 5FC et l'amphotéricine B ce que permet en associant ces deux molécules de diminuer les doses d'amphotéricine B.

II-3-5- Les Echinocandines

Cette nouvelle classe d'antifongiques inhibe la synthèse du β -1-3-glucane au niveau de la paroi fongique. Actuellement, seule la caspofungine (CASPOFUNGIN®MSD) est disponible par voie IV uniquement. Son spectre inclut les *Aspergillus* et les levures à l'exclusion du *Cryptocoque*. Cette molécule est indiquée dans le traitement des aspergilloses réfractaires aux antifongiques conventionnels.

II-3-6- Autres antifongiques

Il existe un nombre important d'autres antifongiques qui sont utilisés essentiellement sous forme topique (ciclopiroxolamine, l'amorolfine, les allylamines, le tolnaftate....) dans des infections à dermatophytes ou à levures.

Contrairement au nombre d'antibiotiques, malgré d'importants progrès, le nombre d'antifongiques reste encore insuffisant.

La recherche de nouveaux traitements ne cesse : des nouveaux triazolés et des produits actifs sur la paroi fongique sont actuellement étudiés (25, 45).

Mais les infections fongiques ne sont pas assez nombreuses pour une évaluation randomisée des molécules antifongiques.

De plus, il n'y a pas de corrélation entre l'étude in vitro et les résultats obtenus in vivo pour la sensibilité de ces moisissures aux antifongiques .

Survenant sur des terrains le plus souvent immunodéprimés, le traitement sera donc plus difficile et moins efficace.

C'est pourquoi dans le traitement des mycoses, on associe souvent d'autres traitements, selon les tableaux cliniques, comme des perfusions de globules blancs, interféron γ , cytokines...

De plus, les effets secondaires de tous ces traitements antifongiques sont encore majeurs et nécessitent souvent leur l'arrêt (33, 65, 85).

III- CAS CLINIQUE

* Mr Emmanuel W., né le 09/11/1976 consulte aux urgences le **02 juin 1995** pour une douleur du bras gauche et une douleur thoracique gauche.

Ce patient n'a aucun antécédent médical ni chirurgical personnel. Sa grand mère est décédée d'une tuberculose.

Mr W. est étudiant au lycée agricole de Nouméa, il ne consomme pas d'alcool et fume de façon modérée.

L'histoire de la maladie remonte à plusieurs semaines avant la consultation. Le patient s'est blessé avec un tronc arbre qu'il portait sur l'épaule gauche. La plaie s'est infectée, est devenue torpide et a fini par cicatriser.

Depuis une semaine le patient présente des douleurs thoraciques gauches irradiant dans le bras.

L'examen clinique est normal.

L'examen neurologique ne retrouve aucun déficit, l'auscultation pulmonaire est sans particularité. Le patient est apyrétique en bon état général.

Devant cette clinique pauvre, un bilan biologique est réalisé montrant une anémie microcytaire avec une hémoglobine à 12,3 g / dl et un VGM (Volume Glomérulaire Moyen) à 76,9 μ^3 . Le ionogramme sanguin et la fonction rénale sont normaux.

Le bilan hépatique montre une augmentation isolée des phosphatases alcalines à 366 U/L (normes : 100- 290). Le bilan d'hémostase est correct.

A noter un fibrinogène légèrement augmenté à 5,70 g/l.

La radiographie du thorax révèle une opacité infiltrative, floconneuse de l'apex pulmonaire gauche avec réaction pleurale apicale au contact.

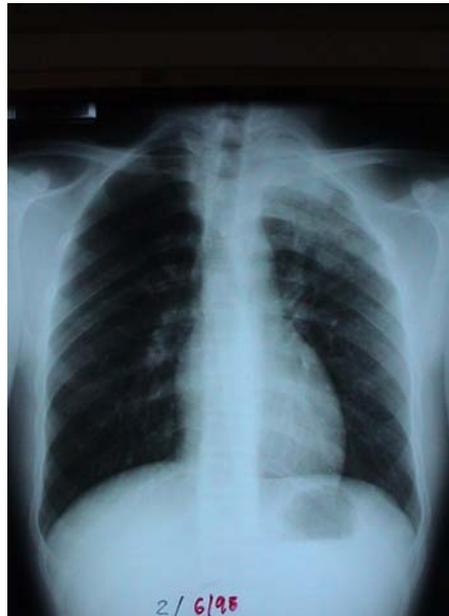


Photo 6 : radiographie de thorax (juin 1995)

Devant ces éléments, le patient est hospitalisé dans le service de pneumologie pour le bilan de cette lésion pulmonaire.

En pneumologie, un traitement antalgique simple est instauré et soulage le patient.

La biologie révèle les mêmes anomalies qu'aux urgences, il existe un syndrome inflammatoire avec une VS à 110, la CRP (C-Reactive Protein) n'a pas été dosée..

Le bilan de l'anémie retrouve une ferritine normale à 224 avec un fer sérique bas à 8.

L'anémie est attribuée à une parasitose digestive .

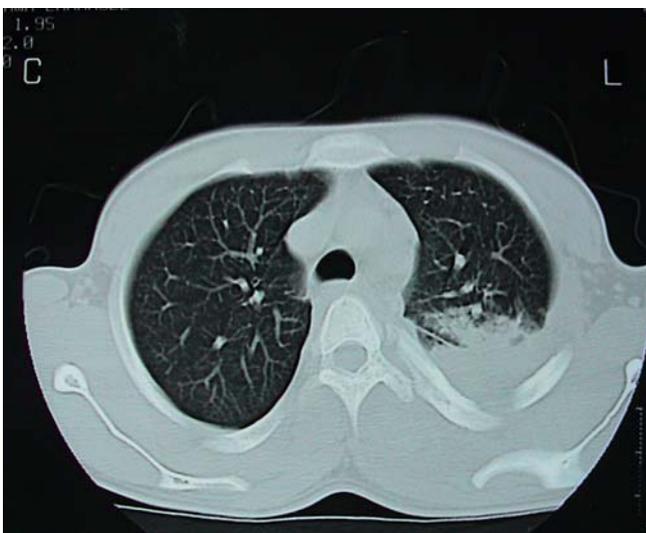
Une Intra Dermo Réaction à la tuberculine et des BK crachats sont réalisés pour rechercher une tuberculose. Les examens directs et les cultures sont négatifs.

Les hémocultures prélevées de façon systématique sont négatives.

La fibroscopie bronchique retrouve un infiltrat nodulaire apical gauche avec une pachypleurite réactionnelle pouvant évoquer une tuberculose.

L'aspiration bronchique ne retrouve aucun élément suspect. Il n'est pas réalisé de biopsie.

Le scanner thoracique montre une condensation apicale gauche siégeant dans le segment apico-dorsal du lobe supérieur et se prolongeant dans le segment apical du lobe inférieur. La présence d'une adénopathie latéro-trachéale gauche est notée. Par ailleurs il n'y a pas d'épanchement pleural ni d'anomalie parenchymateuse.



Photos 7 et 8 : TDM thoracique (juin 1995) :



Opacités floconneuses confluentes à l'apex (segment apico-dorsal) du poumon gauche.

Le patient sort du service avec un traitement par sparfloxacine (ZAGAM®) 1 cp par jour pendant 10 jours et du paracétamol 500 (DOLIPRANE®) 2 cp si besoin devant la suspicion d'une pneumopathie infectieuse.

***Le 25 juin 1995 (S+3)**, Emmanuel est revu en consultation de pneumologie, devant des douleurs pulmonaires mal contrôlées et l'apparition de douleurs du rachis cervical et thoracique haut. Il est de nouveau hospitalisé.

La radiographie pulmonaire n'apporte pas de nouvel élément par rapport à la précédente, il n'y a pas de diminution de la lésion.

Les radiographies du rachis cervical et thoracique ne montrent aucune anomalie.

La biologie retrouve toujours une anémie microcytaire avec une ferritine discrètement augmentée à 375 mcg/l pour une normale haute à 350 mcg/l et un fer sérique normal à 16 µmol/l pour une normale entre 13 et 28.

L'origine inflammatoire de l'anémie est la plus probable. La VS (Vitesse de Sédimentation) est à 100, la CRP n'a pas été dosée.

Devant la présence de cette image nodulaire apicale gauche résistante au traitement antibiotique standard et en l'absence de tout diagnostic bactériologique, Mr W. est mis sous traitement d'épreuve anti-tuberculeux par isoniazide-rifampicine-pyrazinamide (RIFATER®) 5 cp /j.

***Début août 1995 (M+2)**, le patient est hospitalisé pour réévaluation de son traitement.

Le cliché pulmonaire est inchangé.

Les tomographies du rachis thoracique centrées sur Th1 et Th2 réalisées devant la persistance des douleurs rachidiennes révèlent la présence de 2 à 3 micro lacunes, dispersées dans le corps vertébral de Th1 et Th2 sans atteinte de l'arc postérieur.



Photo 9 : Cliché standard (août 1995).
Rachis cervical et thoracique haut montrant l'atteinte des trois premières côtes gauche. Aspect moucheté évoquant des plages de lyse osseuse. Il existe également un remaniement de la corticale.
Microlacunes sur les corps vertébraux de Th1 et TH2.

La progression des anomalies radiologiques et la persistance des douleurs font procéder à une ponction sous scanner.

L'examen anatomo-pathologique est en faveur d'une mycose. Le patient est alors transféré en chirurgie pour une biopsie de la paroi thoracique postérieure gauche.

Les prélèvements bactériologiques, mycologiques sont négatifs, par contre l'examen anatomo-pathologique retrouve un mycétome à grains blancs. (cf annexe : compte-rendu anatomo-pathologique).

En fait (Pr Marjolet : remarque personnelle), il s'agit plutôt d'un nodule mycotique de type hyalohyphomycotique, car il n'y a pas de grain au sens strict.

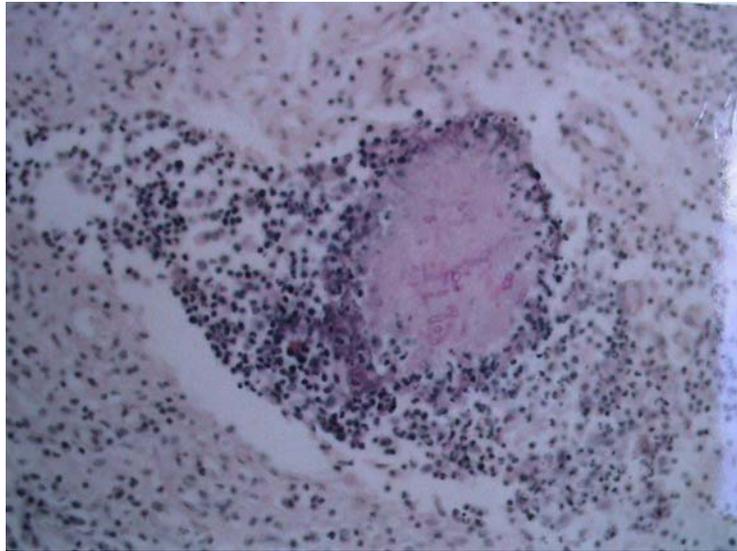


Photo 10 : Nodule sous cutané : " mycétome fongique" à grains blancs coloration PAS Periodic Acid Schiff x20

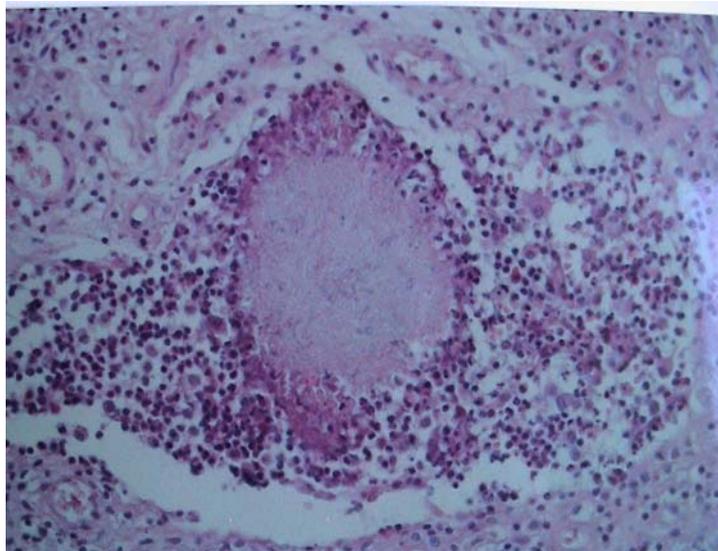


Photo 11 : Nodule sous cutané : " mycétome fongique" à grains blancs coloration HE Hemalum erythrosin x20

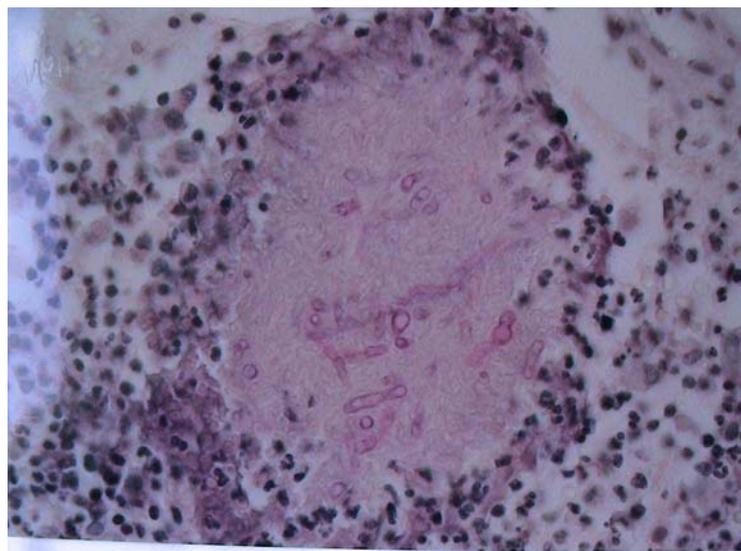


Photo 12 : Nodule sous cutané : avec réaction cellulaire contenant des structures de filaments mycéliens septés et ramifiés colorés par le PASx40

Devant ce résultat, un bilan à la recherche d'un déficit immunitaire est effectué : les sérologies VIH 1 et VIH2, hépatites, TPHA et VDRL sont négatives. L'immunoélectrophorèse des protéines ne retrouve pas d'hypogammaglobulinémie.

***En Septembre 1995 (M+3)**, le patient est de nouveau hospitalisé, vu les résultats anatomopathologiques, un traitement par amphotéricine B (FUNGIZONE®) en IV à raison de 60 mg par jour est instauré .

Il reçoit ce traitement du 16/9/95 au 20/10/95. Un relais est ensuite pris par de l'itraconazole (SPORANOX®) 600mg/ jour du 24/10/95 au 2/11/95, puis 400mg à partir du 3/11/95.

Le traitement par amphotéricine B (FUNGIZONE®) est bien supporté, à noter sur la biologie une hypokaliémie corrigée par du NATI-K® : 6 cp/j .

Cliniquement, Mr W. est en bon état général. Les douleurs cervicales sont incomplètement calmées par le dextropropoxyphène-paracétamol (DIANTALVIC®), motivant la réalisation d'un scanner cervical (le 17/10/95) qui montre une atteinte de l'ensemble des pièces osseuses (images géodiques intra osseuses peu destructrices) de C6 à Th4.

Ces lésions touchent aussi bien les corps vertébraux que l'arc postérieur et les côtes adjacentes à gauche.

Il existe également un épaississement intra-canalair sur l'ensemble des coupes, plus particulièrement marqué sur le bord gauche et principalement à hauteur des vertèbres thoraciques. A noter que l'examen neurologique à ce jour est normal.



Photo 13 et 14 : TDM rachis cervico-thoracique (octobre 1995). Envahissement tissulaire intra médullaire latéralisé du côté gauche.



Photo 15 et 16 : TDM rachis cervico-thoracique (octobre 1995). Remaniement osseux peu important étagé, de type densitaire, des corps vertébraux sans atteinte lytique importante. Idem sur les articulations costo vertébrales et les arcs postérieurs. On remarque des plages de lyse sur les articulations intra vertébrales, apophyses transverses et épineuses.

Le reste du bilan d'évolutivité radiologique montre :

- Un cliché pulmonaire est stable.

- Un scanner thoracique retrouvant une lésion fongique de l'apex gauche avec un syndrome de masse, une extension osseuse sur les 3 premiers arcs costaux homo latéraux et une extension sur les parties molles para vertébrales gauche.

Par rapport aux clichés d'août, on note une discrète réduction du syndrome de masse parenchymateux apical ainsi qu'une réduction des phénomènes inflammatoires et infiltratifs locorégionaux.

Une fibroscopie bronchique de contrôle est également réalisée le 24/10/95, elle est normale. Les prélèvements effectués (bactériologique, mycologique) sont négatifs.

L'examen anapathologique ne retrouve aucun caractère suspect.

Le patient bénéficie d'un nouveau contrôle scannographique le 30/11/95 après un mois et demi de traitement.

Les clichés révèlent un aspect globalement stable de la masse avec un développement à la fois intra et extra-thoracique et des lésions osseuses.

En revanche, il existe un envahissement du canal rachidien faisant redouter la possibilité de complications neurologiques.

Le patient est vu par un neurologue de l'hôpital qui ne retrouve à l'examen clinique ni d'atteinte radiculaire ni médullaire en rapport avec la lésion fongique.

Le patient sort le 13 décembre du service de pneumologie, avec un traitement par itraconazole (SPORANOX®) 400mg/jour et du NATI-K® 6cp/jour. Il sera revu régulièrement en consultation.

***Le 26 décembre 1995 (M+6)**, le patient est de nouveau hospitalisé pour l'apparition de troubles neurologiques : déficit du membre inférieur gauche avec une impossibilité de courir.

L'examen clinique retrouve une boiterie du membre inférieur gauche avec un déficit global. Les réflexes ostéo-tendineux sont discrètement plus vifs aux membres inférieurs. Il existe un réflexe cutané plantaire en extension à gauche. De même, on observe un déficit sensitif uniquement thermoalgique en Th5, Th6 droit.

Ce tableau neurologique est en faveur d'un syndrome de Brown Séquard de niveau dorsal (environ Th6) évoquant une atteinte de l'hémi-moelle gauche à ce niveau métamérique soit en osseux environ en Th4.

Un nouveau scanner de contrôle est réalisé et montre une discrète augmentation de la masse pulmonaire. D'autre part, il existe un aspect mité des arcs postérieurs des premières côtes, ainsi que des corps vertébraux et des apophyses transverses des vertèbres au contact.

Il existe, également, un envahissement endo-canalair net, diffus, étendu sur plusieurs étages, envahissant les trous de conjugaison.

Une ponction lombaire est réalisée retrouvant 2 éléments, 190 hématies, un examen direct négatif. Il existe, par contre, une protéinorrhachie à 2,50g/l. (glucose et chlore normaux).

La recherche de champignons dans le LCR est négative.

Malgré le traitement bien suivi par itraconazole (SPORANOX®) 400mg/jour, Mr W. s'aggrave avec une nette accentuation de la faiblesse du membre inférieur gauche et l'apparition de troubles sphinctériens urinaires (impériosité, mictions plus longues qu'avant).

L'examen neurologique retrouve une boiterie du membre inférieur gauche plus importante, avec une impossibilité de tenir sur la pointe ni le talon du pied. L'appui unipodal de ce côté est impossible.

Les réflexes sont inchangés avec toujours un réflexe cutané plantaire en extension à gauche.

Le niveau sensitif thermo-algique est identique à droite (Th5- Th6), mais on remarque un élément nouveau : apparition de la même hypoesthésie en controlatéral.

Il existe donc une aggravation nette d'un tableau de compression médullaire de niveau dorsal (Th4-Th5) à prédominance gauche malgré un traitement bien conduit.

Un myéloscanner est alors réalisé :

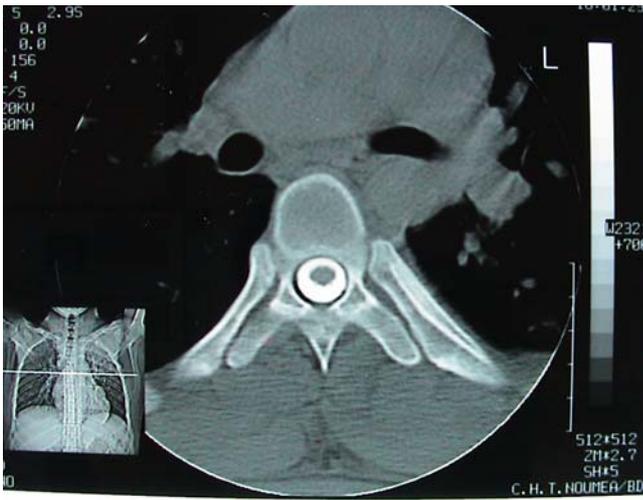


Photo 17 : Myéloscanner (Décembre 1995).
A l'étage dorsal bas (env niveau Th7), il existe une opacification de tout l'espace épidual antérieur et postérieur.



Photo 18 et 19 : Myéloscanner (décembre 1995).
Plus haut, au même niveau que la masse pulmonaire apical, au niveau Th2-Th3, l'espace médullaire est occupé par une structure tissulaire qui empêche la progression du produit de contraste. Il y a un effet de masse du cordon médullaire vers la droite empêchant une bonne opacification des espaces épidaux.



***Le 20 janvier 1996 (M+5)**, devant ces éléments cliniques et radiologiques, le patient bénéficie d'une laminectomie de décompression médullaire de Th1 à Th5.

Les biopsies réalisées confirment le diagnostic de hyalohyphomycose, mais il n'y a aucune confirmation bactériologique ni mycologique (prélèvement adressé à l'Institut Pasteur à Paris).

L'intervention chirurgicale et la mise sous kétoconazole 200 (NIZORAL®), 1cp matin et soir, améliorent très nettement le patient.

Le traitement par itraconazole (SPORANOX®) est alors arrêté devant l'absence d'amélioration clinique malgré un traitement bien suivi .

Un scanner thoracique de contrôle effectué le 27/03/96 montre des images tout à fait superposables à l'examen du 10/01/96.

Au niveau vertébral, on retrouve une gangue périmédullaire étendue, dont les limites sont difficiles à préciser, qui engaine la moelle et vient fuser par l'espace laissé libre par la laminectomie.

***Juillet 1996 (M+13)**, le patient est adressé dans le service du Professeur DUPONT à l'hôpital de l'Institut Pasteur pour une réévaluation diagnostique et thérapeutique de sa maladie.

L'examen clinique à l'entrée est superposable au précédent, à noter un défaut sensitif du moignon de l'épaule à gauche. La biologie est normal.

Il est réalisé une radiographie pulmonaire qui montre une opacité du sommet gauche réticulo-nodulaire avec attraction hilare.

Il n'y a pas de lyse véritable au niveau des arcs costaux postérieurs des 1ères et 2èmes côtes.

Le TDM thoracique montre un syndrome de comblement alvéolaire évoluant sur le mode chronique, intéressant la quasi-totalité du lobe supérieur gauche et le segment apical du lobe inférieur gauche.

Il existe également des lésions costales mixtes, à la fois ostéolytiques et ostéocondensantes, au niveau de la première côte gauche, ainsi qu'une atteinte osseuse des vertèbres de C7 à Th4 s'accompagnant d'une épidurite.

L'IRM du rachis cervico-thoracique révèle des séquelles d'intervention et de compression médullaire thoracique haute.

Il existe également une épidurite infectieuse dont les éléments d'imagerie ne permettent pas de différencier un état cicatriciel d'un processus encore évolutif.

Face à la persistance des signes de compression, Mr W. est transféré à la fondation Rothschild dans le service de neurochirurgie où il est réalisé un élargissement de la laminectomie et un drainage au pourtour du fourreau épidual.

Cette nouvelle intervention a permis de réaliser de nombreux prélèvements bactériologiques, mycologiques et anatomo-pathologiques qui sont tous négatifs.

Une recherche de déficit immunologique notamment en G6PD (Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase) et d'un déficit de la phagocytose des polynucléaires neutrophiles ont été réalisées et sont négatives.

Une sérologie à *Scedosporium* sp a été effectuée, on note l'absence d'arc à *Scedosporium apiospermum* (*pseudallescheriaboylei*) mais il existe un arc à *Scedosporium inflatum*. La responsabilité de cet agent dans l'infection du patient ne peut donc pas être confirmée.

A la suite de l'intervention, le patient présente un syndrome pyramidal bilatéral des membres inférieurs en rapport avec un processus inflammatoire secondaire à l'intervention chirurgicale. Un traitement par baclofène (LIORESAL®) est débuté (½ cp 3 fois /jour).

Vu la bonne tolérance clinique du patient face à la lésion pulmonaire, la chirurgie est écartée.

Devant la négativité des cultures des prélèvements, le patient est considéré comme guéri d'une infection dont l'étiologie n'a pu être établie avec certitude par l'Institut Pasteur. Il est décidé d'arrêter le traitement par kétoconazole (NIZORAL®).

Le patient est donc de nouveau transféré sur le CHT Gaston Bourret de Nouméa.

Cliniquement, il est apyrétique, normotendu, il présente un déficit des deux membres inférieurs avec nécessité d'une marche avec deux cannes anglaises.

Vu le bon état général, le patient rentre chez lui. Un suivi mensuel en neurologie et en pneumologie afin d'apprécier l'évolution clinique, biologique et radiologique est programmé.

De la kinésithérapie intensive, pour les troubles neurologiques, est prescrite.

***Octobre 1996 (M+16)**, la clinique retrouve un discret élément paraparétique qui est essentiellement irritatif, mais discrètement déficitaire. La manœuvre de Mingazzini est réalisable, mais il y a des oscillations.

Le patient peut toujours contracter 30 fois son psoas droit et gauche. La marche est discrètement précautionneuse mais il n'y a pas d'élément spastique authentique, même s'il existe un discret clonus épuisable des deux chevilles.

Les réflexes ostéotendineux restent plus vifs aux membres inférieurs, par ailleurs il n'y a pas de trouble de la sensibilité.

Face à la gêne motrice perçue par le patient, la kinésithérapie est poursuivie activement.

Les clichés radiologiques et scannographiques sont stables.

*En **Décembre 1996 (M+18)**, le nouveau contrôle clinique et radiologique est également satisfaisant avec une amélioration de l'examen neurologique (il persiste cependant une diminution de la force musculaire des deux membres inférieurs) et une stabilité de l'imagerie.

A 5 mois de l'arrêt du traitement anti-mycotique, il n'y a plus d' évolutivité, le patient est considéré comme guéri.

Le patient va être suivi en consultation pendant plus d'un an, avec un état stationnaire.

***Mars 1998 (A+2,5)**, il est de nouveau hospitalisé, dans le service de pneumologie, pour aggravation de l'état neurologique avec un déficit sensitivo-moteur majeur des membres inférieurs avec une prédominance à gauche.

L'imagerie révèle une nouvelle compression médullaire au niveau cervical C4-C5-C6 .

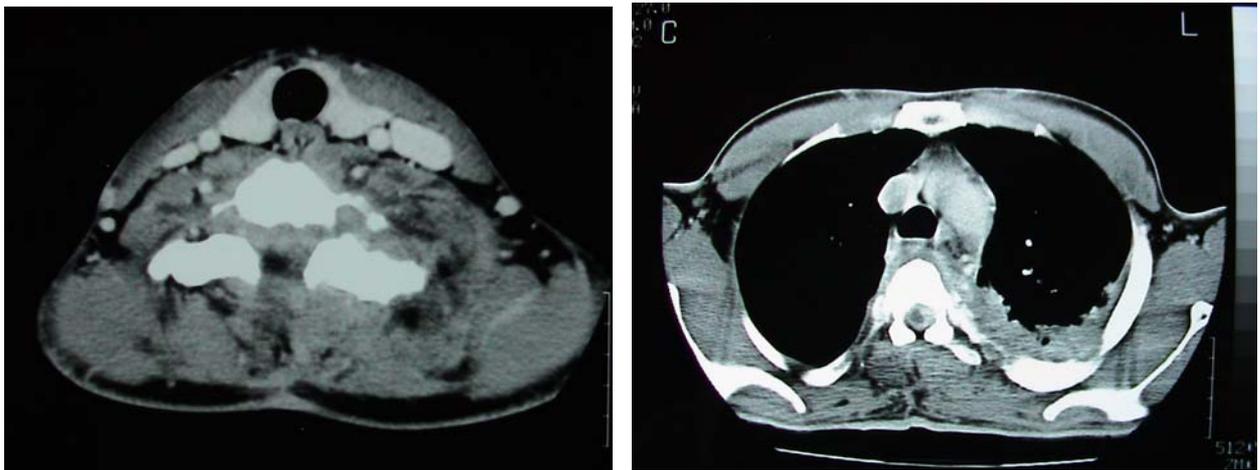


Photo 20 et 21 : TDM cervico-thoracique (mars 1998). Prise de contraste intramédullaire antérieure et gauche de tout l'espace épидurale.

Le patient est alors évacué en urgence à Sydney pour une IRM qui révèle une compression s'étendant du milieu du rachis cervical au milieu du rachis dorsal.

Une nouvelle intervention dorsale de décompression est alors réalisée.

Devant ces nouveaux éléments cliniques, un traitement, par méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) 120mg/j puis par prednisolone (SOLUPRED®) 60mg/j à doses dégressives jusqu'à une posologie de 20mg/j au long cours, est instauré en association avec la reprise de l'itraconazole (SPORANOX®) 400mg/j.

*En **Juin 1998**, malgré cette intervention, l'état de Mr W. s'aggrave avec l'apparition d'un Claude Bernard Horner homolatéral à la lésion pulmonaire et une majoration de la paraplégie avec un nouveau niveau lésionnel, C8-Th1 (apparition d'un déficit distal du membre supérieur gauche).

De nouveaux prélèvements sanguins à la recherche d'une tuberculose sont effectués et sont négatifs.

De même, une fibroscopie bronchique avec prélèvements et biopsies est réalisée.

Tous les résultats aussi bien bactériologique, mycologique, sérologique et anatomopathologique sont négatifs.

Le myélo-scanner réalisé à cette époque retrouve un syndrome de masse diffus intéressant l'espace médullaire, l'apex pulmonaire gauche et les pièces osseuses.



Photo 22 : Myéloscanner (juin 1998). Malgré la laminectomie, il y a le même aspect. Il existe un effet de masse sur la moelle épinière en antéro latéral gauche avec peu de produit de contraste dans les espaces épiduraux.

La myélographie montre un blocage partiel essentiellement sur le bord gauche du canal à partir de Th4 .

Il existe également une réduction général des dimensions du canal au niveau Th1-Th6. Il y a un syndrome de masse intracanaulaire gauche situé au niveau de la vertèbre C6 n'ayant pas été laminectomisée.

L'atteinte osseuse à ce niveau associe une ostéocondensation et des lacunes de quelques millimètres.



Photo 23, 24 et 25 : Myélographie (juin 1998). Arrêt du produit de contraste essentiellement à gauche évoquant un syndrome de masse.

Plusieurs biopsies ont été réalisées lors d'un nouveau scanner (au niveau de l'arc postérieur de Th1 et la première côte gauche) permettant d'identifier le champignon responsable de la maladie : *Fusarium solani*.

L'agent infectieux a été retrouvé sur un prélèvement osseux.

Le traitement par itraconazole (SPORANOX®) 400, prednisolone (SOLUPRED®) 20 et baclofène (LIOREZAL®) est poursuivi.

La paraplégie semble stable, prédominant au membre inférieur gauche avec des troubles sphinctériens.

*En **Novembre 1998 (A+3,5)**, face à une nouvelle aggravation de l'état neurologique, le patient est transféré à l'hôpital de Beaujon de Chichy pour un nouveau bilan et une prise en charge chirurgicale.

La clinique retrouve un déficit moteur des membres inférieurs avec paraparésie spastique prédominant à gauche surtout en distal, une amyotrophie, une atteinte périphérique C8-Th1 au membre supérieur gauche avec un Claude Bernard Horner gauche, une hypoesthésie superficielle au niveau de Th2-Th3 et des troubles sphinctériens et érectiles.

L'IRM dorso lombaire confirme une épидurite compressive circonférentielle plus marquée à gauche s'étendant de C5 à Th5 .

Le scanner montre une atteinte ostéo-lythique de C6 à Th6 avec une compression de C6-C7 à Th2.

L'électromyogramme du membre supérieur gauche montre un tracé neurogène périphérique de C6-C7-C8.

Les potentiels évoqués somesthésiques indiquent une altération importante des voies de conduction médullaire au niveau du membre supérieur gauche ainsi que du membre inférieur droit.

Un bilan d'extension est effectué avec une IRM cérébrale normale, une scintigraphie osseuse montrant une hyperfixation du grill costal postérieur à gauche.

La fibroscopie bronchique retrouve *Fusarium solani* à l'aspiration. Les biopsies sont négatives.

Une biopsie pulmonaire est alors réalisée et retrouve également la présence de *Fusarium solani*.

Les sérologies du VIH1 et 2, de l'aspergillose, de l'actinomyose, et des mycobactéries, de nouveau réalisées à titre systématique, sont négatives. Il est également réalisé une sérologie histoplasmose qui est négative.

***Le 25 novembre 1998**, devant l'importance de la compression médullaire, une nouvelle laminectomie de décompression de C6 à Th3 bilatérale avec différents prélèvements anatomopathologiques et bactériologiques sont réalisés.

Ces prélèvements retrouvent la présence de *Fusarium solani* sensible au kétoconazole.

Un traitement par kétoconazole (NIZORAL®) 600 mg est mis en place le 1/12/1998.

***Le 7 décembre 1998**, le patient est ensuite transféré à l'hôpital Bichat, pour la suite de la prise en charge et pour discuter d'une éventuelle intervention chirurgicale thoracique.

Il est décidé de ne pas intervenir chirurgicalement mais plutôt de mettre en place un traitement antifongique le plus efficace possible.

Le patient arrive dans ce service avec comme traitement : kétoconazole (NIZORAL®) 200 :3 cp le soir, baclofène (LIORESAL®) 10 mg ½ 3 fois par jour, dextropropoxyphène-paracétamol (DIANTALVIC®) 2 cp 3 fois par jour et prednisone (CORTANCYL®) 20 mg par jour.

La clinique retrouve un patient en bon état général, la marche est possible avec deux cannes anglaises.

L'examen neurologique retrouve une paraparésie des membres inférieurs prédominante à gauche.

Les réflexes ostéotendineux aux membres supérieurs sont normaux, aux membres inférieurs, ils sont vifs, diffus, polycinétiques et symétriques. Les réflexes cutanés plantaires sont indifférents.

Il existe une hypoesthésie superficielle de niveau T6-Th7 sans trouble de la sensibilité tactile épicroticienne et profonde aux 4 membres. On observe un syndrome de Claude Bernard Horner gauche.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité, à noter qu'il n'y a pas de trouble sphinctérien.

Le patient est traité par kétoconazole (NIZORAL®) 200mg x 3/J jusqu'au 25/12/98 associé à de l'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (ABELCET®) 340mg/ j du 15/12/98 au 22/12/98.

Puis, devant l'absence d'amélioration sous ce traitement, Mr W. est inclus dans un protocole pour un traitement par voriconazole.

Il est commencé le 24/12/98 à 400mg /J en intra veineuse puis de J2 à J5 270mg 2 fois par jour en IV puis un relais per os à raison de 200mg 2 fois par jour est instauré le 30/12/98.

Ce dernier est interrompu le 17/01/99 suite à la réactivation d'une hépatite B sous corticoïdes avec une cytolyse très importante (transaminases à 15 fois la normale).

La corticothérapie est diminuée progressivement pour être interrompue le 12/01/99. L'axe corticotrope est exploré le 13/01 par un test au synacthène, il n'y a pas de déficit.

Un traitement par amphotéricine B complexée avec des phospholipides (ABELCET®) est alors réintroduit le 27/01.

L'évolution est favorable, cependant lors de la diminution de cette corticothérapie, il réapparaît des signes de compression pour lesquels la chirurgie est récusée (5^{ème} intervention sur le rachis cervical).

Les corticoïdes sont alors repris à forte dose.

L'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (ABELCET®) va être définitivement arrêté le 04/02/99 devant un refus de toute perfusion par le patient.

Un bilan immunitaire est réalisé lors de cette hospitalisation :

Nombre de lymphocytes 1210/mm³, CD4 : 460/mm³, CD8 :399/mm³, rapport CD4/CD8 : 1,15 (N entre 1 et 3).

Les sérologies VIH 1 et 2 sont négatives.

IDR à la tuberculine : négative.

Multitest est négatif.

Le dosage pondéral des immunoglobulines montre la présence de restriction d'hétérogénéité sur l'immunofixation, évoquant la présence de 2 immunoglobulines G kappa et lambda probablement monoclonales en quantité très faible, non dosable par densitométrie, n'évoquant pas une immunodépression selon le laboratoire.

Etude de l'explosion oxydative des polynucléaires est normale.

Dosage du complément : CH50 : 127% (N=70-140), C3 : 1420mg/l (N=800 à 1700), C4 : 365mg/l (N=160 à 480), facteur B 545mg/l (N=200 à 500).

Un test de prolifération lymphoblastique réalisé le 30/12/98 retrouve un résultat compatible avec un déficit de l'immunité cellulaire. Un prélèvement de contrôle est réalisé le 11/02/99 et ne permet pas de conclure à un déficit majeur entraînant une telle pathologie.

***Le 26 février 1999**, le patient est renvoyé à l'hôpital de Nouméa pour la poursuite du traitement.

Prednisone (CORTANCYL®) 50 mg par jour associé à des doses importantes de chlorure de potassium (DIFFUK®) (4-4-4) pour corriger une hypokaliémie sévère sur néphrite interstitielle due à l'amphotéricine B, alprozolam (XANAX®) 0,25mg (1-1-2) et tianeptine (STABLON®) 12,5mg (1-1-1) pour un syndrome dépressif, sulfate de morphine (SKENAN®) (10mg-0-10mg).

L'état neurologique est en amélioration avec une disparition du déficit du membre supérieur gauche, une diminution des troubles sphinctériens et une discrète diminution de la paraparésie.

Devant ces résultats, il est envisagé de diminuer progressivement la corticothérapie.

Cette décroissance se solde par un échec avec une aggravation neurologique : la paraparésie se majore, il existe une difficulté à l'utilisation des membres supérieurs surtout à gauche.

* **Avril 1999**, le patient est de nouveau hospitalisé pour une réévaluation clinique et un traitement par amphotéricine B intra veineuse pendant 21 jours est instauré à dose progressive jusqu'à 70mg/j suivi de perfusions plus espacées (une par semaine à cette dose).

Lors de cette hospitalisation il va être posé un site implant afin de faciliter les perfusions d'amphotéricine B (FUNGIZONE®).

Malheureusement, il devra va être enlevé du fait d'une septicémie à Staphylocoque à coagulase négative. Un nouveau site implant sera installé à distance.

Après environ un mois de ce traitement intraveineux, Mr W. est en bon état général, le moral est meilleur, il marche avec 2 cannes. Le périmètre de marche est évalué à environ 100-150 m.

Les troubles vésico-sphinctériens sont stables, il n'y a plus de douleurs.

L'examen neurologique retrouve toujours une paraparésie prédominant au membre inférieur gauche, le testing est normal à droite sauf en proximal. Il persiste des signes d'irritation pyramidale aux 4 membres avec des réflexes plus vifs, un tonus augmenté, il n'y a pas cependant de signe de babinski.

Il existe un niveau Th5-Th6 pour la sensibilité superficielle, la sensibilité profonde est normale.

Le Claude Bernard Horner est stable.

Le patient reviendra régulièrement pour ces injections hebdomadaires d'amphotéricine B (FUNGIZONE®) en hospitalisation rapide de 48h.

***En Septembre 1999**, le patient est de nouveau hospitalisé pour une réévaluation clinique et thérapeutique.

Ce traitement par injection hebdomadaire d'amphotéricine B a dans un premier temps amélioré le syndrome déficitaire du patient puis le déficit s'est majoré .

En effet, l'examen neurologique retrouve une nette majoration du tableau médullaire évoquant une souffrance en Th6 prédominant sur l'hémi-moelle gauche.

Il y a également, une augmentation du Claude Bernard Horner et une nette majoration de l'amyotrophie du membre supérieur gauche.

Le bilan scannographique ne montre pas d'évolutivité. La biologie retrouve une majoration de l'insuffisance rénale évoquant l'aggravation de la néphropathie.

La majoration de ces troubles fait rediscuter l'éventualité d'une nouvelle chirurgie dorsale. Cette option est formellement contre-indiquée (avis auprès du Pr A. Redondo).

Le traitement, par voie orale, par un imidazolé est rendu difficile par l'hépatite cytolytique aiguë constatée sous voriconazole. L'augmentation de la fréquence des injections est rendue également difficile par les abords veineux du patient et l'état néphrologique.

Un relais par des aérosols d' amphotéricine B, réalisés quotidiennement en hospitalisation de jour associé à une corticothérapie par voie orale, est instauré avec contrôle hebdomadaire de l'examen neurologique.

***En Novembre 1999**, le patient est revu en consultation, son moral semble meilleur, ses possibilités de marche se sont accrues puisqu'il peut maintenant marcher une centaine de mètres sans béquille.

Il existe toujours des douleurs cervicales à gauche nécessitant la prise de sulfate de morphine (SKENAN®) 30 mg X 2/ j.

***En Décembre 1999**, le patient marche avec deux cannes anglaises, l'évolution semble stationnaire.

La paraparésie est retrouvée avec un déficit côté à 4 au pied droit et à 3 à gauche. Il existe une trépidation épileptoïde des deux pieds, des réflexes cutanés plantaires abolis et des réflexes ostéo-tendineux vifs et diffusés.

Le patient signale également des mictions impérieuses.

Sur le plan sensitif, il existe un niveau supérieur Th4 bilatéral mais les troubles sensitifs en particulier thermo-algiques prédominent très nettement sur le membre inférieur droit.

Le patient étant gêné par des douleurs résiduelles, un traitement par gabapentine (NEURONTIN®) 400 (1-0-1) et clonazépam (RIVOTRIL®) 2 mg (1/2 cp le soir) est instauré.

***En Janvier 2000**, la consultation retrouve un état à peu près stable, la marche est toujours possible avec deux béquilles mais au prix d'une fatigabilité importante (périmètre de marche inférieur à 100m).

***En Février 2000**, nouvelle hospitalisation pour réévaluation .

En l'absence d'argument en faveur d'une évolutivité loco-régionale ou générale de l'infection fongique et le protocole actuel d'aérosols ne semblant pas donner une amélioration nette de l'état clinique du patient, il est décidé d'arrêter ce traitement par nébulisations et de poursuivre le traitement de fond par corticothérapie : prednisolone (SOLUPRED®) 40mg par jour.

Le reste du traitement comporte : clonazépam (RIVOTRIL®) ½cp le soir, chlorure de potassium (DIFFU K®) 4 cp trois fois par jour et sulfate de morphine (SKENAN®) 30mg 2 fois par jour.

***En Septembre 2000**, Mr W. est transféré vers l'hôpital Bichat à Paris pour prise en charge d'une réaggravation neurologique avec majoration de la paraparésie voire paraplégie et des troubles sphinctériens.

A l'arrivée à Bichat, l'examen neurologique est identique avec un déficit moteur des deux membres inférieurs prédominant à gauche, des troubles de la sensibilité épicritique, des réflexes ostéo-tendineux vifs, polycinétiques, diffusés avec augmentation de la zone réflexogène aux deux membres inférieurs.

Par ailleurs, la force musculaire est normale aux membres supérieurs. Il existe un Claude Bernard Horner gauche stable.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le bilan biologique standard à l'entrée est normal, à noter une CRP légèrement augmentée à 16. Le bilan immunologique est normal : CD4=615/mm³(42%), CD8=615/mm³ (42%), électrophorèse des protéines est normal.

Le bilan d'extension radiologique comporte :

→Une scintigraphie osseuse retrouvant des lésions ostéolytiques avec fixation hétérogène des six premières vertèbres dorsales et des arcs postérieurs des 5 premières côtes gauches, un foyer extra-osseux entourant les dernières vertèbres lombaires, des foyers osseux suspects de la voûte crânienne, des tiers inférieurs des fémurs et des tiers supérieurs des tibias.

→Des radiographies des fémurs, des tibias et des humérus ne retrouvant pas de lésion osseuse décelable.

→Une IRM cérébrale normale.

→Une IRM cervicale qui montre une épидурite latéralisée à la partie gauche du canal rachidien en regard de C6-C7 avec refoulement des cordons médullaires à droite sur la hauteur de 4 vertèbres.



Photo 26 et 27 : IRM cervicale (septembre 2000), épidurite en regard de C6-C7.

→ Une IRM dorso-lombaire où il existe une spondylodiscite multi-étagée du rachis dorsal jusqu'à Th6 associée à une épidurite et une infiltration des tissus para-vertébraux. Le rachis lombo-sacrée est normal.

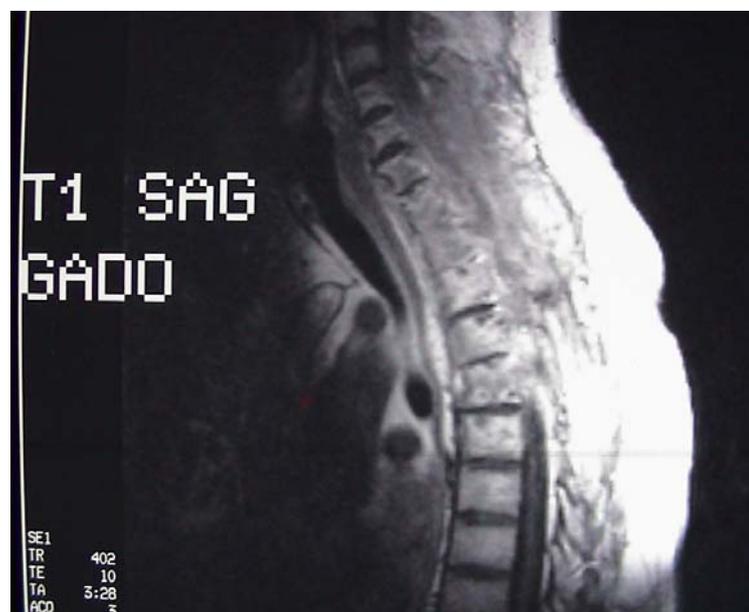


Photo 28 et 29 : IRM dorso-lombaire (septembre 2000), spondylodiscite, épidurite et infiltration des tissus paravertébraux du rachis thoracique.

Dans le service, l'amphotéricine B est réintroduite à dose progressive (début à 0,2 mg/kg/j).

Ce traitement est arrêté au bout d'une semaine du fait de l'apparition d'une insuffisance rénale (créatinine à 123 μ mol/l pour une créatinine à 75 à l'entrée).

Un traitement par amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) est alors débuté mais immédiatement arrêté par la survenue d'une crise d'épilepsie.

L'hospitalisation est marquée par l'infection du cathéter central lié à une folliculite cortico-induite avec une septicémie sévère à staphylocoque doré méti-R résolutive après ablation du cathéter et antibiothérapie par vancomycine et rifampicine puis péflacine et rifampicine per os.

Devant l'existence de cette folliculite et la nécessité des perfusions continues d'antifongiques, il est décidé de diminuer la posologie des corticoïdes.

Malheureusement, cette diminution entraîne la ré-aggravation de l'état neurologique du patient avec une paraplégie quasi-complète et une augmentation du déficit du membre supérieur gauche.

Des douleurs du cou et de la paroi thoracique gauche vont apparaître également nécessitant un traitement par sulfate de morphine (SKENAN®) et clonazépam (RIVOTRIL®).

***Le 22 Novembre 2000**, un nouveau cathéter central est posé à distance de l'infection, le traitement par amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) est repris. Cependant, quelques minutes après le début de la perfusion le patient fait un choc anaphylactique nécessitant l'arrêt de l'administration.

Devant l'impasse thérapeutique actuelle, le patient est adressé au Pr Pradalier à l'hôpital Louis Mourier pour une désensibilisation à l'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) réalisée du 13/12/00 au 16/12/00.

Par la suite, le traitement, a pu être repris à dose progressive jusqu'à une dose d'entretien de 240mg/jour.

Ce traitement va permettre une amélioration clinique avec une force musculaire dans le poignet gauche meilleure, une mobilité des orteils et des deux pieds plus importante et des transferts lit- fauteuil de mieux en mieux.

Progressivement, la marche devient possible avec un déambulateur et Mr W. récupère progressivement de la force dans les membres inférieurs cotée à 4/5.

Les douleurs étant moins intenses, la posologie du sulfate de morphine (SKENAN®) a pu être réduite petit à petit.

***Le 8 février 2001**, devant cet état clinique stable, le patient est transféré dans le service de médecine interne de l'hôpital Gaston Bourret à Nouméa.

L'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) est poursuivie tous les jours pendant encore deux mois.

La tolérance biologique est parfaite en dehors d'une hypokaliémie régulièrement compensée. La corticothérapie est progressivement diminuée jusqu'à une dose de 10mg/jour.

Cliniquement, le patient va présenter de nouveau une septicémie à staphylocoque doré sur son cathéter central nécessitant son ablation et la pose d'un nouveau matériel.

De plus, l'examen neurologique va progressivement s'aggraver avec une hémiparésie du membre supérieur gauche et paraplégie flasque des 2 membres inférieurs.

Le scanner cervico-thoracique effectué en **mars 2001** montre la persistance d'images d'ostéolyse au niveau des corps vertébraux et des lames pédiculaires de C3 et C4, une infiltration des muscles para-vertébraux sans signe d'abcès décelable et un épaississement pleural de continuité au niveau de l'apex pulmonaire gauche.

Vu l'aggravation neurologique, suite à la diminution de la posologie des corticoïdes, cette dernière est réaugmentée à 30mg/jour permettant une activité anti-inflammatoire sur la compression médullaire et un état neurologique stable.

*Le **3 août 2001**, le patient est sorti du service de médecine interne pour le foyer Resnyck accueillant les adultes handicapés.

Le patient reçoit quotidiennement son traitement intra-veineux d'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) ainsi que la corticothérapie orale.

Mais devant une nouvelle infection du cathéter central, il est décidé en **septembre 2001** d'ôter ce dernier et d'arrêter les perfusions d'antifongiques, l'évolution clinique étant stationnaire depuis plusieurs mois.

*En **Janvier 2002**, la consultation met en évidence une nouvelle aggravation neurologique.

L'interrogatoire retrouve une majoration de la paraplégie depuis l'arrêt du traitement par amphotéricine B liposomale (AMBISOME®).

Face à une diminution de la douleur, le traitement par sulfate de morphine (SKENAN®) est arrêté et le clonazépam (RIVOTRIL®) diminué.

La clinique retrouve toujours un Claude Bernard Horner à gauche.

Au membre supérieur, il existe une force musculaire à 4/5 à droite et 3/5 à gauche en distal.

Au membre inférieur, la force musculaire est à 0, il existe une diminution de la sensibilité avec épreuve piqué-touché impossible.

Les réflexes ostéotendineux sont vifs et diffusés aux membres inférieurs surtout, il existe un réflexe cutané plantaire en extension bilatéral.

Un nouveau scanner montre un aspect relativement stable avec un remaniement scléro-géodique étendu de la trame osseuse des corps vertébraux et des arcs postérieurs de C3 à Th6 sans recul du mur osseux postérieur.

Il existe également une prise de contraste évoquant une épidurite, ainsi qu'une infiltration inflammatoire étendue des tissus mous sous-cutanés para-spinaux.

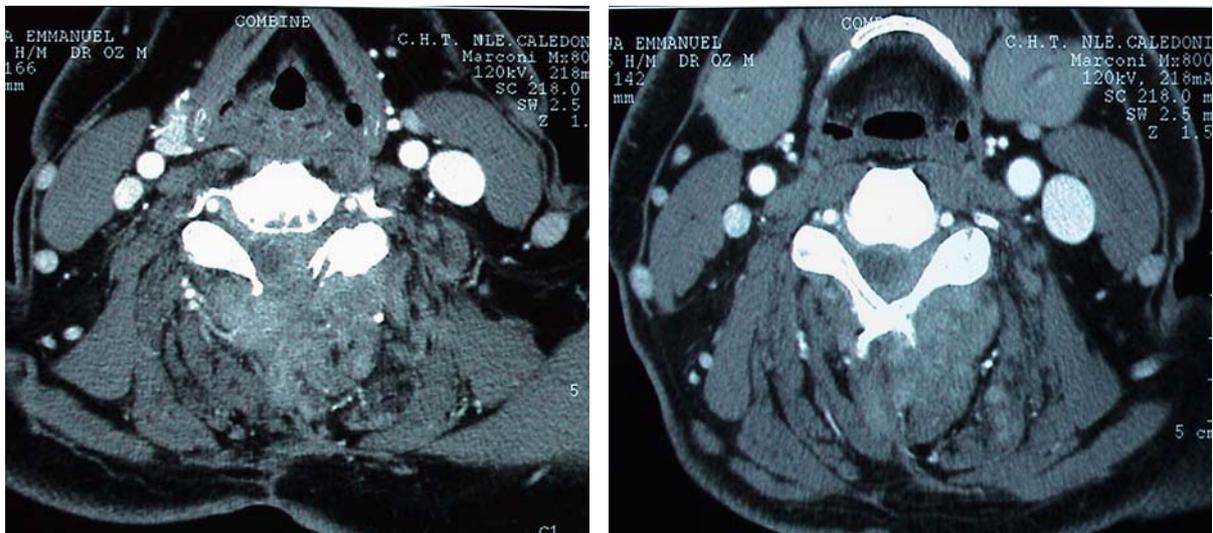


Photo 30 et 31 : TDM cervical (février 2002). Envahissement des espaces épiduraux par un tissu réhaussé par le produit de contraste. Il existe une compression de la moelle avec un remaniement majeur.

La dose d'entretien par prednisone (CORTANCYL®) 30 mg/j est alors augmentée à 80 mg /j puis, après une amélioration, une diminution progressive est instaurée jusqu'à 20mg/j.

Le patient retourne au foyer Resnick où il est soigné depuis le mois d'août pour poursuivre la kinésithérapie de façon plus intensive.

*En **Octobre 2002**, le patient est stable sous 20mg/jour de corticoïdes, il a fait d'important progrès puisqu'il marche avec un déambulateur et un retour à domicile est envisagé.

La kinésithérapie a apparemment jouée un rôle important dans l'amélioration clinique du patient.

*En **2003**, l'augmentation des corticoïdes est nécessaire à plusieurs reprises, face à une dégradation progressive de l'état général.

Ces tentatives d'amélioration se soldent par des échecs et Mr W. n'a pu rentrer chez lui face à un état de plus en plus dépendant.

La corticothérapie est arrêtée par le médecin du foyer Resnick.

*En **2004**, Mr W. est hospitalisé en chirurgie pour un abcès inguinal (mise à plat et traitement antibiotique par AUGMENTIN®).

A ce moment il n'a plus de traitement de fond, plus de corticoïdes.

Actuellement le patient est grabataire avec une paraplégie des membres inférieurs et paraparésie des membres supérieurs.

CHRONOLOGIE DU CAS CLINIQUE :

Juin 95 : Douleur thoracique gauche et du bras gauche → Opacité pulmonaire apicale gauche

Traitement anti-tuberculeux d'épreuve : isoniazide-rifampicine-pyrazinamide 5 cp/j

Persistance douleur thoracique, apparition d'une douleur rachidienne avec micro-lacunes sur Th1 et Th2.

Biopsies de la paroi thoracique postérieure gauche : "MYCETOME A GRAINS BLANCS".

Amphotéricine B 60mg/jour en IV.

Octobre 95 : relais amphotéricine B par itraconazole 600mg/jour puis 400mg/jour.

Décembre 95 : Syndrome de Brown Séquard dorsal, niveau Th6.

Myélo TDM : tableau de compression médullaire niveau Th4-Th5.

Janvier 96 : Laminectomie de décompression Th1-Th5. Biopsies confirmant la hyalohyphomycose.

Arrêt itraconazole, début kétoconazole 400mg/jour.

Juillet 96 : IRM cervico-thoracique : épidurite infectieuse.

Elargissement de la laminectomie et drainage du pourtour du fourreau épidual.

Prélèvements tous négatifs.

Patient considéré comme guéri → Arrêt du traitement par kétoconazole .

Septembre 96 à Mars 98 : suivi en consultation au CHT Gaston Bourret de Nouméa.

Mars 98 : Aggravation neurologique.

TDM : Nouvelle compression médullaire cervicale.

EVASAN sur Sydney pour une nouvelle décompression.

Juin 98 : Aggravation de la paraplégie. Nouveau niveau lésionnel C8-Th1.

Reprise de l'itraconazole 400 et d'une corticothérapie.

Myélo TDM : Syndrome de masse intracanaulaire gauche, niveau vertébral C6.

Diminution général du canal de Th1-Th6.

Biopsies osseuses : FUSARIUM SOLANI.

Traitement : itraconazole 400 + prednisolone 20 + baclofène.

Novembre 98 : Décompression C6-Th3.

FUSARIUM SOLANI sur les biopsies osseuses, pulmonaires et sur l'aspiration bronchique.

Décembre 98 à Février 99 : voriconazole : arrêt immédiat car hépatite B.

Amphotéricine B complexée avec des phospholipides + aérosols d'amphotéricine B + corticoïdes.

Février 99 : Arrêt amphotéricine B complexée avec des phospholipides.

Avril 99 : Amphotéricine B pendant 21 jours puis une injection IV par semaine .

Septembre 99: Relais par aérosols d'amphotéricine B car pas d'évolution clinique.

Février 00 : Arrêt amphotéricine B. Traitement de fond par prednisolone 40, chlorure de potassium, sulfate de morphine 30.

Diminution progressive des corticoïdes avec aggravation clinique parallèle.

Septembre 00 à Février 01 : Amphotéricine B liposomale instauré jusqu' à une dose d'entretien de 240 mg/jour.

Amélioration clinique sous ce traitement.

Février 01 : Diminution des corticoïdes à 10mg /jour.

Aggravation clinique nécessitant une nouvelle réaugmentation de la corticothérapie avec une dose d'entretien de 30mg/jour.

Septembre 01 : Arrêt amphotéricine B liposomale.

Janvier 02 : Nouvelle aggravation clinique avec paraplégie vraie.

Nouveau bilan d'imagerie : envahissement des espaces épiduraux par une masse en remaniement majeure.

Octobre 02 : Amélioration de la clinique grâce à la kinésithérapie intensive et corticothérapie d'entretien de 20mg/j.

Retour à domicile envisagé

2003 : Aggravation à plusieurs reprises de l'état général nécessitant l'augmentation de la corticothérapie. Echec du traitement par corticoïdes forte dose : arrêt de la corticothérapie et retour à domicile compromis face à une dégradation majeure du patient.

2004 : Hospitalisation pour un abcès inguinal traité chirurgicalement et par Amoxicilline-acide clavulanique.

Actuellement : Le patient est grabataire avec une paraplégie des membres inférieurs et une paraparésie des membres supérieurs. Il n'a plus aucun traitement.

CHRONOLOGIE DU TRAITEMENT :

25/06/95	16/09/95	20/10/95	03/11/95	20/01/96	07/96	08/96	03/98
Isoniazide- rifampicine- pyrazinamide PO	Amphotéricine B IV 60mg/J + chlorure de potassium	Itraconazole PO 600 mg/j+ chlorure de potassium	Itraconazole PO 400 mg/j + chlorure de potassium (6cp/j)	Kétoconazole 200 2 cp/J Arrêt de l' itraconazole	Arrêt du kétoconazole	Baclofène	
5 cp/j	(6 cp/j)	(6cp/j)				½ cp X 3/J	
				↓		↓	
				Laminectomie de décompression médullaire Th1-Th5	↓	Augmentation de la laminectomie en cervical bas	Le patient est considéré comme guéri et est suivi régulièrement en consultation

03/98

11 /98

15/12/98

22/12/98

17/01/99

27/01/99

Méthylprednisolone IV (120 mg/j) puis prednisolone 60mg/j à doses dégressives jusqu'à 20 mg /j	Arrêt itraconazole kétocanazole 200(3cp/j)	Kétoconazole 200 (3cp/j) + baclofène + prednisone 20 mg/j	Protocole voriconazole IV puis PO 200 mgX 2/j	Arrêt voriconazole et poursuite prednisone 20mg/j	Reprise l'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (340 mg)/j
+ itraconazole PO 400 mg/ j + baclofène (1/2 cp X 3/J)	+ prednisone 20 mg/j	+ l'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (340 mg)/j	+ prednisone 20 mg/j		+ prednisone 50 mg/j



Nouvelle laminectomie de décompression



Laminectomie de décompression C6-Th3



Cytolyse hépatique

Réactivation Hépatite B

02/99

04/99

05/99

09/99

12/99

02/00

<p>Arrêt l'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (refus des injections par le patient)</p> <p>Prednisone 50mg/j (dose dégressive) + chlorure de potassium (4cpX3)</p>	<p>Amphotéricine B IV à dose progressive jusqu'à 70 mg /j</p> <p>+ prednisolone 60 mg/j + chlorure de potassium (4cpX3)</p>	<p>Amphotéricine B une injection par semaine de 70mg +</p> <p>prednisolone 60mg/j+ chlorure de potassium (4cpX3)</p>	<p>Relais amphotéricine B par aérosol (1/J)+</p> <p>prednisolone 60 mg/j+ traitement anti-dépresseur + chlorure de potassium</p>	<p>Association du clonazépam 2mg (1/2 cp/j)+ gabapentine 400 (2cp/j) au traitement anti-douleur</p>	<p>Arrêt des aérosols, poursuite du traitement de fond : prednisolone 40 mg/j+ chlorure de potassium +clonazépam +</p>
<p>+ tianeptine 12,5 mg (3cp/j) + alprozolam 0,25 (1-1-2)</p> <p>+ sulfate de morphine 10-0-10</p>	<p>+traitement anti-dépresseur et anti douleur</p>	<p>+ traitement anti-dépresseur et anti – douleur</p>	<p>Augmentation sulfate de morphine (30-0-30)</p>		<p>traitement anti-dépresseur + sulfate de morphine</p>



Echec de la décroissance des corticoïdes,

Aggravation neurologique



Arrêt du neurontin

car mal toléré

22/09/00	29/09/00	11/00	02/01	09/01	01/02
Réintroduction de l'amphotéricine B IV	Arrêt amphotéricine B (insuffisance rénale) Relais par amphotéricine B liposomale 240 mg/j +	Reprise de la corticothérapie : Prednisone 50mg/j +	Dose d'entretien : Prednisone 30 mg/j +	Arrêt de amphotéricine B liposomale 240 mg/j	Augmentation de la corticothérapie à 80 mg/j puis diminution progressive à dose d'entretien de 20mg/j
+ diminution du Prednisolone	Traitement anti-dépresseur et anti-douleur (sulfate de morphine et clonazépam)	amphotéricine B liposomale 240 mg/j	amphotéricine B liposomale 240 mg/j		
↓		↓		↓	
Folliculite cortico-induite		Echec de la diminution de la corticothérapie		Infections à répétition du KT central, pas d'effet probant de l' amphotéricine B liposomale	

10/02

2003

2003

Prednisone 20 mg/j +	Réaugmentations répétées des corticoïdes sans succès	Arrêt de tout traitement
Kinésithérapie intensive		



Dégradation de l'état général à plusieurs reprises, état grabataire stationnaire

IV- DISCUSSION

IV-1- Les infections dues à *Fusarium* sp

Le genre *Fusarium* est composé d'espèces de moisissures ubiquitaires dans le sol (9, 30, 51, 89) qui sont fréquemment responsables de maladie chez les végétaux (17, 41). Il arrive que ce champignon provoque des maladies opportunistes chez l'être humain.

Parmi toutes ces espèces, *Fusarium solani* est celle qui cause le plus de hyalohyphomycoses chez l'homme (17, 39, 85). Il s'agit également du plus "virulent" et du plus difficile à traiter de tous les *Fusariums* (4, 13, 38,68).

Depuis plusieurs années, le développement des greffes, les traitements anti-rejet, l'apparition de maladies immunosuppressives (VIH, Leucémie) et les traitements immunosupresseurs ont entraîné l'apparition de pathologies opportunistes à *Fusarium* sp, le plus souvent disséminées chez les patients immunodéprimés (18, 56, 67, 89).

Chez les hôtes immunocompétents, ces infections sont exceptionnelles et restent le plus souvent localisées (41, 72, 90) : gangrène, abcès cutané (12, 51, 88, 90), onychomycose (70, 80, 85), intertrigo (71) , ostéomyélite (11, 64), ostéite, arthrite (46, 79, 69), kératite (41, 52, 65, 76), sinusites (54).

Cependant, ont été rapportés dans la littérature, des cas de patients immunocompétents développant des fusarioses profondes telle l'endocardite (14).

Ces infections localisées sont dans la grande majorité des cas résolutive avec un traitement antifongique classique (51).

La principale porte d'entrée est la voie cutanée. Des mycoses cutanées et sous cutanées ont été retrouvées après une blessure ou une brûlure importante (22, 25, 34, 46, 53, 56, 62, 64, 72,80, 81,90).

Ces infections suppurées ont une évolution très lente, s' étalant sur des mois, voire des années. Leur survenue sur un terrain immunologiquement déficient peut accélérer leur évolution et favoriser l'apparition de métastases viscérales (36).

Une infection cutanée pourra vite se propager à l'os sous-jacent entraînant une arthrite (46,85) ou une ostéite (79) voir ostéomyélite (64, 85).

Parfois, la fusariose peut entraîner une défaillance multiviscérale (4, 18).

On retrouve également, de façon moins fréquente une porte d'entrée d'origine oculaire (41, 65), nasale (54), sanguine (cathéter) (62, 73) et iatrogène (63).

Mais souvent, lorsque la maladie diffuse, l'origine de l'infection n'est pas retrouvée (13, 17, 30).

La diffusion de *Fusarium solani* dans le sang est importante, ainsi chez les patients immunodéprimés profonds, plus sensibles, le germe pourra facilement atteindre les organes profonds par voie hématogène (29,54).

On retrouve dans la littérature plusieurs exemples illustrant cette diffusion rapide du *Fusarium solani* : des patients atteints de cancer développent des pneumopathies (9, 50, 53), ou encore une atteinte cérébrale (61).

IV-1-1- Antécédents et facteurs de risques

Les différentes pathologies dues au *Fusarium* sp interviennent la plupart du temps, chez des sujets présentant certains antécédents et facteurs de risques que l'on retrouve dans les différents articles de la littérature.

*Toutes les personnes en contact avec les végétaux, au cours de leur travail (les agriculteurs) (14, 41, 75, 79, 80, 69) ou de leurs loisirs (jardinage) (52, 71), sont donc en rapport direct avec le *Fusarium* et plus à risque de développer une mycose.

*L'immunodépression, en particulier la neutropénie sévère, (13, 16, 30, 54, 56, 74) est un facteur de risque majeur dans le développement et surtout dans la dissémination du germe.

Ainsi, les malades présentant une neutropénie profonde seront plus à même de développer une hyalohyphomycose généralisée (23, 25, 33, 38, 40, 62, 85).

Les patients atteints de maladies hématologiques (leucémie, lymphome) vont subir des traitements majeurs par chimiothérapie entraînant un déficit immunitaire important, les rendant plus sensibles aux infections y compris les mycoses (5, 16, 18, 34, 49, 53, 56, 61, 66, 82, 83, 89).

Il en est de même pour les patients recevant une chimiothérapie (62).

Aussi, tous ceux qui nécessitent un traitement immunosuppresseur anti-rejet de greffe font partis d'une catégorie à risque de développer une hyalohyphomycose (9, 22, 33, 37, 40, 85).

Les patients atteints du VIH sont également à haut risque (38, 67), du fait là encore de l'immunodépression.

De même, les diabétiques peuvent développer une infection à ce germe (11, 81).

Dans la littérature, on trouve également le cas d'une patiente ayant développée une kératomycose de la face, avec comme seul antécédent une corticothérapie au long cours pour une pathologie pulmonaire (72).

*Le climat et l'hygiène des patients jouent également un rôle dans le développement de la maladie.

En effet, il existe une plus grande atteinte chez les sujets sains dans les pays chauds.

La maladie ayant le plus souvent comme point de départ une plaie cutanée non traitée. (71, 79).

*Dans de rares cas, aucun antécédent ni prédisposition ou facteur de risque n'est retrouvé (41, 51, 90).

Dans le cas décrit auparavant, la porte d'entrée semble à priori cutanée. A noter que celle-ci n'est pas constatée, puisque la lésion est cicatrisée et n'est retrouvée que lors de l'interrogatoire.

Le jeune homme ne présente aucun antécédent particulier, aucune pathologie ou traitement immunosuppresseur.

On retrouve simplement un terrain à risque, puisqu'il travaille dans un lycée agricole (études de bûcheron) et donc, régulièrement en contact avec des végétaux.

De plus, ce patient vit en Nouvelle-Calédonie, zone tropicale favorisant la prolifération de ce genre de moisissures.

L'infection, d'abord cutanée, a gagné de proche en proche le poumon, les côtes, le rachis et la moelle épinière.

Si l'on compare avec les articles de la bibliographie, le cas clinique présenté est rare puisque le patient a développé une mycose disséminée sans immunodépression retrouvée malgré un bilan presque exhaustif réalisé dans divers services spécialisés.

A noter, qu'aucun résultat de sérologie HTLV n'a été retrouvé dans les divers compte-rendus.

Dans la littérature, les infections à *Fusarium* chez un hôte immunocompétent sont décrites de manière locale sans diffusion généralisée. (12, 48).

IV-1-2- Signes d'appel

Dans 70 à 80 % des cas, les premières manifestations de la maladie sont cutanées (13, 29, 85) avec l'apparition de nodules ou de lésions plus étendues, rouges chaudes et douloureuses (4, 5, 16, 17, 18, 30, 33, 38, 49, 56, 61, 79, 82, 83).

Il existe fréquemment une fièvre associée (4, 5, 29, 38, 49, 56, 66, 83, 85) parfois elle peut être isolée (53, 89).

D' autres manifestations cliniques sont décrites, comme des myalgies (29, 38, 61, 83, 85), des ulcérations buccales (67), des sinusites (66, 89), des lésions oculaires (30).

Plus rarement, la maladie va se révéler par des signes majeurs : endocardite (14, 40), infection pulmonaire (30) ou encore une atteinte cérébrale avec désorientation (18).

Souvent, dans le cas des mycoses profondes, la maladie se développe à bas-bruit sans symptôme évident (82).

Dans le cas Emmanuel W., les symptômes sont pauvres puisqu' il existe simplement une douleur thoracique gauche avec une irradiation brachiale.

Il n'y a pas la notion de lésion cutanée comme décrit ci- dessus, l'examen clinique est strictement normal et le patient est apyrétique.

Le bilan biologique standard est alors réalisé et ne retrouve qu'une anémie microcytaire.

Dans la littérature, la plupart des bilans biologiques de première intention effectuée montre des anomalies liées à la pathologie sous jacente : neutropénie, anémie, thrombopénie (38, 53, 56, 82), troubles de la coagulation (54).

Lorsque les patients n'ont pas de maladie associée, la biologie est le plus souvent normale et n'apporte pas d'aide au diagnostic comme dans notre cas clinique (79, 80).

Pour ce qui est des examens radiologiques, réalisés en fonction des signes d'appels cliniques, ils peuvent révéler des anomalies osseuses comme des lésions ostéolytiques (79), des déminéralisations (46), des anomalies pulmonaires ; opacité pulmonaire localisée (9, 53, 56) comme dans notre cas clinique, ou une pneumopathie interstitielle (4), des anomalies sinusiennes avec des pansinusites (54, 66, 73).

Mais souvent, tous ces examens complémentaires radiographiques ne relèvent aucune anomalie caractéristique évoquant une pathologie fongique (51, 61, 89).

Dans la majorité des cas, les signes d'appel, lorsqu'ils sont présents, font évoquer une infection bactérienne entraînant la prescription d'un traitement antibiotique à large spectre (4, 38, 41, 46, 53, 56, 66, 90).

Ceci est confirmé dans le cas décrit : le patient est dans un premier temps traité par antibiotiques pour une probable pneumopathie, puis par un traitement d'épreuve antituberculeux.

Il est donc important, devant des images radiologiques ne disparaissant pas malgré un traitement antibiotique bien suivi, d' évoquer les mycoses dans les hypothèses diagnostiques.

IV-1-3- Diagnostic

Le diagnostic peut être posé sur des examens sanguins classiques comme les hémocultures, après mise en culture sur milieu de sabouraud (5, 13, 30, 78, 89).

Ces examens sont souvent négatifs au premier prélèvement, et ne deviennent positifs que longtemps après le début de la maladie (83), d'où l'importance de les répéter.

Ces prélèvements sont positifs dans 40% (25), 45%(29) jusqu'à 50% des cas (53, 87).

Le diagnostic de la hyalohyphomycose sera donc fait sur des examens complémentaires cytologiques et anatomopathologiques (biopsie, analyse de liquide ou de tissu).

Ces prélèvements, plus invasifs, devront être effectués et répétés, comme dans le cas décrit, sans pour cela donner à chaque fois l'identification du champignon.

L'association avec des bactéries étant fréquente, l'infection bactérienne est souvent retenue comme diagnostic principal, raison pour laquelle, il n'est pas rare que le diagnostic de hyalohyphomycose soit fait longtemps après le début de l'infection (16, 17, 49).

Suivant la forme de la maladie et l'atteinte liée à *Fusarium*, l'identification pourra se faire à différents endroits : biopsie cutanée (29, 51, 56, 79, 80), aspiration d'un nodule cutané (49), biopsie pulmonaire (53), lavage bronchoalvéolaire (9), liquide articulaire (46), drainage des sinus (54, 66, 73, 82).

Dans le cas clinique, l'identification *Fusarium solani* s'est faite, dans un premier temps, sur les biopsies osseuses, secondairement le germe sera retrouvé dans l'aspiration bronchique ainsi que dans les biopsies pulmonaires.

Parfois le diagnostic est fait en post mortem lors de l'autopsie (4).

L'étude anatomopathologique avec différentes colorations, Periodic Acid Schiff, Hemalum Erythrosine et Gomori methenamine silver, (82) permet sur les différentes biopsies de retrouver des images évoquant une infection mycosique (51).

L'histologie et l'anatomopathologie révèlent des éléments évoquant un champignon sans l'identifier totalement (17).

C'est la mise en culture sur milieu Sabouraud (33, 37, 71, 73) ou sur PDA (Potato Dextrose Agar) (4, 38, 41, 90), des divers prélèvements qui va permettre l'identification du *Fusarium*.

Dans le cas présenté, le diagnostic de mycose est posé sur l'examen anatomopathologique en août 1995, soit deux mois après le début de la pathologie, mais l'identification du *Fusarium solani* ne se fera qu'en juin 1998 soit 3 ans après le début de la maladie, et ce, malgré de nombreuses biopsies et cultures répétées.

La technique par PCR (Polymerase Chain Reaction) permet une détection et une identification rapide de *Fusarium* (44, 45). La sensibilité et la spécificité de la PCR est très bonne et meilleure que la simple culture (45).

Cependant la culture reste indispensable et la PCR doit être considérée comme une méthode complémentaire pour l'identification de *Fusarium* lorsque la caractérisation microscopique ne permet pas de distinguer deux espèces (44).

La rapidité du diagnostic est essentielle dans le pronostic de la maladie (16, 29, 44, 66).

En effet, plus le germe sera identifié tôt, plus l'on pourra mettre en place un traitement adéquate et agressif rapidement (29) et ainsi neutraliser et empêcher la dissémination de la fusariose (5, 23, 66, 73) et l'issue fatale de la maladie (54).

IV-1-4- Traitement

Le traitement de l'infection disséminée à *Fusarium solani*, comme celui de toutes les mycoses profondes, est difficile et ce d'autant plus qu'il s'agit de l'espèce la plus pathogène (68, 82, 85) et la plus virulente (38) du genre avec de nombreuses résistances (16, 47, 58).

Les publications sont souvent divergentes, à part l'amphotéricine B qui est le plus souvent utilisé comme traitement de première intention, il est difficile de sélectionner dans la littérature des possibilités thérapeutiques antifongiques ou autres, permettant le traitement de ces affections.

Certains auteurs suggèrent que les traitements antifongiques n'auraient aucun effet en cas de pathologies disséminées (58).

Virgili A. (85) et Warnock (87) écrivent qu'il n'y a pas de standardisation de traitement (85). Dignani, M.C., indique qu'il n'y a aucun traitement optimal établi (25).

Plusieurs anti-mycotiques sont utilisés seuls ou associés avec des résultats variables sur la pathologie, en fonction de la dose, de la durée du traitement et de l'état immunitaire du patient qui intervient également dans la réponse thérapeutique.

Dans le cas clinique présenté, la diversité des traitements, des posologies, des modes d'administration illustrent bien la difficulté de la prise en charge de cette maladie avec une absence de consensus.

A l'heure actuelle, l'amphotéricine B est le traitement recommandé (1, 27, 29, 39, 85, 89) et est le plus souvent utilisé en première intention car la majorité des organismes sont sensibles à cet antifongique (23).

Species	MIC ₉₀ (mg/L)	References ^a
<i>Histoplasma capsulatum</i>	0.5	14
<i>Coccidioides immitis</i>	0.5-1	14
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	0.5	14, 15
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	0.5	16
<i>A. fumigatus</i>	1-2	17, 18
<i>A. flavus</i>	1-2	17, 18
<i>A. terreus</i>	1-4	7
<i>A. nidulans</i>	1-2	7
<i>A. niger</i>	1	7
<i>S. apiospermum</i>	1->16	19, 20
<i>S. prolificans</i>	4->16	19, 20
<i>S. schenckii</i>	0.5-4	11
<i>Paecilomyces</i> sp.	0.25->16	21, 22
<i>Penicillium</i> sp.	1	22
<i>Fusarium</i> sp.	1->4	17, 18
<i>Bipolaris</i> sp.	0.5-1	12
<i>Exophiala</i> sp.	0.5-1	11
<i>Cladophialophora</i> sp.	1-4	20, 21
<i>Absidia</i> sp.	0.5-2	20
<i>Apophysomyces</i> sp.	0.5-2	22
<i>Cunninghamella</i> sp.	0.5-2	22
<i>Mucor</i> sp.	0.5-2	22
<i>Rhizomucor</i> sp.	0.5-2	22
<i>Rhizopus</i> sp.	0.5-2	18, 23
<i>Saksenaia</i> sp.	0.5-2	24

Tableau II: Amphotericine B : spectre et résistance sur différentes moisissures. (27)

Plusieurs études montre que la CMI (Concentration Minimale Inibitrice) de l'amphotéricine B vis à vis du *Fusarium solani* est meilleure que celles des autres antifongiques récents tel que voriconazole, itraconazole (8, 15, 27, 47, 87).

Species	Antifungal agent	MIC (mg/L)			MLC (mg/L)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	range	MLC ₅₀	MLC ₉₀
<i>Absidiacorymbifera</i>	voriconazole	4->16	16	16	16->16	>16	>16
	itraconazole	0.25-0.5	0.25	0.5	1->16	2	>16
	amphotericin	0.06-0.25	0.25	0.25	0.12-2	0.25	1
<i>Aspergillus flavus</i>	voriconazole	0.25-1	0.5	0.5	0.5-2	0.5	1
	itraconazole	0.12-0.25	0.25	0.25	0.12-0.5	0.25	0.5
	amphotericin	0.5-1	1	1	0.5-2	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	voriconazole	0.25-0.5	0.25	0.5	0.25-2	0.25	0.5
	itraconazole	0.25-0.5	0.5	0.5	1-2	2	2
	amphotericin	0.5-1	0.5	0.5	0.5-4	1	4
<i>Cladophialophora bantiana</i>	voriconazole	≤0.03-1	≤0.03	0.12	0.25-8	0.5	1
	itraconazole	≤0.03-0.25	0.06	0.12	0.06-1	0.25	1
	amphotericin	0.25-0.5	0.25	0.5	0.25-1	1	1
<i>Exophiala dermatitidis</i>	voriconazole	0.06-0.25	0.12	0.25	0.06-1	0.25	0.5
	itraconazole	0.12-0.5	0.25	0.5	0.12-0.5	0.25	0.5
	amphotericin	0.12-1	0.5	1	0.12-1	0.5	1
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	voriconazole	≤0.03-1	0.06	0.06	≤0.03-1	0.06	0.06
	itraconazole	0.12-0.25	0.12	0.25	0.12-0.25	0.12	0.25
	amphotericin	0.5-2	1	1	0.5-4	1	2
<i>Fusarium solani</i>	voriconazole	1-4	2	4	2-16	8	16
	itraconazole	>16	>16	>16	>16	>16	>16
	amphotericin	1-2	1	2	1-2	1	2
<i>Phialophora parasitica</i>	voriconazole	0.25-0.5	0.25	0.25	0.25-1	1	2
	itraconazole	1-2	1	2	>16	>16	>16
	amphotericin	0.12-2	1	2	0.25-4	1	2
<i>Rhizopus arrhizus</i>	voriconazole	4->16	8	16	8->16	16	>16
	itraconazole	0.5-4	1	2	0.5->16	1	>16
	amphotericin	0.12-0.25	0.25	0.25	0.25-1	0.25	1
<i>Scedosporium apiospermum</i>	voriconazole	0.06-0.25	0.25	0.5	4->16	>16	>16
	itraconazole	0.25-4	1	4	16->16	>16	>16
	amphotericin	1->16	2	8	8->16	>16	>16
<i>Sporothrix schenckii</i>	voriconazole	0.12->16	1	>16	0.5->16	16	>16
	itraconazole	0.06->16	2	4	0.25->16	16	>16
	amphotericin	0.5-4	2	4	0.5-8	2	4

Tableau III : Action in vitro du voriconazole, itraconazole et amphotéricine B sur différentes espèces de champignons. (47).

L'amphotéricine B peut-être administrée sous plusieurs formes, la voie parentérale restant recommandée et la plus efficace dans les fusarioses disséminées (2, 87).

Ainsi la dose de 1 mg/kg/j par voie intra veineuse (29, 73) à 2mg/kg/j (5, 66) pendant 6 semaines est le plus souvent employé et permet la guérison (51).

Dans le cas décrit, le patient reçoit en première intention, dès que le diagnostic de hyalohyphomycose est posé, de l' amphotéricine B par voie intraveineuse pendant 5 semaines.

Il a également bénéficié d'aérosols de fungizone en relais à la voie veineuse, devenu difficile, compte-tenu de l'état veineux du patient.

L'effet de ce traitement par nébulisation n'a pas montré une efficacité majeure mais a maintenu le patient dans un état stationnaire.

Dans la littérature, la nébulisation de l'amphotéricine B a fait la preuve de son efficacité en traitement préventif chez les neutropéniques sur *l'Aspergillus* sp.

Malgré une efficacité non négligeable, meilleure que les autres antifongiques comme itraconazole, flucytosine (30, 68), il a été démontré des résistances acquises à l'amphotéricine B, par mutation de cellules à certains champignons comme le *Fusarium* (8, 16, 27, 56, 67, 83).

Parfois, de grosses doses d'amphotéricine B, 4 à 8 mg/kg/j, sont alors nécessaires (78) mais la toxicité rénale étant majeure (57, 87), cela conduit à utiliser la forme liposomale de l'amphotéricine B, l' AMBISOME® (57, 66, 78) qui réduirait de façon notable cet effet secondaire majeur (2) .

Selon Vincent T.Andriole (2), la principale toxicité de l'amphotéricine B est rénale. Cet effet secondaire, dose dépendante, devient irréversible si on est en présence de doses cumulatives élevées d'amphotéricine B (supérieur à 4 g/l) (24).

Plusieurs publications montrent une atteinte rénale aiguë irréversible dans 49% à 65% des cas (24).

De ce fait le risque d'hémodialyse est augmenté ainsi que le taux de mortalité par insuffisance rénale (24).

Associés à cette défaillance rénale, on retrouve des pertes ioniques comme l' hypokaliémie chez 25-75% des patients (24) et l' hypomagnésémie dans 30-75% des cas (24).

Dans les autres effets secondaires de l'amphotéricine B, on retrouve des réactions d'hypersensibilité et d'intolérance nécessitant un arrêt du traitement (9, 49), ainsi que des cas d'hypotension (50) et de phlébite (50, 57).

Dans le cas d'E. W, l'amphotéricine B est bien tolérée dans un premier temps, avec comme seul effet secondaire une hypokaliémie majeure. Puis, il apparaît une insuffisance rénale majeure nécessitant l'arrêt du traitement et un relais par la forme liposomale.

L'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) ou l'amphotéricine B complexée avec des phospholipides (ABELCET®) présentent une néphrotoxicité beaucoup moins importante (24, 86) et permettent donc le traitement à fortes doses (57) avec une meilleure efficacité et une toxicité moindre (19,1).

L'AMBISOME® est moins toxique que l' ABELCET® : l'étude en double aveugle Wingard et Al (24) retrouve plus de 40% de néphrotoxicité avec l'ABELCET® contre moins de 15% avec l'AMBISOME® .

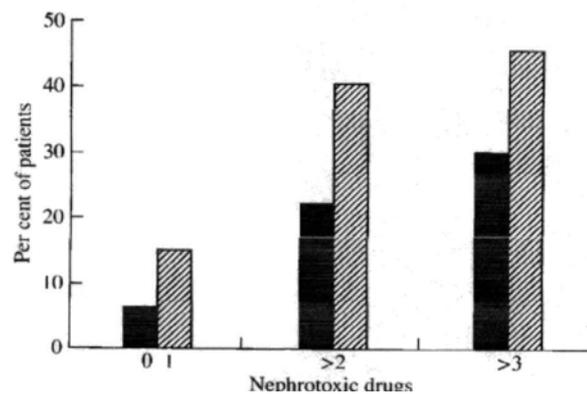


Figure 10 : Comparaison de la néphrotoxicité de l' Ambisome (■) et de Amphotericine B (▨).(24)

Des doses de 12 mg/kg ont été utilisées sans effet secondaire majeur (19). L'étude de Thomas J. Walsh démontre aucune néphrotoxicité jusqu'à des doses de 15 mg/kg/ j (86).

Cet article expose également que l'efficacité du traitement est dose dépendant : les résultats sont meilleurs à des doses de 7,5 mg/kg/j qu'à 5mg/kg/j, des résultats identiques sont retrouvés dans la publication de Warnock D.W (87).

Dans un article, Patterson TS. (66) décrit une rémission complète après un traitement par amphtrécine B liposomal à la dose de 5mg/kg/j.

Dans le cas décrit, la posologie de l'AMBISOME® est de 240 mg/j soit environ 4mg/kg/j, c'est à dire en dessous des doses efficaces décrites dans la littérature.

Concernant les autres effets secondaires de l'amphotéricine B liposomale, dans le cas présenté, lors de la première injection on observe une crise comitiale et lors de la deuxième, un choc anaphylactique nécessitant une désensibilisation.

Ces effets, non négligeables, n'ont été retrouvés dans aucun article de la bibliographie.

Autre frein à l'utilisation de façon systématique de l'ambisome en première intention, c'est son coût (57). (172,77 euros le flacon de 50mg).

Les autres antifongiques ont moins d'indications dans le traitement des fusarioses disséminées.

L'itraconazole montre une efficacité moindre sur *Fusarium* en particulier sur *Fusarium solani* (8).

Ceci est confirmé dans le cas clinique décrit puisque le patient reçoit de l'itraconazole sans qu'il y ai d'amélioration clinique, une aggravation neurologique sous traitement va même être observée , laissant penser à une résistance.

Concernant le voriconazole, plusieurs articles en 1998 et 1999 sont parus décrivant de grands espoirs dans le traitement des maladies fongiques grâce à cette molécule qui présentait in-vitro une activité similaire voire meilleure que l'amphotéricine B et l'itraconazole, sur les espèces *Aspergillus*, *Fusarium*, avec un large spectre d'action (8, 10, 28).

L' article récent de Vincent AL. (84) décrit le cas d'un patient ayant une leucémie myéloïde aiguë, traitée avec succès par voriconazole intra-veineux pour une infection à *Fusarium* disséminée avec atteinte cérébelleuse.

De même, dans l'article de Paugam A. (67) paru en avril 1999, il a été démontré l'intérêt de cette molécule dans le traitement des fusarioses résistantes à l'amphotéricine B.

Pourtant, l'étude comparative de Arikan S. (8) entre l'itraconazole, l'amphotéricine B et le voriconazole, ne montre pas d'efficacité significative de ce dernier sur *Fusarium solani*.

Dans le cas clinique, un traitement par voriconazole est instauré mais va être interrompu très rapidement devant la réactivation d'une hépatite B.

Chez un patient présentant un mycétome à *Fusarium solani* avec des lésions ostéolytiques, un traitement par kétoconazole à 400mg/j par voie orale a permis une bonne évolution clinique sans complications mais avec toujours la présence de lésions osseuses à la radiographie nécessitant un traitement prolongé par cet antifongique (79).

Un autre cas de mycétome du pied traité de façon satisfaisante par 600 mg de kétoconazole par jour a été décrit (12).

A chaque fois, il s'agit de traitements longs : 9 mois (12), 6 mois (79).

Malgré ces exemples, d'autres cas de fusarioses disséminées ont montré l'échec du traitement par kétoconazole (4).

Le kétoconazole est utilisé dans le cas clinique pendant plusieurs mois sans montrer d'efficacité.

Face à une difficulté majeure à traiter les infections liées à *Fusarium solani*, de nombreux cas d'associations ont été décrits : association de plusieurs antimycotiques, antimycotiques avec des antibiotiques (20, 21, 77), antifongiques plus un traitement chirurgical ou un traitement de l'immunodépression.

L'amphotéricine B est parfois associée à d'autre antifongique ayant un autre mécanisme d'action comme la caspofungine permettant un effet synergique remarquable avec une meilleure pénétration de l'amphotéricine B dans les cellules (6, 7).

De même, l'association avec kétoconazole et miconazole pourrait traiter avec succès des fusarioses (31, 42).

Dans le cas décrit, seuls le NIZORAL® et l'ABELCET® ont été instauré en association, pendant une très courte période ne permettant pas de conclure à une éventuelle efficacité.

Dans les fusarioses localisées comme les sinusites (66, 73, 82), les lésions cutanées (33, 51), les lésions oculaires (30, 41, 52), les lésions osseuses (46), un traitement chirurgical peut être curatif ou améliorer la réponse clinique au traitement antifongique (26, 85).

Cette chirurgie, selon les cas, sera utilisée comme seul traitement ou en complément d'un traitement antimycotique.

Le patient a subi à plusieurs reprises des laminectomies de décompression médullaires. En revanche, aucune intervention au niveau pulmonaire n'a été réalisée.

Concernant le pronostic de ces hyalohyphomycoses disséminées, l'issue est souvent fatale (17, 35, 40, 54), 50% à 80% de mortalité d'après Dignani, M. C. (25), 80% d'après Caux, F.(16).

Certains auteurs décrivent un contrôle de l'infection dans 30% des cas (57).

Le cas présenté est intéressant car il s'agit d'une hyalohyphomycose compliquée et grave chez un sujet sain.

Le retard de diagnostic et la multiplication des traitements antifongiques liée à une absence de consensus ainsi que la rareté des cas similaires sont probablement à l'origine de cette pathologie traînante d'évolution défavorable.

Ce cas montre également, la difficulté à traiter les infections à *Fusarium solani* généralisée. Aucun traitement, dans notre cas, n'a fait la preuve de son efficacité. On constate un contrôle de la pathologie sans vraiment de guérison définitive.

Face, à cet état, plusieurs interrogations viennent alors à l'esprit quand à la prise en charge :

Devant le diagnostic anatomopathologique de hyalohyphomycose, une prise en charge chirurgicale de la lésion pulmonaire aurait peut-être pu être envisagée d'emblée en association à un traitement antifongique ?

La dose assez importante de corticoïdes administrée au cours de l'évolution de la pathologie n' a-t-elle pas pu favoriser la dissémination de la fusariose par une immunodépression cortico-induite ?

Face à la progression de la maladie et aux échecs des différents antifongiques utilisés, un traitement par amphotéricine B liposomale à forte dose aurait pu être intéressant plus tôt dans l'évolution de la pathologie ?

Ce cas clinique et l'ampleur de la pathologie décrite montre l'importance de dépister de manière précoce les mycoses profondes afin de mettre en place un traitement adéquate le plus rapidement possible.

IV-2- Diagnostic d'une mycose profonde en zone tropicale : conduite à tenir par le médecin généraliste

Les mycoses profondes sont répandues dans le monde entier ; quelques-unes d'entre elles sévissent à l'état endémique dans certaines zones géographiques, en raison de caractéristiques climatiques.

En France, ces infections sont rares mais tendent à devenir moins exceptionnelles avec l'essor du tourisme dans les zones tropicales favorables au développement de celles-ci (34).

En 1993, Gentilini, M.,(31) ne recensait aucune mycose profonde « exotique » contractée en France, à l'exception de quelques mycétomes.

Dans la bibliographie, on retrouve deux articles français (14, 40) décrivant des mycoses généralisées chez des hôtes immunodéficients.

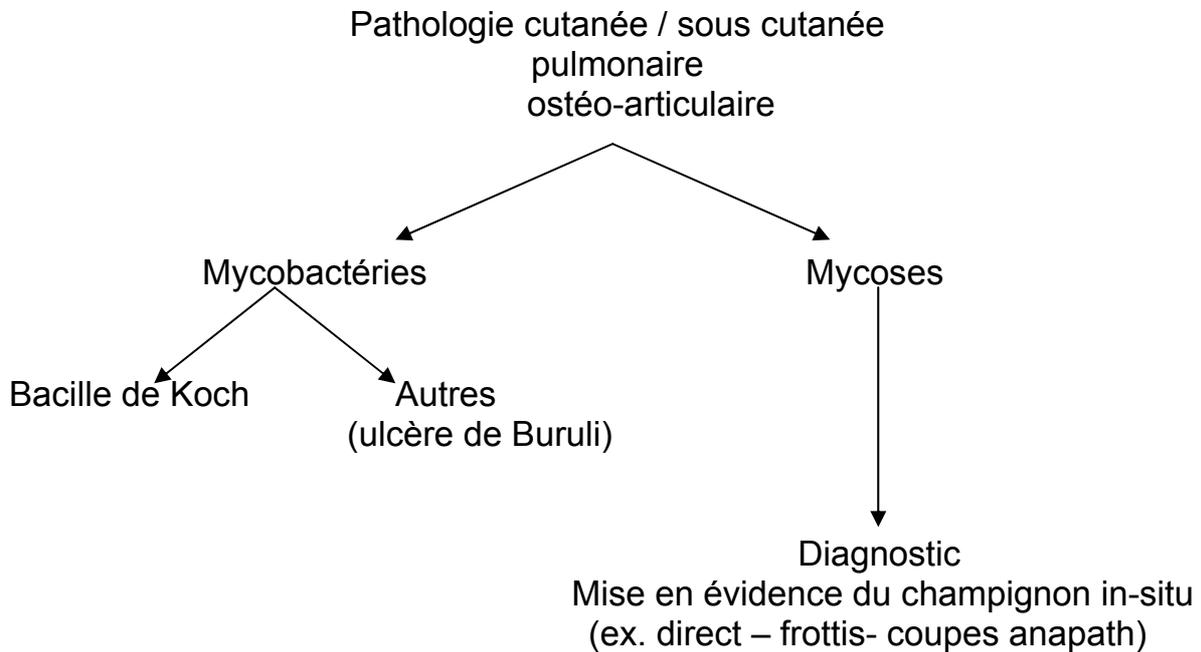
Leur rareté en France ne doit donc pas être un prétexte à les ignorer totalement.

En Nouvelle-Calédonie, les mycoses sous-cutanées et profondes restent également rares malgré le climat propice.

Dans le rapport de la situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie de 1999 (91), il n'avait été recensé aucune pathologie de ce type.

Cependant, avec l'augmentation des cas d'immunodépression sur le territoire calédonien, il faut rester vigilant devant certaines symptomatologies et évoquer de façon systématique une mycose.

Arbre décisionnel à l'usage du médecin
(59)



- levure encapsulée = CRYPTOCOCCOSE
- levures+ filaments = CANDIDOSES
- levures "simples" = LEVUROSES OPPORTUNISTES
- petites levures dans cellules histiocytaïres
= HISTOPLASMOSE "américaine"
- levures ovales à paroi épaisse dans plasmode, cellule géante = HISTOPLASMOSE "africaine"
- grosses levures rondes, par paires souvent, bourgeon à base large = BLASTOMYCOSE
- grosse levure rondes polybourgeonnante
= PARACOCODIODYCOSE
- sphérules garnies ou non d'endospores
= COCCIDIODYCOSE , RHINOSPORIDIOSE , ADIASPIROMYCOSE
- filaments très fins ramifiés = ACTINOMYCOSE
- filaments ramifiés, cloisonnés, de diamètre constant
= ASPERGILLOSES ET "MOISSURES"
- gros filaments non cloisonnés de diamètre inconstant
= MUCORMYCOSE-ZYGOMYCOSE
- filaments cloisonnés et vésiculés
= HYALOHYPHOMYCOSE
- navettes et corps astéroïdes = SPOROTRICHOSE
- cellules cloisonnées murales
= CHROMOBLASTOMYCOSE
- grains = MYCETOMES

Conclusion

La mycose profonde à *Fusarium* sp est une pathologie rare de façon générale et ce d'autant plus que l'hôte est immunocompétent.

Ce cas clinique nous montre l'importance pour le médecin d'évoquer ce diagnostic devant une suspicion de tuberculose résistante au traitement ou devant des images pulmonaires n'évoluant pas correctement sous antibiotiques.

Cette hypothèse diagnostique sera d'autant plus probable si le patient vit ou revient d'une zone tropicale et présente des facteurs de risque.

Le traitement de ces mycoses est très difficile même chez les patients immunocompétents. Les études sont peu nombreuses du fait de la rareté de ces infections et il n'y a pas de correspondance entre l'activité in-vitro des molécules anti-fongiques et leur activité in-vivo.

Pourtant, plus le traitement sera entrepris précocement, meilleur sera le pronostic.

Annexe :

LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE
DR Bernard GENTILE
BP 61 - 98845 NOUMEA CEDEX
Tel : (687) 27.26.66

Né(e) le : 09/11/76

ANATOMIE PATHOLOGIQUE
DR.DUBOURDIEU
DR.MONCHY

Noumea le, 31.08.95

Notre référence:
95A03532

DOCTEUR BARBE CH

C.H.T GASTON BOURRET
PNEUMOLOGIE
NOUMEA

EXAMEN ANATOMO - PATHOLOGIQUE

RENSEIGNEMENTS :

Nature du prelevement.....: TISSU CONJONCTIF

Age.....: 19

Date de prélèvement.....: 28.08.95

Masse thoracique postérieure gauche

INTERPRETATION :

MACROSCOPIE :

2 fragments, le plus grand mesure 1 cm de grand axe, le plus petit mesure 0,5 cm de grand axe.

La totalité du matériel est inclus en paraffine et a fait l'objet de coloration par HE et PAS.

MICROSCOPIE :

On observe d'une part du tissu musculaire strié, d'autre part du tissu conjonctif fibro-adipeux.

Le tissu musculaire strié est discrètement inflammatoire.

Au niveau du tissu conjonctif fibro-adipeux, on note la présence d'un infiltrat inflammatoire focal dense, qui forme des granulomes inflammatoires parfois centrés par des grains blanc-rosé.

Au fort grossissement, ces grains apparaissent constitués de filaments mycéliens septés et ramifiés prenant bien la coloration par le PAS.

[Il s'agit de mycétomes fongiques à grain blanc évoquant

Pseudallescheria, Acremonium, Fusarium.

Un avis spécialisé est demandé au Dr Huerre, Institut Pasteur, Paris.

Dr Didier MONCHY

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Adler-Moore, J. & Proffitt, R. T. (2002). AmBisome: liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **49**, Suppl.S1, 21-30.
2. Andriole, V. T. (1999). Current and future antifungal therapy : new targets for antifungal agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **44**, 151-162.
3. ANOFEL. (2002). Parasitologie-Mycologie, 7ème édition. *Edition CR Format Utile*. Association des Enseignants de Parasitologie.
4. Arif, S. & El-Ani, Ph. (1990). Disseminated infection caused by *Fusarium solani* in a patient with aplastic anemia. *New York State Journal of Medicine* **90**, 609-610.
5. Ariffin, H. & Co. (1999). Management of Systemic *Fusarium* Infection in Children With Leukemia. *Medical and Pediatric Oncology* **33**, 598-599.
6. Arikan, S., Lozano-Chiu, M., Paetznick, V. & Rex, J. H. (2001). In Vitro Susceptibility Testing Methods for Caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* Isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45**, 327-330.
7. Arikan, S., Lozano-Chiu, M., Paetznick, V. & Rex, J. H. (2002). In Vitro Synergy of Caspofungin and Amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**, 245-247.
8. Arikan, S., Lozano-Chiu, M., Paetznick, V. & Rex, J. H. (1999). Microdilution Susceptibility Testing of Amphotericin B, Itraconazole, and Voriconazole against Clinical Isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* Species. *Journal of Clinical Microbiology* **37**, 3946-3951.
9. Arney, K. L., Tiernan, R. & Judson, M. A. (1997). Primary Pulmonary Involvement of *Fusarium solani* in a Lung Transplant Recipient. *Chest* **112**, 1128-1130.
10. Baden, L. R., Katz, J. T., Fishman, J. A., Koziol, C., DeVecchio, A., Doran, M. (2003). Salvage therapy with voriconazole for invasive fungal infection patients failing or intolerant to standard antifungal therapy. *Tranplantation* **76**, 1632-1637.

11. Bader, M., Jafri, A. K., Krueger, T., Kumar, V. (2003). *Fusarium* osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes. *Scand J Infection Dis* **35**, 895-896.
12. Baudraz-Rosselet, F., Monod, M., Borradori, L., Ginalskey, J. M., Vion, B., Boccard, C., Frenk, E. (1992). Mycetoma of the foot due to *Fusarium* sp. Treated with Oral Ketoconazole. *Dermatology* **184**, 303-305.
13. Bushelman, S. J., Callen, J. P., Roth, D. N. & Cohen, L. M. (1995). Disseminated *Fusarium solani* infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* **32**, 346-351.
14. Camin, A-M, Michelet, C., Langanay, T., Place, C., Chevrier, S., Ghého, E. & Guiguen, C. (1999). Endocarditis Due to *Fusarium dimerum* Four Years After Coronary Artery Bypass Grafting. *Clinical Infectious Diseases* **28**, 150.
15. Capilla, J., Ortoneda, M., Pastor, F. J. & Guarro, J. (2001). In Vitro Antifungal Activities of the New Triazole UR-9825 against Clinically Important Filamentous Fungi. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45**, 2635-2637.
16. Caux, F., Aractingi, S., Baumann, H., Reygagne, P., Dombret, H., Romand, S., Dubertret, L. (1993). *Fusarium solani* Cutaneous Infection in a Neutropenic Patient. *Dermatology* **186**, 232-235.
17. Child, F. J., Fuller, L. C., Higgins, E. M., du Vivier, A. W. P., Mufti, G. J. (1996). Cutaneous presentation of *Fusarium solani* infection in a bone marrow transplant recipient. *Journal of The Royal Society of Medicine* **89**, 647-648.
18. Cho, C. T., Vats, T. S., Lowman, J. T., Brandsberg, J. W. & Tosh, F. E. (1973). *Fusarium solani* infection during treatment for acute leukemia. *The Journal of Pediatrics* **83**, 1028-1031.
19. Chopra, R. (2002). Ambisome in treatment of fungal infections: the UK experience. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **49**, Suppl S1, 43-47.
20. Clancy, C. J. & Nguyen, M. H. (1998). The combination of amphotericin B and azithromycin as a potential new therapeutic approach to fusariosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **41**, 127-130.
21. Clancy, C. J., Yu, Y. C., Lewin, A. & Nguyen, M. H. (1998). Inhibition of RNA Synthesis as a Therapeutic Strategy against *Aspergillus* and *Fusarium*: Demonstration of In Vitro Synergy between Rifabutin and amphotericin B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **42**, 509-513.

22. Cocuroccia, B., Gaido, J., Gubinelli, E., Annessi, G. & Girolomoni, G. (2003). Localized Cutaneous Hyalohyphomycosis Caused by a *Fusarium* Species Infection in a Renal Transplant Patient. *Journal of Clinical Microbiology* **41**, 905-907.
23. Cortes, R. F. (2000). Invasive hyalohyphomycosis due to *Fusarium solani* in a patient with acute lymphocytic leukemia. *International Journal of Dermatology* **39**, 717-720.
24. Deray, G. (2002). Amphotericin B nephrotoxicity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **49**, Suppl S1 37-41.
25. Dignani, M.C., Anaisie, E. (2004). Human fusariosis. *Clinical Microbiology Infection* **10**, Suppl 1, 67-75.
26. Eleni, B. Anaissie, E. (1997). *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years experience at a cancer centre and implications for management. *Blood* **3**, 999-1008.
27. Ellis, D. (2002). Amphotericin B : spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **49**, Suppl S1, 7-10.
28. Espinel-Ingroff, A. (1998). In vitro activity of the new triazole voriconazole (UK-109, 496) against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens. *Journal of Clinical Microbiology* **36**, 198-202.
29. Fang, CT., Chang, SC., Tang, JL., Hsueh, PR., Chang, YL., Hung, CC. & Chen, YC. (1997). *Fusarium solani* Fungemia in a Bone Marrow Transplant Recipient. *Journal Formos Med Assoc* **96**, 129-133.
30. Freidank, H. (1995). Hyalohyphomycoses due to *Fusarium* spp. Two case reports and review of the literature. *Mycoses* **38**, 69-74.
31. Gamis, A. S., Gudnason, T., Giebink, G. S. & al. (1991). Disseminated infection with *Fusarium* in recipients of Bone marrow transplants. *Rev Infect Dis* **13**, 1077-1088.
32. Gentilini, M., Danis, M., Brücker, G., Richard-Lenoble, D. (1993). Diagnostic en parasitologie. *Masson*.
33. Girardi, M., Glusac, E.J., Imaeda, S. (1999). Subcutaneous *Fusarium* Foot Abscess in a Renal Transplant Patient. *Continuing Medical Education* **63**, 267-270.
34. Girmenia, C., Arcese, W., Micozzi, A., Martino, P., Bianco, P. & Morace, G. (1992). Onychomycosis As a Possible Origin of Disseminated *Fusarium solani* Infection in a Patient with Severe Aplastic Anemia. *Clinical Infectious Diseases* **14**, 1167.

35. Girmenia, C., Lori, A. P., Boecklin, F., Torosantucci, A., Chiani, P., De Fabritiis, P., Taglietti, F., Cassone, A. Martino, P. (1999). *Fusarium* infections in patients with severe aplastic anemia: review and implications for management. *Haematologica* **84**,114-118.
36. Grillot, R. (1996). Les Mycoses Humaines: Démarche diagnostique. *Collection option Bio*.
37. Guarro, J., Nucci, M., Akiti, T., Gene, J., Barreiro, G. C. & Gonçalves, R. T. (2000). Fungemia Due to *Fusarium sacchari* in an Immunosuppressed Patient. *Journal of Clinical Microbiology* **38**, 419-421.
38. Guarro, J., Nucci, M., Akiti, T., Gene, J. (2000). Mixed Infection Caused by Two Species of *Fusarium* in a Human Immunodeficiency Virus-Positive Patient. *Journal of Clinical Microbiology* **38**, 3460-3462.
39. Guarro, J., Pujol, I. & Mayayo, E. (1999). In Vitro and in Vivo Experimental Activities of Antifungal Agents Against *Fusarium solani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **43**, 1256-1257.
40. Guinvarc'h, A., Guilbert, L., Marmorat-Khuong, A., Lavarde, V., Chevalier, P., Amrein, C., Guillemain, R. & Berrebi, A. (1998). Disseminated *Fusarium solani* infection with endocarditis in a lung transplant recipient. *Mycoses* **41**, 59-61.
41. Hamdan, J. S., Resende, M. A., Franzot, S. P., Dias, D. V., Viana, E. M., Casali, A. K. (1995). A case of mycotic keratitis caused by *Fusarium solani*. *Rev Inst Med Trop* **37** (2), 181-183.
42. Helm, T. N., Longworth, D. L., Hall, G. S. & Al. (1990). Case report and review of resolved fusariosis. *Journal American Academia of Dermatology* **23**, 397-398.
43. Hoog, G. S., Guarro, J. (1995). Atlas of Clinical Fungi.
44. Hue, F-X., Huerre, M., Rouffault, M-A. & Bievre C. (1999). Specific Detection of *Fusarium* Species in Blood and Tissues by a PCR Technique. *Journal of Clinical Microbiology* **37**, 2434-2438.
45. Jaeger, E. E. M., Carroll, N. M., Choudhury, S., Dunlop, A. A. S., Towler, H. M. A., Matheson, M. M., Adamson, P., Okhravi, N. & Lightman, S. (2000). Rapid Detection and Identification of *Candida*, *Aspergillus*, and *Fusarium* Species in Ocular Samples Using Nested PCR. *Journal of Clinical Microbiology* **38**, 2902-2908.
46. Jakle, C., Leek, J. C., Olson, D. A., & Robbins D. L. (1983). Septic Arthritis Due to *Fusarium solani*. *The Journal of Rheumatology* **10**, 151-153.

47. Johnson, E. M., Szekely, A. & Warnock, D. W. (1998). In- Vitro activity of voriconazole, itraconazole and amphotericin B against filamentous fungi. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **42**, 741-745.
48. Koenig, H. (1995). Guide de mycologie médicale. *Ellipses*.
49. Kumar, R. R., Kumar, B. V., Shafiulla, M., Lakshmaiah, K. C., Sridhar, H. (1997). *Fusarium solani* Infection in patient with Acute myelogenous Leukemia – A case Report. *Indian J. Pathol. Microbiol.* **40**, 555-557.
50. Lequaglie, C. (2002). Liposomal amphotericin B (Ambisome): efficacy and safety of low-dose therapy in pulmonary fungal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **49**, Suppl S1, 49-50.
51. Leu, H-S., Lee, Y-S., Kuo, T-T. (1995). Recurrence of *Fusarium solani* Abscess Formation in an Otherwise Healthy Patient. *Infection* **23**, 303-305.
52. Lieberman, T. W., Ferry, A. P., Bottone, E. J. (1979). *Fusarium solani* endophthalmitis without primary corneal involvement. *American journal of ophthalmology* **88**, 764-767.
53. Lo Nigro, L., Di Cataldo, A. & Ragusa, R. (2000). Successful Treatment of *Fusarium* (Spp.) Infection in a Child With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Medical and pediatric Oncology* **34**, 356-357.
54. Lopes, J. O., De Mello, E. S. & Klock, C. (1995). Mixed intranasal infection caused by *Fusarium solani* and a zygomycete in a leukaemic patient. *Mycoses* **38**, 281-284.
55. Lopez Jodra, O., Torres-Rodriguez, J. M., Martinez Garate, A., Gutierrez Martinez, G. & Martinez Quesada, J. (2000). Antigens of *Fusarium solani*: types and criteria for immunochemical characterization. *Allergo et Immunopathol* **28**, 261-266.
56. Mangini, C. & De Camargo, B. (1999). Fungal Infection Due to *Fusarium* (spp) in Children With Refractory Hematologic Malignancies. *Medical and pediatric Oncology* **32**, 149-150.
57. Mangini, C. & De Camargo, B. (1999). Letter to the Editor : Authors' Reply. *Medical and pediatric Oncology* **33**, 597.
58. Mardiak, J., Danisovicova, A., Trupl, J., Sloboda, J., Jesenska, Z. & Kremery, V. (1993). Three cases of Fatal infection Due to *Fusarium solani* in Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* **17**, 930-932.
59. Marjolet, M. (2003-2004). Mycoses exotiques. Capacité Médecine Tropicale.

60. Midgley, G., Hay, R. J., Clayton, Y. M. (1998). Atlas de poche de mycologie. *Flammarion*.
61. Mowbray, D. N., Paller, A. S., Melson, P. E. (1988). Disseminated *Fusarium solani* Infection With Cutaneous Nodules in a Bone Marrow Transplant Patient. *International Journal of Dermatology* **27**, 698-701.
62. Musa, M. O., Al Eisa, A., Halim, M., Sahovic, E., Gyger, M., Chaudhri, N., Al Mohareb, F., Seth, P., Aslam, M. & Aljurf, M. (2000). The spectrum of *Fusarium* infection in immunocompromised patient with haematological malignancies and in non-immunocompromised patients: a single institution experience over 10 years. *British Journal of Haematology* **108**, 544-54.
63. Neely, A. N. & Orloff, M. M. (2001). Survival of some Medically Important Fungi on Hospital Fabrics and Plastics. *Journal of Clinical Microbiology* **39**, 3360-3361.
64. Nuovo, M. A., Simmonds, J. E., Chacho, M. S. & McKittrick, J. C. (1988). *Fusarium solani* Osteomyelitis with Probable Nosocomial Spread. *American Journal of Clinical Pathology* **90**, 738-741.
65. Pache, M., Schipper, I., Flammer, J., Meyer, P. (2003). Unilateral fungal and mycobacterial keratitis after simultane laser in situ keratomileusis. *Cornea* **22**, 72-75.
66. Patterson, T. S., Barton, L. L., Shehab, Z. M., Hutter, J. J. (1996). Amphotericin B Lipid Complex Treatment of a leukemic Child with Disseminated *Fusarium solani* Infection. *Clinical pediatrics* **6**, 257-260.
67. Paugam, A., Baixench, M. T., Frank, N., Bossi, P., De Pinieux, G., Tourte-Schaefer, C. & Dupouy-Camet, J. (1999). Localized Oral *Fusarium* Infection in an AIDS Patient with Malignant Lymphoma. *Journal of Infection* **39**, 153-154.
68. Pujol, I., Guarro, J., Gene, J. & Sala, J. (1997). In-vitro antifungal susceptibility of clinical and environmental *Fusarium* spp. Strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **39**, 163-167.
69. Radford, S. A., Johnson, E. M. & Warnock, D. W. (1997). In Vitro Studies of Activity of Voriconazole (UK-109, 496), a New Triazole Antifungal Agent, against Emerging and Less-Common Mold Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **41**(4), 841-843.
70. Romano, C., Miracco, C. & Difonzo, E. M. (1998). Skin and nail infections due to *Fusarium oxysporum* in Tuscany, Italy. *Mycoses* **41**, 433-437.

71. Romano, C., Presenti, L., Massai, L. (1999). Interdigital Intertrigo of the Feet due to Therapy-Resistant *Fusarium solani*. *Dermatology* **199**, 177-179.
72. Sayama, K., Ohtsuka, H., Shiraishi, S., Miki, Y. (1991). Squamous Cell Carcinoma Arising in Long-standing Granulomatous Hyalohyphomycosis Caused by *Fusarium solani*. *Archives of Dermatology* **127** (11), 1735-1737.
73. Segal, B. H., Walsh, T. J., Liu, J. M., Wilson, J. D. & Kwon-Chung, K. J. (1998). Invasive Infection with *Fusarium chlamydosporum* in a Patient with Aplastic Anemia. *Journal of Clinical Microbiology* **36**, 1772-1776.
74. Shono, K. (2003). Disseminated *Fusarium solani* infection in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* **44** (3), 187-191.
75. Smith, A. G., Muhvich, A. G., Muhvich, K. H. & Wood, C. (1989). Fatal *Fusarium solani* infections in baby sharks. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* **27**, 83-91.
76. Sponsel, W. E., Graybill, J.R., Nevarez, H. L., Dang, D. (2002). Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis. *British Journal Ophthalmology* **86** (7), 829-830.
77. Stern, A. A. (1978). In Vitro antibiotic synergism against ocular fungal isolates. *American Journal ophthalmology* **86**, 359-367.
78. Taçyildiz, N., Yavuz, G., Unal, E. (1999). Letter to the Editor : Fungal Infection From *Fusarium* spp. In Children With Refractory Hematologic Malignancies. *Medical and Pediatric Oncology* **33**, 596.
79. Tomimori-Yanuashita, J., Ogawa, M. M., Hirata, S. H., Fischman, O., Michalany, N. S., Yamashita, H. K. & Alchorne, M. M. (2001). Mycetoma caused by *Fusarium solani* with osteolytic lesions on the hand: case report. *Mycopathologia* **153**, 11-14.
80. Uciyama, N., Shindo, Y., Mikoshiba, H. & Saito, H. (1987). Cutaneous Infection Caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum*. *The Journal of Dermatology* **14**, 471-475.
81. Van Dijk, E., Van Der Berg, W. H. H. W. & Landwehr, A. J (1980). *Fusarium solani* Infection of a Hypertensive Leg Ulcer in a Diabetic. *Mykosen* **23** (11), 603-606.
82. Vasiloudes, P., Morelli, J. G. & Weston, W. L. (1997). Painful skin papules caused by concomitant *Acremonium* and *Fusarium* infection in a neutropenic child. *Journal of the American Academy of Dermatology* **37**, 1006-1008.

83. Venditti, M., Micozzi, A., Gentile, G., Polonelli, L., Morace, G., Bianco, P., Avvisati, G., Papa, G. & Martoni, P. (1988). Invasive *Fusarium solani* Infections in patients with Acute Leukemia. *Reviews of infectious diseases* **10**, 653-660.
84. Vincent, A. L., Cabrero, J. E., Greene, J. N. & Sandin, R. L. (2003). Successful Voriconazole Therapy of Disseminated *Fusarium solani* in the brain of a Neutropenic Cancer Patient. *Infections in Oncology* **10**, 414-419.
85. Virgili, A., Zampino, M. R. & Mantovani, L. (2002). Fungal Skin Infections in Organ Transplant Recipients. *American Journal Clinical of Dermatology* **3** (1), 19-35.
86. Walsh, T. J., Goodman, J. L., Pappas, P., Bekersky, I., Buell, D. N., Roden, M., Barrett, J. & Anaissie, E. J. (2001). Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of High-Dose Liposomal Amphotericin B (Ambisome) in patients Infected with *Aspergillus* Species and Other Filamentous Fungi: Maximun Tolerated Dose Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45**, 3487-3496.
87. Warnock, D., W. (1998). Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **41**, Suppl. D, 95-105.
88. Year, H., Bougnoux, M. E., Jeanrot, C., Baixench, M. T., De Pinieux, G., Camet, J. (2003). Mycetoma of the foot caused by *Fusarium solani* : identification and the etiologic agent by DNA sequencing. *Journal Clinical Microbiology* **41** (4), 1805-1808.
89. Yildiran, S. T., Komurcu, S., Saraçlı, M. A., Gonlum, A., Beyan, C., Gun, H. & Yalçın, A. (1998). *Fusarium fungaemia* in severely neutropenic patients. *Mycoses* **41**, 467-469.
90. Zhirong, Y., Wanqing, L., Zhigang, L. & Hong, X. (1998). Cutaneous fungal infection caused by *Fusarium solani*. *Chinese Medical Journal* **111** (11), 1054-1056.

Références bibliographiques pour la Nouvelle-Calédonie :

91. DASS. NC (1999). Situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie.
92. Pitoiset, A. (1999). La Nouvelle-Calédonie. Horizons Pacifiques. *Edition Autrement*.

Références Web, multimédia :

93. www.brousse-en-folie.com (consulté en fév 2002)
94. http://chrisgarreau.free.fr/frame_nc.htm (consulté en fév 2002)
95. Contet-Audonneau, N., Chabas, D., Guiguen, C. (1999). Mycologic. L'encyclopédie multimédia de Mycologie Médicale. *France Med.*
96. www.nouvelles-caledoniennes.nc (consulté en fév 2002)
97. www.pasteur.fr (consulté en avril 2004)

NOM : SENEAU-GARREAU

PRENOM :CLAIRE

Titre de la thèse :

MYCOSE PROFONDE A *FUSARIUM SOLANI* :
A PROPOS D'UN CAS DE HYALOHYPHOMYCOSE PULMONAIRE ET
MEDULLAIRE CHEZ UN IMMUNOCOMPETENT AU CENTRE HOSPITALIER
DE NOUMEA

RESUME

Les mycoses profondes sont rares chez les hôtes immunocompétents et se développent en présence de facteurs favorisants et dans des zones géographiques et climatiques favorables telles que les tropiques. En Nouvelle-Calédonie, un patient immunocompétent présentant un syndrome pulmonaire a développé une hyalohyphomycose à *Fusarium solani* avec dissémination médullaire et osseuse entraînant un état grabataire sans guérison véritable.

La rareté de ces infections entraîne souvent un retard de diagnostic, d'où une prise en charge thérapeutique tardive et difficile en l'absence de consensus . Pourtant, le pronostic est fonction de la précocité de cette prise en charge. C'est pourquoi, devant tout syndrome pulmonaire, le médecin généraliste doit évoquer dans ses hypothèses diagnostiques la mycose profonde, et cela d'autant plus qu'il se trouve en zone « exotique » .

MOTS CLES

Hyalohyphomycose, *Fusarium solani*, Immunocompétent, Nouvelle-Calédonie