

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**par**

**Sophie ROBARD**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2007*

**Les sinusites fongiques à Nantes de 2003 à 2006 :**  
**A propos de 31 cas.**

Président : Mme Anne ALLIOT, maître de conférences en parasitologie

Membres du jury : M. Patrice LE PAPE, professeur de parasitologie  
Mme Marie-Christine GUIHARD, Pharmacien

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>5</b>
<b>Partie I : ANATOMIE.....</b>	<b>7</b>
<b>I.1. Le sinus ethmoïdal.....</b>	<b>8</b>
I.1.1. Rapports.....	8
I.1.2. Structure.....	9
<b>I.2. Le sinus maxillaire.....</b>	<b>12</b>
I.2.1. La paroi antérieure ou jugale.....	12
I.2.2. La paroi postérieure ou pterygo-maxillaire.....	12
I.2.3. La paroi supérieure ou orbitaire.....	12
I.2.4. La base du sinus ou paroi médiale ou nasale.....	13
I.2.5. Le sommet.....	13
I.2.6. Vascularisation et innervation.....	14
<b>I.3. Le sinus frontal.....</b>	<b>15</b>
<b>I.4. Le sinus sphénoïdal.....</b>	<b>17</b>
<b>Partie II : PHYSIOLOGIE SINUSIENNE.....</b>	<b>18</b>
<b>II.1. La muqueuse sinusienne.....</b>	<b>19</b>
II.1.1. L'épithélium.....	20
II.1.1.1. Les cellules ciliées.....	20
II.1.1.2. Les cellules caliciformes.....	21
II.1.2. Le chorion.....	21
II.1.2.1. Le tissu conjonctif.....	22
II.1.2.2. Les glandes.....	22
II.1.2.3. Les vaisseaux.....	22
II.1.2.4. Les nerfs.....	23
<b>II.2. Fonctions intrinsèques.....</b>	<b>23</b>
II.2.1. La ventilation sinusienne.....	23
II.2.1.1. Les échanges gazeux à travers l'ostium.....	24
II.2.1.2. Les échanges gazeux à travers la muqueuse sinusienne.....	24
II.2.2. Le drainage des sinus.....	24
II.2.2.1. Eléments physiques.....	25
II.2.2.2. Eléments biologiques.....	25
II.2.3. Rôle de l'ostium.....	26
<b>II.3. Fonctions extrinsèques.....</b>	<b>27</b>
II.3.1. Les sinus, cavités aériennes cranio-faciales.....	27
II.3.2. Les sinus, diverticules spécialisées des voies respiratoires.....	27
II.3.2.1. Théorie respiratoire.....	27
II.3.2.2. Théorie phonatoire.....	27
II.3.2.3. Théorie olfactive.....	28
<b>II.4. Mécanisme de protection contre l'infection.....</b>	<b>28</b>

<b>Partie III : CLASSIFICATION DES SINUSITES FONGIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>III.1. Les sinusites fongiques non invasives.....</b>	<b>31</b>
III.1.1. Sinusite fongique allergique.....	31
III.1.1.1. Physiopathologie.....	31
III.1.1.2. Clinique.....	32
III.1.1.3. Diagnostic.....	32
III.1.1.4. Traitement.....	34
III.1.2. Mycétome ou balle fongique.....	35
III.1.2.1. Physiopathologie.....	35
III.1.2.2. Clinique.....	35
III.1.2.3. Diagnostic.....	36
III.1.2.4. Traitement.....	37
<b>III.2. Les sinusites fongiques invasives.....</b>	<b>39</b>
III.2.1. Forme aiguë fulminante.....	39
III.2.1.1. Physiopathologie.....	39
III.2.1.2. Diagnostic.....	40
III.2.1.3. Traitement.....	41
III.2.2. Forme granulomateuse.....	41
III.2.3. Forme chronique indolente.....	42
<b>Partie IV : LES DIFFERENTS CHAMPIGNONS EN CAUSE.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.1. Généralités sur les champignons.....</b>	<b>44</b>
IV.1.1. Classification.....	44
IV.1.2. Physiopathologie des mycoses.....	48
IV.1.2.1. Facteurs de pathogénicité.....	48
IV.1.2.2. Facteurs de défense de l'hôte.....	49
<b>IV.2. Aspergillus.....</b>	<b>51</b>
IV.2.1. Définition.....	51
IV.2.2. Agents pathogènes.....	51
IV.2.3. Epidémiologie.....	52
IV.2.4. Caractères morphologiques.....	53
IV.2.4.1. Le mycélium ou le thalle.....	54
IV.2.4.2. Le conidiophore.....	54
IV.2.4.3. La « tête aspergillaire ».....	54
<b>IV.2.5. Caractères physiologiques.....</b>	<b>57</b>
IV.2.6. Mode de reproduction.....	58
IV.2.6.1. Multiplication asexuée.....	58
IV.2.6.2. Reproduction sexuée.....	58
IV.2.7. Facteurs favorisants.....	59
IV.2.7.1. Facteurs extrinsèques.....	60
IV.2.7.2. Facteurs intrinsèques.....	61
<b>IV.3. Zygomycètes : Mucormycoses.....</b>	<b>62</b>
IV.3.1. Définition.....	62
IV.3.2. Agents pathogènes.....	62
IV.3.3. Caractères morphologiques.....	63
IV.3.4. Mode de reproduction.....	65
IV.3.4.1. La multiplication asexuée.....	65
IV.3.4.2. La reproduction sexuée.....	65

IV.3.5. Pouvoir pathogène et mode de propagation.....	67
IV.3.6. Mécanismes de défense de l'hôte.....	68
<b>IV.4. Les dématiés.....</b>	<b>68</b>
IV.4.1. <i>Alternaria</i> .....	69
IV.4.2. <i>Bipolaris</i> sp.....	70
IV.4.3. <i>Curvularia</i> sp.....	71
<b>IV.5. Autres champignons.....</b>	<b>72</b>
IV.5.1. <i>Fusarium</i> .....	72
IV.5.2. <i>Scedosporium</i> .....	73
<b>Partie V : TRAITEMENT.....</b>	<b>75</b>
<b>V.1. Balle fongique ou mycétome.....</b>	<b>76</b>
V.1.1. La chirurgie sinusienne.....	76
<i>V.1.1.1. La méatotomie moyenne</i> .....	77
<i>V.1.1.2. La méatotomie inférieure</i> .....	78
<i>V.1.1.3. L'opération de Caldwell-luc</i> .....	78
<i>V.1.1.4. L'ethmoïdectomie antérieure</i> .....	78
<i>V.1.1.5. L'ethmoïdectomie totale</i> .....	79
<i>V.1.1.6. La sphénoïdotomie</i> .....	79
<i>V.1.1.7. La chirurgie du sinus frontal</i> .....	79
V.1.2. Post-opératoire.....	80
V.1.3. Complications.....	80
<i>V.1.3.1. Les accidents per-opératoires</i> .....	80
<i>V.1.3.2. Les accidents post-opératoires</i> .....	80
<b>V.2. Sinusite fongique allergique.....</b>	<b>82</b>
V.2.1. La chirurgie.....	82
V.2.2. La corticothérapie.....	82
V.2.3. L'immunothérapie.....	83
<b>V.3. Sinusite fongique invasive.....</b>	<b>85</b>
V.3.1. Traitement chirurgical.....	85
V.3.2. Traitement antifongique.....	85
<i>V.3.2.1. Amphotéricine B : Fungizone®</i> .....	86
V.3.2.1.1. Mécanisme d'action.....	86
V.3.2.1.2. Spectre d'action.....	88
V.3.2.1.3. Pharmacocinétique.....	88
V.3.2.1.4. Usage thérapeutique.....	88
V.3.2.1.5. Effets indésirables.....	89
V.3.2.1.6. Ambisome®, Abelcet®.....	89
V.3.2.1.7. Interactions médicamenteuses.....	90
<i>V.3.2.2. Itraconazole : Sporanox®</i> .....	91
V.3.2.2.1. Mécanisme d'action.....	91
V.3.2.2.2. Spectre d'action.....	91
V.3.2.2.3. Pharmacocinétique.....	91
V.3.2.2.4. Usage thérapeutique.....	92
V.3.2.2.5. Effets indésirables.....	92
V.3.2.2.6. Interactions médicamenteuses.....	93
<i>V.3.2.3. Voriconazole : VFEND®</i> .....	94
V.3.2.3.1. Mécanisme d'action.....	94
V.3.2.3.2. Spectre d'action.....	94
V.3.2.3.3. Pharmacocinétique.....	94

V.3.2.3.4. Usage thérapeutique.....	94
V.3.2.3.5. Effets indésirables.....	95
V.3.2.3.6. Interactions médicamenteuses.....	96
V.3.2.4. <i>Caspofungine : Cancidas®</i> .....	97
V.3.2.4.1. Mécanisme d'action.....	97
V.3.2.4.2. Spectre d'action.....	97
V.3.2.4.3. Pharmacocinétique.....	97
V.3.2.4.4. Usage thérapeutique.....	97
V.3.2.4.5. Effets indésirables.....	98
V.3.2.4.6. Interactions médicamenteuses.....	98
V.3.2.5. <i>Posaconazole : Noxafil®</i> .....	99
V.3.2.5.1. Mécanisme d'action.....	99
V.3.2.5.2. Spectre d'action.....	99
V.3.2.5.3. Pharmacocinétique.....	99
V.3.2.5.4. Usage thérapeutique.....	100
V.3.2.5.5. Effets indésirables.....	101
V.3.2.5.6. Interactions médicamenteuses.....	101
<b>Partie VI : CAS CLINIQUES.....</b>	<b>105</b>
<b>VI.1. Matériel et méthodes.....</b>	<b>106</b>
<b>VI.2. Résultats et discussion.....</b>	<b>107</b>
VI.2.1. Généralités.....	107
VI.2.2. Mycétome.....	109
VI.2.2.1. <i>Symptomatologie</i> .....	109
VI.2.2.2. <i>Localisation</i> .....	110
VI.2.2.3. <i>Scanner</i> .....	111
VI.2.2.4. <i>Mycologie</i> .....	111
VI.2.2.4.1. Sensibilité.....	111
VI.2.2.4.2. Espèces en cause.....	111
VI.2.2.5. <i>Traitement</i> .....	112
VI.2.2.6. <i>Exemple de mycétome</i> .....	112
VI.2.3. Sinusite fongique invasive.....	113
VI.2.3.1. <i>Sinusite fongique invasive : cas n°8</i> .....	113
VI.2.3.1. <i>Sinusite fongique invasive : cas n°11</i> .....	115
VI.2.4. Sinusite fongique allergique.....	118
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>120</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>122</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>133</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>134</b>

# **INTRODUCTION**

La sinusite fongique a longtemps été considérée comme une pathologie rare. Le nombre croissant de sujets immunodéprimés dans la population, l'amélioration des moyens diagnostiques et les nouvelles connaissances concernant les mécanismes physiopathologiques de l'agression par les champignons ont entraîné une recrudescence des cas répertoriés ces dernières années. De nouvelles classifications sont apparues et la prise en charge a évolué avec l'amélioration des techniques chirurgicales et l'apparition de nouvelles molécules antifongiques. Ainsi depuis une dizaine d'années, les publications se multiplient et les sinusites fongiques deviennent l'une des causes les plus fréquentes de sinusite infectieuse chronique unilatérale de l'adulte.

Après quelques rappels anatomiques et physiologiques, nous décrirons les différentes formes cliniques des sinusites fongiques ainsi que les principaux champignons responsables de celles-ci. Puis nous détaillerons les traitements chirurgicaux et médicaux mis en place. Nous terminerons par l'analyse rétrospective de trente et un cas diagnostiqués au CHU de Nantes de 2003 à 2006.

# **PARTIE I : ANATOMIE**

Les sinus de la face ou sinus paranasaux sont des cavités sinusiennes creusées dans les différents os de la charpente osseuse de la face. Ce sont des organes pairs disposés de part et d'autre des fosses nasales avec lesquelles ils communiquent par des canaux ou par des simples orifices appelés ostiums. Tous ces sinus sont tapissés d'une muqueuse de type respiratoire.

Les cellules ethmoïdales antérieures sont les premières à apparaître à la dixième semaine de vie intra-utérine. Les sinus frontal et maxillaire se développent à partir de ces cellules ethmoïdales antérieures. Les cellules ethmoïdales postérieures et le sinus sphénoïdal apparaissent plus tardivement entre le troisième et sixième mois de vie intra-utérine. A la naissance, le seul véritable sinus est le sinus ethmoïdal, les autres étant encore à un stade rudimentaire. Tous ces sinus se développent lentement jusqu'à l'âge adulte (Bonfils et Chevalier, 1998).

L'approche des manifestations cliniques des sinusites et leurs complications requiert une bonne connaissance de leur anatomie.

## **I.1. Le sinus ethmoïdal**

### **I.1.1. Rapports**

Encore appelé labyrinthe ethmoïdal, le sinus ethmoïdal est formé de plusieurs cellules creusées dans l'épaisseur des masses latérales de l'ethmoïde dont il partage ainsi les limites anatomiques : (Fig. 1)

- En haut et en avant on trouve l'os frontal, en haut et en arrière les ailes du sphénoïde.
- En bas, le sinus est limité en avant par le maxillaire supérieur, et en arrière par l'apophyse postérieure du palatin.
- En dedans il jouxte la partie supérieure de la fosse nasale, en dehors la partie interne de la cavité orbitaire.

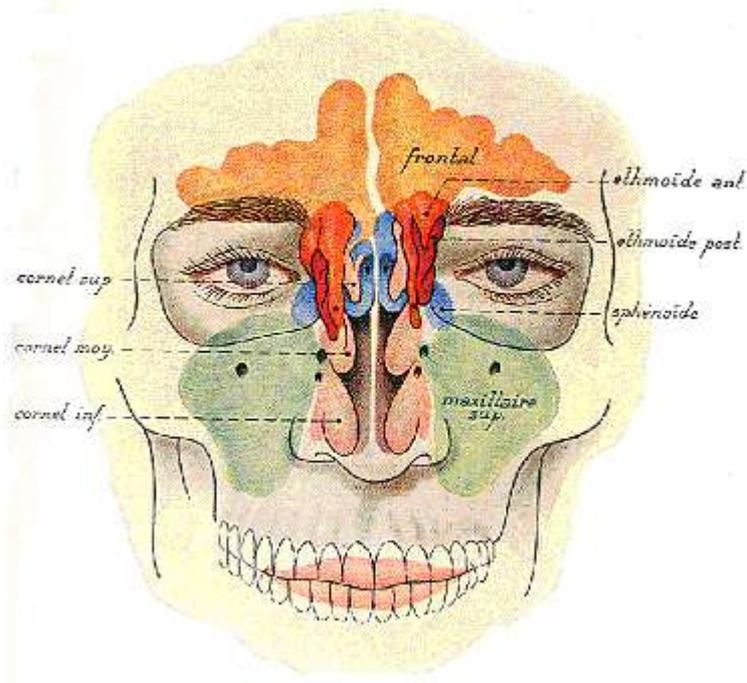


Fig.1 : Projection sur le massif facial des fosses nasales et des cavités annexes ( Terracol J et Ardouin P, 1965)

### **I.1.2. Structure**

Chaque sinus ethmoïdal est constitué de 8 à 10 cellules polygonales, mais ce chiffre varie d'un sujet à l'autre et de droite à gauche chez un même individu. La taille de chaque cellule est variable allant de 2 mm<sup>3</sup> pour les plus petites à 3 cm<sup>3</sup> pour les plus volumineuses.

Ces cellules appartiennent essentiellement à l'os ethmoïde mais les os voisins participent souvent à leur formation : l'os frontal en haut, l'os maxillaire et l'os lacrymal en avant, l'os sphénoïde en arrière.

Elles sont classées en deux groupes antérieur et postérieur, selon leur localisation et leur lieu de drainage.

- Les cellules antérieures constituent l'ethmoïde antérieur et sont situées en avant de la racine cloisonnante du cornet nasal moyen. Elles se drainent dans le méat moyen.
- Les cellules postérieures qui constituent l'ethmoïde postérieur sont situées à l'arrière et se drainent dans le méat postérieur (Bonfils et Chevalier, 1998).

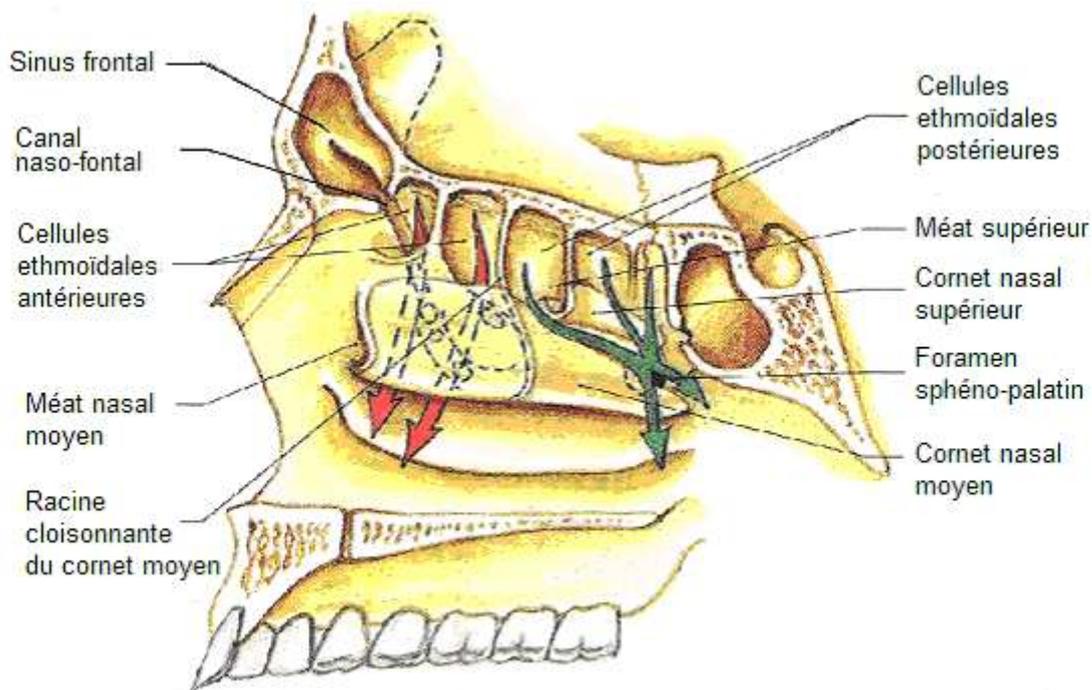


Fig.2 : Paroi latérale de la cavité nasale (Bonfils et Chevalier, 1998).

#### ◆ L'ethmoïde antérieur

L'ethmoïde antérieur dont les cellules dérivent du méat moyen est lui-même cloisonné par les racines de la bulle ethmoïdale en arrière et de l'apophyse unciforme en avant. Ainsi se trouvent formées trois systèmes indépendants et d'importance variable à l'intérieur de l'ethmoïde : (fig. 4)

- Le système antérieur ou unciforme (groupe unci-unguéal)

Il contient 2 à 5 cellules dont l'ouverture se fait dans une gouttière située entre l'apophyse unciforme en avant et la bulle en arrière. Dans cette gouttière débouchent également les orifices du sinus frontal en haut et du sinus maxillaire en bas.

- Le système postérieur ou bullaire

Il contient 1 à 3 cellules qui s'ouvrent dans la gouttière rétro-vestibulaire, placée en arrière de la bulle.

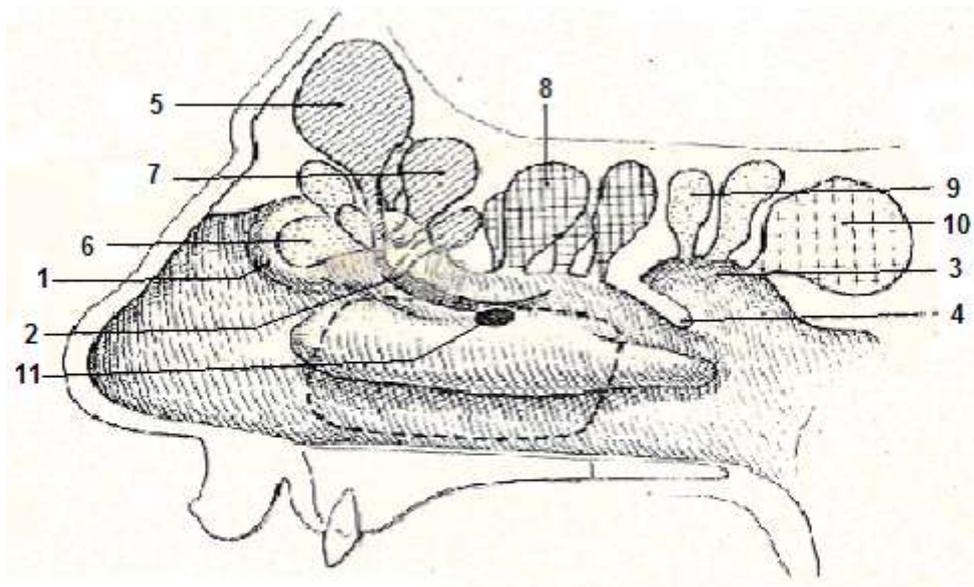
- Le système interne ou du méat moyen proprement dit

Il contient 1 à 2 cellules qui débouchent largement dans le méat moyen entre l'extrémité supérieure des 2 gouttières et le bord adhérent du cornet. Ce système est généralement peu développé (Flottes et al, 1960).

◆ L'ethmoïde postérieur

Au nombre de 2 à 4, les cellules ethmoïdales postérieures sont creusées dans la partie postérieure des labyrinthes ethmoïdaux, dans les os sphénoïde, maxillaire et le processus orbitaire de l'os palatin. Ces cellules s'ouvrent dans le méat nasal supérieur et dans le méat nasal suprême (Rouviere H et Delmas A, 2002).

Le sinus ethmoïdal est innervé par les branches ethmoïdales antérieure et postérieure du nerf nasociliaire.



- |                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| 1. agger nasi             | 7. groupe unci-unguéal        |
| 2. gouttière unci-bullaie | 8. groupe de la bulle         |
| 3. méat supérieur         | 9. groupe postérieur          |
| 4. queue du cornet moyen  | 10. sinus sphénoïdal          |
| 5. sinus frontal          | 11. ostium du sinus maxillaie |
| 6. groupe du méat moyen   |                               |

Fig.4 : Les cellules ethmoïdales (Flottes et al., 1960).

## **I.2. Le sinus maxillaire**

Le sinus maxillaire ou antrum d'Higmore, est un sinus pair et symétrique creusé dans le corps du maxillaire dont il adopte la morphologie de pyramide triangulaire.

Il présente trois parois (antérieure, postérieure et supérieure), une base et un sommet.

Il est annexé à chaque cavité nasale avec laquelle il communique par le hiatus semi-lunaire qui s'abouche dans le méat nasal moyen par l'ostium maxillaire (Bonfils et Chevalier, 1998).

( fig. 3)

### **I.2.1. La paroi antérieure ou jugale**

Elle est convexe et présente deux repères importants que sont la fosse canine et le foramen infra orbitaire, lieu d'émergence du nerf infra orbitaire.

Cette face constitue la voie d'abord antérieure du sinus maxillaire lors d'une intervention de Caldwell-Luc (son but est de réaliser une ouverture et un abord du sinus maxillaire par voie buccale et permet ainsi l'extraction et donc l'éradication des foyers infectieux) .

Elle contient, comme les parois postérieure et inférieure, des nerfs et des vaisseaux destinés à l'arcade dentaire. La paroi osseuse est réduite à une mince pellicule osseuse (Flottes et al, 1960).

### **I.2.2. La paroi postérieure ou pterygo-maxillaire**

Cette paroi répond à la fosse infra-temporale.

Dans son épaisseur, qui est un peu plus grande que celle des autres parois, cheminent les rameaux alvéolaires supérieurs postérieurs (Gaudy J.F, 2003).

### **I.2.3. La paroi supérieure ou orbitaire**

La face supérieure, mince, entre dans la constitution du plancher de l'orbite. Elle présente une saillie allongée d'avant en arrière, déterminée par le sillon et le canal infra-orbitaire.

Sa partie interne est parfois occupée par des cellules ethmoïdales dérivées du labyrinthe antérieur qui s'insinuent entre le sinus maxillaire et la cavité orbitaire.

#### **I.2.4. La base du sinus ou paroi médiale ou nasale**

Elle correspond à la cloison inter-sinuso-nasale. Elle peut être divisée en deux segments qui sont en rapport l'un avec le méat nasal inférieur, l'autre avec le méat nasal moyen :

- Le segment inférieur présente une zone moyenne, mince, constituée par le processus maxillaire du cornet nasal inférieur et par le processus maxillaire de l'os palatin qui s'articule avec le précédent.

- Dans le segment supérieur, on voit l'orifice du sinus maxillaire. Celui-ci est matérialisé par une fossette décrite sous le nom de fossette ovale dans laquelle s'ouvre l'orifice interne du canal maxillaire. Cet ostium est un canal de 6 à 8 mm de long, de 3 à 5 mm de diamètre dirigé en haut, en arrière et en dehors, tapissé par une muqueuse de transition entre pituitaire et muqueuse sinusienne. Il débouche dans la partie antérieure du méat moyen .

La base du sinus a un contour quadrangulaire en raison de l'extension que prend la paroi postérieure en bas et en arrière :

- Le bord supérieur longe le bord supérieur de l'os. Il est bossué par une ou deux saillies arrondies, déterminées par des demi-cellules de la face médiale du maxillaire.

- Le bord antérieur occupe le fond d'une rigole verticale profonde, parfois étroite, comprise entre la saillie du conduit lacrymal et la paroi antérieure du sinus.

- Le bord inférieur est une gouttière concave, dont le fond descend un peu au dessous du niveau du plancher des cavités nasales. Il est en rapport avec les prémolaires et les deux premières grosses molaires. Une mince couche de tissu spongieux sépare les dents sinusiennes de la cavité du sinus maxillaire. Ce rapport anatomique étroit entre le sinus maxillaire et les dents explique la fréquence des sinusites maxillaires d'origine dentaire.

- Le bord postérieur répond à la tubérosité du maxillaire et à la fosse infra-temporale (Rouvière H et Delmas A, 2002).

#### **I.2.5. Le sommet**

Le sommet du sinus se prolonge souvent dans l'os zygomatique.

### I.2.6. Vascularisation et innervation

Les artères du sinus maxillaire proviennent principalement des branches alvéolaires supérieures de l'artère maxillaire interne ; toutefois, le plancher du sinus est irrigué par l'artère grande palatine.

L'innervation est assurée par les nerfs alvéolaires supérieurs antérieur, moyen et postérieur, branches du nerf maxillaire supérieur (Moore et Dallas, 2005).

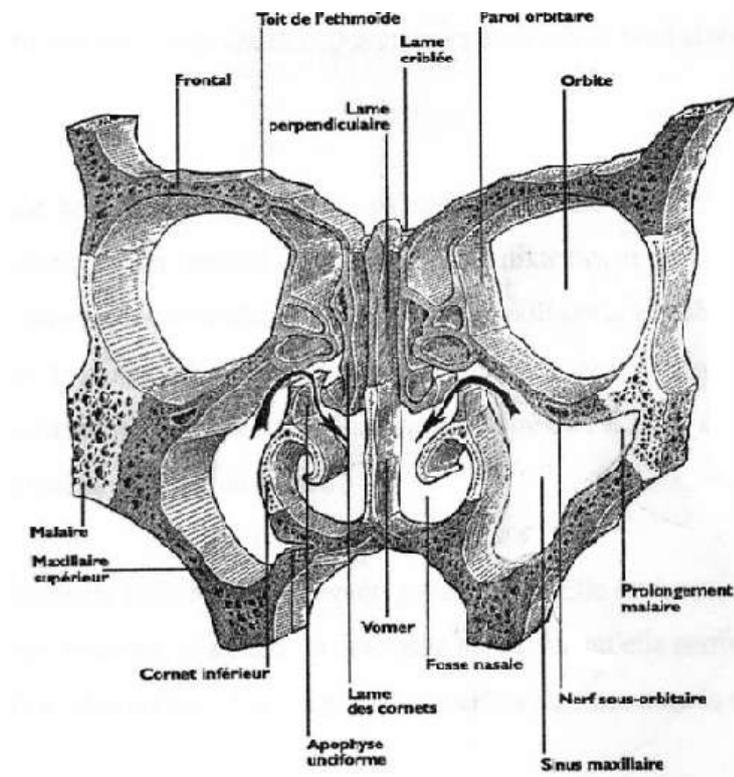


Fig.3 : Le sinus maxillaire (Pessey et al., 1998).

Les sinus maxillaires sont les sinus les plus fréquemment infectés car leurs ostiums sont haut situés, une situation peu propice à leur drainage naturel, de plus l'orifice interne du canal maxillaire est situé à l'endroit où s'accumulent les sécrétions physiologiques ou pathologiques des autres sinus antérieurs.

### **I.3. Le sinus frontal**

Le sinus frontal est une extension haute d'une cellule ethmoïdale antérieure, qui, à partir de l'âge de quinze ans, s'étend dans les portions verticale et horizontale de l'os frontal et se développe entre les deux tables de cet os.

Le sinus frontal normalement développé a la forme d'une pyramide triangulaire. On lui reconnaît trois parois et une base : (Fig. 1)

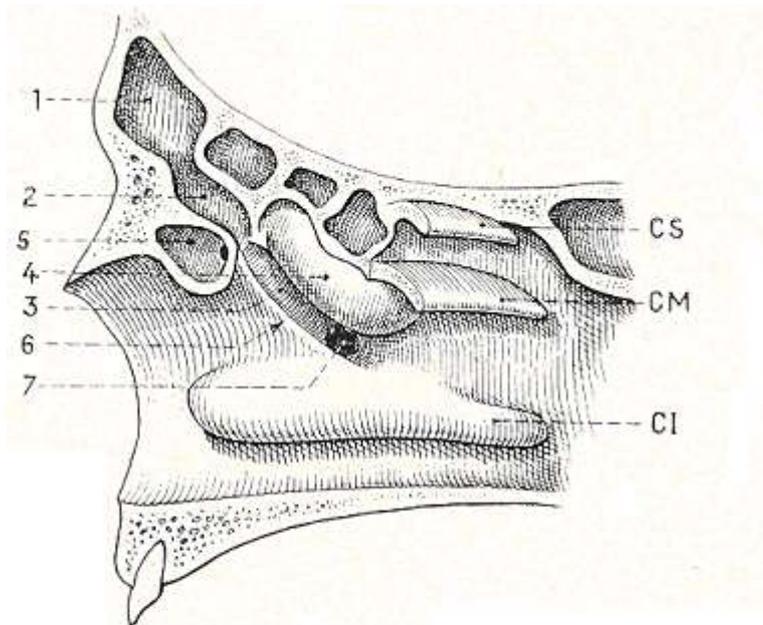
- La paroi antérieure répond à la région sourcilière.
- La paroi postérieure ou cérébrale est plus mince que la précédente, elle répond au méninge et à l'encéphale.
- La paroi médiale sépare les sinus frontaux l'un de l'autre. Elle est mince et presque toujours déviée.
- La base du sinus comprend deux parties :

La partie latérale ou orbitaire fréquemment découpée en un certain nombre de diverticules, par des travées qui relient les parois à la base du sinus.

La partie interne ou ethmoïdale est située en contrebas de la portion orbitaire (Rouvière H et Delmas A, 2002).

Les dimensions du sinus frontal sont sujettes à de grandes variations et il existe à peu près toujours une asymétrie entre les deux sinus.

Le drainage du sinus est assuré par un canal long et étroit : le canal naso-frontal. Ce canal est creusé dans la masse latérale de l'ethmoïde et s'ouvre dans la partie antérieure du méat nasal moyen, au même niveau que le sinus maxillaire et que les cellules ethmoïdales antérieures.(Fig. 5)



- |                      |                           |
|----------------------|---------------------------|
| 1.sinus frontal      | 5.cellule de l'agger nasi |
| 2.canal naso-frontal | 6.apophyse unciforme      |
| 3.infundibulum       | 7.ostium maxillaire       |
| 4.bulle              |                           |

Fig.5: Place du sinus frontal dans le complexe sinusien antérieur (Flottes et al., 1960)

Ainsi ses rapports sont essentiellement l'orbite en bas et la fosse crânienne antérieure en haut ce qui explique les complications majeures des sinusites frontales : la cellulite ou l'abcès orbitaire et les complications infectieuses endocrâniennes (méningite et abcès cérébral).

## **I.4. Le sinus sphénoïdal**

Les sinus sphénoïdaux sont creusés dans le corps de l'os sphénoïde et séparés l'un de l'autre par une cloison mince, souvent déviée d'un côté ou de l'autre. (Fig. 1)

Présent dès la naissance, le sinus sphénoïdal ne se développe que tardivement vers l'âge de quatre ans.

Chaque sinus s'ouvre dans la paroi postéro-supérieure de la cavité nasale. La cavité sphénoïdale a des rapports importants avec la cavité nasale en avant, le nerf optique, l'artère carotide interne, le sinus caverneux et l'endocrâne en dehors, l'hypophyse en haut. Ces rapports expliquent la gravité des complications des sinusites sphénoïdales : troubles visuels, méningite, abcès cérébral (Bonfils et Chevalier, 1998).

Les sinus sphénoïdaux ont des dimensions très variables. Aussi distingue-t-on des sinus petits, moyens et grands. Lorsque le sinus est grand, il peut émettre des prolongements vers la petite aile de l'os sphénoïde et le canal optique, vers la grande aile de l'os sphénoïde, vers la base du processus ptérygoïde, parfois même vers la partie basilaire de l'os occipital.

L'ostium du sinus sphénoïdal s'ouvre à la partie postéro-supérieure des fosses nasales.

Les sinus sphénoïdaux sont irrigués par les artères ethmoïdales postérieures et innervés par les nerfs ethmoïdaux postérieurs (Moor et Dallas, 2005).

## **PARTIE II : PHYSIOLOGIE SINUSIENNE**

L'organe naso-sinusal assure trois fonctions :

- Une fonction respiratoire : il régule le débit aérien et conditionne l'air expiré.
- Une fonction immunitaire : il constitue une interface entre le milieu aérien externe et celui des organes spécialisés situés plus en aval.
- Une fonction olfactive : celle-ci est assurée exclusivement par les fosses nasales mais peut être altérée lors des atteintes sinusales.

Les sinus, quant à eux, sont des cavités aériennes annexées aux fosses nasales dont elles dépendent sur le plan physiologique.

La physiologie des sinus est dominée par celle de la muqueuse qui les tapisse ainsi que par les propriétés des ostiums.

Si leur physiologie proprement dite (ou fonctions intrinsèques) est actuellement mieux connue, leur rôle dans le complexe cranio-facial et dans l'organisme (fonctions extrinsèques) demeure encore obscur (Flottes et al., 1960).

## **II.1. La muqueuse sinusale**

La muqueuse des sinus est une membrane pituitaire modifiée et adaptée aux fonctions des cavités qu'elle tapisse.

Dans la fosse nasale la muqueuse joue un rôle essentiel dans le réchauffement et l'humidification de l'air ainsi que dans l'évacuation des substances étrangères déposées à sa surface. Elle est doublée d'un réseau vasculaire remarquable par sa densité et par son système de régulation.

Au niveau des sinus, le conditionnement de l'air est négligeable, étant donné le faible volume des échanges gazeux ; seul un rôle de défense et de drainage est dévolu à la muqueuse ; elle perd ses caractères de membrane vasculaire pour devenir une simple muqueuse ciliée dont cependant la capacité sécrétoire demeure. Le rôle d'épuration, résultat de l'activité ciliaire, est primordial au niveau des sinus qui ne se drainent pas ou mal, du fait de la position de leurs ostiums, tel le sinus maxillaire et le sinus sphénoïdal, ou de l'étroitesse de leur canal, tel le sinus frontal.

La muqueuse est de type respiratoire, constituée d'un épithélium et d'un chorion qui contient, au milieu d'un tissu connectif, des glandes, des vaisseaux et des nerfs.

### **II.1.1. L'épithélium**

Il s'agit d'un épithélium prismatique cilié, pseudo-stratifié.

On distingue trois couches :

- Une couche superficielle constituée de cellules ciliées et de cellules caliciformes.
- Une couche moyenne formée par des cellules polyédriques, disposées en plusieurs couches.
- Une couche profonde occupée par des cellules triangulaires, les cellules basales auxquelles est dévolu un rôle de régénération.

Cet épithélium est essentiellement constitué par deux types de cellules à fonction différentes , les cellules ciliées et les cellules caliciformes.

#### **II.1.1.1. Les cellules ciliées**

Ce sont des cellules allongées prismatiques, à noyau très chromophile dont le plateau supérieur est couvert par des cils très fins.

Les cils jouent un rôle essentiel en physiologie et pathologie sinusienne ; en assurant le drainage des sécrétions normales et pathologiques, les cils s'opposent à la stase des produits septiques et constituent le premier rempart de la muqueuse respiratoire contre les agressions extérieures.

#### **II.1.1.2. Les cellules caliciformes**

Elles sont situées entre les cellules ciliées dont elles ne sont qu'une forme d'adaptation aux besoins fonctionnels de la muqueuse. Leur nombre augmente considérablement en cas d'inflammation.

En forme de calice, elles sécrètent une substance protidique, le mucigène ou prémucine qui se transforme en mucine à la surface de l'épithélium. Elles contribuent à former le tapis muqueux qui recouvre l'épithélium cilié.

Leur densité est variable, on compte une cellule caliciforme pour quinze cellules ciliées dans le sinus (Flottes et al., 1960).



Fig.6: Epithelium nasal (Stevens A et Lowe J, 1997).

## **II.1.2. Le chorion**

Le chorion, encore appelé stroma, est une lame de tissu conjonctif fibro-élastique sur laquelle repose l'épithélium et qui se continue en profondeur avec le périoste.

Il contient les vaisseaux, les nerfs et les glandes séro-muqueuses.

### **II.1.2.1. Le tissu conjonctif**

Il est formé de fibrilles collagènes et élastiques ainsi que de rares cellules noyées au sein d'un gel : la substance fondamentale. Ce gel est constitué d'hydrates de carbone (acide hyaluronique, chondroïtine, sulfate B...) et de protides.

Les cellules présentes sont les fibroblastes qui sont les cellules de base, les cellules migratrices, les polynucléaires, les lymphocytes, les plasmocytes, les clasmocytes (surtout dans les états inflammatoires).

#### II.1.2.2. Les glandes

Ce sont des glandes mixtes séro-muqueuses dont les plus rudimentaires sont de simples évaginations de l'épithélium tapissées de cellules caliciformes et les plus complexes, des glandes tubulo-acineuses où coexistent cellules séreuses et cellules caliciformes.

Elles s'enfoncent dans le stroma entourées d'une condensation de fibres collagènes.

Les glandes sont constituées par une seule assise cellulaire disposée sur une mince membrane basale, continuation de celle de l'épithélium. Elles sont inégalement réparties, entre les différents sinus et dans un même sinus.

On les trouve par ordre de fréquence décroissante : dans le sinus maxillaire ; l'ethmoïde ; le sinus frontal et le sinus sphénoïdal.

Elles sont plus nombreuses dans un même sinus près de l'ostium.

#### II.1.2.3 Les vaisseaux

Le système vasculaire de la muqueuse des sinus est relativement pauvre contrairement à celui de la muqueuse pituitaire. Les artérioles, veinules et capillaires forment dans le chorion un réseau d'anastomoses complexes.

Les artérioles siègent dans la couche profonde près du périoste, et émettent des branches qui montent vers la surface où elles constituent un réseau sous-épithélial parallèle et tangentiel à l'épithélium.

Les veinules sont situées dans un plan plus superficiel que celui des artérioles.

Le réseau capillaire sous-épithélial est au contact de la basale. C'est à son niveau que ce fait le passage des éléments figurés du sang vers le chorion et , à travers l'épithélium, vers la cavité sinusienne.

#### II.1.2.4. Les nerfs

Ils se divisent en trois systèmes terminaux :

- un système intra-épithélial qui se termine en fines arborisations coiffées d'un bourgeon terminal dans les cellules épithéliales, près du noyau.
- un système glandulaire qui se termine de la même manière dans les cellules sécrétoires.
- un système péri-vasculaire constitué de fibres amyéliniques nées du tronc nerveux et qui se terminent parfois au contact d'une cellule.

Ainsi, ils existent des fibres sensibles, sécrétoires et vasomotrices. Le système sympathique est largement représenté dans la muqueuse des sinus.

## **II.2. Fonctions intrinsèques**

La physiologie sinusienne repose sur deux fonctions : la ventilation et le drainage.

### **II.2.1. La ventilation sinusienne**

C'est l'ensemble des échanges gazeux qui s'effectuent entre les sinus et les fosses nasales et qui permettent d'assurer un renouvellement de l'air.

La ventilation des fosses nasales retentit sur ces échanges. Le méat moyen est la zone de ventilation principale lors de l'inspiration puis de l'expiration au niveau de ces fosses nasales.

Les échanges gazeux au niveau des sinus sont de deux espèces : les uns se produisent entre les sinus et l'air respiratoire à travers les ostiums, les autres ont lieu à travers la muqueuse qui tapisse les cavités sinusiennes (Flottes et al., 1960).

#### II.2.1.1. Les échanges gazeux à travers l'ostium

Ils sont de trois types :

- **la diffusion gazeuse**. Représentant 90% de la ventilation sinusienne, elle constitue la majeure partie des phénomènes ventilatoires. Elle rend permanents les échanges qui s'effectuent à travers l'ostium et ce, pendant tout le cycle respiratoire. Elle résulte de

l'agitation thermique moléculaire des gaz, qui se manifeste par des mouvements désordonnés et incessants des molécules gazeuses.

La quantité de gaz diffusée dépend de la température, de la pression partielle ou la concentration, de la densité, du diamètre et de la longueur du canal de communication.

- **les variations de pression** au cours du cycle respiratoire. La pénétration de l'air dans les sinus s'effectue en fin d'inspiration et en début d'expiration. Sa sortie s'effectue en début d'inspiration et en fin d'expiration.

- **l'effet Bernoulli**. Il représente la dépression créée par l'écoulement d'un gaz, ou plus généralement d'un fluide, à chaque fois que se produit un changement de direction de la paroi ou un élargissement succédant à un rétrécissement de conduite. Ainsi il est possible que les turbulences qui se produisent autour des ostiums des sinus favorisent leur ventilation.

La ventilation sinusienne s'effectue essentiellement par le phénomène de diffusion. Le rôle des variations de pression et l'effet Bernoulli reste mineur.

#### II.2.1.2. les échanges gazeux à travers la muqueuse sinusienne

La muqueuse sinusienne est perméable aux gaz et permet les échanges entre la cavité sinusienne et le sang qui l'irrigue.

### **II.2.2. Le drainage des sinus**

Les sécrétions normales ou pathologiques de la muqueuse sinusienne doivent être évacuées à travers l'ostium vers les fosses nasales dont la muqueuse ciliée prendra le relais pour continuer de les acheminer vers le carrefour naso-pharyngé.

Ce drainage s'effectue par deux mécanismes ; l'un purement physique, l'autre de nature biologique reposant sur la fonction ciliaire et sur la fonction sécrétoire.

#### II.2.2.1. Eléments physiques

- **La gravité** : L'écoulement des sécrétions ne se produit que si la quantité à évacuer est remplacée par un volume égal d'air. Si l'ostium est trop petit pour permettre l'entrée d'air, le

drainage s'arrête dès que la pression intra-sinusienne est inférieure à la pression atmosphérique.

- **Les variations de pression du cycle respiratoire** : Seuls le reniflement et le mouchage provoquent l'issue de sécrétions par sortie de liquide à la dépression et l'entrée d'air pendant la surpression extérieure.

- **L'effet Bernoulli** : Il ne peut favoriser le drainage des sinus que lorsque le courant d'air nasal est suffisamment intense, c'est le cas lors du mouchage ou de l'éternuement.

En conclusion, le drainage purement physique ne peut avoir lieu, sans l'intervention de l'activité ciliaire, que si l'ostium est placé à la partie inférieure du sinus. Il n'intervient de façon appréciable que pour contribuer à libérer les ostiums au cours du reniflement ou du mouchage.

La fonction ciliaire permet seule le drainage continu des sinus quelle que soit la position des ostiums (Labo Dulcis, 2001).

#### II.2.2.2. Eléments biologiques

Le complexe « film de mucus-mouvement ciliaire » assure le drainage des sécrétions normales et pathologiques.

- **Fonction ciliaire** : Chaque cil est animé de 8 à 12 battements par seconde. Les mouvements ciliaires sont polarisés pour former des courants ciliaires dirigés vers l'ostium en suivant des trajets parfois en spirale. Leur vitesse croît près de l'ostium.

L'activité ciliaire dépend de la température (optimale à 34°C), du degré hygrométrique de l'air ambiant, de sa teneur en oxygène, de l'équilibre ionique du milieu ambiant, de son pH.

- **Fonction sécrétoire** : Elle a pour objet principal de fournir aux cellules ciliées un milieu liquide adéquat pour leur fonctionnement et un tapis transporteur pour l'évacuation des particules étrangères susceptibles d'être introduites.

Elle comprend la sécrétion de mucus dévolue aux glandes caliciformes et partiellement aux glandes séro-muqueuses, par leurs cellules caliciformes. Elle comprend aussi la sécrétion d'eau et de sel assurée par les cellules séreuses des glandes séro-muqueuses.

Les glandes séro-muqueuses deviennent de plus en plus nombreuses au fur et à mesure que l'on se rapproche de l'ostium, ce qui semble en relation avec l'activité accrue de la région ostiale, où la vitesse du tapis muqueux serait 4 à 5 fois plus importante.

### **II.2.3. Rôle de l'ostium**

L'ostium constitue le rétrécissement anatomique à partir duquel se développe la cavité sinusienne. Il protège le sinus et concourt au maintien des constantes physiologiques intracavitaires. Les ostiums constituent les voies de ventilation, de drainage et la voie d'infection la plus fréquente des sinus. Par eux, se font les échanges gazeux, l'évacuation du mucus sinusien, l'extension d'un processus infectieux né de la fosse nasale ; ils sont la seule voie de pénétration des agents thérapeutiques respectant l'intégrité anatomique et fonctionnelle de la muqueuse.

Le rôle de l'ostium est sous la dépendance de deux ordres de facteurs : les uns statiques (situation, dimensions, voies d'aération), les autres dynamiques (tapis ciliaire ostial et éléments neuro-vasculaires).

L'ostium se comporte comme un « sphincter » neuro-vasculaire. La structure histologique différente des versants nasal et sinusien de l'ostium, le hile vasculo-nerveux qu'il représente, sont en faveur de l'existence à son niveau de mouvements de contraction et de dilatation.

En conclusion, le rôle de l'ostium est primordial pour les fonctions sinusiennes. Un ostium obturé amène inévitablement une atteinte du sinus (Flottes et al., 1960).

### **II.3. Fonctions extrinsèques**

La diversité des théories émises pour tenter de faire jouer un rôle aux sinus dans l'organisme suffit à elle seule à démontrer la difficulté du problème. Ces théories peuvent être classées en deux groupes principaux selon que l'on considère les sinus comme des cavités aériennes cranio-faciales ou comme des diverticules annexes des voies respiratoires.

### **II.3.1. Les sinus, cavités aériennes cranio-faciales**

Ils peuvent jouer un simple rôle statique par leur présence ou participer à des phénomènes physiques permettant de maintenir constante la température du massif cranio-faciale.

### **II.3.2. Les sinus, diverticules spécialisées des voies respiratoires**

Les voies aériennes ayant trois fonctions : respiratoire, phonatoire et olfactive, on a attribué aux sinus un rôle dans chacune de ces fonctions.

#### **II.3.2.1. Théorie respiratoire**

De nombreuses théories ont essayé de faire jouer un rôle respiratoire au sinus notamment dans le réchauffement et l'humidification de l'air. En réalité ils n'en ont aucun et ceci de par la rigidité de structure des cavités sinusiennes comparées à l'élasticité des autres éléments de l'appareil respiratoire.

#### **II.3.2.2. Théorie phonatoire**

Après avoir étudié les caractéristiques physiques de la réflexion, co-oscillation et résonance du son, PERELLO dénie tout rôle phonatoire aux sinus. Néanmoins ils jouent un rôle dans les propriétés acoustiques de la tête et peut-être sont-ils des isolateurs phoniques pour les sons émis par les individus.

#### **II.3.2.3. Théorie olfactive**

Les sinus ne paraissent pas avoir de relations directes avec le système olfactif et ne peuvent en aucun cas être considérés comme un organe vestigial olfactif.

## **II.4. Mécanisme de protection contre l'infection**

Différents mécanismes de défense sont successivement mis en jeu afin d'éliminer ou de neutraliser l'agent pathogène. Ces mécanismes ne peuvent se concevoir autrement que comme une autodéfense des sinus contre les agents infectieux et les corps étrangers venus de la fosse nasale.

La clairance muco-ciliaire agit en premier : c'est un système de défense dit non spécifique car il ne met pas en jeu des systèmes de reconnaissance préalables (immunitaire notamment).

Il a pour but de capter les particules dans le mucus et de les transporter par l'intermédiaire des cils vers l'oropharynx.

Lorsque cette première barrière de défense est prise en défaut, une réponse inflammatoire essentiellement par l'intermédiaire des macrophages et des polynucléaires neutrophiles va être mise en action.

**PARTIE III : CLASSIFICATION DES**  
**SINUSITES FONGIQUES**

Les infections fongiques des voies respiratoires basses sont bien connues depuis plusieurs dizaines d'années comme en témoigne la classification des aspergilloses broncho-pulmonaires proposée par Geftter en 1992. Par contre pour les sinusites fongiques, il faut attendre les années 70 pour observer une augmentation des observations publiées, essentiellement dues à *Aspergillus sp.*

Néanmoins on prête à Plaignaud dès 1791 un cas de fungus ball dans un sinus maxillaire chez un sujet « de bonne constitution ».

Depuis les années 80 et 90, les publications se multiplient et les sinusites fongiques deviennent l'une des causes les plus fréquentes de sinusite infectieuse chronique unilatérale de l'adulte.

L'infection fongique peut prendre plusieurs aspects selon le type d'agent fongique en cause, la présence ou absence d'une invasion tissulaire, l'état immunitaire du patient infecté et, l'existence d'une hypersensibilité. Comme pour la pathologie broncho-pulmonaire, une classification est proposée. Actuellement, il est classique de distinguer les formes invasives des formes non invasives selon la présence ou non d'une invasion tissulaire par l'agent fongique identifié à l'examen histologique (Klossek et al, 2001).

- Pour les formes invasives, nous nous baserons sur la classification de Deshazo (Deshazo et al, 1997), elle divise les infections fongiques invasives en 3 formes :

- La forme aiguë fulminante
- La forme granulomateuse
- La forme chronique indolente.

- Pour les formes non invasives, de nombreuses incertitudes demeurent, cependant on peut distinguer 2 formes principales:

- La balle fongique ou mycétome (fungus ball chez les Anglo-saxons)
- La sinusite fongique allergique.

Pour ces deux formes, il n'y a pas d'invasion tissulaire et l'agent fongique est situé soit dans le mucus soit posé sur la muqueuse.

Récemment une nouvelle entité a été rapportée par Ponikau en 1999 : la sinusite fongique à éosinophiles, cependant de nombreuses controverses persistent sur cette dernière forme.

(Ponikau et al ,1999)

## **III.1. Les sinusites fongiques non invasives**

Elles correspondent à des formes extra muqueuses non agressives sur le plan clinique et radiologique survenant le plus souvent chez des sujets immunocompétents. Il n'existe pas d'infiltration fongique de la muqueuse ou de la sous-muqueuse, ni des vaisseaux, ni des structures osseuses adjacentes.

### **III.1.1. Sinusite fongique allergique**

En 1981, Millar et al remarquent la ressemblance histologique entre les échantillons provenant des sécrétions de 5 patients atteints de sinusite fongique chronique, et ceux provenant des expectorations de patients atteints d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (A.B.P.A) (Millar et al., 1981).

Deux ans plus tard, Katzenstein et al rendent compte de la similitude physiopathologique entre ces deux entités, et décrivent une nouvelle maladie, qu'ils nomment sinusite allergique aspergillaire (S.A.A.) (Katzenstein et al ,1983).

Par la suite, les progrès des techniques de culture en mycologie, et une meilleure connaissance de cette pathologie par les cliniciens, ont amené à une forte augmentation des cas répertoriés. Ceci a permis de mettre en évidence le fait que les S.A.A., ne sont pas exclusivement dues à *Aspergillus*, mais que d'autres champignons, les dématiacées (*Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*...) sont souvent, sinon le plus souvent, les responsables de ce nouveau syndrome.

La S.A.A. a donc été rebaptisée sinusite fongique allergique (S.F.A.).

Considérée comme la forme la plus fréquente des pathologies sinusiennes fongiques aux Etats-Unis, la sinusite fongique allergique est rarement décrite en Europe.

#### **III.1.1.1. Physiopathologie**

De nombreuses incertitudes persistent concernant la physiopathologie exacte de la sinusite fongique allergique. Pour la plupart des auteurs, il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité avec combinaison des réactions de type I (IgE dépendante) et III (IgG dépendante) de la classification de Gell et Coombs.

La pathologie débiterait par l'inhalation et la stagnation des spores mycéliennes dans les cavités naso-sinusiennes et le mucus sinusien. Le relargage de matériel antigénique stimulerait la production d'IgE et d'IgG.

Les antigènes fongiques réagiraient ensuite avec les cellules mastocytaires sensibilisées aux IgE. La réaction antigène/anticorps entraînerait la dégranulation mastocytaire avec libération des médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs inflammatoires et les autres produits de dégranulation des éosinophiles rendraient compte des manifestations cliniques rencontrées dans les pathologies fongiques allergiques (Serrano E et al, 2000).

### III.1.1.2. Clinique

La sinusite fongique allergique doit être suspectée devant une sinusite chronique ou une polypose nasale ayant résisté à plusieurs traitements médicaux ou chirurgicaux.

Il s'agit le plus souvent de sujets jeunes, immunocompétents, sans prédominance de sexe.

En fonction des séries, un asthme ou des antécédents personnels d'asthme sont retrouvés dans 45% à 80% des cas, une polypose nasale réfractaire au traitement dans 90% à 100% des cas, une atopie dans 40% à 80% des cas.

Classiquement, l'obstruction nasale et la rhinorrhée constituent les signes cliniques les plus fréquemment observés. Selon la localisation, l'anosmie, la douleur faciale, la migraine, les écoulements auriculaires ont aussi été décrits (Deshazo RD et Swain RE, 1995).

Ces signes sont habituellement chroniques, rebelles aux traitements antibiotiques et parfois soulagés par la corticothérapie.

### III.1.1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la mise en évidence à l'examen anatomopathologique, des sécrétions sinusiennes, obtenues après chirurgie, d'aspect typique : la **mucine allergique**.

Elle est composée :

- d'agrégats de polynucléaires altérés essentiellement éosinophiles ;
- de cristaux de Charcot-Leyden ;
- de filaments mycéliens altérés, en général en faible quantité.

Ces nappes de mucine souvent lamellaires présentent un centre plus pale que la périphérie qui est très éosinophile. On ne retrouve pas d'envahissement tissulaire et une nécrose est rarement observée.

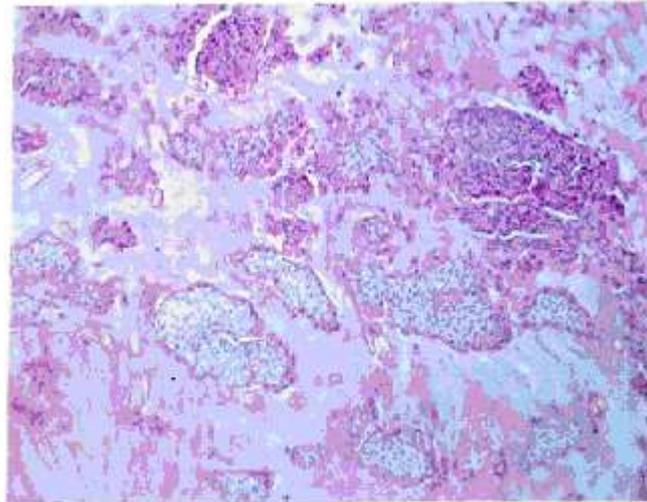


Fig.7 : Sinusite fongique allergique : nappes de mucus, claires îlots épithéliaux et éléments inflammatoires altérés

Macroscopiquement, ces sécrétions endosinusiennes apparaissent sous la forme d'un matériel épais, collant, visqueux, qu'il est souvent difficile d'évacuer par simple aspiration de la cavité sinusienne.

L'atteinte radiologique est le plus souvent plurisinusienne. Le scanner met en évidence des opacités hétérogènes avec des zones hyperdenses. Des déformations osseuses, voire des érosions, ne sont pas rares et sont retrouvées dans 30% à 50% des cas en fonctions des séries.

Sur le plan immuno-allergologique, les patients présentent typiquement une hyperéosinophilie sanguine, une augmentation des IgE totales et spécifiques, des tests cutanés positifs vis-à-vis du champignon en cause et des anticorps précipitants. En fonction des séries, ces critères immuno-allergologiques ne sont pas toujours retrouvés et ne semblent pas indispensables au diagnostic de sinusite fongique allergique (Deshazo RD et Swain RE, 1995).

Sur le plan mycologique, les résultats des cultures varient beaucoup selon les séries. Toutes s'accordent cependant pour relativiser le rôle de l'aspergillus dans la S.F.A. La majorité des

germes isolés appartiennent à la famille des dématiacées. Au premier rang de ces germes vient *Bipolaris*, suivi de *Curvularia*, *Exserohilum*, *Alternaria*. (Manning SC, 1998).

#### III.1.1.4. Traitement

Le traitement repose sur 3 possibilités : la chirurgie, l'utilisation de corticostéroïdes par voie générale et l'immunothérapie spécifique. Ces trois traitements seront détaillés ultérieurement (partie V).

## **III.1.2. Mycétome ou balle fongique**

### **III.1.2.1. Physiopathologie**

C'est la forme clinique la plus fréquente en Europe et en particulier en France (99% des cas d'aspergillose sinusienne chez Gaudemar et al. ont cette forme clinique) (Klossek et al, 1997) (Serrano et al, 1996) (Gaudemar et al, 1993).

Elle survient majoritairement chez l'adulte immunocompétent.

Elle atteint autant l'homme que la femme. Les symptômes sont réduits à une sensation de rhinorrhée postérieure chronique, pouvant être associée à une toux.

Les troubles sont quasiment exclusivement unilatéraux. La localisation maxillaire est la plus fréquente mais des formes sphénoïdales ne sont pas rares, les localisations frontales ou ethmoïdales sont plus exceptionnelles (Klossek et al, 2001).

Parmi les facteurs favorisant ces mycétomes, pour les localisations maxillaires, les traitements canalaires de dents sinusiennes sont retrouvés par la plupart des équipes (dépassement de pâte dentaire). La présence de zinc dans ces amalgames est soupçonnée de favoriser la croissance et peut-être même la présence du champignon dans la cavité sinusienne (Martin et Ribeiro, 2004).

D'autres facteurs étiopathogéniques ont été évoqués : une mauvaise ventilation des sinus et notamment une hypoventilation favorisant l'anaérobiose, des variations anatomiques des fosses nasales responsables d'un confinement sinusien, des conditions climatiques défavorables, des locaux poussiéreux, la teneur en spores dans l'air ambiant. Récemment une équipe anglaise a montré que les oreillers synthétiques et à plumes étaient une des premières sources de production et de développement des champignons et pourraient être impliqués dans les pathologies respiratoires et notamment les sinusites du fait de la proximité de l'oreiller avec les fosses nasales (Woodcock et al, 2006).

### **III.1.2.2. Clinique**

Sur le plan clinique, les mycétomes sont suspectés devant une sinusite chronique et/ou récidivante, en générale unilatérale, résistante au traitement médical.

Les signes fonctionnels rhinologiques sont banals. Les douleurs chroniques (céphalées, algie faciale ou dentaire), rhinorrhée et/ou obstruction nasale sont les signes les plus souvent décrits dans la littérature. Il a aussi été parfois rapporté une cacosmie et un épistaxis (Deshazo et al, 1997).

Parfois, le patient reste totalement asymptomatique.

L'examen endoscopique nasal est non spécifique dans la plupart des cas, et seul la présence de pus en regard de l'ostium du sinus infecté est retrouvée.

### III.1.2.3. Diagnostic

La suspicion diagnostique est surtout faite grâce à l'exploration radiologique.

L'imagerie est évocatrice et montre classiquement une image de tonalité métallique, unilatérale, déjà visible sur les examens radiologiques standards.

La tomodensitométrie peut, quant à elle, retrouver l'aspect de corps étranger de tonalité métallique unique ou, parfois, montrer des opacités hétérogènes avec des plages spontanément hyperdenses. L'existence de calcifications multiples au sein d'une opacité sinusienne est fortement évocatrice.



Fig.8 : Examen TDM en coupe frontale (présence d'une hyperdensité métallique dans sinus maxillaire gauche) (Legent et al., 1999)

La confirmation diagnostique est assurée par l'examen anatomopathologique et mycologique des fragments de balle fongique prélevés. On y retrouve des filaments mycéliens en quantité abondante, sans envahissement de la muqueuse sinusienne.

Le diagnostic de certitude revient à l'examen mycologique après culture sur milieu de Sabouraud qui permet d'identifier l'espèce de champignon en cause. Cependant, ces cultures ne sont positives que dans 1/3 des cas, du fait de la fragilité des filaments mycéliens et de la nécessité d'un acheminement rapide du prélèvement au laboratoire d'analyse. Ces moisissures ont besoin d'oxygène pour se développer, en bouillon l'anaérobiose inhibe la croissance fongique (Serrano et al, 2000).

L'agent fongique le plus souvent isolé est *Aspergillus fumigatus*.

Cependant, *Aspergillus flavus*, et *Scedosporium sp.* sont parfois également identifiés.

Les signes du mycétome sont donc très variés, très peu spécifiques et peuvent simuler ceux des autres types de sinusite.

C'est pourquoi Deshazo propose en 1997 des critères de diagnostic pour distinguer mycétomes et la S.F.A. (voir tableau n°1)

#### III.1.2.4. Traitement

Le traitement consiste en l'ablation de la balle fongique de la ou des cavités sinusiennes infectées.

Aucun traitement antifongique local ou par voie générale n'est nécessaire.

( le traitement sera détaillé dans la partie V).

Tableau n°1 : Comparaison des critères de la S.F.A et du mycétome (Deshazo et al , 1997).

S.F.A	Mycétome
1) Mise en évidence radiologique de la sinusite sur 1 ou plusieurs sinus paranasaux avec ou sans association de calcification flocculante.	1) Mise en évidence radiologique d'une opacification des sinus avec ou sans calcification associée.
2) a) Présence et identification de la mucine allergique à l'examen rhinoscopique ou lors de la chirurgie comme étant souvent verte, jaune ou marron avec une consistance pâteuse b) L'évaluation histopathologique montre une inflammation lymphoplasmatique de la muqueuse. La mucine contient un grand nombre d'éosinophiles intacts et dégénérés, débris cellulaires et cristaux de Charcot-Leyden.	2) Le matériel au niveau des sinus est mucopurulent pâteux et boueux.
3) Démonstration de la présence d'éléments fongiques, dans prélèvement nasal ou dans le matériel chirurgical, par coloration ou culture.	3) Enchevêtrement dense et compact d'hyphes, séparés de la muqueuse respiratoire mais étroitement adjacente à elle.
4) Absence de pathologie fongique invasive au diagnostic ou par la suite.	4) Réaction inflammatoire chronique de la muqueuse, d'intensité variable et adjacente à la masse fongique. Cette réponse peut inclure des lymphocytes, des plasmocytes, mastocytes, eosinophiles sans prédominance d'éosinophiles. Absence de mucine allergique et de granulomes.
5) Absence de diabète, pathologies immunodéficientes ou utilisation de médicaments immunodéprimants	5) Absence histologique d'invasion fongique dans la muqueuse, dans les vaisseaux sanguins associés ou structures osseuses.

## **III.2. Les sinusites fongiques invasives**

Les mycoses sinusiennes invasives sont caractérisées par une invasion tissulaire par le champignon et s'accompagnent d'une inflammation non spécifique d'intensité variable et de phénomène de nécrose vasculaire et osseuse.

Elles surviennent essentiellement sur des terrains particuliers : diabète, neutropénie au cours d'affections hématologiques ou de traitements immunosuppresseurs, patients VIH positifs, patients traités par corticothérapie au long cours et plus rarement sujets âgés.

Les champignons responsables sont essentiellement les champignons du genre *Aspergillus sp.* et les Mucorales.

Deshazo classe ses infections fongiques invasives en trois formes :

- Forme aiguë fulminante
- Forme granulomateuse
- Forme chronique indolente

### **III.2.1. Forme aiguë fulminante**

#### III.2.1.1 Physiopathologie

Les sinusites aspergillaires fulminantes ont été décrites pour la première fois en 1980 par Mac Gill et al. (Mc Gill et al., 1980). Les 4 cas répertoriés touchaient tous des patients profondément immunodéprimés, sous chimiothérapie anticancéreuse. Deux d'entre eux sont décédés rapidement. De là, la première définition de cette entité, la plus utilisée jusqu'à présent : « pathologie rare touchant les sujets profondément immunodéprimés, due à une mucopériostite gangreneuse extensive des os de la face pouvant aboutir à la destruction des cavités nasales et des sinus, à l'envahissement de l'orbite et du parenchyme cérébral, et évoluant rapidement vers la mort en l'absence de traitement efficace. »

La très grande majorité des cas décrits jusqu'à présent est atteint du SIDA, de L.E.D. ou de chimiothérapie immunosuppressive. Une neutropénie < à 500 éléments/ml est également un facteur de risque majeur (Lueg et al, 1996).

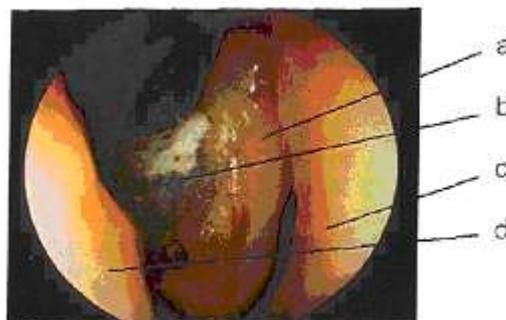
### III.2.1.2. Diagnostic

Le diagnostic doit être rapidement réalisé car le pronostic du patient en dépend.

La forme fulminante se présente sous la forme d'une sinusite d'évolution en général rapidement défavorable malgré un traitement médical.

Une fièvre inexplicée, une toux, des rhinorrhées purulentes sérosanglantes, des croûtes nasales, des céphalées, des signes palpébraux ou orbitaires et parfois des troubles du comportement constituent les signes généralement décrits (Gillepsie et O'Malley, 2000).

Le premier signe révélateur d'une implication du nez et des sinus dans ce syndrome est la présence de croûtes noirâtres sur la partie antérieure du cornet moyen ou du septum cartilagineux (Sidibe et al , 1997).



- a) cornet moyen
- b) truffe mycélienne
- c) septum
- d) cornet inférieur

Fig.9 : Sécrétions croûteuses noirâtres au niveau du méat moyen (Serrano E, 1998).

Histologiquement, dès les premiers examens, on retrouve une invasion des vaisseaux sanguins, y compris sinus caverneux et artères carotides, avec thromboses, hémorragie, nécrose et inflammation des tissus.

On note la présence de filaments mycéliens au sein même des tissus attestant du caractère invasif de la mycose sinusienne. Il n'y a pas de fibrose ni de granulome (Peytral et al, 1998).

Les agents fongiques les plus souvent en cause sont les Mucorales et *Aspergillus sp.* Les genres *Fusarium* et *Scedosporium* peuvent donner aussi ce type d'atteinte.

L'imagerie confirme l'extension fréquente dans le periorbite ou la base du crâne de l'infection fongique.

### III.2.1.3. Traitement

Le traitement proposé associe une chirurgie d'exérèse des lésions tissulaires et un traitement antifongique par voie générale. (Le traitement sera détaillé partie V)

### **III.2.2. Forme granulomateuse**

Cette forme de sinusite invasive chronique est une entité très particulière. Contrairement à la forme non granulomateuse, elle touche principalement l'individu immunocompétent et elle présente la particularité de survenir le plus souvent sous des climats tropicaux secs. C'est essentiellement en Afrique du Nord et en Inde qu'elle est observée.

Histologiquement, le granulome se caractérise par une profusion d'éléments fongiques viables, facilement mis en évidence, et entourés de cellules géantes et de plasmocytes. On peut également observer des micros granulomes à éosinophiles, une nécrose fibrinoïde et des signes de vascularite. La présence d'hyphes à l'intérieur des cellules géantes n'est pas exceptionnelle (Washburn et al, 1988).

Un seul germe, *Aspergillus flavus*, semble être à l'origine de la quasi-totalité des cas. Plusieurs raisons ont été évoquées. Le plus régulièrement, on cite la grande prévalence, d'*Aspergillus flavus* dans l'environnement chaud et sec des pays les plus touchés, et plus particulièrement dans les toits de chaume utilisés pour les habitations et les grains de céréales habituellement consommés par les populations (Corey et al , 1990).

Il a aussi été évoqué que la formation de polypes nasaux est favorisée par l'aridité et la ventosité du climat qui facilite la greffe de ces organismes chez l'homme.

Outre l'aspect histologique de la réaction inflammatoire, cette sinusite chronique se distingue de la forme non granulomateuse, par une évolution généralement moins sévère que celle des

autres formes de sinusites chroniques invasives. Deshazo explique ce fait en partie, par la viabilité diminuée des souches. Cependant, malgré les bons résultats à court terme du traitement chirurgical, les récurrences sont nombreuses. L'extension naturelle se fait vers les orbites, entraînant souvent une exophtalmie, vers la dure mère et le tissu cérébral.

### **III.2.3. Forme chronique indolente**

Cette forme de sinusite, se voit surtout chez certains patients immunodéprimés, particulièrement ceux souffrant de diabète ou sous corticothérapie.

Le premier signe d'appel que constitue le syndrome de l'apex orbital (troubles de motilité oculaire associée à une diminution de l'acuité visuelle), reflète l'envahissement de la partie supérieure de l'orbite (Deshazo et al, 1997).

L'envahissement de l'orbite se fait secondairement par contiguïté, après destruction des parois osseuses. L'atteinte des sinus caverneux est de très mauvais pronostic.

Sans l'histologie, le tableau clinique peut évoquer une pseudo-tumeur inflammatoire. La réaction inflammatoire est modérée, centrée autour d'une accumulation d'hyphes pouvant simuler un mycétome ; cependant, la présence d'éléments fongiques à l'intérieur des vaisseaux plaide pour une atteinte invasive.

Les cultures retrouvent dans la majorité des cas *Aspergillus fumigatus*.

Cette catégorie semble venir regrouper dans un cadre nosologique un peu flou, les sinusites fongiques invasives non fulminantes, non granulomateuses.

A la différence des autres formes de sinusites fongiques, on ne retrouve pas de signes spécifiques. En effet, le terrain et le type de réaction inflammatoire sont ceux de la sinusite fongique fulminante, mais le mode évolutif chronique rapproche cette entité de la forme granulomateuse ; la présence d'une masse fongique compacte évoque le mycétome, mais la présence d'hyphes dans les tissus est le témoin de l'existence d'un processus invasif.

Le pronostic très défavorable de cette sinusite chronique implique un traitement précoce et intensif associant chirurgie et antifongiques adaptés.

**PARTIE IV : LES DIFFERENTS**  
**CHAMPIGNONS EN CAUSE**

## **IV.1. Généralités sur les champignons**

Les mycoses sont des infections provoquées par des champignons microscopiques appelés aussi micromycètes. Parmi quelques 100 000 espèces connues aujourd'hui, plusieurs centaines sont potentiellement pathogènes pour l'homme ou l'animal.

### **IV.1.1. Classification**

Les mycètes sont des eucaryotes (pourvus de noyaux avec membrane nucléaire, chromosomes et nucléoles). Ils se différencient ainsi des bactéries et des actinomycètes, qui sont des procaryotes.

Contrairement aux végétaux, ils n'ont pas de pigment assimilateur (chlorophylle).

Ce sont des organismes hétérotrophes qui dépendent pour leur nutrition carbonée de la présence de matières organiques. Ils vivent donc en saprophytes ou en commensaux, parfois en symbiotes mais aussi en parasites. Leur habitat le plus habituel est le sol.

Ils se propagent par spores sexuées, caractérisant la forme parfaite : *Fungi perfecti*, ou par spores asexuées : *Fungi imperfecti*. (Fig.10)

Qu'elles soient sexuées ou asexuées, les formes de reproduction de ces mycètes sont à la base de leur classification (Anofel, 2002).

- Les *Fungi perfecti* (les spores sont formées par méiose, on parle de souche téléomorphe) sont divisés en 3 phyla selon le mode de formation des spores sexuées, on distingue ainsi :

- ❖ Les zygomycètes : noyaux contenus dans le même mycélium issu d'une seule spore (homothallisme) ; 2 filaments différents seront chacun un élément suspenseur, les 2 se joignent et à leur jonction s'effectue la fusion des noyaux puis formation d'une spore unique à paroi plus ou moins épaisse, le zygospore.
- ❖ Les ascomycètes : noyaux contenus dans des thalles différents issus de 2 spores différentes (hétérothallisme) ; la rencontre est alors aléatoire, et après fusion nucléaire et méiose il se forme une asque.
- ❖ Les basidiomycètes : même système que les ascomycètes mais au lieu qu'il se forme une asque, il y a formation d'une baside.

- Les *Fungi imperfecti* (les spores sont formées par mitose, on parle de souche anamorphe), qu'ils soient levuriformes ou filamenteux, sont artificiellement rassemblés dans le phylum des deutéromycètes qui abrite ainsi la grande majorité des champignons potentiellement pathogènes. Les deutéromycètes comportent eux-mêmes 3 classes selon l'aspect du thalle et le mode de formation des spores asexuées :

- ❖ Les blastomycètes : thalle levuriforme, formation des spores par bourgeonnement sur la levure.
- ❖ Les hyphomycètes : thalle filamenteux, spores produites directement sur les hyphes.
- ❖ Les coelomycètes : thalle filamenteux, spores produites dans des organes différenciés, les pycnides.

Mais pour certains deutéromycètes, on découvre parfois, outre la souche asexuée connue du champignon, une souche à reproduction sexuée dite téléomorphe. Le champignon est alors reclassé sous une appellation différente dans la division des *fungi perfecti* et dans presque tous les cas dans la classe des ascomycètes, cas d'*Aspergillus nidulans* (deutéromycètes) qui devient *Emericella nidulans* (ascomycètes) (Moulinier, 2002).

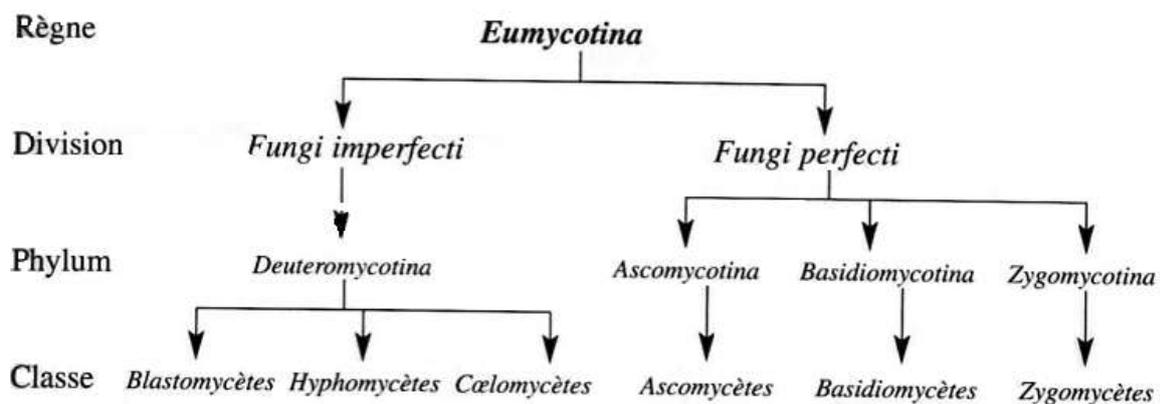


Fig.10 : Classification des eucaryotes (Moulinier, 2002).

D'un point de vue pratique, on distingue des champignons levuriformes et des champignons filamenteux.

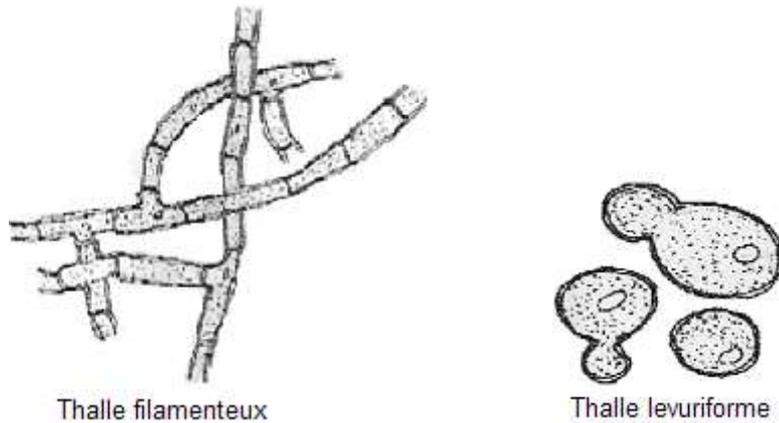


Fig.11 : Morphologie des micromycètes (Anofel, 2002)

- Les champignons filamenteux se développent le plus souvent par un système de filaments plus ou moins ramifiés appelé thalle. Ce dernier est constitué d'hyphes cloisonnées ou non que l'on appelle mycélium.

Ces champignons filamenteux sont eux-mêmes divisés en deux.

- ❖ Les champignons supérieurs : leur thalle est constitué de filaments à diamètre régulier, divisé par des cloisons ou septa. La partie située entre deux cloisons est appelée article. En cas de dégénérescence des articles, il y a blocage des cloisons par les corps de Woronine (exemple : aspergillus). Les filaments ayant cette structure sont dits articulés. (Fig.12)
- ❖ Les champignons inférieurs : leur thalle est constitué de filaments d'un diamètre irrégulier. La septation des filaments est variable car les cloisons n'existent que pour séparer les parties vivantes des parties mortes. Ces cloisons sont sans pores, et ont un aspect arrondi du à la pression du cytoplasme de la partie vivante vers la partie morte(exemple : mucorales). Les filaments ayant cette structure sont dits siphonnés (Fig.12 bis) (Dupont et Drouhet , 1982).

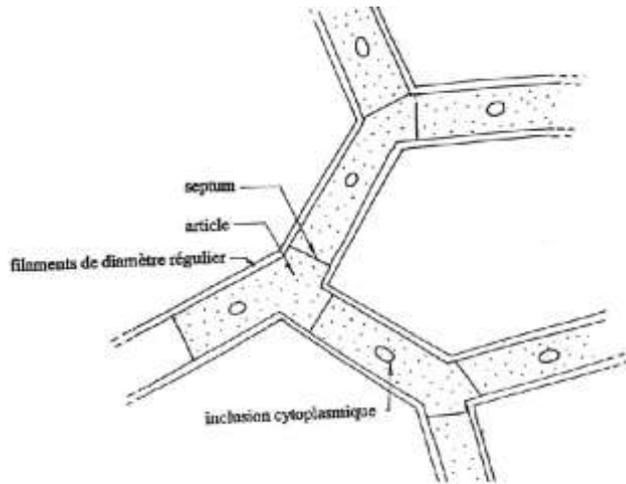


Fig.12 : Thalle articulé

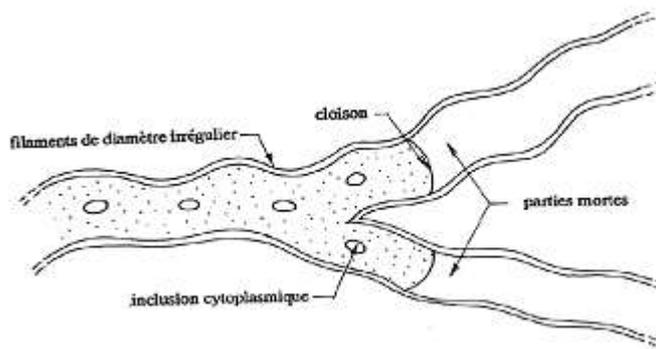


Fig.12 bis : Thalle siphonné

- Pour les champignons levuriformes, le thalle se réduit à un état unicellulaire. Les levures ont une forme arrondie ou ovale et se reproduisent par bourgeonnement. Certaines peuvent donner naissance à un filament mycélien, issu de la levure mère.

Les mycètes dits « dimorphiques » se présentent dans le sol sous forme filamenteuse, et à l'état parasitaire *in vivo* sous forme de levure, *in vitro* les conditions de cultures permettent parfois d'obtenir l'une ou l'autre forme. Le caractère dimorphique de ces champignons qui ont un aspect de levure dans les tissus humains ou animaux et filamenteux dans le milieu extérieur est la caractéristique d'un bon nombre de mycoses « exotiques » (Anofel, 2002).

## IV.1.2. Physiopathologie des mycoses

L'homme est en permanence confronté aux spores fongiques qui sont en suspension dans l'air ambiant. Celles-ci pénètrent l'organisme soit par inhalation, soit par ingestion ou soit par inoculation post traumatique. Néanmoins, comme nous l'avons vu précédemment, seules quelques espèces sont capables de se développer chez l'être humain, qu'il soit sain ou malade. Il n'existe par ailleurs aucun seuil critique à partir duquel le nombre de spores pénétrant l'organisme entraînerait un état pathologique (Bader, 1989).

### IV.1.2.1. Facteurs de pathogénicité

Le champignon implanté chez son hôte n'a pour but que de :

- se nourrir ;
- se développer ;
- assurer sa reproduction.

Ceci conditionne sa survie au sein de l'organisme hôte. Le mycète peut se maintenir en commensal strict, sans engendrer d'état pathologique chez celui qui l'héberge. Mais à l'inverse, chez la personne fragilisée, il peut envahir les tissus profonds et causer une infection systémique (Chabasse et coll., 1999).

Son installation suit la chronologie suivante :

- **colonisation-adhérence** : la colonisation de l'organisme peut donc se faire par ingestion, inhalation, ou inoculation, des spores du champignon.
- **pénétration dans l'organisme** : outre l'aspect accidentel par traumatisme, la pénétration active propre au champignon dans les tissus de l'hôte se fait par le biais de substances produites par celui-ci : des protéases, des toxines certaines auraient un rôle indirect en perturbant les défenses de l'hôte comme la gliotoxine sécrétée par *A. fumigatus*.
- **survie et multiplication** : les conditions présentes au sein de l'organisme hôte sont très différentes du milieu originel dans lequel prolifère normalement le champignon. Seules les espèces pathogènes possèdent les qualités requises pour pouvoir y survivre.

L'un des facteurs essentiels est la température présente. A 37°C, seules les espèces dites thermophiles ou thermo résistantes vont pouvoir se multiplier, comme par exemple *A. fumigatus* pour qui la température optimale de croissance se situe entre 37°C et 40°C. Mais la survie du champignon dépendra également de sa capacité à échapper aux défenses de l'hôte.

#### IV.1.2.2. Facteurs de défense de l'hôte

L'organisme va mettre en œuvre toute une série de réactions ayant pour seul but de stopper la progression du champignon voire de l'éliminer. Tous ces mécanismes agissent de façon concomitante et synchrone.

##### ❖ **Les défenses non spécifiques**

La clairance muco-ciliaire : c'est un système de défense dit non spécifique car il ne met pas en jeu des systèmes de reconnaissance préalables (immunitaires notamment). Il a pour but de capter les spores dans le mucus (par un système d'impaction et de sédimentation) et de les transporter par l'intermédiaire des cils vers l'oropharynx (Marquette et coll., 1988).

La réponse inflammatoire : lorsque cette première barrière de défense est prise en défaut (trop grande concentration de particules), les spores pénètrent la muqueuse nasale : c'est alors qu'entre en jeu la réponse inflammatoire qui est essentiellement cellulaire. Cette réponse s'exerce à tous les stades de développement du mycète et fait intervenir plusieurs types de cellules : les monocytes et macrophages ont pour cible principale les spores, les polynucléaires neutrophiles se chargent d'éliminer les filaments mycéliens qui apparaissent après germination des conidies.

⇒ Les monocytes et macrophages : ce sont les premières cellules recrutées par l'organisme. Ils constituent un système efficace pour éliminer les spores récemment inhalées, ils sont, par contre, sans effet sur les conidies pré germées et les tubes germinatifs qui sont trop long pour être phagocytés. La phagocytose est facilitée par l'adhérence de la cellule macrophagique aux éléments fongiques grâce à des interactions spécifiques de type ligand-

récepteur de nature lectinique c'est à dire entre une protéine membranaire et certains glucides de la spore (Morin et Germaud, 1991).

⇒ Les polynucléaires neutrophiles : ils constituent la deuxième ligne de défense cellulaire et interviennent lorsque la capacité d'élimination des macrophages est dépassée. Leur principale activité est la lyse des éléments fongiques. Leur action induit directement des altérations morphologiques et métaboliques chez le champignon, mais celle-ci se fait surtout par dégranulation et production de peroxyde d'hydrogène entraînant la mort des éléments fongiques (Cohen et al., 1981).

### ❖ Les défenses spécifiques

Elles font intervenir l'immunité à médiation humorale et celle à médiation cellulaire.

L'immunité humorale : Elle ne joue qu'un rôle limité dans la lutte antifongique par le biais d'anticorps spécifiques intervenant sous forme d'Ig. agrégées de la voie classique du système complémentaire et comme opsonines dans la phagocytose.

L'immunité cellulaire : Elle met en jeu les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>. Ceux-ci reconnaissent spécifiquement les antigènes du champignon phagocyté, présenté par les macrophages par l'intermédiaire de leur complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les lymphocytes ainsi activés deviennent des lymphocytes Th1 qui vont produire de l'interleukine 2, laquelle stimulera leur expansion clonale, et de l'interféron  $\gamma$  qui activera en retour les macrophages, leur permettant de phagocyter plus efficacement les cellules fongiques.

## **IV.2. Aspergillus**

Micheli fut le premier à décrire en 1729 un « champignon à tête rugueuse » qu'il nomma *Aspergillus*. Depuis le nombre des espèces reconnues du genre *aspergillus* n'a cessé de croître puisqu'on dénombre actuellement environ 300 espèces différentes dont une dizaine est impliquée de manière courante en pathologie humaine (Young et coll. , 1972).

### **IV.2.1. Définition**

L'*aspergillus* est un deutéromycète hyalohyphomycète ou champignon imparfait. Leur caractère morphologique est décrit sur le mode asexué (anamorphe). Mais, on connaît pour un certain nombre d'*Aspergillus* une forme sexuée. Ils sont donc rattachés aux ascomycètes, dans la classe des plectomycetidae, famille des eurotiacés, genre *Eurotiums*.

Ce champignon est un saprophyte obligatoire du monde animal et végétal :

- exo-saprophyte lorsqu'il se développe sur des substrats extérieurs qui lui sont favorables (tels les plantes vertes, les débris végétaux, les fourrages...)
- endo-saprophyte lorsqu'il pénètre l'être humain. Son installation et sa prolifération ne seront rendues possibles que par des modifications générales ou locales du terrain ce qui classe l'*Aspergillus* parmi les espèces dites opportunistes.

L'aspergillose correspond à l'ensemble des manifestations pathologiques humaines ayant pour agent des moisissures du genre *Aspergillus*. Selon la localisation, on parle d'aspergillose sinusienne, pulmonaire, cérébrale... Quand plusieurs organes sont atteints l'aspergillose est dite disséminée.

### **IV.2.2. Agents pathogènes**

C'est l'espèce *A. fumigatus* qui est la plus fréquemment incriminée dans les infections humaines : de l'ordre de 80 à 90%. Grâce à son thermotropisme, elle possède une faculté d'adaptation au parasitisme.

Les autres espèces impliquées dans des phénomènes pathologiques sont : *A.flavus* et *A.niger* (plus fréquent dans les pays tropicaux), *A.nidulans*, *A. terreus*...

Les aspergillus ne deviennent pathogènes que dans certaines circonstances. Ils provoquent des lésions chez l'homme s'ils rencontrent des conditions locales et/ou générales favorables à leur implantation (Chabasse et al., 1999).

### **IV.2.3. Epidémiologie**

L'aspergillus est un champignon ubiquitaire, retrouvé sur tous les continents, tant dans l'air à l'état de spores que dans le sol, sous une forme plus ou moins germinative.

Les conditions les plus favorables au développement de l'aspergillus sont les atmosphères humides, les endroits mal ventilés ou il règne une température de l'ordre de 25 à 50°C. C'est la raison pour laquelle, leur concentration est plus élevée au printemps ou en automne.

Les substrats sur lesquels se développent préférentiellement l'aspergillus sont :

- les matières organiques en décomposition : plantes vertes, plantes en pots, végétaux, foin mois...
- les faux-plafonds et les systèmes de ventilation, climatisation
- les sols, les céréales, dans les sillots à grains
- certaines denrées alimentaires, tout particulièrement les condiments utilisés pour l'assaisonnement et plus particulièrement le poivre moulu (Corbel et Eades, 1976).

Ce sont les spores produites en très grande quantité par les têtes aspergillaires qui sont responsables de la dissémination du champignon. Entraînées par les courants d'air et le vent, ces conidies, en raison de leur taille réduite et de leur légèreté, sont transportées sur de grandes distances et se répartissent dans les moindres interstices (elles représentent 2 à 8% des spores fongiques isolées dans l'air).

Conservant de nombreuses années leur pouvoir germinatif, elles peuvent aisément contaminer les aliments, les solutions, les milieux de culture (ce sont des contaminants habituels dans les laboratoires) (Bouchet et al., 1989).

La principale voie de pénétration chez l'homme étant aérienne, c'est donc l'appareil broncho-pulmonaire qui est le premier et le plus souvent concerné par la maladie aspergillaire. Néanmoins, les sinusites mycosiques sont depuis quelques années de plus en plus fréquentes. (Chabasse et coll., 1999).

#### IV.2.4. Caractères morphologiques

L'aspergillus est constitué de trois parties : (Bouchet et coll. , 1989)

- le mycélium
- le conidiophore
- la « tête aspergillaire »

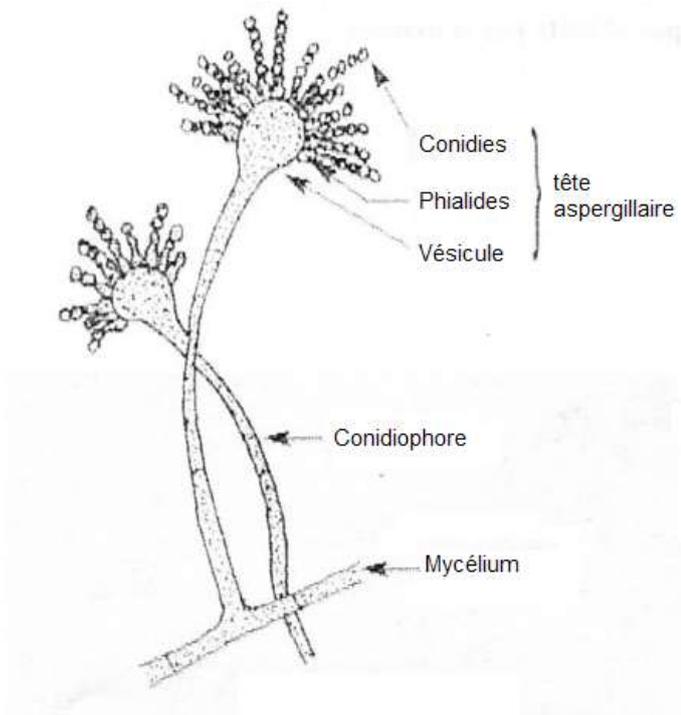


Fig. 13: schéma d'un aspergillus sp. (Anofel, 2002).

##### IV.2.4.1 Le mycélium ou le thalle

C'est l'appareil végétatif du champignon. Il est constitué de tubes ramifiés ou hyphes dont le diamètre varie de 2 à 4  $\mu\text{m}$ . Les hyphes sont à croissance terminale et se divisent par dichotomie.

#### IV.2.4.2. Le conidiophore

Il s'agit d'un filament non cloisonné, large, à paroi épaisse, qui s'élève perpendiculairement au milieu de la cellule basale du mycélium à partir de laquelle il se forme. Il présente une extrémité renflée dans sa partie supérieure qui peut être globuleuse, hémisphérique, elliptique ou en massue : la vésicule.

#### IV.2.4.3. La « tête aspergillaire »

Elle constitue la partie terminale du conidiophore dans sa portion supérieure. Elle présente trois parties (quatre selon les structures) : la vésicule, les métules, les phialides et les conidies.

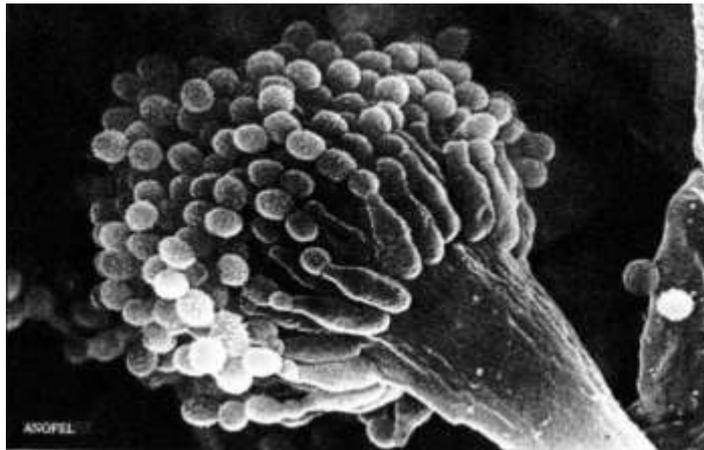


Fig.14 Aspect microscopique d'une tête d'*A.fumigatus* (Latge, 2006).

- **La vésicule** : c'est l'extrémité supérieure renflée du conidiophore.
- **Les phialides** : Elles apparaissent et se différencient toutes en même temps. Elles se présentent sous la forme de bouteille. Celles-ci sont disposées plus ou moins perpendiculairement à la surface de la « tête aspergillaire » soit sur une seule rangée, en « palissade » (structure uni sériée), soit sur une deuxième rangée, la première étant constituée de cellules (métules) supportant les phialides (structure bi sériées) (Grillot , 1996).(Fig. 15)

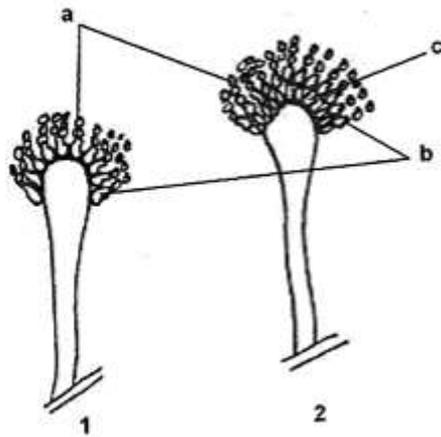
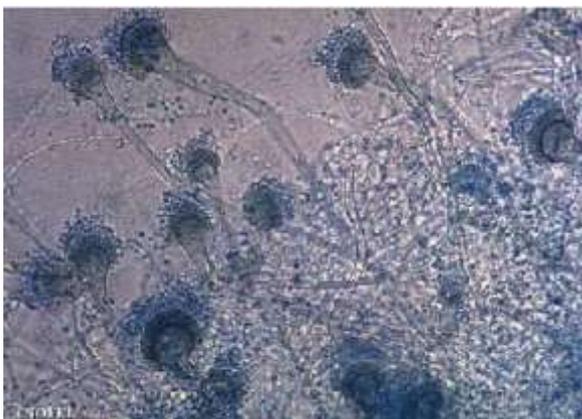


Fig.15 : Schéma d'aspergillus ayant une structure uni(1) ou bi(2) séries

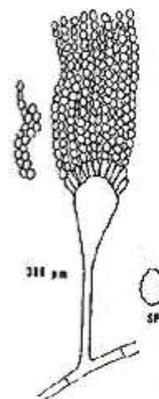
- a) conidies
- b) phialides
- c) métule

- **Les conidies ou spores** : Ce sont des éléments unicellulaires. Elles se forment par bourgeonnement de l'extrémité des phialides. Celles-ci s'allongent au niveau de leurs extrémités supérieures qui se différencient par un col. Puis une cloison transversale va séparer la jeune conidie de la phialide. A ce moment, la spore se renfle et se recouvre d'une deuxième paroi qui la sépare complètement de la cellule mère. Puis une deuxième, troisième, quatrième...conidie se forme, restant attachée aux précédentes. Les conidies sont donc agglomérées en chaînettes compactes disposées en colonnes ou de façon radiale. C'est grâce à cette couche protectrice que les spores conservent leur pouvoir germinatif durant plusieurs années.

Selon les espèces, la paroi est soit lisse ou rugueuse, soit hyaline ou pigmentée. (Fig.16)

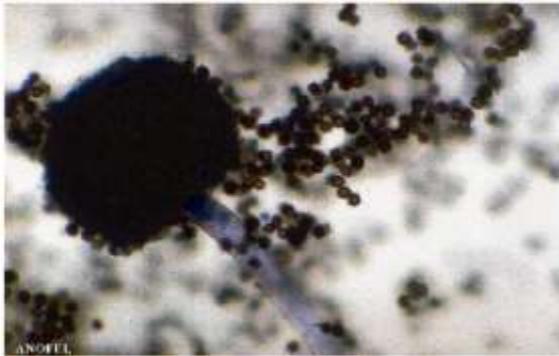
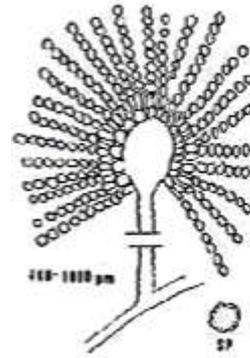


Aspergillus fumigatus

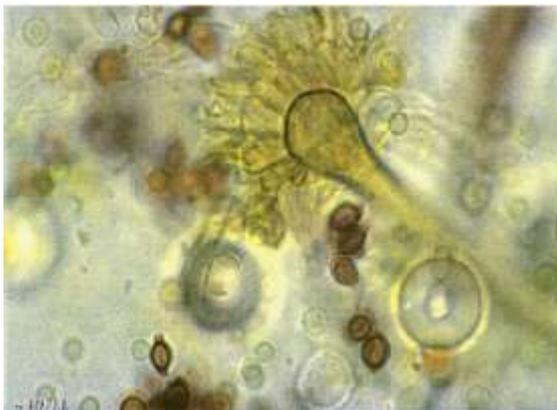
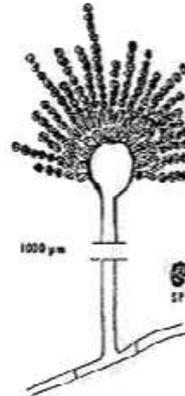




*Aspergillus flavus*



*Aspergillus niger*



*Aspergillus nidulans*

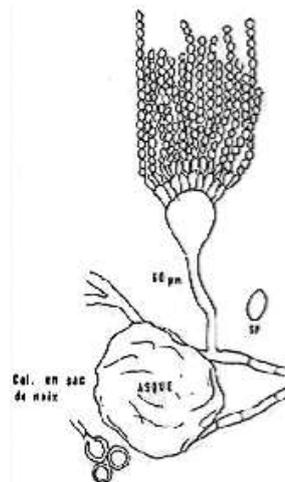


Fig. 16 : Aspect microscopique des principaux aspergillus pathogènes (Anofel, Bouchet et al. 2003)

### **IV.2.5. Caractères physiologiques**

L'aspergillus présente un potentiel de croissance particulièrement rapide. Sa température optimale de croissance se situe entre 37°C et 40°C mais certains comme *A. fumigatus* peuvent croître dans des milieux atteignant plus de 57°C. Il affectionne les endroits mal ventilés ou les atmosphères humides pour se multiplier.

Si la spore ne rencontre pas de conditions idéales pour germer, elle va conserver son potentiel germinatif, pouvant résister à différents types d'agressions :

- physiques : le froid n'a aucune incidence sur les spores et la chaleur ne peut les détruire qu'à partir de 100°C ;
- chimiques : le formol est inefficace, certains acides le seraient mais à des concentrations incompatibles avec leur utilisation ;
- biologiques : fermentation et putréfaction sont inactives sur les spores.

Néanmoins, certaines espèces sont inhibées par l'actidione, notamment *A. fumigatus* et *A. nidulans* alors que d'autres comme *A. terreus* se cultivent sur milieu à l'actidione.

### **IV.2.6. Mode de reproduction**

L'aspergillus présente un mode de prolifération par multiplication asexuée.

Néanmoins, la reproduction sexuée de certaines espèces, dont *A. nidulans*, est connue. C'est ce qui permet de considérer les aspergillus comme la forme imparfaite de champignons Ascomycètes (Bouchet et col. , 2005).

#### **IV.2.6.1. Multiplication asexuée**

C'est de loin le mode de reproduction le plus courant. La spore, ayant rencontrée un milieu favorable, va germer et donner naissance aux mycéliums aspergillaires. La particularité de ces filaments est d'avoir une croissance terminale et de se diviser par dichotomie. Cet ensemble filamenteux constitue le thalle végétatif dont la croissance est dite centrifuge. Ceci donne l'aspect typique d'une « moisissure » au sens commun du terme. A partir du mycélium

végétatif, de nombreux filaments conidiogènes vont se dresser perpendiculaire à la cellule basale. Ceux-ci produiront les spores nécessaires à la dissémination du champignon.

L'ensemble des appareils conidiogènes d'une « tête aspergillaire » peut produire jusqu'à  $10^4$  spores par jour. Ceci explique le pourcentage élevé de spores retrouvées dans l'air lorsque le milieu est propice au développement du champignon (Bouchet et coll. , 2005).

#### IV.2.6.2. Reproduction sexuée

On la rencontre chez certaines espèces comme *A. nidulans*, *A. glaucus*... Celles-ci sont dites homothaliques, ce qui signifie qu'elles sont auto fécondantes.

La reproduction sexuée se fait par autogamie. Des filaments haploïdes de types sexués opposés se rencontrent. L'ascogone, gamécyte femelle, s'enroule autour de l'anthéridie, gamécyte mâle. L'ascogone reçoit plusieurs noyaux de l'anthéridie et produit des filaments ascogènes correspondant au stade dicaryotique. Les noyaux subissent plusieurs mitoses dans l'asque avant que n'intervienne la fusion. La caryogamie puis la méiose conduit à la formation de 8 ascospores haploïdes dans chaque asque (Chabasse et coll. , 1999).

L'ensemble est entouré d'un réseau mycélien dense et compact formant le cléistothèce ou organe de fructification. A maturité celui-ci mesure 100 à 300 $\mu$ m de diamètre et se présente sous un aspect incolore ou rougeâtre. Autour du cléistothèce nous pouvons retrouver des articles mycéliens transformés à paroi épaissie appelés cellules en noisette ou « Hüll Cell » qui ont une forme sphérique chez *A. nidulans*.

Une fois libérées, les ascospores se comporteront comme les conidies. (Fig. 17)

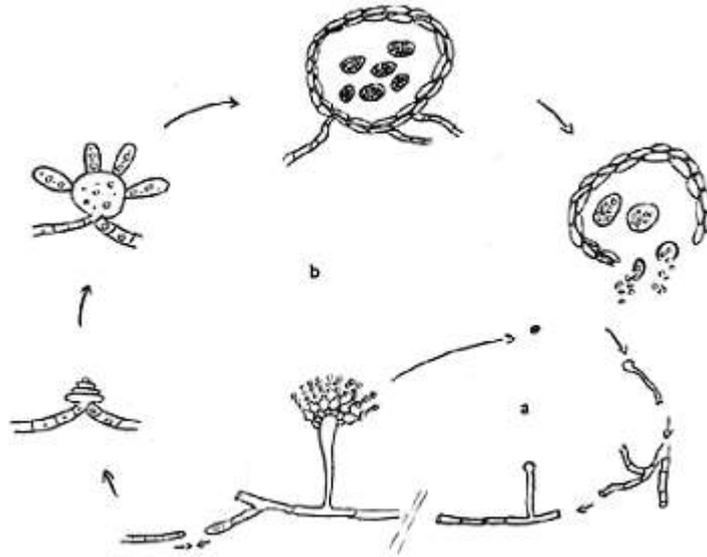


Fig.17 : Cycle de reproduction de l'aspergillus  
 a) reproduction asexuée  
 b) reproduction sexuée.

### **IV.2.7. Facteurs favorisants**

De nombreux facteurs favorisent la survenue d'aspergillose. Parmi eux, nous distinguerons des facteurs :

- extrinsèques (propres à l'environnement)
- intrinsèques (propres à l'homme)

#### **IV.2.7.1. Facteurs extrinsèques**

Le risque d'aspergillose est fonction de la concentration en spores dans l'air ambiant : plus celle-ci est élevée, plus le nombre de spores inhalées est important, plus les défenses de l'organisme sont susceptibles d'être prises en défaut. Malgré tout, Barry considère que les causes environnementales ne sont que rares ; même s'il relativise en précisant la difficulté de faire le lien entre une exposition et l'aspergillose, étant donné le délai de développement de la maladie qui peut aller de quelques mois à, le plus souvent, plusieurs années (Barry et coll., 2002).

- **Les milieux professionnels** : On peut considérer que certaines professions sont à risques dans la mesure où les personnes sont exposées à une quantité importante de spores présentes dans l'atmosphère. Parmi ces professions nous pouvons citer :

\* les agriculteurs qui, en manipulant du foin ou d'autres variétés de végétaux moisissés, peuvent inhaler plusieurs milliards de spores en quelques secondes ;

\* toutes personnes travaillant dans des locaux climatisés (12,7% des 402 patients présentant une aspergillose naso-sinusienne travaillent dans un milieu climatisé)

\* les personnes travaillant en milieu hospitalier ainsi que les patients (essentiellement ceux qui sont à risque de par leur fragilité). Ceci s'explique par l'affection des aspergillus pour les faux plafonds ainsi que les systèmes de ventilation. Kauffman-lacroix rapporte une étude faite au CHU de Poitiers selon laquelle 30% des germes isolés (tous prélèvements confondus : eau, air et surface) sont des aspergillus et dont 7,7% sont des *A. fumigatus*.

De même que Poirot en 1986 décrit une épidémie d'aspergillose à l'hôpital Saint Antoine, suite à des travaux réalisés au sein de l'hôpital (Kauffmann-lacroix , 2001).

- **Le climat** : Le climat influence également la concentration en spores dans l'air ambiant. F.Legent retrouve trois pics de fréquence d'infections aspergillaires sinusiennes dans la région nantaise : printemps, automne et février-mars. Ces mois correspondent aux périodes les plus humides de l'année.

Néanmoins, de nombreuses formes pseudo tumorales ont été décrites au Nord du Soudan, zone où règne pourtant un climat chaud et sec. Cependant les spores aspergillaires y abondent (sols, toit des habitations, crottin de bétail..). De plus, l'espèce retrouvée dans la quasi-totalité des cas est *A. flavus* alors que dans les zones humides c'est *A. fumigatus* qui est incriminé (Legent et coll. , 1984).

- **L'alimentation** : *Aspergillus* a été mis en évidence dans certains plats prés conditionnés servis en milieu hospitalier. Le poivre moulu contient également de grandes quantités d'aspergillus.

#### IV.2.7.2. Facteurs intrinsèques

Si la présence de spores dans l'air ambiant est une condition indispensable au développement des aspergilloses, elle n'est pas suffisante. Pour se développer, l'aspergillus doit trouver des conditions locales ou générales favorables chez son hôte.

##### **- Facteurs locaux :**

L'altération du tapis muco-ciliaire constitue la cause locale majeure des aspergilloses naso-sinusiennes. Le tarissement des sécrétions de la muqueuse ainsi qu'une altération fonctionnelle de ce tapis provoquent une accumulation de sécrétions, une baisse du pH ainsi qu'un passage en anaérobiose favorisant la pousse du champignon. Ceci se rencontre très fréquemment lors d'un blocage au niveau de l'ostium entraînant une hypoventilation du sinus. (Carrat et coll., 1993).

La présence de corps étranger constitue également, au niveau du sinus maxillaire, un point d'ancrage au champignon permettant à celui-ci de se développer.

La présence de polypes nasaux réfractaires aux traitements serait une cause locale d'aspergillose dite allergique (Percodani et coll., 1999).

##### **- Facteurs généraux :**

Toutes les pathologies provoquant une altération des défenses immunitaires de l'hôte favorisent l'implantation du champignon. Parmi celles-ci nous pouvons citer le diabète, les hémopathies, le VIH.... Elles sont toutes à l'origine d'aspergilloses naso-sinusiennes invasives, par opposition aux aspergilloses naso-sinusiennes non invasives retrouvées chez les patients non immunodéprimés (Chabasse et coll., 1999).

Par ailleurs, un asthme ou des antécédents personnels d'asthme serait à l'origine d'aspergillose dite allergique.

## **IV.3. Zygomycètes : Mucormycoses**

### **IV.3.1. Définition**

Les zygomycètes sont des champignons microscopiques à mycélium siphonné, de diamètre irrégulier, souvent assez grand (5 à 10  $\mu\text{m}$  ou plus), pourvu de nombreux noyaux non séparés par des cloisons.

Essentiellement saprophytes, ils se présentent sous forme de moisissures. Quelques-uns parasitent les animaux ou sont pathogènes pour l'homme.

Leur reproduction sexuée passe par une zygospore, d'où le nom donné à la classe.

Les zygomycètes comprennent trois ordres principaux, les Mucorales, les Endogonales, les Entomophtorales ; celui des Zoopagales se restreint à des parasites de nématodes et d'amibes (Bouchet et coll. , 2005).

Nous nous intéresserons uniquement à l'ordre des mucorales responsable de sinusite fulminante invasive.

### **IV.3.2. Agents pathogènes**

Les mucorales sont à l'origine de la mucormycose. Ils se divisent en 14 familles. Seules 5 familles ont été incriminées en pathologie humaine : les mucoracae (genres *Mucor*, *Absidia* et *Rhizopus*), les morticrellacées (genre *Mortiarella*), les cunninghamella, les sakcenaceae et les syncesphalastaceae.

Les Mucoracées, bien que représentées par un nombre restreint d'espèces (environ 300 espèces décrites) sont des champignons très répandus ; leurs spores sont très nombreuses dans l'air et le sol. Ces champignons vivent en saprophytes sur des matières organiques variées, d'origine animale ou végétale et dans le sol ils collaborent avec les bactéries à la formation de l'humus.

Leur croissance rapide, le grand nombre de spores émis leur permettent de monopoliser les ressources nutritives avant les autres espèces avec lesquelles elles entrent en compétition : les mucoracées sont parmi les moisissures les plus efficaces de la biosphère.

Ce sont des agents de pourritures et d'altérations des produits alimentaires et de denrées de conservation ; ce sont également des agents de mycoses humaines, exceptionnelles mais graves, comme les mucormycoses rhinocérébrales.

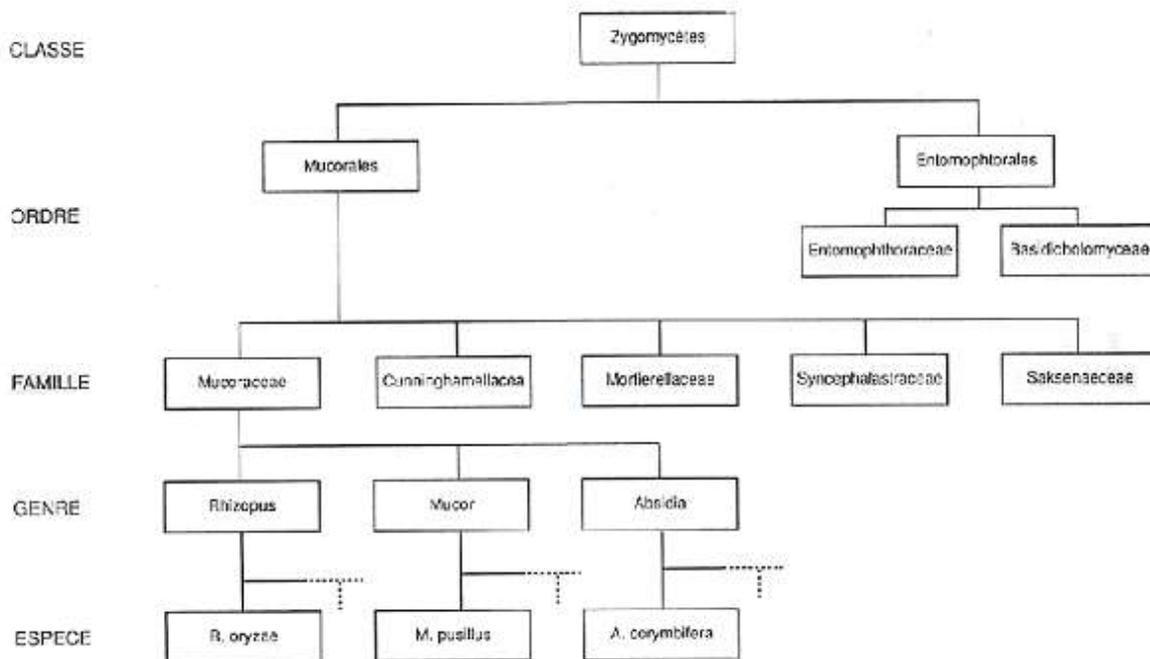
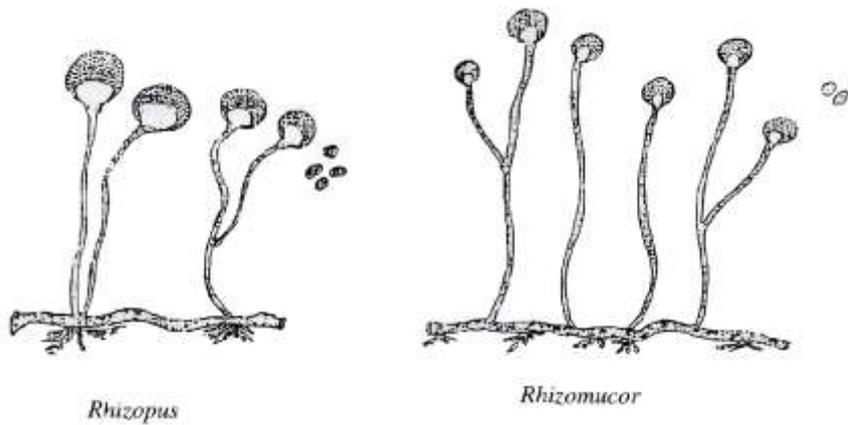


Fig.18 : Classification des zygomycètes (De Bievre, 1986).

### IV.3.3. Caractères morphologiques

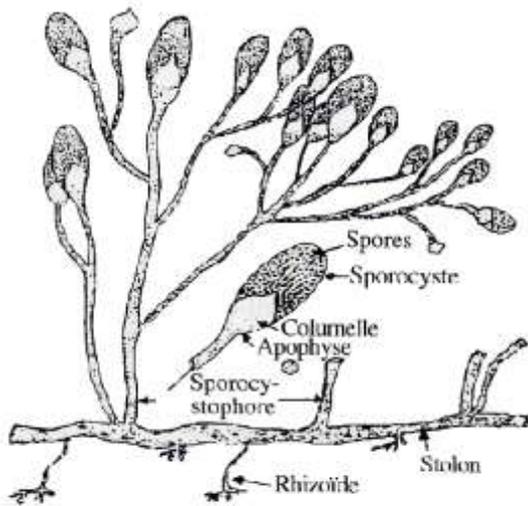
Le mycélium est fortement ramifié, il se différencie dans le genre *Rhizopus* en organe de fixation portant des digitations ou rhizoïdes qui s'enfoncent dans le substrat. La propagation se fait généralement par des parties aériennes ou « stolons », robustes et allongés (pouvant atteindre 10 cm de long) à l'extrémité desquels apparaissent de nouveaux rhizoïdes.

Les filaments mycéliens, d'un diamètre de 10 à 15  $\mu\text{m}$ , sont limités extérieurement par une mince paroi, ils présentent en leur centre, une large vacuole continue : les noyaux sont repoussés tout autour en une couche régulière. Les régions les plus anciennes du mycélium présentent un début de cloisonnement qui les isole des plus récentes (Bouchet et coll., 2005).

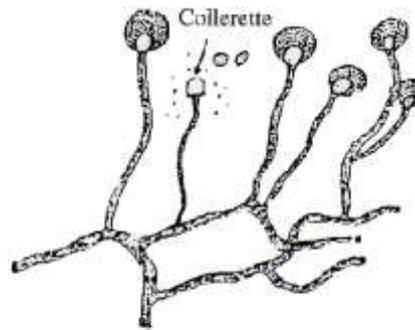


*Rhizopus*

*Rhizomucor*

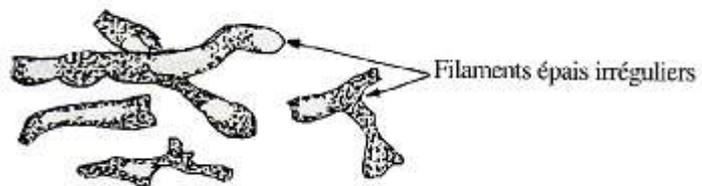


*Absidia*



*Mucor*

Aspect en culture à 37°C



Aspect dans la lésion

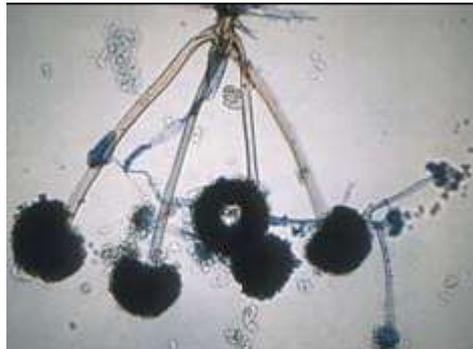


Fig. 19 : Principaux agents des mucormycoses (Moulinier, 2002).

## **IV.3.4. Mode de reproduction**

### **IV.3.4.1. La multiplication asexuée**

Sur les filaments rampants se différencient, çà et là, des axes dressés à paroi épaisse, colorés et de diamètre très régulier, les sporocystophores, à l'extrémité desquels se forment les sporocystes. Les sporocystophores font saillie à l'intérieur des sporocystes en une columelle. Chaque sporocyste présente une mince paroi pigmentée, incrustée de fins cristaux en aiguilles qui lui donne un aspect hérissé. A maturité, l'intérieur contient de nombreuses spores haploïdes résultant de la division du contenu cytoplasmique initial. Ces spores sont libérées par gélification de la paroi du sporocyste. Chacune d'elles présente une épaisse paroi et contient de un à généralement plusieurs noyaux : ce sont des spores plurinuclées. ( Fig. 20 )

### **IV.3.4.2. La reproduction sexuée**

La reproduction sexuée est rare dans la nature, le champignon se propageant essentiellement par voie asexuée. En culture la reproduction sexuée apparaît lorsque le milieu s'appauvrit en matières nutritives : deux filaments arrivent à proximité l'un de l'autre, ils s'incurvent alors ou émettent un diverticule qui amène leurs extrémités au contact l'une de l'autre.

Ce phénomène est induit par des substances chimiques émises par les mycéliums et qui jouent un véritable rôle hormonal : ce sont des gamones.

La partie terminale des rameaux s'isole du reste du mycélium par une cloison et joue le rôle d'un gamétocyste contenant plusieurs noyaux.

Les deux gamétocystes fusionnent (plasmogamie) et forment un cénozygote où les noyaux de chacun des mycéliums restent côte à côte sans fusionner tout en subissant quelques divisions. Certains dégénèrent ; ceux qui restent subissent finalement la caryogamie ou fécondation proprement dite et donnent naissance à une zygospore à noyaux diploïdes (2n).

La zygospore, pourvue d'une paroi épaisse et verruqueuse, entre en vie ralentie : la méiose se produira au moment de la germination, lors de la formation d'un sporocyste qui libère des spores uninucléées (Bouchet et coll., 2005).

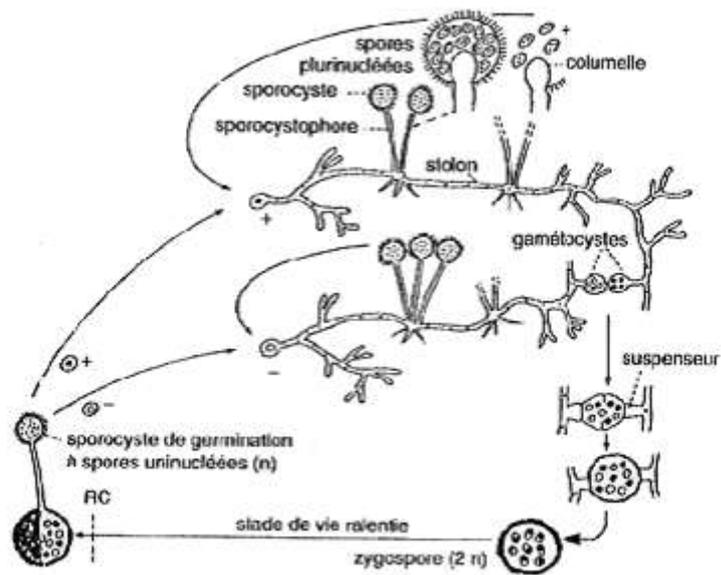


Fig.20 : Cycle de développement de *rhizopus nigricans* (Bouchet, 2005).

Tableau 2 : Identification des principaux responsables de mucormycoses (Moulinier, 2002).

Micromycète	Sporocystophores	Rhizoïdes	Sporocyste	Columelle	Apophyse
<i>Absidia</i>	Simple ou ramifiés Entre les rhizoïdes Sur un stolon	+ Grêles	• Piniforme • Spores arrondies	Ogivale	++
<i>Rhizopus</i>	• Isolés ou groupés • Sur les rhizoïdes	+ Épais très ramifiés	• Globuleux, foncé • Spores ovoïdes, Striées	Large, hémisphérique	+ (discrète)
<i>Mucor</i>	Simple ou ramifiés	Absents	• Globuleux • Spores ovoïdes	Ovoïde avec collerette après déhiscence	Absente
<i>Rhizomucor</i>	Simple ou ramifiés	Rares. Peu développés	Court. Foncé • Spores rondes	Ovoïde	Absente

#### **IV.3.5. Pouvoir pathogène et mode de propagation**

Les spores présentes dans l'atmosphère, pénètrent dans les fosses nasales et les sinus par inhalation. A partir d'une lésion locale (rhinite, sinusite...) et d'une baisse des défenses immunitaires du sujet, les spores germent et donnent des filaments mycéliens.

De là, la progression de l'infection est en générale unilatérale par envahissement direct des tissus adjacents entraînant une importante réaction inflammatoire locale et par envahissement des vaisseaux entraînant thrombose, artérite, ischémie, infarctus et nécrose des tissus avoisinants (Lehrer et coll. , 1990).

Ainsi, à partir des fosses nasales, le champignon peut envahir :

- Les sinus : l'atteinte des sinus frontaux est beaucoup moins fréquente que celle des sinus maxillaires, ethmoïdaux ou sphénoïdaux.
- Vers le bas, le plancher des fosses nasales et des sinus dont la nécrose peut entraîner une perforation du palais osseux.

### **IV.3.6 Mécanismes de défense de l'hôte**

Champignon opportuniste comme l'aspergillus, le mode de pénétration des mucorales et les mécanismes de défense de l'hôte sont très proches.

Trois caractéristiques propres aux mucorales méritent d'être soulignées :

- Tropisme vasculaire : les stolons s'immiscent très facilement entre la paroi des vaisseaux davantage encore que les filaments aspergillaires.
- Rôle de la sidérophiline : les mucorales sont beaucoup plus sensibles au fer, qui stimule leur croissance, que les aspergillus. Mr Artis a montré le rôle de la sidérophiline qui, par sa capacité à fixer le fer, est un facteur inhibant la croissance des mucorales (Artis, 1982).
- Rôle de la fraction C3 du complément : la fixation du champignon sur la membrane des macrophages et des PNN, indispensable avant toute phagocytose, nécessite l'activation de la fraction C3 du complément dont le rôle était secondaire pour l'aspergillus.

### **IV.4. Les dématiés**

Les dématiés appartiennent à la classe des deutéromycètes. Cette classe est sous-divisée en trois sous classe :

- les coelomycètes, rarement pathogènes chez l'homme
- les blastomycètes, levures asexuées
- les hyphomycètes.

C'est à cette dernière sous classe qu'appartiennent la plupart des champignons pathogènes des sinus. Selon la couleur plus ou moins noir du mycélium, on distingue :

- les hyalohyphomycètes (mycélium hyalin clair) auxquels appartient le genre aspergillus vu précédemment.
- Les phaeohyphomycètes (mycélium sombre) = dématiés.

Dans la pathologie sinusienne, on retrouve trois espèces principales : *Alternaria* ; *Bipolaris* et *Curvularia* responsables essentiellement de sinusite fongique allergique.

### IV.4.1. Alternaria

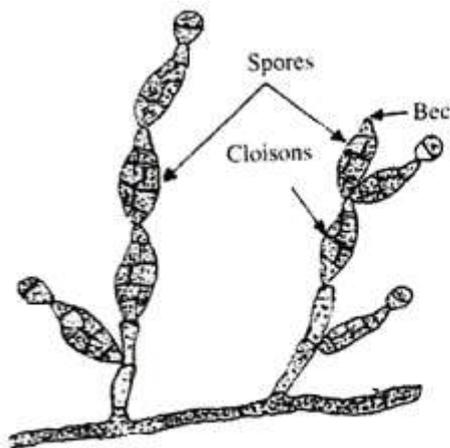
Le genre *Alternaria* regroupe plus de 80 espèces, dont 8 sont incriminées en pathologie humaine et 3 fréquemment retrouvées.

Les colonies d'*Alternaria* sont habituellement duveteuses, ou laineuses, de couleur blanc-gris, devenant rapidement foncées, voire verdâtres ou noires.

La croissance aérienne de ce champignon est presque entièrement constituée de chaînes de spores. Les conidiophores sont septés, lisses, droits ou flexueux, noirs. Ils mesurent en moyenne 50x5µm. Les conidies bourgeonnent à travers un ou plusieurs pores de la paroi du conidiophore, en chaînes simples ou ramifiées.

Les spores produites sont des dictyospores (spores pluricellulaires à cloisons transversales et longitudinales) piriformes, dont la partie rétrécie, caractéristique du genre, est appelée bec. La longueur et la forme du bec varient selon les espèces. (voir fig. 21)

*Alternaria alternata* est un champignon cosmopolite. Son habitat est très varié puisqu'il va des régions sèches arides des dunes du désert jusqu'aux lacs salins. Ces conidies sont allergènes et peuvent causer des maladies respiratoires allergiques comme les sinusites.



Aspect en culture à 28-30°C  
( Saprophyte)



Aspect dans la lésion  
( Parasite)

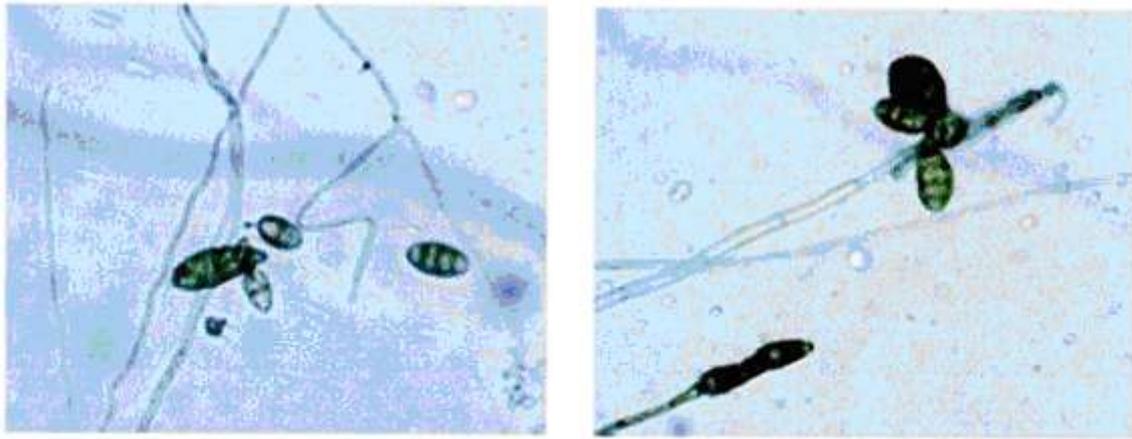


Fig.21 : *Alternaria* sp.

#### **IV.4.2. Bipolaris sp.**

Comme *Alternaria*, *Bipolaris* appartient aux phaeohyphomycètes.

Les colonies de *Bipolaris* sont habituellement grises à noires, duveteuses, poussant rapidement.

Les conidiophores sont bruns en zigzag, formant des porospores de façon sympodiale. Les spores ellipsoïdales, arrondies à chaque extrémité ont une cicatrice plate et présentent des pseudosepta. Leur paroi est lisse ou finement rugueuse. La germination des spores se fait de façon bipolaire. (Fig. 22)

Il se distingue de *Curvularia* dont les conidies sont légèrement courbées et nettement septées.

Ce sont des saprophytes de plantes ou des phytopathogènes (graminées) surtout rencontrés en zone tropicale et subtropicale.

Ils sont également agents de phaeohyphomycoses et notamment de sinusite fongique allergique.

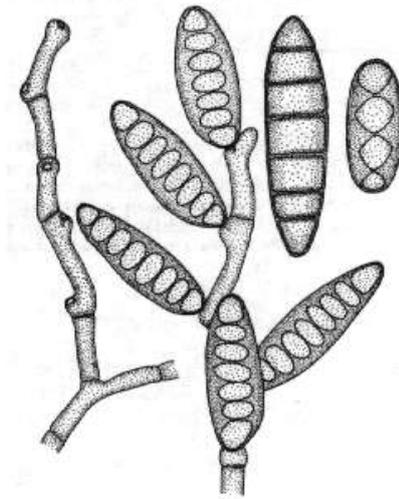
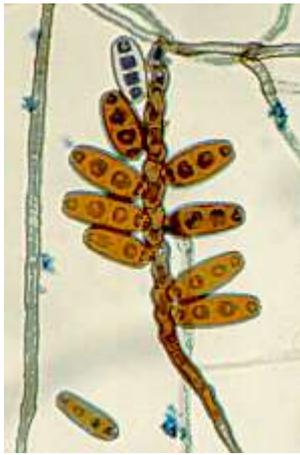


Fig. 22 : *Bipolaris sp.*

#### **IV.4.3. Curvularia sp.**

Il possède un mycélium pigmenté en noir.

Ces conidies brunes sont formées de façon apicale à travers un pore à partir d'un conidiophore à croissance sympodiale et géniculée.

Les conidies cylindriques ou légèrement incurvées, sont cloisonnées en 3 ou 4 logettes. Les logettes centrales sont plus foncées. La germination de ces spores est bipolaire.

C'est une espèce cosmopolite, saprophyte ou parasite de graminées.

*Curvularia* comme *Alternaria* et *Bipolaris* a un pouvoir allergisant.

## **IV.5. Autres champignons**

### **IV.5.1. Fusarium**

Le nom de *Fusarium* est donné à un genre de champignon imparfait (deutéromycètes). Les formes parfaites de quelques espèces de *Fusarium* sont connues, et appartiennent à la classe des ascomycètes. Pour plusieurs espèces de *Fusarium*, le stade parfait demeure encore inconnu.

Très cosmopolites, on trouve le *Fusarium* dans les zones tropicales, les régions tempérées, les zones désertiques, montagneuses et même arctiques. Bien que les fusarioses restent rares même chez les immunodéprimés, elles sont de plus en plus fréquentes (Nelson P.E et al. 1994).

Le principal caractère morphologique de *Fusarium* est la présence de macroconidies fusiformes et cloisonnées. Le genre *fusarium* tire son nom du latin *fusus* car ses spores sont en forme de fuseau.

La culture est rapide, les *fusarium* donnent des colonies matures en quatre jours sur milieu de Sabouraud sans actidione. Ces colonies peuvent être blanches, lavande, roses, saumon ou grises et ont un aspect finement duveteux. Le champignon produit des conidies ovoïdes, unicellulaires parfois bicellulaires, au bout de conidiophores simples. D'autres conidiophores, simples ou embranchées, produisent à partir de phialides des conidies multicellulaires recourbées en forme de canot avec une cellule basale distincte et qui s'accumulent comme des régimes de bananes. (Fig. 23)

Depuis une vingtaine d'années, on sait que certaines espèces de *Fusarium* sont susceptibles de réaliser de graves infections opportunistes chez l'homme ou les animaux, surtout chez les personnes immunodéprimées.

Les espèces responsables le plus souvent rencontrées sont *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium verticillioides* et *Fusarium moniliforme*.

Les spores peuvent être une source importante de problèmes de santé, pouvant être aéroportées ou ingérées avec la nourriture.(grains et dérivés)

On retrouve quelques cas de sinusites invasives fulminantes dues à *Fusarium sp.*

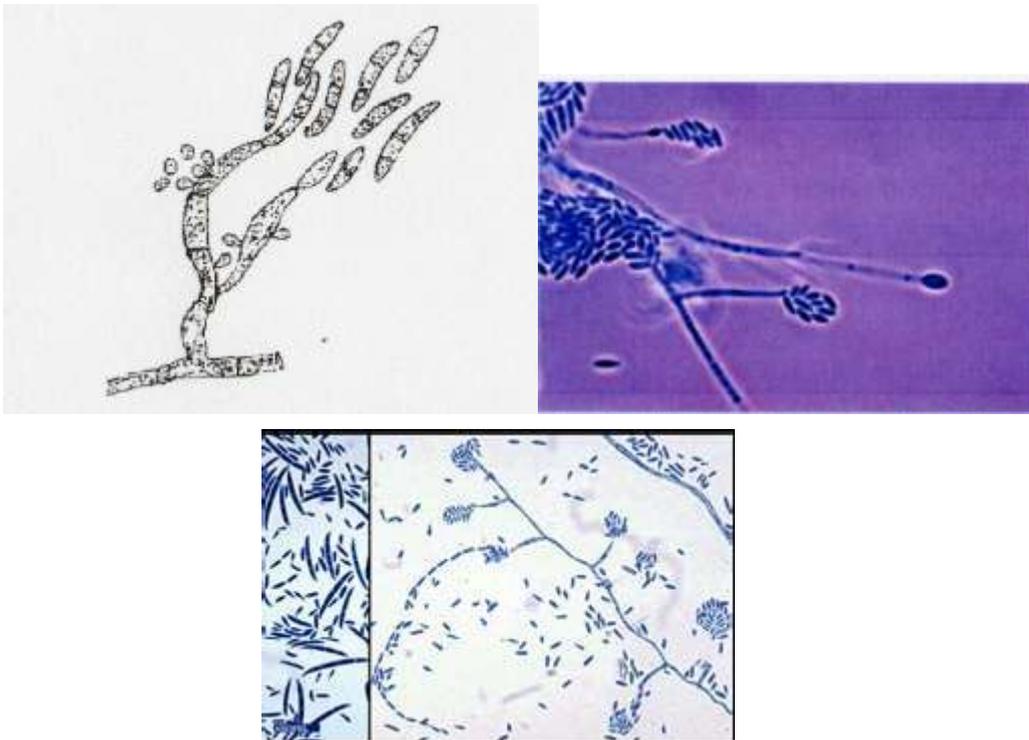


Fig. 23: *Fusarium* sp.

#### **IV.5.2. Scedosporium**

Le genre *scedosporium* comprend deux espèces impliquées en pathologie humaine, *Scedosporium apiospermum* et *Scedosporium prolificans*, qui se différencient l'une de l'autre par la forme de leurs cellules conidiogènes. Ces dernières sont cylindriques dans l'espèce *apiospermum*, élargie et renflée à sa base (en forme de bouteille) dans l'espèce *prolificans*.

*Scedosporium* est responsable de pathologies humaines liées notamment à l'inhalation de spores aériennes entraînant des sinusites et des mycétomes pulmonaires comparables à l'aspergillome.

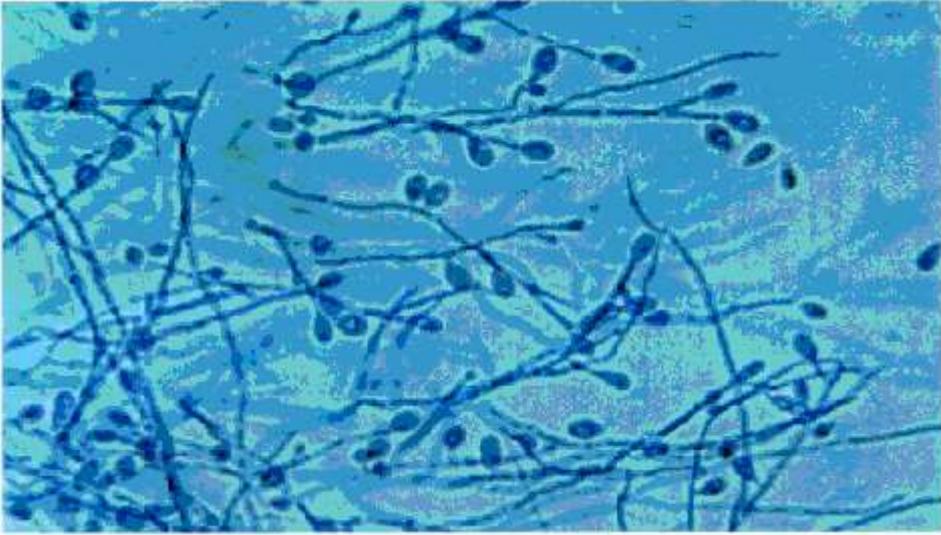


Fig. 24 : *Scedosporium apiospermum*

## **PARTIE V : TRAITEMENT**

## **V.1. Balle fongique ou mycétome**

Le traitement est uniquement chirurgical, le plus souvent par voie endoscopique endonasale pour les localisations ethmoïdales, sphénoïdales et la plupart des localisations maxillaires. Les localisations frontales, rares, nécessitent le plus souvent une voie d'abord externe d'exérèse (Serrano et al., 2000).

Le but de la chirurgie est l'ablation totale et soigneuse des amas mycéliens, des masses caséuses et des corps étrangers intra-sinusiens. Mais il faut également rétablir l'aération du sinus qui présente un dysfonctionnement ostial dû à l'accumulation intra-sinusienne d'un contenu plus ou moins solide (Buffe et al., 1992).

Aucun traitement antifongique local ou par voie générale complémentaire n'est nécessaire.

### **V.1.1. La chirurgie sinusienne**

On différencie plusieurs types d'interventions :

- Les méatotomies moyenne ou inférieure, l'intervention de Caldwell-Luc (par voie buccale) intéressant le sinus maxillaire.
- L'ethmoïdectomie partielle ou totale permet d'aérer les cellules ethmoïdales.
- La sphénoïdotomie s'adressant aux lésions infectieuses du sinus sphénoïdal.
- La chirurgie du sinus frontal.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale et dure entre 30 min et 1h30 selon la pathologie en cause.

Le chirurgien opère par les orifices naturels narinaux, en utilisant un système de vidéo-endoscopie et des micro-instruments adaptés.

Il rétablit la ventilation nasale en réparant les anomalies architecturales, et ouvre les cavités sinusiennes afin d'assurer une bonne ventilation sinusienne et d'en éradiquer la balle fongique.

### V.1.1.1. La méatotomie moyenne

Son but est d'agrandir l'orifice naturel du sinus maxillaire, afin de permettre l'extraction et donc l'éradication des foyers infectieux (balle fongique, corps étrangers) mais aussi favoriser la ventilation du sinus. C'est le traitement chirurgical de référence du sinus maxillaire.

Pour cela, le chirurgien réalise une large ouverture du sinus maxillaire dans la fosse nasale en retirant une mince cloison osseuse oblique et réséquant la tête du cornet moyen.

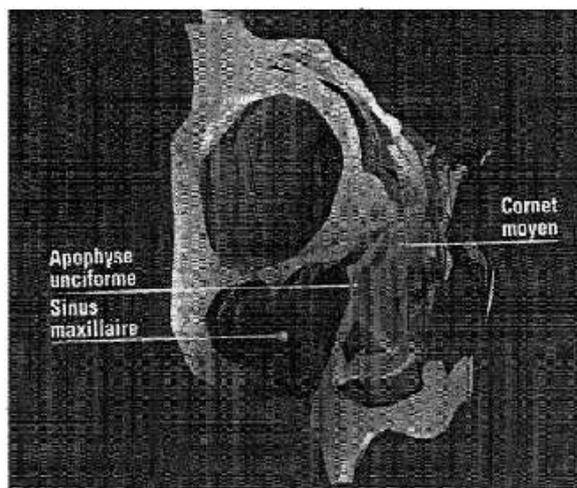


Fig. 25 : Sinus maxillaire avant méatotomie moyenne (Pessey et Serrano, 1996).

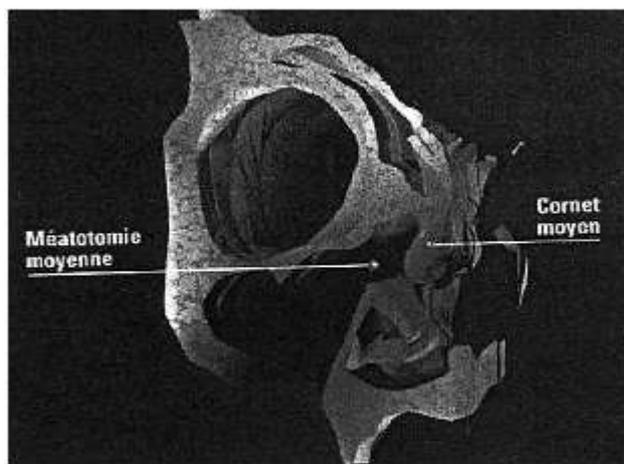


Fig. 25 bis : Sinus maxillaire après méatotomie moyenne (Pessey et Serrano, 1996).

### V.1.1.2. La méatotomie inférieure

Son but est d'aborder la partie inférieure du sinus maxillaire inaccessible par la voie de méatotomie moyenne.

Une ouverture est réalisée dans la cloison inter-sinuso-nasale d'environ 2cm de diamètre sous le cornet inférieur.

Elle permet le drainage du sinus par gravité et la mise en place d'un drain temporaire pour effectuer les lavements au sérum physiologique, la première semaine, pour éliminer d'éventuels résidus fongiques. Une pince ou une canule d'aspiration peut être introduite dans la méatotomie pour extraire le ou les corps étrangers (Klossek et al., 2007).

### V.1.1.3. L'opération de Caldwell-luc

Son but est de réaliser une ouverture et un abord du sinus maxillaire par voie buccale (et non par les orifices nasaux naturels).

Cette intervention s'adresse aux sinusites maxillaires chroniques qui ne peuvent être résolues par la réalisation d'une chirurgie endonasale de méatotomie moyenne et/ou inférieure.

Sous anesthésie générale, le chirurgien pratique une incision de la muqueuse buccale afin de permettre un abord puis une ouverture de la paroi antérieure du sinus maxillaire.

Ce geste permet l'éradication des lésions infectieuses et l'ablation d'éventuel corps étranger d'origine dentaire.

### V.1.1.4. L'ethmoïdectomie antérieure

Son but est de pratiquer l'évidement des cavités ethmoïdales composées de multiples cloisons osseuses. Cette technique permet ainsi de réduire la surface de muqueuse laissée en place, d'assurer une aération et d'éradiquer les différentes lésions infectieuses (balles fongiques) retrouvées.

Le chirurgien réalise une large tranchée, en ôtant toutes les cloisons osseuses ethmoïdales, jusqu'au toit de l'ethmoïde en haut, la paroi orbitaire en dehors, la cloison nasale en dedans.

Ce geste permet en outre d'élargir le canal naso-frontal.

#### V.1.1.5. L'ethmoïdectomie totale

Son but est de pratiquer l'évidement complet des cavités ethmoïdales.

Le chirurgien poursuit la tranchée réalisée lors de l'ethmoïdectomie antérieure en abattant les cloisons osseuses de l'ethmoïde postérieur jusqu'au sphénoïde.

Ce geste complet permet le contrôle de la totalité des cavités sinusiennes. Souvent on associe à ce geste une sphénoïdotomie qui permet l'ouverture en arrière de la paroi antérieure du sphénoïde.

#### V.1.1.6. La sphénoïdotomie

Son but est de réaliser une ouverture du sinus sphénoïdal dans la fosse nasale.

Par voie endonasale, il réalise une ouverture de la paroi antérieure du sphénoïde, ce qui permet l'aspiration de l'épanchement intra-sinusien et l'ablation d'éventuels polypes ou balles fongiques.

#### V.1.1.7. La chirurgie du sinus frontal

En dehors du clou de Lemoyne, la chirurgie du sinus frontal par voie externe est exceptionnelle et ne s'adresse qu'aux complications de la sinusite frontale.

Le clou de Lemoyne consiste à réaliser une ponction du sinus frontal par voie externe (Institut nez , 2007).



Fig. 26 : Clou de Lemoyne (Institut nez, 2007).

### **V.1.2. Post-opératoire**

Le patient passera par trois phases d'une dizaine de jours, avant la cicatrisation totale et définitive.

Une phase oedémateuse de 8 à 10 jours pendant laquelle le patient opéré aura la sensation de nez bouché.

Une phase croûteuse de 10 jours environ, où le patient aura le nez encombré de croûtes rendant essentielle la pratique de lavages de nez.

Une phase pré cicatricielle, où la muqueuse encore fragile se reforme progressivement.

Dès la sortie de la clinique et pendant une durée d'un à deux mois, des lavages de nez par sérum physiologique seront pratiqués par le patient afin d'éliminer le sang coagulé et les croûtes qui se formeront (Institut nez, 2007).

### **V.1.3. Complications**

Toute chirurgie présente des risques. Les accidents ou complications peuvent survenir soit en cours d'intervention, soit après l'intervention.

#### **V.1.3.1. Les accidents per-opératoire**

En ce qui concerne l'intervention de type Caldwell-luc, le risque majeur est la lésion du nerf infra orbitaire.

En ce qui concerne la méatotomie, on peut citer : la blessure orbitaire, la blessure du conduit lacrymo-nasal, l'ouverture du système bullaire, une hémorragie par atteinte de l'artère sphéno-palatine (Pessey et al., 2001).

#### **V.1.3.2 Les complications post-opératoires**

Il y a fréquemment un gonflement de la face dans les premiers jours qui suivent l'intervention, ainsi que des écoulements sanguins nasaux qui peuvent, lorsque ceux-ci sont excessifs, être pris en charge par la pose de compresses temporairement.

En conclusion, le traitement de la balle fongique est exclusivement chirurgical.

Il consiste à éliminer par voie endonasale les éléments mycéliens et d'éventuels corps étrangers présents dans le sinus infecté. Si une telle voie d'abord paraît insuffisante, une voie d'abord transfaciale peut être réalisée : la voie de Caldwell-luc. (uniquement pour le sinus maxillaire)

Certains auteurs font état de récurrence suite à : soit une fermeture de la méatotomie inférieure, soit une méatotomie moyenne insuffisante, soit la persistance d'une inflammation associée à une muqueuse polypoïde, soit la persistance de fragments mycéliens. Pour les deux derniers cas, ceux-ci sont traités uniquement par des lavages, la guérison définitive étant obtenue au bout de 3mois. Pour les autres, une reprise chirurgicale est nécessaire (Gilain et al. ,1992).

Aucun traitement médical complémentaire n'est utile dans ce type de sinusite.

## **V.2. Sinusite fongique allergique**

Avec le peu d'études contrôlées concernant le traitement des sinusites fongiques allergiques, il n'existe pas encore de démarche standardisée optimale.

Cependant trois méthodes peuvent être proposées : la chirurgie, les corticoïdes par voie locale et générale et l'immunothérapie spécifique (Klossek et al., 2001).

### **V.2.1. La chirurgie**

Le traitement de la sinusite fongique allergique (SFA) comporte toujours un geste chirurgical. Il comprend une exérèse chirurgicale des sécrétions fongiques avec une large ouverture des cavités sinusiennes infectieuses de façon à rétablir une aération et un drainage des cavités sinusiennes. Il peut aller de la simple polypectomie jusqu'à des gestes plus invasifs tels que l'ethmoïdectomie ou la sphénoïdotomie.

Les techniques utilisées sont les mêmes que celles vues précédemment dans le traitement de la balle fongique (Granville et al , 2004).

### **V.2.2. La corticothérapie**

La réaction allergique suscitée par le champignon peut justifier un traitement local à base de corticoïde en pulvérisation nasale. (Ex : Nasonex® =Mométagone)

L'intérêt de prescrire une corticothérapie en prévention des rechutes s'est inspiré de l'expérience acquise dans les aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques (A.B.P.A), afin de diminuer les réactions d'hypersensibilité en réponse aux antigènes fongiques.

Un traitement par corticoïdes locaux au long cours associé ou non à des irrigations nasales de sérum physiologique permettrait de contrôler le processus, d'améliorer la symptomatologie et prévenir la récurrence de polypes (Sermondade et al., 2006).

Ce traitement peut être proposé dans les suites de l'intervention chirurgicale pendant une durée de plusieurs mois en fonction de l'aspect de la muqueuse.

La dose et la durée du traitement ne sont pas encore bien codifiées faute d'études à long terme (Schubert, 2001).

L'utilisation de corticoïdes par voie générale reste controversée.

Certains préconisent leur utilisation afin d'éviter les rechutes, d'autres ne conseillent leur usage qu'en cas de récurrence prouvée.

Dans tous les cas, cette corticothérapie doit être utilisée plutôt sur le court terme et diminuée progressivement, puis soit arrêtée, soit maintenue aux doses les plus faibles possibles. (possibilité de traitement un jour sur deux) (Waitzman et al. ,1994).

### **V.2.3. L'immunothérapie**

Le principe de base de l'immunothérapie (désensibilisation) consiste à induire la formation par le patient d' « IgG bloquantes », qui interfèrent avec la réaction IgE-Ag à l'origine des symptômes. Sa principale limite est l'induction d'une réaction d'hypersensibilité de type III (formation de complexes immuns), raison pour laquelle ce traitement n'est pas utilisé dans l'A.B.P.A.

Fergusson (Fergusson, 1981), puis Quinn (Quinn et al, 1995) et Mabry (Mabry et al. ,1997) ont évalué l'immunothérapie dans le traitement de la SFA. Ce dernier a démontré en 1997 à l'aide d'une série de 9 patients que si l'immunothérapie n'est pas toujours efficace dans la SFA, elle n'entraîne pas de réaction indésirable, et permettait souvent de soulager au moins partiellement les patients. Le bénéfice essentiel est de diminuer le risque de reformation de mucine allergique et d'accumulation de croûtes au niveau du sinus.

Il existe actuellement trop peu d'études, notamment sur le long terme, pour permettre de conclure à un véritable intérêt de l'immunothérapie dans la SFA.

Les antifongiques ne sont traditionnellement pas proposés dans l'indication de sinusite fongique allergique, du fait du caractère non invasif de cette pathologie.

Cependant, il pourrait limiter la croissance du champignon après chirurgie, réduire la charge antigénique et donc diminuer la réponse allergique. Inspirée de l'utilisation des antifongiques dans l'ABPA, l'utilisation de l'itraconazole au long cours s'est montrée bénéfique chez certains patients réfractaires (Andes et al., 2001).

La diminution de l'exposition aux champignons présents dans l'air participerait également activement à la guérison et à la diminution des rechutes (Goldstein, 1992).

Dans tous les cas, une surveillance régulière, utilisant les moyens actuels d'endoscopie et de radiologie s'impose, en raison du nombre de récurrences.

En conclusion, actuellement il n'existe aucun protocole de traitement des sinusites fongiques allergiques. Même si la chirurgie reste le traitement de choix et de première intention, il existe encore de nombreuses questions sur l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes par voie locale et/ou générale notamment dans la prévention des récurrences qui sont nombreuses dans la sinusite fongique allergique.

## **V.3 Sinusite fongique invasive**

Le traitement proposé associe une chirurgie d'exérèse des lésions tissulaires et un traitement antifongique par voie générale.

C'est cette association qui est plébiscitée par la plupart des auteurs et qui permettrait le meilleur taux de survie même si celui-ci reste faible (50 à 60% des cas).

### **V.3.1 Traitement chirurgical**

Il a un double but, diagnostique (par examen macroscopique et prélèvement) et thérapeutique.

Le traitement chirurgical est le même que celui pratiqué dans les sinusites fongiques non invasives : Au mieux, l'exérèse large de l'ensemble des tissus envahis sera pratiquée par voie endonasale aux optiques si les lésions restent localisées aux fosses nasales et aux sinus en pratiquant une large ouverture de l'ensemble des sinus (méatotomie moyenne, ethmoïdectomie, sphénoïdectomie) ou par voie latéro-nasale lorsque le contrôle paraît insuffisant.

L'envahissement orbitaire peut nécessiter une exérèse de l'ensemble du contenu orbitaire, le sacrifice du plancher des fosses nasales est nécessaire lorsqu'il est envahi.

Cependant le geste chirurgical n'est pas toujours réalisable chez ces patients pour la plupart profondément immunodéprimés, en mauvais état général : risque anesthésique, risque de saignement per et post-opératoire, risque infectieux.... (Stammberger, 1985).

### **V.3.2 Traitement antifongique**

La diversité clinique des sinusites fongiques et le statut immunitaire des patients a conduit à l'utilisation d'un antifongique à large spectre : l'amphotéricine B.

L'amphotéricine B est disponible sous forme de sel de désoxycholate ou Fungizone<sup>®</sup> IV et sous les formulations lipidiques amphotéricine B liposomale IV Ambisome<sup>®</sup> et amphotéricine B lipide complexe IV Abelcet<sup>®</sup>. Ces formulations lipidiques d'amphotéricine B sont indiquées en cas d'insuffisance rénale ou en cas d'échec de l'amphotéricine B conventionnelle.

En fonction de l'antifongigramme ou de l'évolution clinique, d'autres antifongiques peuvent être utilisés. L'itraconazole est disponible per os, sous la forme de Sporanox<sup>®</sup>, il est utilisé pour les traitements ambulatoires en relais d'un traitement par l'amphotéricine B IV.

Récemment de nouvelles molécules sont apparues et permettent une autre alternative au traitement des sinusites : le voriconazole, Vfend<sup>®</sup>, est actif sur les *Aspergillus sp.* et son spectre plus large couvre les *Scedosporium sp.* et les *Fusarium*. Il est utilisable par voie IV et per os. La caspofungine, Cancidas<sup>®</sup>, est également active sur les *Aspergillus sp.*, elle est utilisée en seconde intention chez les patients réfractaires aux traitements classiques.

Une nouvelle molécule a récemment été commercialisée, le posaconazole, Noxafil<sup>®</sup>.

### V.3.2.1 Amphotéricine B : Fungizone<sup>®</sup>

#### ***V.3.2.1.1 Mécanisme d'action***

L'amphotéricine B est un polyène qui interagit avec l'ergostérol de la membrane fongique nécessaire à l'intégrité de celle-ci. L'interaction réside en des liaisons faibles entre le stérol et la partie hydrophobe de l'amphotéricine B, entraînant au niveau de la membrane fongique la formation de pores.

Ces pores ou canaux causeront une dépolarisation de la membrane et une augmentation de la perméabilité cellulaire avec fuite du contenu cytoplasmique. La fuite des ions K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, et H<sup>+</sup> et des molécules intracellulaires telles le glucose, altère la viabilité cellulaire et entraîne la mort de la cellule fongique. De plus, cette molécule inhibe les ATPases, conduisant à une stimulation des oxydations cellulaires, d'où une amplification des défenses de l'hôte. (Fig 25)

L'amphotéricine B est fongicide ou fongistatique en fonction du pH du milieu et de sa concentration.

Un autre mécanisme évoqué quant à l'action de l'amphotéricine B serait une internalisation de la molécule dans la cellule et le blocage de la fusion entre endosomes et lysosomes.

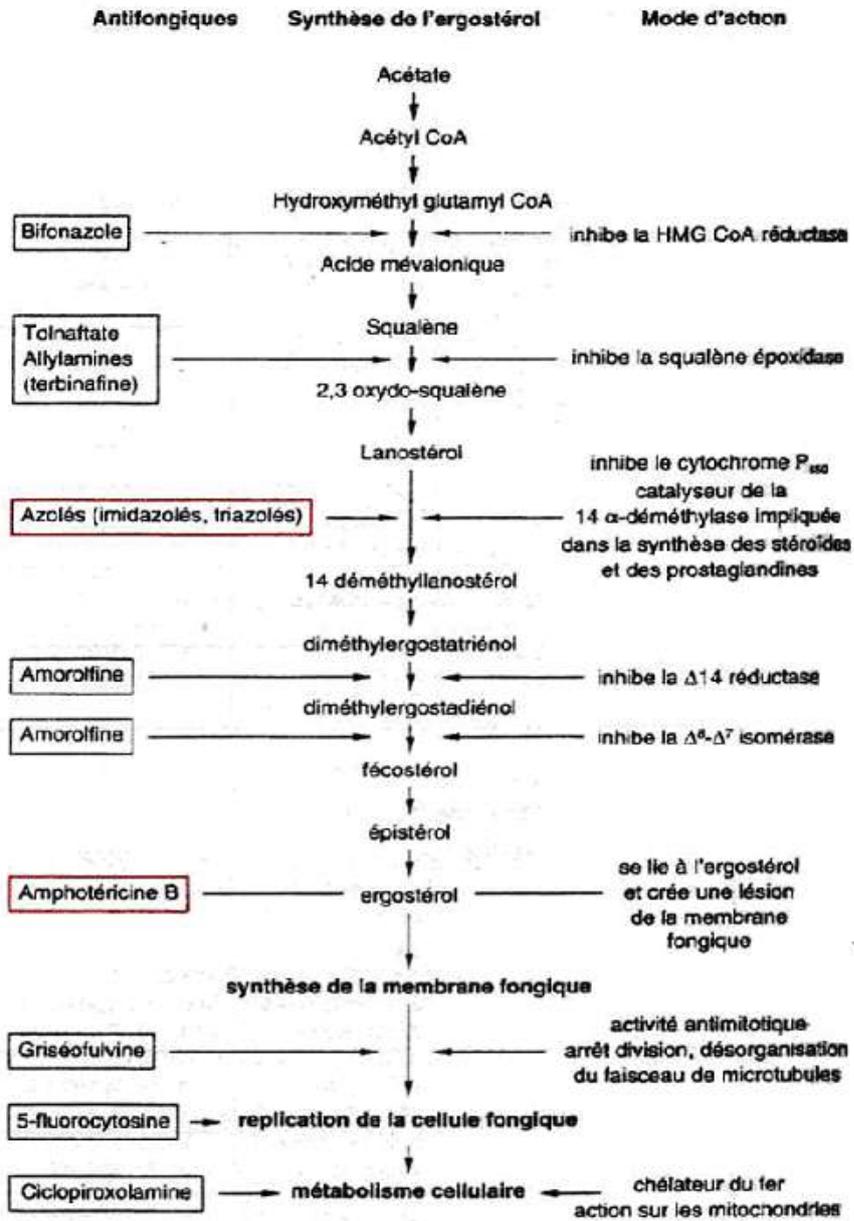


Fig. 27 : Site et mode d'action des antifongiques (Chabasse et al., 1995).

#### ***V.3.2.1.2 Spectre d'action***

L'amphotéricine B est l'antifongique qui possède le plus large spectre d'action.

Il est actif contre les principaux champignons responsables des sinusites invasives : *Aspergillus sp.* et les Mucorales (un des seul actif contre ces espèces).

Cependant, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans* et *fusarium* sont résistants à l'amphotéricine B.( fig. 28)

#### ***V.3.2.1.3 Pharmacocinétique***

La Fungizone<sup>®</sup> ne franchit pas la barrière intestinale ; même à des doses élevées, les taux sériques restent extrêmement faibles. La voie intraveineuse est la seule qui permet d'obtenir une concentration sanguine suffisante.

La demi-vie plasmatique est de 18 à 24 heures. La fixation sur les protéines plasmatiques est très élevée (plus de 90%) et de ce fait la diffusion tissulaire est faible.

L'excrétion urinaire est lente et prolongée. L'élimination se fait surtout par les reins.

La diffusion méningée est très faible, le taux dans le LCR est de 1/10 à 1/30 du taux sanguin (Anofel, 2002).

#### ***V.3.2.1.4 Usage thérapeutique***

En raison de son activité fongicide et de son large spectre d'action, l'amphotéricine B reste le médicament de choix pour la plupart des infections fongiques qui menacent le pronostic vital.

Elle est souvent utilisée comme traitement de première intention des sinusites fongiques invasives (même si cette tendance va en diminuant depuis l'arrivée de nouveaux antifongiques comme le voriconazole).

L'amphotéricine B est administrée en perfusion I.V lente (de 4 à 6h00) à la dose de 0,3 mg/kg/j à 1 mg/kg/j.

En général le traitement est poursuivi jusqu'à une dose totale cumulée définie (souvent de 1 à 2 g avec un maximum de 5 g).

Le traitement dure au moins 2 à 3 semaines et peut aller jusqu'à 12 semaines pour les sinusites invasives importantes (Katzung, 2006).

Il est préférable d'administrer une dose test de 1mg en IV lente (15 min) en raison des risques allergiques.

Un traitement relais par voie orale par des dérivés azolés (Itraconazole) sera mis en place dès que l'état du patient le permettra.

#### ***V.3.2.1.5 Effets indésirables***

- Effets généraux : fièvre, frissons, crampes, céphalées
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, gastralgie, anorexie
- Troubles neurologiques : vertiges, paresthésie, convulsions
- Troubles cardiovasculaires : hypotension, hypertension, tachycardie, collapsus
- Troubles de la fonction hépatique
- Troubles hématologiques : anémie, agranulocytose, leucopénie, thrombopénie.

La toxicité principale de l'amphotéricine B est surtout rénale : rétention azotée avec augmentation de l'urée sanguine, perte d'électrolytes (hypokaliémie) et surtout lésion rénale chronique au cours du traitement prolongé pouvant aboutir à une insuffisance rénale.

Il existe d'autres formes galéniques : amphotéricine B liposomale (Ambisome<sup>®</sup>) et amphotéricine B complexe lipidique (Abelcet<sup>®</sup>) qui diminuent cette toxicité rénale.

#### ***V.3.2.1.6 Ambisome<sup>®</sup>, Abelcet<sup>®</sup>***

Ces formulations lipidiques d'amphotéricine B liposomale (Ambisome<sup>®</sup>) et amphotéricine B lipide complexe (Abelcet<sup>®</sup>) sont indiquées chez des sujets ayant développés une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par une élévation de la créatininémie au-dessus de 220  $\mu\text{mol/l}$  ou un abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min.

En cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par une créatininémie supérieure à 220  $\mu\text{mol/l}$  ou une clairance de la créatine inférieure à 25 ml/min (Vidal, 2007).

L'Ambisome® est utilisée à une posologie de 3 mg/kg/j en IV stricte de 30 à 60 minutes et en cas d'aggravation de la fonction rénale à une dose de 1,5 mg/kg/j.

L'Abelcet® est utilisé à la posologie de 5 mg/kg/j en IV lente de 1 à 2 heures pendant 14 à 21 jours.

### V.3.2.1.7 Interactions médicamenteuses

<u>Molécules</u>	<u>Amphotéricine B</u>
<b>Digitaliques</b>	Du fait de la déplétion en K <sup>+</sup> , toxicité cardiaque donc on diminue la posologie
<b>Médicaments inducteurs de torsade de pointe :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CI : Diphénamil</li> <li>- D : Vincamine ; Bépridil ; Erythromycine IV ; Halofantrine ; Pentamidine ; Sparfloxacin ; Sultopride</li> <li>- PE : Digitaliques ; Amiodarone ; Bretylium ; Disopyramide ; Quinidinique ; Sotalol</li> </ul>	Contre indication absolue du fait de l'hypokaliémie
<b>Médicaments hypokaliémisants :</b> Diurétiques thiazidiques ; Glucocorticoïdes ; Laxatifs stimulants ; Tétracoside	Majoration de la déplétion potassique de l'amphotéricine B. Surveillance du K
<b>Ciclosporine</b>	Surveillance de la fonction rénale. Contre indication relative
<b>Aminosides</b>	Surveillance de la fonction rénale. Contre indication relative

## V.3.2.2 Itraconazole : Sporanox®

### ***V.3.2.2.1 Mécanisme d'action***

L'itraconazole appartient à la classe des azolés.

Les azolés agissent principalement en inhibant la C14 alpha-déméthylase, enzyme cytochrome P-450 dépendante, qui participe à la biosynthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane fongique, responsable du maintien de la fluidité et de l'intégrité de celle-ci. La déplétion en ergostérol et l'accumulation de stérols toxiques qui en résultent, endommagent la membrane cytoplasmique, entraînant ainsi un effet fongistatique. Ils conduisent à une inhibition de la croissance cellulaire et de la reproduction. (Fig. 27)

### ***V.3.2.2.2 Spectre d'action***

Comme pour l'amphotéricine B, le spectre d'activité de l'itraconazole est large.

Il est actif sur les aspergillus par contre il est inactif sur les mucorales.

Contrairement à l'amphotéricine B, il est actif sur *Scedosporium apiospermum*. (Fig. 28)

### ***V.3.2.2.3 Pharmacocinétique***

L'itraconazole est disponible en préparation pour voie orale (comprimés et solution buvable) et intraveineuse.

L'absorption du médicament est augmentée par la nourriture et un pH gastrique bas mais sa biodisponibilité (pour les formes orales) reste faible : 55%, elle varie avec l'âge et l'état nutritionnel. Cela peut donc limiter l'efficacité de l'itraconazole.

Sa demi-vie plasmatique est de 21 à 31 heures, sa diffusion tissulaire est importante notamment dans les poumons, peau, rein, foie, os et muscles mais elle reste faible dans le LCR. Son élimination est pour 50% hépatobiliaire et pour 50% rénale (Katzung, 2007).

#### ***V.3.2.2.4 Usage thérapeutique***

Du fait de son spectre d'activité, l'itraconazole est indiqué dans le traitement des sinusites aspergillaires invasives notamment chez l'immunodéprimé.

Il peut être utilisé par voie IV en dose de charge les deux premiers jours : une perfusion IV de 200 mg de sporanox<sup>®</sup> 10 mg/ml en 1h deux fois par jour.

Puis à partir du 3<sup>ème</sup> jour : une perfusion IV de 200 mg de sporanox<sup>®</sup> 10 mg/ml en 1h une fois par jour. En cas de nécessité au-delà de 14 jours de traitement par voie IV, le relais sera pris par voie orale de sporanox<sup>®</sup> à la dose de 200 à 400 mg.

Mais l'itraconazole est surtout utilisé per os pour les traitements ambulatoires des sinusites aspergillaires en relais d'un traitement par amphotéricine B à la dose de 400 mg/j.

Une posologie de 200 mg/j peut être suffisante chez les patients dont la réponse immunitaire est normale, on recommande une posologie de 400 mg/j chez l'immunodéprimé.

La durée de traitement dépend de l'évolution de l'affection (Vidal, 2007).

#### ***V.3.2.2.5 Effets indésirables***

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature gastro-intestinale, en particulier dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et constipation.

D'autres effets ont été rapportés : céphalées, augmentations réversibles des enzymes hépatiques, troubles menstruels, sensations de vertige, réactions allergiques (telles que prurit, rash, urticaire et œdème de Quincke) et neuropathies périphériques.

De très rares cas de toxicité hépatique grave, incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë d'évolution fatale ont été rapportés.

### V.3.2.2.6 Interactions médicamenteuses

<b>Molécules</b>	<b>Itraconazole</b>
Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidinique	Contre indication absolue car risque de torsades de pointes
Phénobarbital	Diminue les concentrations d'itraconazole donc considérer une dose supérieure d'itraconazole
Rifampicine	Diminue les concentrations d'itraconazole donc considérer une dose supérieure d'itraconazole
Tacrolimus	Augmente les concentrations de tacrolimus donc dosage de celui-ci
Ciclosporine	Diminuer la dose de ciclosporine et surveillance du taux plasmatique
Benzodiazépines	Réduction à envisager car augmentation de l'effet sédatif
Anticoagulants oraux	Augmentation de l'effet de l'anticoagulant donc surveillance du taux de prothrombine
Sulfonylurées	Surveillance de la glycémie
Inhibiteurs des protéases	Surveillance si toxicité de la molécule ou bien baisse de l'activité de celle-ci
Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase	Diminuent la concentration d'itraconazole. Augmenter la dose de celui-ci.

### V.3.2.3 Voriconazole: VFEND®

#### ***V.3.2.3.1 Mécanisme d'action***

Comme pour l'itraconazole, le voriconazole fait partie des antifongiques de la classe des azolés.

Son mécanisme d'action est semblable à celui du sporanox® mais cependant il présente une affinité plus grande pour la C14 alpha-déméthylase d'aspergillus, ce qui lui confère une activité fongicide vis à vis de cette espèce, ainsi qu'un spectre d'action plus large. (Fig.27)

#### ***V.3.2.3.2 Spectre d'action***

Le voriconazole possède un large spectre d'action avec une excellente activité sur les aspergillus. A la différence de l'amphotéricine B et de l'itraconazole, il est l'un des seuls à être actif contre *Scedosporium apiospermum* et *S. prolificans* et contre *Fusarium*.

Cependant les mucorales sont résistantes au voriconazole. (Fig.28)

#### ***V.3.2.3.3 Pharmacocinétique***

Le VFEND® est disponible sous forme de préparations pour voie orale et IV.

Le médicament est bien résorbé après administration par voie orale avec une biodisponibilité supérieure à 90% et il se lie moins aux protéines plasmatiques que l'itraconazole.

Son métabolisme est à prédominance hépatique et il possède une bonne diffusion tissulaire.

Son élimination est principalement hépatique (Katzung, 2007).

#### ***V.3.2.3.4 Usage thérapeutique***

Du fait de son large spectre d'action, le VFEND® est utilisé dans le traitement des sinusites aspergillaires invasives, des sinusites fongiques graves à *Scedosporium sp.* ou *Fusarium sp.*

Par voie IV, la dose de charge est de 6 mg/kg toutes les 12h pendant 24h, puis une dose d'entretien de 4 mg/kg deux fois par jour. (pas de bolus mais une perfusion à un débit de 3 mg/kg/h pendant 1 à 2h).

Par voie orale :

- si patient fait plus de 40 kg : dose de charge de 400 mg deux fois par jour le premier jour puis une dose d'entretien de 200 mg deux fois par jour.
- si patient fait moins de 40 kg : dose de charge de 200 mg deux fois par jour le premier jour puis une dose d'entretien de 100 mg deux fois par jour.

( les comprimés doivent être pris 1h avant ou après les repas)

Si la réponse du patient n'est pas suffisante, la dose d'entretien peut être augmentée à 300 mg deux fois par jour ; chez les patients de moins de 40 kg, la dose orale peut être augmentée à 150 mg deux fois par jour.

Si les patients ne tolèrent pas le traitement à ces doses plus fortes, celles-ci doivent être réduites par paliers de 50 mg pour revenir au schéma posologique classique.

Le voriconazole semble très intéressant dans le traitement des sinusites fongiques invasives notamment chez les personnes immunodéprimées. Il est moins toxique que l'amphotéricine B et est aussi efficace voir plus dans le traitement des sinusites aspergillaires invasives.

De plus, il est efficace contre les champignons pathogènes rares comme *Scedosporium sp.* et *Fusarium sp.* , là où la plupart des autres antifongiques sont inefficaces.

#### ***V.3.2.3.5 Effets indésirables***

Les effets indésirables observés incluent des rashes, une élévation des enzymes hépatiques et des troubles visuels transitoires. Les troubles visuels sont fréquents, pouvant survenir jusque chez 30% des patients recevant du voriconazole, et incluent un flou visuel et des changements de la vision des couleurs ou des éblouissements. Ces troubles surviennent habituellement tout de suite après l'administration de voriconazole et se résolvent en moins de trente minutes.

On observe également fréquemment des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales (Katzung ,2007).

#### *V.3.2.3.6 Interactions médicamenteuses*

<b>Molécules</b>	<b>Voriconazole</b>
Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidinique	Contre indication absolue car risque de torsades de pointes
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Contre indication absolue car risque d'ergotisme
Phénobarbital	Contre indication absolue car diminue les concentrations du voriconazole
Rifampicine	Adaptation posologique, on augmente les doses de rifampicine
Tacrolimus	Diviser par trois la dose de tacrolimus et surveillance du taux plasmatique
Ciclosporine	Diviser par deux la dose de ciclosporine et surveillance du taux plasmatique
Benzodiazépines	Réduction à envisager car augmentation de l'effet sédatif
Anticoagulants oraux	Surveillance du taux de prothrombine
Sulfonylurées	Surveillance de la glycémie
Inhibiteurs des protéases	Surveillance si toxicité de la molécule ou bien baisse de l'activité de celle-ci
Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase	Surveillance si toxicité de la molécule ou bien baisse de l'activité de celle-ci

### V.3.2.4 Caspofungine: Cancidas®

#### ***V.3.2.4.1 Mécanisme d'action***

La caspofungine fait partie de la famille des échinocandines.

Les échinocandines inhibent la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons. La caspofungine rompt ainsi l'intégrité de la paroi, ce qui entraîne une instabilité osmotique aboutissant finalement à la lyse de la cellule fongique. Ce mécanisme diffère de celui des autres médicaments utilisés car c'est la paroi et non la membrane cellulaire fongique comme avec l'amphotéricine B et les azolés qui est touchée. De plus, la cible de la caspofungine, le bêta (1,3)-D-glucane, n'est pas présente dans les cellules mammifères.

#### ***V.3.2.4.2 Spectre d'action***

La caspofungine agit essentiellement sur les aspergillus. Elle a très peu d'efficacité sur les scedosporium. *Fusarium* et les mucorales sont résistantes à celle-ci. (Fig.28)

#### ***V.3.2.4.3 Pharmacocinétique***

La caspofungine n'est disponible que sous une forme intraveineuse.

Elle est hydrosoluble et fortement liée aux protéines plasmatiques. Sa demi-vie plasmatique est de 9 à 11h et les métabolites sont excrétés par le rein et le tube digestif.

Le métabolisme étant essentiellement hépatique (Katzung, 2007).

#### ***V.3.2.4.4 Usage thérapeutique***

La caspofungine est indiquée dans le traitement de seconde intention des sinusites aspergillaires invasives chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, y compris les formulations lipidiques et/ou l'itraconazole.

Elle est administrée à une dose de charge unique de 70 mg, suivie d'une administration quotidienne de 50 mg/j.

Si poids est supérieur à 80 kg et/ou traitement par un inducteur enzymatique : dose de charge de 70 mg pendant 24h puis une dose d'entretien de 70 mg/j.

Si insuffisance hépatique modérée : dose de charge de 70 mg pendant 24h suivie d'une dose d'entretien de 35 mg/j (Said, Nampoory et al., 2005).

#### ***V.3.2.4.5 Effets indésirables***

La caspofungine est bien tolérée, avec des effets indésirables digestifs mineurs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) ; des bouffées vasomotrices, des céphalées et de la fièvre.

Une élévation des enzymes hépatiques a été notée chez certains patients qui recevaient en association au Cancidas<sup>®</sup> de la ciclosporine, cette association devra donc être évitée.

#### ***V.3.2.4.6 Interactions médicamenteuses***

<b>Molécules</b>	<b>Caspofungine</b>
Ciclosporine	Surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être observée en cas d'association de ces deux molécules
Tacrolimus	Cancidas <sup>®</sup> réduit la concentration de tacrolimus donc adaptation posologique
<b>Inducteurs enzymatiques :</b> Efavirenz, névirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénitoïne, carbamazépine	Ajustement posologique de cancidas <sup>®</sup>

### V.3.2.5. Posaconazole : Noxafil®

Le posaconazole est un nouvel antifongique triazolé lipophile qui a été récemment commercialisé en France (début 2007) sous le nom de Noxafil®.

#### ***V.3.2.5.1. Mécanisme d'action***

Comme l'ensemble des antifongiques de la classe des azolés, le posaconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane fongique. Cette inhibition résulte de l'inhibition de l'enzyme lanostérol-14- $\alpha$ -déméthylase qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. (Fig.27)

La structure de la molécule de posaconazole est proche de celle de l'itraconazole mais s'en distingue, notamment au niveau de la longue chaîne latérale lipophile qui lui confère une meilleure affinité pour le site actif de l'enzyme cible par rapport aux autres azolés (Paugam A., 2007).

#### ***V.3.2.5.2. Spectre d'action***

Le posaconazole se caractérise par un spectre étendu qui inclut : *Aspergillus sp.* les espèces *fusarium*, *rhizomucor*, *mucor* et *rhizopus* ; concernant ces zygomycètes, le posaconazole paraît actif sur l'ensemble de ces espèces mais avec des concentrations d'inhibition (C.M.I) plus élevées pour *Rhizopus sp.* et *Mucor sp.* (Fig. 28)

#### ***V.3.2.5.3. Pharmacocinétique***

Le posaconazole n'est disponible que sous forme de suspension buvable dosée à 40 mg/ml. Il a été démontré que cette formulation avait une biodisponibilité supérieure à la forme comprimé.

L'administration concomitante d'un repas riche en graisses ou de compléments alimentaires augmente significativement sa biodisponibilité ce qui permet d'obtenir des concentrations sériques quatre fois plus élevées que celles observées après la prise à jeun du médicament. (Courtney et al., 2004).

La concentration sérique du posaconazole est dose dépendante jusqu'à la posologie de 800 mg/j qui est la dose recommandée. Sa demi-vie est de 25-31 heures. Le posaconazole est lié aux protéines plasmatiques à plus de 98%. Son élimination principale est digestive avec 77% de la molécule évacuée avec les fèces et seulement 14% par les urines. Sa pharmacocinétique ne semble pas affectée en cas d'insuffisance rénale.

#### ***V.3.2.5.4 Usage thérapeutique***

Noxafil<sup>®</sup> est indiqué dans les traitements de l'adulte et de seconde intention des infections fongiques suivantes :

- Sinusite aspergillaire invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments.
- Sinusite invasive due à *Fusarium sp.* chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à ces médicaments (Vidal, 2007).

Il faut souligner que son efficacité remarquable pour le traitement des mucormycoses réfractaires le place au premier plan des antifongiques pour traiter les sinusites invasives dues aux mucorales.

Le Noxafil<sup>®</sup> est uniquement disponible sous forme orale (suspension buvable) à la dose de 400 mg (10ml) deux fois par jour soit 800 mg/j en deux prises.

Chez les patients qui ne peuvent tolérer un repas ou un complément nutritionnel, Noxafil<sup>®</sup> doit être administré à la dose de 200 mg (5ml) quatre fois par jour.

La durée du traitement doit être déterminée en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente, de l'état de récupération de la dépression immunitaire, et de la réponse clinique.

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aussi, l'utilisation du posaconazole n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

### ***V.3.2.5.5 Effets indésirables***

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont :

- Les affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsies.
- Les affections du système nerveux : céphalées, paresthésie, sensations vertigineuses, somnolences, convulsions
- Les affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT
- Les affections hépatobiliaires : élévations des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT), lésions hépatocellulaires, insuffisance hépatique

On retrouve également :

Rash, ulcérations buccales, atteintes hématologiques, atteintes oculaires, douleurs dorsales et des troubles du métabolisme et de la nutrition.

### ***V.3.2.5.6 Interactions médicamenteuses***

<b>Molécules</b>	<b>Posaconazole</b>
Médicaments ayant pour substrat le cyt. P450: Terfanide, Astemizole ; Cisapride, Primozide	Augmentation de la concentration sérique de ces médicaments, cela peut entraîner une augmentation de l'espace QT avec risque de survenue de torsade de pointe.
Rifampicine, Rifanbutine, Antirétroviraux	Diminution du taux sérique du posaconazole
Sirolimus et dérivés de l'ergot de seigle	Contre indication car risque d'augmentation de la concentration sérique de ces médicaments.

	Amphotéricine B	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Caspofungine
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Aspergillus flavus</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Aspergillus nidulans</i>	+	+++	+++	+++	+++
<i>Aspergillus niger</i>	+	+++	+++	+++	+++
<i>Scedosporium apiospermum</i>	-	++	+++		+
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	+++		+
<i>Fusarium</i>	-	-	+++	++	-
<i>Mucorales</i>	+++	-	-	++	-

- = Résistant
- + = Peu sensible
- +++ = Sensible

**Fig. 28 : Spectre d'action**

En conclusion, depuis l'apparition de nouvelles molécules antifongiques (Caspofungine ; Voriconazole et récemment Posaconazole), le traitement des sinusites fongiques invasives a évolué.

Dans le cas des sinusites invasives dues à aspergillus :

Chez l'immunodéprimé, pendant longtemps le traitement de première intention était l'utilisation de l'amphotéricine B ou de ses formes lipidiques. C'est le produit pour lequel l'expérience est la plus grande mais sa toxicité est importante. L'itraconazole est surtout utilisée pour le traitement ambulatoire en relais du traitement par amphotéricine B (uniquement par voie I.V).

A présent, on voit de plus en plus l'utilisation en première intention du voriconazole supplantant ainsi l'amphotéricine B.

L'utilisation de la caspofungine seule dans le traitement primaire de la sinusite invasive est rare, de plus il semblerait que la diffusion cérébrale du voriconazole est supérieure à celle de la caspofungine. A l'heure actuelle nous disposons que des données d'A.M.M qui démontrent son efficacité dans le traitement secondaire de sinusite réfractaire ou en cas d'intolérance aux traitements précédents.

L'utilisation du posaconazole, récemment commercialisé en France, est limitée actuellement au traitement de seconde intention chez les patients réfractaires ou intolérants au traitement précédent.

En ce qui concerne l'utilisation des associations d'antifongiques en première ligne de traitement, si l'on se réfère à la littérature aucune donnée n'est disponible. Les différentes recommandations préconisent l'utilisation des associations antifongiques caspofungine + voriconazole ; caspofungine + amphotéricine B ou voriconazole + amphotéricine B comme derniers recours si l'infection s'avère réfractaire au traitement initiale. [Soc. Parasito ; 2004]

Chez les patients immunocompétents, du fait du caractère opportuniste d'aspergillus sp., les sinusites invasives sont rares, le voriconazole représente un traitement de choix d'une part du fait de son efficacité supérieure et de sa moindre toxicité par rapport à l'amphotéricine B et d'autre part du fait de la forme gélule qui permet un traitement ambulatoire.

Chez ces patients la prescription de voriconazole est bien codifiée, ainsi au bout de six mois si aucune amélioration n'est obtenue sous voriconazole le traitement est arrêté et un relais est

effectué par l'itraconazole (Denning et al., 2002) (Masavata et al., 2001) (Patterson et al., 2000).

Lorsque les sinusites invasives sont dues à des champignons émergents tel que Scedosporium et fusarium, le **voriconazole** semble la molécule la plus efficace, ces espèces étant résistantes à l'amphotéricine B (Munoz et al., 2000) (Thomas et al., 2002).

Tandis que pour les mucorales, le voriconazole et la caspofungine semblent beaucoup moins intéressants et efficaces. **L'amphotéricine B** semble plus active sur les mucorales.

Le **posaconazole** semble également très intéressant pour traiter ses mucormycoses mais est réservé, pour le moment, au traitement de seconde intention chez les personnes réfractaires ou intolérantes au traitement par amphotéricine B (il existe encore peu de recul sur cette molécule du fait de sa récente commercialisation en France).

## **PARTIE VI : CAS CLINIQUES**

## **VI.1. Matériel et méthodes**

Notre étude consiste en une analyse rétrospective des dossiers des patients pour lesquels l'analyse mycologique d'un prélèvement sinusien a été positive que ce soit à l'examen direct et/ou à la culture sur une période de trois ans allant de janvier 2003 à janvier 2006. Les informations recueillies, portent sur l'âge du patient, son sexe, ses antécédents médicaux, la présentation clinique, les éléments radiologiques, les paramètres biologiques et anatomopathologiques, le traitement institué et l'évolution.

Au niveau du laboratoire de mycologie, la procédure utilisée pour la recherche du micromycète comporte un examen direct de l'échantillon entre lame et lamelle suivi de l'analyse de ce même échantillon après coloration selon la technique d'imprégnation argentique dite de Gomori-Grocott. Au préalable une partie de l'échantillon est ensemencée sur les milieux de culture de Sabouraud avec chloramphénicol incubée à 22°C et 35°C. Le résultat est considéré comme négatif après un mois d'incubation sans pousse observée.

En histologie, la coloration PAS (periodic acide Schiff) peut être réalisée sur les prélèvements de type biopsie.

Notre étude se base ainsi sur 31 dossiers dont les données sont résumées dans les annexes selon la clinique et les résultats radiologiques (Annexe 1), les données paracliniques (Annexe 2) et le traitement (Annexe 3).

## **VI.2. Résultats et discussion**

### **VI.2.1. Généralités**

Notre étude est composée d'autant de femmes que d'hommes (16 femmes pour 15 hommes) âgés de 4 à 92 ans (moyenne d'âge de 55 ans). Parmi ces 31 patients, 7 sont immunodéprimés. D'un point de vue clinique, on retrouve d'après la classification de Deshazo (Deshazo et al., 1997) :

- 23 cas de mycétomes
- 2 cas de sinusites fongiques invasives
- 1 cas de sinusite fongique allergique
- 5 dossiers n'ont pas pu être classés par manque de données (absence d'examen anatomopathologique, conclusions imprécises) .

L'atteinte fongique touche dans 77% des cas un seul sinus avec une préférence pour le sinus maxillaire (20 cas sur 24), on note également deux localisations sphénoïdales, une ethmoïdale et une atteinte du sinus frontal. Pour les sept localisations multiples, on retrouve essentiellement une co-atteinte des sinus maxillaire et ethmoïdal (5 cas).

D'un point de vue mycologique, l'examen direct est positif dans 87% des cas et s'accompagne systématiquement d'un Grocott positif et/ou d'une culture positive. Pour les autres cas, trois cas (9%) ont uniquement le Grocott positif et un cas a seulement la culture positive.

Seuls 14 cas sur les 31 (soit 43%) ont une culture positive. Ces faibles résultats corroborent avec ceux des études précédentes. En effet l'étude de Marc ne retrouve que 10 cultures positives sur 23 (soit 44%) (Marc, 1999).

Sur les 14 cultures retrouvées positives dans notre série :

- 10 sont dues à *Aspergillus spp.* (73%)
- 1 cas à *Rhizopus origae* (sinusite fongique invasive)
- 1 cas à *Scedosporium apiospermum* (mycétome)
- 1 cas à *Alternaria alternata* (sinusite fongique allergique)

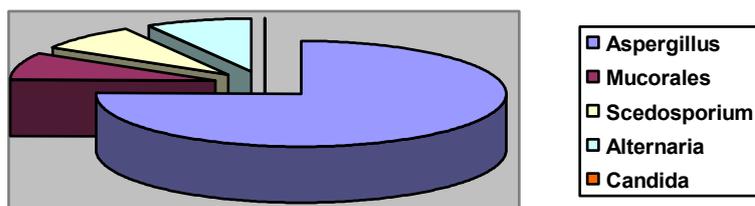


Figure n°29 : Champignons isolés dans notre série

Si l'on compare avec les résultats de Marc, on retrouve également une très grande majorité d'infection à *Aspergillus sp.* Sur 10 cultures positives, 7 sont à *Aspergillus spp.*, 1 à *Scedosporium apiospermum*, 1 à *Alternaria alternata* et 1 à *Candida krusei*.

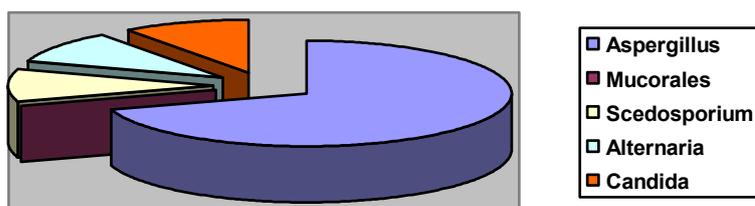


Figure n°30 : Champignons isolés dans la série de Marc (Marc, 1999).

En ce qui concerne le traitement, tout nos patients ont subi une intervention chirurgicale pour permettre l'élimination de l'élément fongique. Chez quatre patients, la chirurgie est associée à un traitement médicamenteux (2 cas de sinusite invasive, 1 cas de sinusite fongique allergique et 1 cas de mycétome). Lorsqu'il y a une utilisation d'antifongique, c'est le Voriconazole : VFEND® qui est utilisé principalement.

## VI.2.2. Mycétomes

Le mycétome ou balle fongique est la forme clinique la plus fréquente en France, ce qui est confirmée dans notre étude ou 74% de nos patients sont atteints par cette forme clinique.

### VI.2.2.1. Symptomatologie

Dans notre étude, 22% de nos patients sont asymptomatiques, la découverte de leur pathologie s'est faite pour la majorité lors d'un bilan pré-opératoire avant chirurgie.

Les principaux signes cliniques retrouvés chez nos patients symptomatiques sont : les rhinorrhées dans 70% cas, l'obstruction nasale (44%), les céphalées (22%) et douleurs faciales (22%). On retrouve également des troubles oculaires, des troubles de l'odorat, des vertiges, fièvre et épistaxis.

Si l'on compare notre étude avec trois autres études, celle de Klossek (Klossek et al., 1992), celle de Gaudemar (Gaudemar et al., 1993) et celle de Marc ( Marc, 1999), on retrouve les mêmes conclusions ( figure n° 31) : les principaux signes cliniques d'un mycétome sont **la rhinorrhée, l'obstruction nasale et les douleurs faciales.**

### VI.2.2.2. Localisation

La quasi totalité des cas de mycétomes sont unilatéraux, à l'exception d'un cas (n°26) qui touche à la fois le sinus maxillaire droit et le sinus maxillaire gauche.

Ceux sont les sinus maxillaires qui sont les plus souvent touchés (75% des cas) suivent les ethmoïdes (18%) et les sphénoïdes (10%) (Figure n°32).

Conformément à la littérature, ce sont les **sinus maxillaires** qui sont le plus souvent infectés. Ceci peut s'expliquer par le fait que leurs ostiums sont haut situés, une situation peu propice à leur drainage naturel, de plus l'orifice interne du canal maxillaire est situé à l'endroit où s'accumulent les sécrétions pathologiques ou physiologiques des autres sinus antérieurs (Moor et Dallas, 2005).

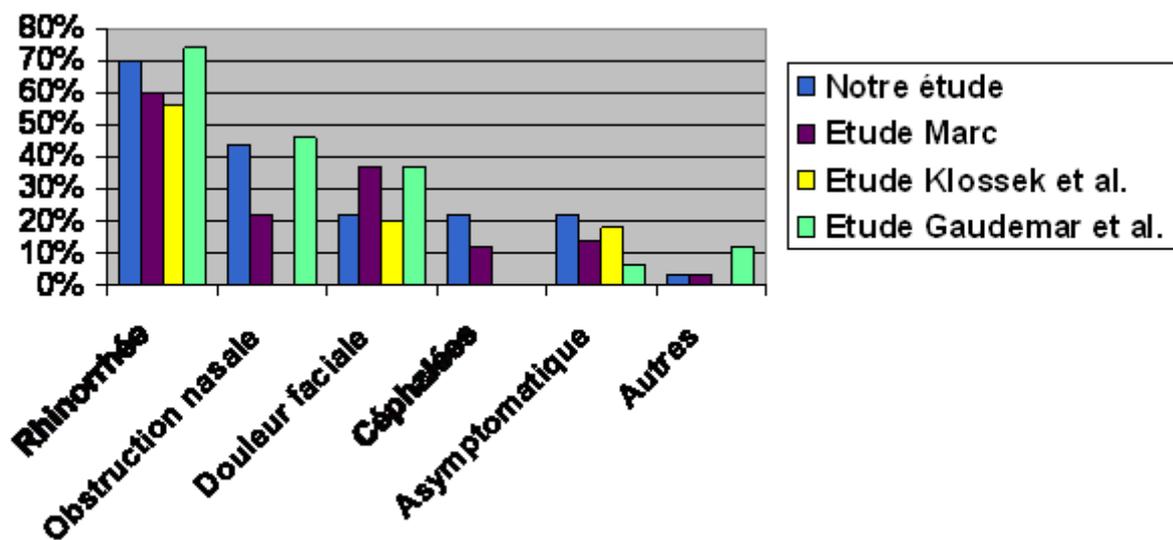


Figure n° 31 : Signes cliniques associés aux mycétomes

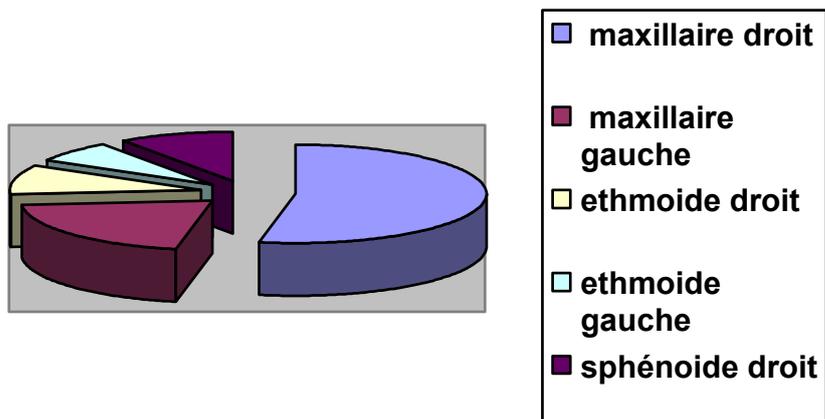


Figure n°32 : Localisation des atteintes

### VI.2.2.3. Scanner

Dans tous les cas, on observe **au scanner une opacité du ou des sinus infectés**. Il est intéressant de remarquer qu'environ dans un cas sur deux, la présence de corps étranger de type amalgame dentaire est observée confirmant le rôle des soins dentaires (notamment le traitement canalaire des dents sinusiennes par des amalgames de zinc) comme facteurs favorisant dans l'apparition de ces mycétomes (Martin et Ribeiro, 2004).

### VI.2.2.4. Mycologie

#### ***VI.2.2.4.1. Sensibilité***

Seulement 11 cas sur les 23 (soit 47%) ont une culture positive malgré un examen direct et/ou une coloration positive.

Ces résultats corroborent ceux des études antérieures. En effet l'étude de Jean-marie Marc (Marc, 1999) ne retrouve qu'une seule culture positive sur les 7 mycétomes. Sur les 20 patients discutés par Deshazo, seuls 5 possèdent une identification des champignons responsables (Deshazo et al., 1997).

Pour expliquer un rendement aussi faible des cultures, certains auteurs évoquent la faible viabilité des souches (fragilité des filaments mycéliens, nécessité d'un acheminement rapide du prélèvement au laboratoire d'analyse), d'autres explications ont été proposées telle l'inhibition de la pousse par le matériel compact observé autour du mycétome et qualifié de « ciment » par certains auteurs. L'une des explications pourrait être également l'absence *in vitro* de l'un des facteurs rendant si favorable les conditions de croissance des champignons *in vivo* (Serrano et al., 2000) ; (Marc, 1999).

#### ***VI.2.2.4.2. Espèces en cause***

Dans le cas où les cultures sont positives, on retrouve essentiellement *Aspergillus fumigatus* (82% des cas) comme principal agent fongique responsable des mycétomes.

On retrouve également 1 cas de mycétome à *Aspergillus flavus* souche africaine (cas n°30), 1 cas à *Scedosporium apiospermum* (cas n°18). Ce qui confirme les données de la littérature.

### VI.2.2.5. Traitement

Le traitement de tous les patients atteints de mycétome repose uniquement sur une **éviction chirurgicale** de la masse fongique et un rétablissement de la ventilation sinusienne normale.

Les résultats de la chirurgie sont excellents puisque seulement dans un cas (n°20) il a fallu reprendre le geste chirurgical car la méatotomie s'était sténosée. Depuis il n'y a eu aucune récurrence pour cette patiente.

### VI.2.2.6. Exemple de mycétome (cas n°30)

⇒ Histoire de la maladie : Mme M., 69 ans, originaire d'Afrique se plaint depuis plusieurs mois de rhinorrhées postérieures, d'algies orbitaire et frontale droites, d'obstruction nasale bilatérale intermittente ainsi que d'épisodes d'épistaxis droites.

A l'examen ORL, on observe la présence de pus au niveau du sinus sphénoïdal droit.

Au scanner est notée une opacité du sinus sphénoïdal droit sans signes de lyse osseuse. Une sinusite fongique type mycétome est alors suspectée.

⇒ Traitement : Il est donc décidé d'un traitement chirurgical par sphénoïdotomie droite.

Un prélèvement chirurgical est effectué et envoyé au laboratoire de mycologie. Il montre un examen direct positif, une coloration par Grocott positive et l'examen anatomopathologique montre la présence de motte de filaments aspergillaires. La culture permet l'identification d'*Aspergillus flavus* souche africaine. On conclut donc à une sinusite aspergillaire de type mycétome.

Après l'opération, des lavages de nez par sérum physiologique sont pratiqués par la patiente afin d'éliminer le sang coagulé et les croûtes qui peuvent se former. Ces lavages sont pratiqués quotidiennement pendant plusieurs semaines.

Du fait de la présence de cette souche africaine, il est décidé pour plus de précaution de mettre en place un traitement médicamenteux, on place donc Mme M. sous VFEND® 200 mg 2x/j. 15 jours après l'opération (22/03/06), le traitement est bien toléré sur le plan digestif et hépatique mais Mme M. se plaint de phosphènes scintillants (les troubles visuels sont un effet secondaire fréquent avec le Voriconazole). L'examen des sinus est bon. Le traitement est poursuivi pendant six semaines.

Le 22/04/06, le traitement par voriconazole est interrompu suite à l'apparition d'une hépatotoxicité révélée par l'augmentation des enzymes hépatiques. Un scanner de contrôle est demandé qui montre une bonne cicatrisation du sinus sphénoïdal, la patiente va parfaitement bien, aucune céphalée, pas de douleur sinusienne, pas d'écoulement nasal, pas de fièvre donc le traitement médicamenteux est interrompu. La patiente est revue six mois plus tard et ne présente aucun signe de récurrence de sinusite aspergillaire.

Dans ce cas, le traitement chirurgical du mycétome est exceptionnellement accompagné d'un traitement médical du fait de la particularité de la souche aspergillaire.

### **VI.2.3. Sinusite fongique invasive**

La sinusite fongique invasive est une pathologie grave, caractérisée par une invasion tissulaire par l'agent fongique. Elle touche essentiellement des personnes immunodéprimées. Le pronostic vital est en jeu et le taux de survie est malheureusement faible, compris entre 50% et 60%.

Dans notre étude deux patients sont atteints de sinusite invasive.

#### **VI.2.3.1. Sinusite fongique invasive : cas n°8**

⇒ Histoire de la maladie : fin 2002, à l'âge de deux ans est diagnostiqué chez Victor un syndrome myélomonocytaire du nourrisson. En mars 2003, il est traité par allogreffe de moelle osseuse pour cette leucémie aiguë et est mis sous traitement immunosuppresseur. Pour palier à toute infection, une prophylaxie antibiotique par CLAMOXYL<sup>®</sup>, antiviral par ZOVIRAX<sup>®</sup> et antifongique par VFEND<sup>®</sup> (50 mg 2x/jour) est mise en place. Il est également sous corticothérapie et a développé un diabète. En mai 2003, Victor présente une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) d'expression cutanée éventuellement digestive.

En septembre 2003, devant l'apparition de pics fébriles un scanner de contrôle est demandé.

Le scanner montre une méato-ethmoidite avec abcès intra-orbitaire initialement limité à quelques millimètres, progressant sous scanner malgré une prophylaxie par VFEND<sup>®</sup> 50 mg deux fois par jour.

⇒ Traitement : le 16 septembre 2003, il est décidé d'associer la chirurgie à un traitement antifongique. La chirurgie consiste en un drainage par orbitotomie de l'abcès orbitaire droit associée à une méato-ethmoïdectomie et pose d'un drain de sinus.

Le traitement antifongique consiste en une association Voriconazole et Caspofungine : VFEND<sup>®</sup> 50 mg 2x/j + CANCIDAS<sup>®</sup> 50 mg/j , cette association est traditionnellement utilisée en cas de résistance au traitement initiale, qui semble le cas chez Victor qui a développé cette sinusite invasive sous Voriconazole.

Deux prélèvements chirurgicaux ont été effectués le 16 septembre et envoyés aux laboratoires de mycologie et d'anatomopathologie : une biopsie du sinus maxillaire droit et une biopsie du sinus ethmoïdal droit. L'examen direct et les colorations Grocott et PAS sont positives.

L'histologie conclut à un remaniement inflammatoire majeur associant de larges foyers de nécroses, une atteinte vasculaire avec thrombose et destruction osseuse en rapport avec de nombreux filaments mycéliens dont l'aspect est évocateur d'une mucormycose.

La culture est positive à *Rhizopus oryzae*. Le diagnostic de sinusite invasive à *Rhizopus* est posé.

Devant le résultat mycologique de mucormycose, le traitement antifongique est revu car *Rhizopus* est résistant à la caspofungine et au voriconazole et on remplace par le seul antifongique actif, à l'époque sur les mucorales, l'amphotéricine B.

Le 17 septembre 2003, introduction d'AMBISOME<sup>®</sup> (Amphotéricine B liposomale) à haute dose 5 mg/kg/jour en I.V. stricte de 30 à 60 min. Victor bénéficie toujours du drainage de la région ethmoïdale et d'une sonde de lambertini irrigué par bétadine<sup>®</sup> régulièrement.

Après une phase d'amélioration, le 9 octobre 2003 une nouvelle aggravation des signes généraux et une obstruction des drains sont signalées. Il est donc décidé de reprendre l'orbitotomie, l'ethmoïdectomie et la méatotomie moyenne associées à un geste local sous la forme de résection de tous les tissus nécrosés. Un nouveau prélèvement chirurgical est réalisé au niveau du sinus maxillaire droit et on conclut à une mucormycose avec colonisation des nerfs, des parois vasculaires associées à une nécrose ischémique des tissus prélevés. Le traitement systémique par AMBISOME<sup>®</sup> ,dont on majore la dose à 10 mg/kg, est maintenu et

un traitement local par Amphotéricine B en instillation bronchique 2x/j en drainage bronchique.

Pendant plusieurs semaines une amélioration des signes locaux et une diminution de la fièvre sont constatées.

Le 31 octobre une nouvelle aggravation des signes généraux avec diffusion de la mucormycose au niveau pulmonaire suivi d'une détresse respiratoire et décès de Victor.

### VI.2.3.2. Sinusite fongique invasive : cas n°11

⇒ Histoire de la maladie : Mr B., 69 ans, est suivi depuis 1989 pour une leucémie lymphoïde chronique multitraitée et dont le dernier traitement se fait par Campath® depuis novembre 2003. Il a présenté une aspergillose cutanée traitée par Itraconazole : SPORANOX® à la posologie de 3 gélules par jour soit 600 mg/j.

En avril 2004, il se plaint de douleur maxillaire gauche et de perte progressive de l'acuité visuelle gauche.

Le scanner montre la présence d'une opacité au niveau du sinus maxillaire gauche très importante avec l'envahissement du cône orbitaire gauche se manifestant progressivement par une perte complète de l'acuité visuelle gauche associée à une atteinte du nerf 6 gauche.

Une biopsie de l'ethmoïde postérieur et de la fosse ptérygo-maxillaire gauche par voie endonasale est réalisée début mai. L'histopathologie montre une nécrose ischémique avec colonisation vasculaire par de nombreux filaments aspergillaires témoignant d'une sinusite aspergillaire invasive.

L'examen mycologique rapporte un examen direct positif, une coloration Grocott positive et la culture permet d'identifier *Aspergillus fumigatus*.

⇒ Traitements : Après avis ORL, le traitement chirurgical est décidé du fait de l'extension importante à la fosse ptérygo-palatine gauche et ptérygo-maxillaire gauche ainsi qu'au cône orbitaire. Le patient est opéré le 14 mai avec exérèse aspergillaire et décompression du nerf optique. Cette chirurgie va permettre une amélioration des douleurs maxillaires gauches dans les jours suivants mais sans récupération de l'acuité visuelle à gauche ni de la paralysie du 6 gauche. Les lésions anciennes d'aspergillose cutanée sont cicatricielles et n'évoluent pas.

On associe à l'exérèse un traitement médicamenteux par Voriconazole : VFEND® 200 mg 2x/jour et arrêt du SPORANOX®.

En juin 2004, le patient se plaint simplement d'une légère obstruction nasale gauche et aucune récupération de l'acuité visuelle n'est notée.

En novembre 2004, il n'y a toujours pas de récupération de l'acuité visuelle qui semble compromise. Cependant l'amélioration de l'état général sur le plan infectieux permet d'interrompre le traitement antifongique.

Début 2005, le patient se plaint de plusieurs épisodes d'hémoptyxies justifiant une fibroscopie. Elle met en évidence une muqueuse infiltrée de la pyramide basale gauche. La biopsie ne retrouve que des remaniements inflammatoires subaigus et les recherches microbiologiques restent négatives. En revanche une sérologie aspergillaire faiblement positive fait suspecter une récurrence de l'aspergillose. Le patient est à nouveau placé sous VFEND® 400 mg/jour.

Un mois plus tard, le diagnostic d'aspergillose n'est pas confirmé.

Au mois de juin 2005, une altération profonde de l'état général de Mr B. liée à sa leucémie entraîne le décès de celui-ci.

Nos deux cas de sinusites fongiques invasives touchent des **patients immunodéprimés**. En effet, ils sont tous les deux atteints de leucémie et sous traitement immunosuppresseur. Les déficits immunitaires induits à la fois par la maladie et les traitements chimiothérapeutiques créent un terrain propice au développement de la forme invasive de la sinusite. Dans la littérature, la très grande majorité des sinusites invasives surviennent sur des terrains particuliers : affection hématologique, traitement immunosuppresseur, corticothérapie au long court (Lueg et al., 1996).

En plus de son traitement immunosuppresseur, le patient n°8 est sous corticothérapie et a développé un diabète. Ce sont deux facteurs favorisant la survenue de mucormycose. Il a été démontré qu'en cas de diabète, il existe un déficit quasi-constant en vitamine B et C et de tels déficits diminuent la sécrétion de mucus, altèrent les muqueuses nasales et sinusiennes et créent une porte d'entrée aux infections (Chabasse et coll., 1999). De plus, selon Carbone les

corticoïdes par leur effet stabilisant de membrane diminuent les capacités de destruction des micro-organismes par les phagosomes et favorisent ainsi le développement des mycoses (Carbone et coll., 1985).

Dans ces formes de sinusite fongique, le diagnostic doit être rapidement posé car le pronostic du patient en dépend. Les signes cliniques de nos deux patients ne sont pas très spécifiques et variables en fonction des cas. On retrouve l'apparition de pic fébrile, une douleur maxillaire associée à une perte de l'acuité visuelle.

Chez nos deux patients, le scanner montre en plus de l'opacité au niveau des sinus, un envahissement de la zone orbitaire. L'examen anatomopathologique confirme rapidement le diagnostic car dans les deux cas, on observe une **colonisation des parois vasculaires** par le champignon associée à de nombreuses nécroses confirmant le caractère invasif de la mycose.

Les deux cultures positives ont permis d'identifier d'une part *Rhizopus oryzae* et d'autre part *Aspergillus fumigatus*. Ils appartiennent aux deux familles les plus souvent rencontrées dans la littérature : les **mucorales et les aspergillacees**. Ces cultures constituent un élément très important pour la prise en charge thérapeutique notamment dans le choix de l'antifongique. Pour le patient n°8 cette culture a été déterminante car elle a modifié sa prise en charge. En effet, devant la suspicion de sinusite invasive il avait été décidé de traiter le patient par VFEND associé à CANCIDAS® car il avait été suspecté plus une origine aspergillaire. Devant le résultat de la culture positive à *Rhizopus oryzae*, le traitement a été modifié par l'utilisation d'AMBISOME®.

Le traitement antifongique s'accompagne systématiquement dans nos deux cas d'une chirurgie d'exérèse. C'est cette association qui est plébiscitée par l'ensemble des auteurs (Klossek et al., 2000).

Devant une suspicion de sinusite invasive aspergillaire, c'est le Voriconazole qui dans nos cas est plébiscité en première intention. Cela confirme la tendance observée dans la littérature où l'on voit de plus en plus l'utilisation en première intention du Voriconazole supplantant ainsi l'Amphotéricine B (Soc. Pathologie, 2004). Pour le cas où la sinusite est due à une mucorale, c'est l'Amphotéricine B qui est utilisée, le posaconazole n'étant pas commercialisée en 2006.

#### **VI.2.4. Sinusite fongique allergique**

La sinusite fongique allergique (SFA) est considérée comme la forme la plus fréquente des pathologies sinusiennes fongiques aux Etats-Unis mais est rarement décrites en Europe.

Dans notre étude nous retrouvons seulement un cas probable de sinusite fongique allergique (n°24).

⇒ Histoire de la maladie : Mr L., 34 ans souffre depuis plusieurs années de sinusite chronique résistante aux traitements médicamenteux. Il a été opéré il y a 9 ans d'une polypose gauche associée à une mycose sinusienne à *Alternaria alternata*.

Depuis quelques mois, il est à nouveau gêné par des rhinorrhées, des obstructions nasales.

Au scanner, on note une récurrence de cette polypose avec destruction de la paroi postérieure du sinus frontal gauche.

⇒ Traitement : En juillet 2005, un traitement chirurgical est mis en place avec chirurgie du sinus frontal associée à une méato-ethmoïdectomie permettant ainsi l'élimination du ou des polypes et des filaments mycéliens.

Des prélèvements chirurgicaux sont envoyés au laboratoire de mycologie où l'on trouve : un examen direct positif, des colorations au Grocott et PAS positives, l'examen anatomopathologique montre la présence de structure filamenteuse avec remaniement inflammatoire à prédominance exsudative. La culture permet l'identification d'*Alternaria alternata*.

Devant la récurrence de la polypose et les résultats précédents on suspecte une sinusite fongique allergique. On pense que les infections à répétition à *Alternaria* sont plus le témoin d'un terrain allergique et d'une sensibilisation au champignon qui prolifère dans ce contexte d'atopie. En effet la mycose n'est que le témoin de la pathologie inflammatoire chronique sinusienne laquelle doit être prise en charge uniquement en fonction de ces conséquences mécaniques.

Après la chirurgie, des lavages de nez par sérum physiologique sont pratiqués par le patient afin d'éliminer le sang coagulé et les croûtes qui peuvent se former. A ces lavages est associé un traitement local par NASONEX® en pulvérisation nasale. Certains auteurs préconisent

l'utilisation des corticoïdes par voie nasale car elle permet de contrôler le processus, d'améliorer les symptômes et de prévenir les récurrences (Sermondade et al., 2006).

Le NASONEX<sup>®</sup> sera utilisé sur une courte durée éventuellement renouveler si besoin en fonction des symptômes.

En août 2005, l'examen des sinus est bon, le patient ne se plaint d'aucun symptôme.

En octobre 2005, le patient se plaint de quelques rhinorrhées. Une cure de SPORANOX<sup>®</sup> 400 mg/ jour pendant 6 semaines lui est prescrit car celui-ci dit se trouver amélioré à la prise de ce traitement. Certains auteurs préconisent leur utilisation en cure car il pourrait limiter la croissance du champignon après chirurgie, réduire la charge antigénique et donc diminuer la réponse allergique. Inspirée de l'utilisation des antifongiques dans l'ABPA, l'utilisation de l'itraconazole au long cours s'est montrée bénéfique chez certains patients réfractaires (Andes et al., 2001).

Un bilan allergologique a été demandé pour confirmer le diagnostic de sinusite fongique allergique, malheureusement pour le moment on n'a aucun résultat de ce bilan (a-t-il réellement été effectué ?)

Jusqu'à présent il n'y a eu aucune récurrence de sinusite fongique.

On le voit bien dans ce cas, il est difficile de poser le diagnostic de SFA. En effet, on s'aperçoit que tous les tests ne sont pas forcément demandés (recherche d'IgE totale, d'IgE spécifique, l'hyperéosinophilie, tests cutanés), ni réalisés et souvent il faut attendre plusieurs récurrences pour émettre l'hypothèse d'une atteinte allergique.

Cependant on peut suspecter une sinusite fongique allergique devant la sinusite chronique de notre patient ainsi que la récurrence de sa polyposse nasale. De plus, il s'agit d'un sujet jeune et immunocompétent. Tous ces signes cliniques sont retrouvés dans la littérature (Serrano et al., 2000 ; Klossek et al., 2000). On retrouve également dans la littérature des antécédents d'asthme ou d'atopie avec une fréquence variant de 40% à 80% selon les séries.

De plus, aucun protocole thérapeutique n'est encore réellement défini pour cette pathologie. Même si la chirurgie reste le traitement de choix et de première intention, il existe encore de nombreuses questions sur l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes et d'antifongique en prévention des récurrences. On a tendance à adapter le traitement en fonction des symptômes du patient.

# **CONCLUSION**

Les sinusites fongiques sont des entités maintenant bien définies et individualisées qui ne doivent plus être considérées comme des pathologies rares. Du fait de l'amélioration des moyens diagnostiques et des techniques d'identification mycologique, les publications se multiplient et les sinusites fongiques deviennent l'une des causes les plus fréquentes de sinusite infectieuse chronique unilatérale de l'adulte.

Le mycétome ou balle fongique reste la forme clinique la plus fréquemment retrouvée en France même si le nombre de sinusite fongique allergique semble sous-évalué du fait de la difficulté à poser le diagnostic.

Les cultures même si elles restent souvent prises à défaut, notamment dans le cas des mycétomes, constituent toujours un apport diagnostique précieux. Par ailleurs, lorsqu'elles sont positives, outre le fait qu'elles attestent de la variété des champignons pathogènes et qu'elles apportent un argument capital pour le diagnostic, les cultures constituent un élément très important pour la prise en charge thérapeutique notamment dans les formes invasives.

Depuis ces dernières années, le traitement a évolué. Si pour la balle fongique, la chirurgie reste le traitement essentiel, pour les formes allergiques, le traitement médical pose deux problèmes son choix et sa durée. Associées à la chirurgie, la corticothérapie et une désensibilisation sont proposées mais leurs places respectives restent encore à évaluer.

Pour les formes invasives, le Voriconazole semble avoir supplanté l'Amphotéricine B lors d'une atteinte aspergillaire. Le développement de nouvelles molécules comme le Posaconazole et un meilleur contrôle de l'immunité des patients devraient améliorer le pronostic de ces infections, qui reste encore faible (environs 50%).

## ANNEXE 1

### DONNEES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

	Sexe	Age	ATCD et facteurs de risque	Symptomatologie	Examens	Résultats
1	F	48	Mélanome de stade I de la jambe VIH +	Rhinorrhée postérieure banale. Découverte fortuite	Scanner	Opacité au niveau du sinus maxillaire droit. Présence de corps étranger de pâte dentaire.
2	M	50	Sinusite chronique	Rhinorrhée depuis plusieurs années	Scanner	Opacité au niveau du sinus maxillaire droit. Présence de corps étranger de type amalgame dentaire.
3	M	60	Cardiopathie, adénome prostatique Soins dentaires	Asymptomatique Découverte fortuite suite à un bilan médical	Scanner	Opacité totale avec corps radio-opaque plus intense au sein du sinus maxillaire gauche.
4	M	76	Soins dentaires	Rhinorrhée mucopurulente	Radiographie	Opacité au niveau du sinus maxillaire droit avec enclavement de corps étrangers au niveau de l'ostium.
5	M	78	Cancer de la prostate	Rhinorrhée et douleur faciale droite persistantes	Fibroscopie Scanner	→ Pus au niveau du méat moyen → Opacité au niveau du sinus maxillaire droit avec présence de corps étrangers métalliques.
6	M	68	Polypose unilatérale	Obstruction nasale, rhinorrhée tantôt aqueuse tantôt muqueuse	Scanner	Opacité ethmoïdo-maxillaire droite avec polypes au niveau du méat moyen et une image de tonalité calcique au niveau du sinus maxillaire.
7	F	58	Rhino-pharyngite fréquente Tabagisme	Impression de pesanteur de l'hémiface gauche Episode de rhinorrhée gauche et obstruction	Scanner	Opacité au niveau du sinus maxillaire gauche. Présence de corps étranger de pâte dentaire.
8	M	4	Leucémie myélomonocytaire Corticothérapie, diabète, traitement immunosuppresseur	Fièvre Découverte par scanner de contrôle	Scanner	Méato-ethmoïdite avec abcès intra-orbitaire progressant.

9	F	58	Aucun	Asymptomatique Découverte fortuite	Scanner	Opacité au niveau du sinus maxillaire gauche. Présence de corps étranger métallique.
10	M	92	Céphalées	Découverte fortuite	Scanner	Opacité ethmoïdo-maxillaire droite avec calcifications.
11	M	69	Leucémie lymphoïde chronique Aspergillose cutanée traitée	Douleur maxillaire gauche. Perte complète de l'acuité visuelle gauche	Scanner	Opacité au niveau du sinus maxillaire gauche avec envahissement du cône orbitaire gauche.
12	F	70	Bronchite et terrain asthmatique Soins dentaires	Asymptomatique Découverte fortuite suite à un bilan pré-opératoire avant chirurgie cardiaque	Fibroscopie	Opacité au niveau du sinus maxillaire droit Présence de pâte dentaire au niveau du méat moyen droit.
13	F	35	Aucun	Obstruction nasale gauche depuis un mois ½ Odontalgie supérieure gauche	Scanner	Opacité de la totalité du sinus maxillaire gauche avec calcifications évoquant une aspergillose.
14	M	72	Tuberculose pulmonaire Otite séreuse gauche	Rhinosinusite chronique Obstruction nasale	Scanner	Présence de pâte dentaire au niveau des sinus maxillaires bilatéraux avec réaction sinusienne à gauche associée à une opacité de l'ethmoïde postérieur et du sphénoïde.
15	F	42	Valvulopathie aortique évoluée Céphalée intermittente	Obstruction nasale droite Découverte fortuite au moment d'un bilan pré-opératoire	Scanner	Opacité totale du sinus maxillaire droit avec lésion calcifiée au centre.
16	F	53	Sinusite chronique	Rhinorrhée	Fibroscopie  Scanner	→Dépassement de pâte dentaire dans le sinus droit et luxation de la cloison entraînant la diminution du flux narinaire →Opacité sinusienne droite unilatérale avec éclat métallique évoquant pâte dentaire.
17	F	72	Aucun	Obstruction nasale droite depuis quelques mois	Scanner	Opacité ethmoïdo-maxillaire droite totale avec présence de corps étrangers.
18	M	51	Sinusite chronique	Obstruction nasale chronique avec discrète rhinorrhée	Scanner	Opacité ethmoïdo-maxillaire droite avec calcification de la fosse nasale associée à quelques opacités au niveau de l'ethmoïde

19	F	64	Aucun	Asymptomatique Découverte fortuite lors d'un bilan pré- opératoire	Scanner	Opacité du sinus maxillaire droit sur présence de pâte dentaire.
20	F	47	Aucun	Algies maxillaires droites associées à rhinorrhée depuis un mois	Scanner	Présence d'un corps étranger de pâte dentaire au niveau du sinus maxillaire droit.
21	F	45	Leucémie aiguë	Pic fébrile	Scanner	Images sinusiennes maxillaires droites évoquant de façon caractéristique une aspergillose sinusienne développée sur un matériel de comblement dentaire. Pas d'extension nasale régionale ou encéphalique.
22	M	51	Diabète non insulino dépendant	Anosmie depuis 2 mois, obstruction nasale bilatérale, rhinorrhée intermittente	Scanner	Opacités ethmoïdo-maxillaire gauche complètes Présence de corps étrangers de tonalité métallique.
23	M	57	Aucun	Vertiges d'apparition brutale avec céphalées importantes	Scanner	Opacités du sinus sphénoïdal droit
24	M	34	Sinusite chronique Opéré il y a 9 ans d'une polypose gauche associée à une mycose sinusienne à <i>Alternaria alternata</i>	Tableau de rhinosinusite	Scanner	Récidive de polypose avec destruction de la paroi postérieure du sinus frontal
25	F	36	Lupus érythémateux	Céphalées du vortex inhabituel depuis 8 jours	Scanner	Comblement du sphénoïde ainsi qu'un comblement ethmoïdal et maxillaire droit.
26	F	59	Soins dentaires	Rhinorrhées purulentes depuis plusieurs mois principalement à gauche	Scanner	Présence de pâte dentaire au niveau des 2 sinus maxillaires avec comblement quasi complet du sinus maxillaire gauche et 2/3 du sinus maxillaire droit
27	M	46	Soins dentaires endocanalaire	Diplopie binoculaire horizontale et verticale d'apparition brutale	Scanner	Opacité de tout le sinus droit jusqu'au méat moyen.
28	M	40	Adénocarcinome du sein traité par chimiothérapie	Rhinosinusite chronique avec poussées aiguës associée à des algies faciales	Scanner	Opacité du sinus maxillaire droit avec tonalité calcique

29	F	26	Septoplastie	Céphalées médio-faciales Rhinorrhées claires bilatérales permanentes et hyposmie	Scanner	Opacité du sinus maxillaire droit avec tonalité calcique dans le 1/3 inférieur de ce sinus maxillaire
30	F	69	Aucun	Rhinorrhée postérieure, algie orbitaire et frontale droite, obstruction nasale bilatérale intermittente, épisode épistaxis droits	Scanner	Opacité du sinus sphénoïdal droit sans signe de lyse osseuse
31	F	75	Aucun	Rhinite purulente	Scanner	Opacité du sinus ethmoïdal gauche

## ANNEXE 2

### DONNEES PARACLINIQUES

<u>BIOLOGIE</u>					<u>ANATOMOPATHOLOGIE</u>		
	Localisation	Prélèvement	Examen direct	Coloration PAS et/ou Grocott	Culture	Eléments fongiques	Conclusion
1	Maxillaire droit	Chirurgical	+	PAS +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Amas filamenteux	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
2	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Amas de filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
3	Maxillaire gauche	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Non communiqué	Non communiqué
4	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Filaments mycéliens stériles	Mottes de filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
5	Maxillaire droit	Pus et chirurgical	-	Grocott +	Négative	Infiltrat inflammatoire polymorphe	Sinusite subaiguë et chronique avec remaniement inflammatoire.
6	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Non communiqué	Non communiqué
7	Maxillaire gauche	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Remaniement inflammatoire subaigu chronique sans élément d'orientation étiologique	Sinusite chronique unilatérale avec corps étranger au niveau de l'ostium du sinus maxillaire gauche évoquant un mycétome
8	Maxillaire et ethmoïde droit	Le 16/09 biopsies au niveau sinus maxillaire et ethmoïde droit	+	PAS + et Grocott +	<i>Rhizopus oryzae</i>	Remaniement inflammatoire avec larges foyers de nécroses, destruction osseuse en rapport avec de nombreux filaments mycéliens évocateur d'une mucormycose	Sinusite invasive due à un champignon de la famille des mucorales.

		Le 03/10 biopsie sinus maxillaire droit	+	PAS + et Grocott +	<i>Rhizopus origae</i>	Mucormycose avec colonisation des nerfs, des parois vasculaires associées à une nécrose ischémique des tissus prélevés.	
9	Maxillaire gauche	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Non communiqué	Eléments évocateur d'une sinusite aspergillaire de type mycétome.
10	Maxillaire et ethmoïde droit	Chirurgical	+	PAS + et Grocott +	Négative	Présence de filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
11	Maxillaire gauche, ethmoïde postérieur et fosse pterygo- maxillaire gauche	Biopsie de l'ethmoïde et fosse pterygo- maxillaire gauche	+	PAS + et Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de nombreux filaments mycéliens. Nécrose ischémique avec colonisation vasculaire par de nombreux filaments aspergillaires	Sinusite aspergillaire invasive.
12	Maxillaire droit	Chirurgical	+	PAS + et Grocott +	Négative	Présence de filaments mycéliens septés d'assez grande taille	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
13	Maxillaire gauche	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Amas de filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
14	Maxillaire et ethmoïde gauche	Biopsie du maxillaire gauche	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
		Biopsie de l'ethmoïde	-	-	Négative	Polypes	Adénocarcinome infiltrant sans rapport avec sinusite.
15	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Présence de nombreux filaments mycéliens	Pseudo-polype inflammatoire
16	Maxillaire droit	Biopsie du sinus droit	+	Grocott +	Négative	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
17	Maxillaire et ethmoïde droits	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Présence de nombreux filaments mycéliens et présence de têtes aspergillaires	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
18	Fosse nasale et ethmoïde droits	Chirurgical au niveau de la fosse nasale	+	Grocott +	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Quelques filaments mycéliens	Mycétome du à <i>Scedosporium apiospermum</i>
		Chirurgical au niveau de l'ethmoïde	+	PAS + et Grocott +		Nombreux filaments mycéliens	

19	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
20	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome sur amalgame dentaire.
21	Maxillaire droit	Le 12/08 biopsie au niveau du sinus maxillaire	+	Grocott +	<i>Aspergillus sp</i>	Présence de nombreux filaments mycéliens, doute sur la présence d'une mucormycose associée à aspergillus	Sinusite aspergillaire non invasive de type mycétome.
		Le 31/08 biopsie pour contrôle	+	Grocott +	<i>Aspergillus sp</i>	Présence de nombreux filaments aspergillaires Absence de mucormycose	
22	Maxillaire gauche	Chirurgical	+	Grocott + et PAS +	Négative	Petites truffes aspergillaires non invasives avec de nombreux filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
23	Sphénoïde droit	Chirurgical	-	-	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Remaniements inflammatoires subaiguës	Suspicion de sinusite aspergillaire de type mycétome.
24	Sinus frontal gauche	Chirurgical	+	PAS + et Grocott +	<i>Alternaria alternata</i>	Présence de structure filamenteuse Remaniement inflammatoire à prédominance exsudative	Suspicion de sinusite fongique allergique. Les infections à répétition à alternaria sont plus le témoin d'un terrain allergique et d'une sensibilisation aux champignons qui prolifèrent dans ce contexte d'atopie .
25	Sphénoïde droit	Chirurgical	-	PAS + et Grocott +	Négative	Présence de filaments de taille variable	Sinusite sans atteinte osseuse ni caractère invasif : mycétome.
26	Sinus maxillaire droit et gauche	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de filaments mycéliens enchevêtrés, aspect de "truffe aspergillaire"	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
27	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	Négative	Nombreux filaments aspergillaires enchevêtrés	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
28	Maxillaire droit	Chirurgical	-	Grocott +	Négative	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite probablement aspergillaire de type mycétome.
29	Maxillaire droit	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de nombreux filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome.

30	Maxillaire et sphénoïde droits	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus flavus</i> souche africaine	Mottes de filaments aspergillaires	Sinusite aspergillaire de type mycétome.
31	Ethmoïde gauche	Chirurgical	+	Grocott +	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Présence de filaments mycéliens	Sinusite aspergillaire de type mycétome.

## ANNEXE 3

### TRAITEMENT ET EVOLUTION

	<b>Traitement chirurgical</b>	<b>Traitement médical</b>	<b>Evolution</b>
1	Méatotomie moyenne et inférieure	Aucun	Guérison
2	Méatotomie moyenne et inférieure droite	Persistance de suintement et croûtes donc lavage avec sérum physiologique et pulvérisation nasale de nasonex <sup>®</sup>	Guérison
3	Méatotomie moyenne gauche	Lavage par sérum physiologique	Guérison
4	Méatotomie moyenne et inférieure droite	Aucun	Guérison
5	Méatotomie moyenne droite + voie vestibulaire limitée au cul de sac gingivo-jugal	Aucun	Guérison
6	Méatotomie moyenne et inférieure droite	Aucun	Guérison
7	Méatotomie moyenne et inférieure gauche	Aucun	Guérison
8	Drainage par orbitotomie de l'abcès orbitaire + méato-ethmoïdectomie + pose d'un drain au niveau du sinus ethmoïdal ( sonde lambertini)	Préalablement, sous traitement prophylactique (CLAMOXYL <sup>®</sup> , ZOVIRAX <sup>®</sup> , VFEND <sup>®</sup> 50 mg 2x/ jour) Au départ, VFEND <sup>®</sup> + CANCIDAS <sup>®</sup> puis dès orientation d'une mucormycose, remplacé par AMBISOME <sup>®</sup> à haute dose.	Amélioration puis aggravation des signes généraux + obstruction des sinus : reprise d'orbitotomie + ethmoïdectomie + méatotomie moyenne + résection de tous les tissus nécrosés + tmt systémique par AMBISOME <sup>®</sup> + tmt locale par ampho B en drainage bronchique. Amélioration puis nouvelle aggravation, détresse respiratoire avec diag. de mucormycose pulmonaire invasive puis décès.
9	Méatotomie moyenne gauche + voie vestibulaire	Aucun	Guérison
10	Méato-ethmoïdectomie droite + régularisation de la jonction ethmoïdo- maxillaire	Aucun	Guérison
11	Exérèse aspergillaire et décompression du nerf optique	VFEND <sup>®</sup> 200 mg 2x/jour	Au départ amélioration de la douleur maxillaire gauche mais pas de récupération de l'acuité visuelle. 8 mois après apparition hémoptysies, suspicion de récurrence remise sous VFEND. Décès lié au mauvais état général.

12	Ablation de la truffe aspergillaire par aspiration sous fibroscopie	Aucun	Guérison
13	Méatotomie moyenne gauche	Aucun	Guérison
14	Méatotomie moyenne gauche	Aucun	Guérison
15	Méatotomie moyenne droite	Aucun	Guérison
16	Méatotomie moyenne droite	Aucun	Guérison
17	Méatotomie moyenne + ethmoïdectomie + voie vestibulaire	Aucun	Guérison
18	Méatotomie moyenne droite + ethmoïdectomie + septoplastie	Polypose naso-sinusienne surinfectée traité par AUGMENTIN® et SOLUPRED®	Guérison
19	Méatotomie moyenne et inférieure droite	Aucun	Guérison
20	Méatotomie moyenne droite	Aucun	3 mois après, présence d'un écoulement mucopurulent. 5 mois après, toujours rhinorrhées purulentes, méatotomie sténosée donc reprise de la méatotomie. 1 an après, toujours algie intermittente mais sinus parfait sans récurrence d'aspergillose
21	Méatotomie moyenne droite	Préalablement, traitement prophylactique par TIENAM®, AMIKIN®, Vancomycine, VFEND® 200 mg 2x/jour.	Pas de récurrence
22	Méato-ethmoïdectomie bilatérale	Aucun	Guérison
23	Sphénoïdotomie droite	Aucun	Pas de récurrence d'aspergillose
24	Méato-ethmoïdectomie moyenne + chirurgie du sinus frontal gauche	Pulvérisation de NASONEX® si besoin 3 mois après chirurgie, une cure de sporanox® 400 mg en 1 prise/ jour pendant 6 semaines	Pas de récurrence jusqu'à présent
25	Sphénoïdotomie droite	Aucun	Guérison
26	Méatotomie bilatérale	Aucun	Guérison
27	Méato-ethmoïdectomie droite	Aucun	5 mois après persistance de la diplopie, après scanner : sans rapport avec mycétome mais lié à une anomalie architecturale
28	Méatotomie moyenne droite + voie vestibulaire	Aucun	Guérison
29	Méatotomie moyenne droite + abord du sinus maxillaire par voie vestibulaire	Aucun	Guérison

30	Sphénoïdectomie droite	Mise sous VFEND® 200 mg 2x/jour car souche africaine Traitement stoppé 1 mois après car hépatotoxicité et bonne évolution clinique	Guérison
31	Curage chirurgical	Aucun	Guérison

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### ❖ FIGURES

Figure 1 : Projection sur le massif facial des fosses nasales et des cavités annexes.....	9
Figure 2 : Paroi latérale de la cavité nasale.....	10
Figure 3 : Le sinus maxillaire.....	14
Figure 4 : Les cellules ethmoïdales.....	11
Figure 5 : Place du sinus frontal dans le complexe sinusien antérieur.....	16
Figure 6 : Epithélium nasal.....	21
Figure 7 : Sinusite fongique allergique.....	33
Figure 8 : Examen TDM en coupe frontale.....	36
Figure 9 : Sécrétions croûteuses noirâtres au niveau du méat moyen.....	40
Figure 10 : Classification des eucaryotes.....	45
Figure 11 : Morphologie des micromycètes.....	46
Figure 12 : Thalle articulé.....	47
Figure 12bis : Thalle siphonné.....	47
Figure 13 : Schéma d'un <i>Aspergillus sp.</i> .....	53
Figure 14 : Aspect microscopique d'une tête d' <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	54
Figure 15 : Schéma d'aspergillus ayant une structure uni ou bi sériée.....	55
Figure 16 : Aspect microscopique des principaux aspergillus pathogènes.....	57
Figure 17 : Cycle de reproduction de l'aspergillus.....	59
Figure 18 : Classification des zygomycètes.....	63
Figure 19 : Principaux agents des mucormycoses.....	65
Figure 20 : Cycle de développement de <i>Rhizopus nigricans</i> .....	66
Figure 21 : <i>Alternaria sp.</i> .....	70
Figure 22 : <i>Bipolaris sp.</i> .....	71
Figure 23 : <i>Fusarium sp.</i> .....	73
Figure 24 : <i>Scedosporium sp.</i> .....	74
Figure 25 : Sinus maxillaire avant méatotomie moyenne.....	77
Figure 25bis : Sinus maxillaire après méatotomie moyenne.....	77
Figure 26 : Clou de Lemoyne.....	79
Figure 27 : Site et mode d'action des antifongiques.....	87
Figure 28 : Spectre d'action.....	102
Figure 29 : Champignons isolés de notre série.....	108
Figure 30 : Champignons isolés de la série de Marc.....	108
Figure 31 : Signes cliniques associés aux mycétomes.....	110
Figure 32 : Localisation des atteintes.....	110

### ❖ TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des critères de la SFA et du mycétome.....	38
Tableau 2 : Identification des principaux responsables de mucormycoses.....	67

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### A

ANDES D, PROCTOR R, BUSH R.K, PASIC TR.

Report of successful prolonged antifungal therapy for refractory allergic fungal sinusitis  
Clin. Infect. Dis., 31: 202-204, 2001

ANOFEL: Parasitologie Mycologie

Association Française des enseignants de parasitologie  
7<sup>ème</sup> édition, Collection référence, 2002

ARTIS W.M, FOUNTAIN J.A, JONES H.E.

A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferring and iron availability

Diabetes 31: 11109-11114, 1982

### B

BADER G.

Aspergillus sinusitis of dental origin

Paris, revue odontostomatol., 18 : 345-353, 1989

BARRY B, TOPEZA M, GEHAMO P.

Rôle de l'environnement dans la survenue d'une aspergillose naso-sinusienne

Ann. Otolaryngol. Chir. Cervico-faciale, 119(3) : 170-173, 2002

BAUER H, FLANAGAN J.F, SHELDON W.H.

Experimental cerebral mucormycosis in rabbits with alloxan diabetes

Yale, J. Biol. Med., 28-25, 1955

BEAUCAIRE GILLES.

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à Aspergillus sp. et Candida sp. chez patients immunodéprimés

Groupe de travail du CHU de Lille, nov. 2004

BONFILS P, CHEVALIER J-M.

Anatomie ORL

Paris, médecine-sciences Flammarion, 1998

BOUCHET PH, GUIGNARD JL, MADULO-LEBLOND et coll.

Mycologie générale et médicale

Paris, Masson, 1989

BOUCHET PH, GUIGNARD JL, VILLARD J et coll.  
Les champignons : mycologie fondamentale et appliquée  
Paris, Masson, 2<sup>ème</sup> édition, 2005

BUFFE P, NOTTET JB, PONCET JL.  
Maxillary Aspergillus sinusitis. Comments a propos of 20 cases  
Rev. Laryngol. Oto.Rhinol., 113(3): 197-200, Bordeaux 1992

## **C**

CARBONE K.M, PENNINGTON L.R, GIMENEZ C.F, WATSON A.J.  
Mucormycosis in renal transplant patients, a report of 2 cases and review of the literature  
Q.J.Med., 57(224): 825-831, dec. 1985

CARRAT X, REBUFY M, CHABROL A.  
Non-invasive naso-sinusal aspergillosis. Contribution of endonasale microsurgery.  
A propos of 16 cases  
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol., 114(3) : 177-181, Bordeaux 1993

CHABASSE D, CONTET-AUDENNEAU N.  
Mycologie médicale  
Paris, Masson, vol.1 : 111-222, 1995

CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET-AUDENNEAU N.  
Mycologie médicale  
Paris, Masson, 1997

CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET-AUDONNEAU N.  
Mycologie médicale  
Paris, Masson, 1999

COHEN MS, ISTURITZ R.E et al.  
Fungal infection in chronic granulomatous disease : the importance of the phagocyte in  
defense against fungi.  
The American journal of medicine, vol.71: 59-65, july 1981

CORBEL MJ, EADES S.M.  
The relative susceptibility of New Zealand black and CBA mice to infection with  
opportunistic fungal pathogen.  
Sabourodia, 14: 17-32, 1976

COREY JP, ROMBERGER CF, SHAW JY.  
Fungal diseases of the sinuses  
Otolaryngol. Head Neck Surg., 103: 112-115, 1990

COURTNEY R, WEXTER D, RADWANSKI E, LIM J, LAUGHLIN M.

Effect of food on the relative bio availability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults

Br.J.Clin.Pharmacol., 57: 218-222, 2004

## D

DE BRIEVRE C.

Les zygomycooses

Bull. Soc. Franç. Mycol. Med., n°2 : pp 315-322, 1986

DE GAUDEMAR et al.

Mycoses du sinus maxillaire : à propos de 40 cas

Ann. Otolaryngol. Chir. Cervico-facial, 110: 198-202, 1993

DENNING DW, RIBAUD P, MILPIED N et coll.

Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis

N.End. J. Med., 347(6): 408-415, 2002

DESHAZO RD, SWAIN RE.

Criteria for the diagnosis of allergic fungal sinusitis

J. Allergy Clin. Immunol., 96: 24-35; 1995

DESHAZO RD et al.

A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis

Arch. Otolaryngol. Head Neck Surgery, 123: 1181-1188; 1997

DESHAZO RD, CHAPIN K, SWAN RE

Fungal sinusitis

N. Eng.J.Med., 337 : 254-255, 1997

DESHAZO RD, O'BRIEN M, CHAPIN K.

Criteria for the diagnosis of sinus mycetoma

J Allergy Clin. Immunol., 99: 475-485, 1997

DESHAZO RD

Fungal sinusitis

Am. J. Med. Sci., 316: 39-45, 1998

DOROSZ : 2007

DUPONT B, DROUHET E.

Antifongiques en oto-rhino-laryngologie

Ann. Otolaryngol., 99: 575-580, 1982

## **F**

FERGUSSON B.

Immunotherapy and antifungal therapy in allergic fungal sinusitis  
Am.J.Med., 71 : 571-577, 1981

FLOTTES L, CLERC P, RIU R, DEVILLA F.

La physiologie des sinus, ses applications cliniques et thérapeutiques  
Paris, société française d'oto-rhino-laryngologie, 1960

## **G**

GAUDEMAR I, EBBO D, LECONTE F, FOMBEUR JP.

Les mycoses du sinus maxillaire : A propos de 40 cas  
Ann. Otolaryng., 110 : 198-202, 1993

GAUDY J.F.

Anatomie clinique  
Rueil-malmaison, collection JPIO, 2003

GEFTER W.B.

The spectrum of pulmonary aspergillosis  
J.Thorac.Imaging, 7: 56-74, 1992

GILAIN L, PLANQUART X, LELIEVRE G et coll.

Results of treatment of aspergillosis of the maxillary sinus by exclusive middle meatotomy approach  
Ann. Otolaryngology. Chir. Cervicofaciale, 109(6): 289-293, 1992

GILLEPSIE MB, O'MALLEY BW.

An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhino sinusitis in the immunocompromised patient  
Otolaryngol. Clin. North Am., 33: 323-334, 2000

GOLDSTEIN MF.

Allergic fungal sinusitis: an under diagnosed problem  
Hosp. Pract., 27: 73-92, 1992

GRANVILLE L, CHIRALA M, LERNOCH P et al.

Histologic spectrum and correlation with culture  
Hum. Pathol., 35 : 474-481, 2004

GRILLOT R.

Les mycoses humaines, démarche diagnostique  
Paris, Elsevier, 1996

## H

HALONEN M, STERN DA, WRIGHT AL et al.

Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment  
Am.J.Respi. Crit. Care Med., 155: 1356-1361, 1997

## I

INSTITUT NEZ

www.institut nez.fr

Les interventions chirurgicales/ chirurgie du sinus-42-html-52K., 2007

## K

KATZENSTEIN AL, SALE SR, GREENBERGER PA.

Allergic aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis  
J. Allergy Clin. Immunol., 72: 89-93, 1983

KATZUNG

Pharmacologie fondamentale et clinique  
Piccin, 9<sup>ème</sup> édition, 2006

KAUFFMANN-LACROIX C.

Sinusite fongique: point de vue du mycologue  
Poitiers : Université de Poitiers, 238-246, 2001

KINSELLA J.B, BRADFIELD J.J, GOURLEY W.K et al.

Allergic fungal sinusitis  
Clinic. Otolaryngol., 21 : 389-392, 1996

KLOSSEK JM, BASSON JM, FERRIC JC et al.

Aspergillose du sinus maxillaire et chirurgie fonctionnelle  
J. Franç.d'ORL, vol 41 n°4 : 281-284, 1992

KLOSSEK JM, SERRANO E, PELOQUIN L et al.

Functional endoscopic sinus surgery and 109 mycetomas of paranasal sinuses  
Laryngoscope, 107: 112-117, 1997

KLOSSEK J.M., KAUFFMANN-LACROIX C.,DUFOUR X.

Sinusites fongiques : classification, méthodes diagnostiques et prises en charges  
J. Mycol. Med., 11: 216-221, 2001

KLOSSEK JM, FONTANEL JP, DESSI P, SERRANO E.

Chirurgie endonasale sous guidage endoscopique  
Masson, 3<sup>ème</sup> édition, 2007

## **L**

### LABO DULCIS

Les sinus peri-orbitaires. Nouvelles leçons d'anatomie et de physiologie ophtalmiques  
Monaco, 2001

### LATGE JP.

Département structure et dynamique des génomes, unité des *Aspergillus*.  
Paris : Institut Pasteur, 2006  
<http://www.pasteur.fr/recherche/unites/aspergillus/rech1-intro.htm>

### LEGENT F, BEAUVILLAIN C, MERCIER J et coll.

Rapports entre l'aspergillose sinusienne, les rhinolithes primitifs et la pathologie dentaire  
Ann. Oto. Laryngol., 9(12): 541-545, Paris 1982

### LEGENT F, BOUTET JJ, HOFMANN G et al.

Sinus aspergillosis  
Rev. Prat., 34(39): 2105-2109, 1984

### LEGENT F, BILLET J, BEAUVILLAIN C, MIEGEVILLEM

The role of dental canal fillings in the development of aspergillus. A report of 85 cases  
Arch. Otorhinolaryngol , 246: 318-320, 1989

### LEGENT F, FLEURY P, NAVY P, BEAUVILLAIN C.

ORL pathologie cervico-faciale  
Masson, 1999

### LEHRER R.I, HOWARD D.H, SYPHERO P.S.

Mucormycosis  
Am. Intern. Med., n°1: pp 93-108, 1990

### LUEG EA, BALLAGH RH, FORTE V.

Analysis of the recent cluster of invasive fungal sinusitis at the Toronto hospital for sick children  
J. otolaryngol., 25: 366-370, 1996

## **M**

### MABRY R, MANNING SC, MABRY CS.

Immunotherapy in the treatment of allergic fungal sinusitis  
Otolaryngol. Head Neck Surgery, 116: 31-35, 1997

### MANNING SC, MABRY R.L, SCHAEFFER SD, CLOSE LG.

Evidence of IgE-mediated hypersensitivity in allergic fungal sinusitis  
Laryngoscope, 103: 717-721, 1993

MANNING SC., HOZMAN M.

Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis  
Laryngoscope, 108: 1485-1496, 1998

MARC Jean marie

Les sinusites fongiques à propos de 23 cas de 1996-1997  
Thèse médecine Nantes, n°114, 1999

MARQUETTE C.H, WALLAERT B, RAMON P, TONNEL A.B.

L'aspergillose pulmonaire invasive  
Rev. Mal. Resp., 5: 97-108, 1988

MARTINS WD, RIBEIRO ROSA EA.

Aspergillosis of the maxillary sinus: review and case report  
Scand. J Infect. Dis., 36(10) : 758-761, 2004

MASAVATA EK, GANESSE IJ et al.

In vitro antifungal activity of voriconazole in two drug combinations with micafungin,  
caspofungin and amphotericin B  
Abstract M-125 in 41th ICAAC, 2001

McGILL T, SIMPSON G, HEALY G.B.

Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity  
Laryngoscope, 90: 748-754, 1980

MILLAR J., JOHNSTON A., LAMB D.

Allergic aspergillosis of the maxillary sinus  
Thorax, 36:710, 1981

MILLER T.E, NORTH DK.

Clinical infections, antibiotics and immunosuppression : a puzzling relationship  
Am. Jour. Med., vol. 71: 334-336, sept. 1981

MONOGRAPHIE: Amphotéricine B

Bristol-Myers-Squibb, 2004

MONOGRAPHIE: VFEND®

Pfizer, Edition France, 2004

MONOGRAPHIE: Cancidas®

Merck, 2001

MONOGRAPHIE: Cancidas®

Merck, 2004

MOOR KEETH L, DALLAS ARTHUR F.

Anatomie médicale : aspects fondamentaux et application clinique  
Paris, Boeck, 2005

MORIN O, GERMAUD P.

Aspergillose pulmonaire et immunodépression  
Rev. Française des laboratoires, 223 : 27-38, 1991

MOULINIER CLAUDE

Parasitologie et mycologie médicales, éléments de morphologie et biologie  
Editions médicales nationales, 2002

MUNOZ P, MARIN M, TORNERO P, RABADAN P et al.

Successful outcome of *Scedosporium apiospermum* disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy  
Clin. Infect. Dis., 31: 1499-1501, 2000

## **N**

NELSON P.E, DIGNANI MC, ANAÏSSE E.J.

Taxonomy, biology and clinical aspects of fusarium species  
Clin. Microbiol. Rev., 7 : 479-504, 1994

## **P**

PATTERSON JF, KIRK PATRICK WR, WHITE M et al.

Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices and outcomes  
Medicine, 79: 250-260, Baltimore 2000

PAUGAM A.

Actualité sur le posaconazole  
Laboratoire de parasitologie-mycologie, Paris 30/01/2007

PERCODANI J, SERRANO E, URO-COSTE E et coll.

La sinusite aspergillaire existe-t-elle ? Résultats préliminaires d'une étude prospective  
Ann. Oto. Laryngol. Cervico-faciale, 116(2) : 78-84, 1999

PESSEY J.J, SERRANO E.

Méatotomie moyenne : 2<sup>ème</sup> cours de chirurgie endoscopique des fosses nasales et sinus  
Faculté de médecine de Rangueil, pp 8-9, Toulouse 1996

PESSEY J.J, PERCODANI J., SERRANO E.

Les sinusites aspergillaires, les infections respiratoires, les sinusites  
Paris, Bristol-Myers Squibb, infectiologie 63-65, 1998

PESSEY J.J, DESSI P, SERRANO E.

Les méatotomies moyennes et inférieures : 5<sup>ème</sup> cours de chirurgie endoscopique des sinus  
III Rhinoforum, Toulouse nov. 2001

PEYTRAL C, COUPEZ D, VACHER S, REGNAULT M  
Mycoses des sinus  
Ann. Otolaryng., 93-98, 1998

PLAIGNAUD M.  
Observation sur fungus de sinus maxillaire  
J. Chir., 1 : 11-116, 1791

PONIKAU JU, SHERRIS DA, KERN EB et al.  
The diagnosis and incidence of allergique fungal sinusitis  
Mayo clinic Proc., 74: 877-884, 1999

## **Q**

QUINN J, WICKERN G, WHISMAN B, GOETZ D.  
Immunotherapy on allergic Bipolaris sinusitis: a case report  
J. Allergy Clin. Immunol., 95 : 201, 1995

## **R**

ROUVIERE H, DELMAS A.  
Anatomie humaine : descriptive, topographique et fonctionnelle ; tome 1 : tête et cou  
Paris, Masson 15<sup>ème</sup> édition, 2002

RUOPPI P, DIETZ A, NIKAME F, SEPPA J et coll.  
Parasinusal sinus mucormycosis : a report of 2 cases  
Acta otolaryngol., 121(8): 948-952, dec. 2001

## **S**

SAID T, NAMPOORY MR et al.  
Safety of caspofungin for treating invasive nasal sinus aspergillosis in a kidney transplant recipient  
Transplant, 37(7): 3038-3040, sept. 2005

SERMONDADE N, LACROIX C et al.  
Sinusite fongique à *Curvularia lunata*  
Service otolaryngologie, Masson, Paris mars 2006

SERRANO E, PERCODANI J, FLORES P et al.  
Aspergillome sinusien : à propos de 45 cas  
Ann. Otolaryngol. Chir. Cervico-faciale, 113: 86-91, 1996

SERRANO E.  
Atlas de rhinologie, endoscopie, imagerie  
Toulouse, New Media diffusion, 1998

SERRANO E, PERCODAN J, LACOMME J.Y, ARRUE P.

Les sinusites et rhinosinusites  
Masson, collection ORL, 2000

SHUBERT MS.

Fungal rhinosinusitis : diagnosis and therapy  
Curr. Allergy asthma Resp., 1 : 268-276, 2001

SIDIBE E.H, DIOP E.H.M, DIAGNE GUEYE NR et al.

Mucormycose et diabète sucré ( forme rhinocérébrale)  
J.F.ORL, 46 : 51-55, 1997

SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives  
Texte court, Conférence de consensus du 13/05/2004, Paris

STAMMBERGER H.

Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis  
Ann. Oto-rhino-laryng. Head and Neck Surgery, V94, n°5 part 2 suppl. 119, 1985

STEVENS A, LOWE J.

Histologie humaine  
De Boeck Université Bruxelles, 2ème édition, 159, 1997

## **I**

TERRACOL J, ARDOUIN P.

Anatomie des fosses nasales et des cavités annexes  
Paris, librairie Maloine, 1965

THIEBAUT A, ANTAL D, BREYSSE MC et al.

Refractory invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies  
combination a new antifungal agents with amphotericin B  
Abstract M 859 in 42th ICCAC, 2002

THOMAS J, WALSH JJ, IRJAL et al.

Le voriconazole dans le traitement de l'aspergillose, de la scedosporiose et d'autres  
infections fongiques invasives chez les enfants  
Pediatric Infectious Disease Journal, 21 : 240-248, mars 2002

TORRES CN, ROJR, EL NAGOAR AK et al.

Allergic fungal sinusitis: a clinic pathologic study of 16 cases  
Hum. Pathol. , 27: 793-795, 1996

TOULP, CASTILLOL et al.

A pseudo tumoral sinusitis caused by Bipolaris  
J.Infect., labo. Parasito. Myco., Nice, Avril 2006

## U

URI N, COHEN-KEREM R, ELMALAH I, DOWECK I, GREENBERG E.  
Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients  
Otolaryngol. Head Neck Surgery, 129(4): 372-378, oct. 2003

## V

VIDAL : 2007

VIVIANI MA, DE MARIA S et al.  
New approaches to antifungal chemotherapy  
Med. Mycol., 36 (suppl 1): 194-206; 1998

## W

WAITZMANN AA, DEREK BIRT B.  
Fungal sinusitis  
J.Otolaryngol., 23: 244-249, 1994

WASHBURN R.G, KENNEDY D.W et al.  
Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts  
Medicine, 67:231-347, 1988

WOODCOCK AA, STAL N, MOORE CB et al.  
Fungal contamination of bedding  
Allergy, 61(1): 140-142, 2006

## Y

YOUNG R, JENNINGS A, BENNETT J  
Species identification of invasive aspergillosis in man  
AJCP, vol.58: 551-557, nov.1972

**Nom - Prénoms : ROBARD Sophie**

**Titre de la thèse :**

**LES SINUSITES FONGIQUES A NANTES DE 2003 à 2006 :  
A PROPOS DE 31 CAS.**

---

**Résumé de la thèse :**

Les sinusites fongiques sont des entités maintenant bien définies et individualisées qui ne doivent plus être considérées comme des pathologies rares. Dans notre étude, nous avons répertorié 31 cas de sinusites fongiques observées au CHU de Nantes de 2003 à 2006. On retrouve 23 mycétomes, 2 cas de sinusites invasives et 1 cas de sinusite fongique allergique. A l'examen mycologique, les aspergillus sp. sont les espèces les plus souvent identifiées. On retrouve également *Rhizopus oryzae*, *Scedosporium apiospermum* et *Alternaria alternata*. Depuis ces dernières années, le traitement a évolué. Si pour la balle fongique la chirurgie reste le traitement essentiel, pour les formes allergiques le traitement médical pose deux problèmes son choix et sa durée. Associées à la chirurgie, la corticothérapie et une désensibilisation sont proposées mais leur place respective reste encore à évaluer. Pour les formes invasives, c'est l'association chirurgie d'exérèse – traitement antifongique qui est plébiscitée. Le Voriconazole est la molécule antifongique la plus utilisée notamment dans les formes aspergillaires. Le développement de nouvelles molécules comme le Posaconazole et un meilleur contrôle de l'immunité devraient permettre d'améliorer le pronostic vital des patients.

---

**Mots clés : SINUSITE FONGIQUE  
ASPERGILLUS  
ASPERGILLOSE**

**MUCORMYCOSE  
ALTERNARIA  
TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES**

---

**JURY:**

**PRESIDENT : Mme Anne ALLIOT, maître de conférences en parasitologie**

Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS : M. Patrice LE PAPE, professeur en parasitologie**

Faculté de Pharmacie de Nantes

**Mme Marie-Christine GUIHARD, pharmacien**

1 place Graslin 44000 Nantes

---

**Auteur : ROBARD Sophie  
12 rue du parc  
44521 OUDON**