

19- Aspergillose à *Aspergillus Fumigatus*

1 Généralités

Champignons, moisissure, filamenteux, ubiquitaires, cosmopolites et opportunistes.

1.1 Agent pathogène

Moisissures à filaments cloisonnés hyalins.

- Famille des Aspergillaceae
- Classe des Ascomycètes.

Champignon **filamenteux cosmopolite**

Croissance rapide et résistance aux températures élevées (55°C)

⇒ **Mycélium -> vésicule -> phialides -> conidies (2-3µm)**

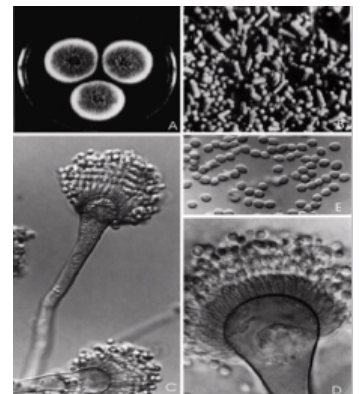
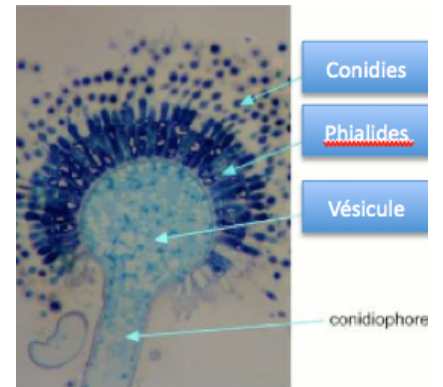
Ensemble = Tête conidienne (300 µm)

Emission de spore rondes résistantes

Plusieurs espèces : **fumigatus (80% des cas)**, flavus (aflatoxines), niger...

- **Phialides directement portée par la vésicule** (fumi, glaucus)
- Phialides seules et/ou métules + phialides (niger, flavus...)
- Phialides + métules (versicolor, terreus, nidulans)

Multiplication **asexuée** et **sexuée** chez certaines espèces



1.2 Réservoir et transmission

1.2.1 Réservoir

Ubiquitaire = Air, sol, céréales, matières organiques en décomposition

Champignon **saprophyte**, spores disséminées dans les endroits humides

Faux plafond, climatisation...

1.2.2 Transmission

Inhalation ubiquitaire de spores (**conidies**) dans l'air qui pénètrent jusqu'au alvéoles

Pas de transmission interhumaine

⇒ Favorisée par : Ø des spores, filamentation invasive, tropisme vasculaire, toxines...

Développement de la maladie sur terrain ID :

- Le champignon profite d'une baisse de l'immunité pour être infectant = **opportuniste**

Pathologie	Risque d'aspergillose invasive
LAM et LA en rechute	2 à 5%
Aplasie médullaire sévère	5 à 10%
Allogreffe de CSH	5 à 10%
Autogreffe de CSH	< 2%
Transplantation pulmonaire	8%
Transplantation rénale	< 1%

1.2.3 Pouvoir pathogène

Parmi les principaux éléments qui participent au pouvoir pathogène de ces champignons, on retrouve :

- la petite taille des spores (2 à 3 µm de diamètre pour *A. fumigatus*) leur donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles pulmonaires,
- la thermotolérance permettant leur développement chez leur hôte à 37°C (jusqu'à 55°C pour *A. fumigatus*),
- la capacité d'adhérence à la membrane basale (via le fibrinogène, la laminine, la fibronectine, etc...) et la capacité d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires par le biais de toxines nécrosantes,
- le tropisme vasculaire (en particulier pour les *Aspergillus* et les mucorales),
- la production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

1.2 Epidémiologie

Maladie mondiale extrêmement grave

Généralement secondaire à une immunodépression

Représente 30 à 50% des mycoses invasives

Origines nosocomiales liées à la qualité de l'air respiré

- Mortalité: 50 à 90% des cas déclarés



1.3 Terrain à risque et facteurs favorisants

En hématologie +++ :

- Neutropénie

- Corticothérapie, ATCD d'aspergillose ou colonisation des voies aériennes supérieures.
- Allogreffe de CSH

En transplantation :

- Pulmonaire +++

A l'hôpital

- ID, chimio, radio
- Brûlés

Facteurs de risque environnementaux

- L'air
- Les surfaces (sédimentation des spores dans l'air)
- Travaux : faux plafond, ventilation
- Eau
- Autres : aliments (poivre !!), carton, fleurs.....

2 Clinique

2.1 Aspergillose allergique

Allergie réaginique respiratoire (Asthme aspergillaire)

- Coryza ou asthme = **HS type I**
- Réaction cutanée et fort taux d'IgE spécifique, chez **sujet atopique**
 ⇒ **C'est un asthme qui survient et s'aggrave en cas de forte exposition à l'aspergillus.**

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA ou maladie de Hinson)

- **Sujet asthmatique++** ou mucoviscidose (15%)
- HS I et IV
- Diagnostic :
 ⇒ Association d'une **DYSPNÉE FEBRILE + INFILTRATS PULMONAIRES + SIGNES BIOLOGIQUES D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE** (IgE, hyper PNE...) et **SEMI-RETARDÉE** (IgA, IgG).
- Diagnostic précoce impératif pour éviter la fibrose

Alvéolite allergique extrinsèque (si inhalation massive)

- HS IV
- C'est une alvéolite lymphocytaire provoquée par l'inhalation massive et répétée de spores fongiques chez les sujets non atopiques.
- Les circonstances d'exposition sont essentiellement les risques professionnels : « affection du poumon de fermier ».
 - ⇒ **TOUX + DYSPNEE + FIEVRE + RALES CREPITANTS PULMONAIRES** (à chaque inspiration de l'allergène).
 - ⇒ La répétition de l'exposition peut entraîner insuffisance respiratoire aiguë (par fibrose interstitielle) ou à la bronchite chronique.

Diagnostic : détection de **« PRECIPITINES » + ABSENCE D'ATOPIE.**

Sinusite fongique allergique :

Elle survient chez les sujets jeunes et associe :

- ⇒ **SinusITE PERSISTANTE + OBSTRUCTION NASALE + HYPER PNE.**

2.2 Aspergillose « infection »

Aspergillome intra-cavitaire= Aspergillome

Implantation dans une **cavité pré-existante** (K, TB, Bulle d'emphysème, sarcoïdose...)

Dev d'une **« truffe aspergillaire »** = boule de mycélium dans la cavité

- **Signes cliniques discrets :**
Hémoptysies régulières
Pas de fièvre, pas d'expectorations
Guérison spontanée ou hémoptysie foudroyante (pâses)
- **Signes radiologique évocateurs :**
Opacité arrondie + croissant clair
Aspect en **grelot** (mvt de la balle fongique dans la cavité)
Amincissement pleural et taux d'Ac élevé peuvent compléter le tableau



Aspergillose bronchique (rare)

- **Feutrage mycelien** sur les parois des grosses bronches
- Fièvre, toux, expectorations de **« moules »** bronchiques
- Liée à la perturbation des défenses pulmonaires (MØ) et à l'inhalation massive de spores
- **Surinfection aspergillaire de BPCO**

Aspergillose semi-invasive (ASI)

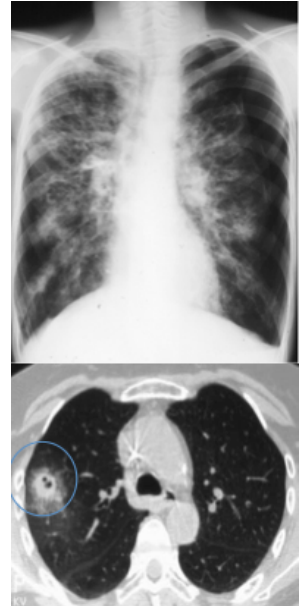
- Forme clinique intermédiaire
- **Immunodépression modérée ou localisée** / cirrhose, sarcoïdose, diabète
- Evo lente, localisée au thorax
- Altération de l'état général avec fièvre et toux
- Image radiologique montre 1 infiltrat localisé s'excavant secondairement en « **couronne** »

ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE (API)

- De + en + fréquente, notamment en **onco-hémato et greffes**.
- C'est la maladie la plus grave liée à Aspergillus. Elle est de très mauvais pronostic.
 - ⇒ Le Facteur favorisant est la **NEUTROPENIE PROFONDE ET PROLONGÉE** ($PNN < 0,5G/l$ pdt 10 jours)
- Colonisation de l'arbre bronchique par les spores puis développement de mycélium dans les structures pulmonaires
- Evolution vers une bronchite nécrosante / **pâses**
- Envahissement secondaire des vaisseaux, thrombose et infarctus
- Risque de septicémie via toxines nécrosantes

⇒ En dépit des progrès technologique l'API **reste difficile à diagnostiquer.**

⇒ Elle est à évoquer devant **tout syndrome infectieux résistant depuis plus de 4 jours chez un neutropénique sous ATB large spectre.**



Clinique :

Fièvre > 39°C ne cédant pas aux ATB

Douleurs thoraciques, toux, dyspnée, **hémoptysie**

Radio :

Peut être normale si aplasie médulaire

Images très hétérogène : **nodule** isolé à de larges infiltrats bilatéraux

TDM / IRM:

Précise les anomalies radiologiques

Présence **précoce du signe du « halo »** (périnodulaire, aspect en verre dépoli)

- Oriente le diagnostic

Aspect « **en cible** » en IRM

Facteurs favorisants:

Généraux : Chimio, GVHD, corticoT

Locaux : ATCD de patho pulmonaires

Environnement : Saison, climats, travaux, plantes

2.3 Manifestations extra-respiratoires

Otomycose aspergillaire

- Développement dans un conduit auditif externe
- Favorisée par des lésions pré-existantes

Aspergillose cutanée

- Notamment chez les grand brûlés, et /AOMI

Aspergillose oculaire

- Le plus souvent post-traumatiques
- Se sont des kératites et des chorioretinites

Onyxis aspergillaire :

- Onychomycose semblable à celle des dermatophytes.
- Le diagnostic ne sera affirmée qu'en présence répétée (3 fois) d'aspergillus.

Autres atteintes

- Cérébrale (rare, plutôt chez les cocaïnomanes)
- Endocardite
- Atteinte primitive de la prostate et du foie (rare)

3 Diagnostic biologique *(difficile et tardif)*

3.1 Clinique

- Pneumopathie résistant aux ATB large spectre
- Dyspnée, hyperthermie
- Toux, hémoptysie
- Douleurs thoraciques pleurales

3.2 Radiologie, TDM (tomodensitométrie) scanner

Signes **8 à 10 j après le début de l'infection**

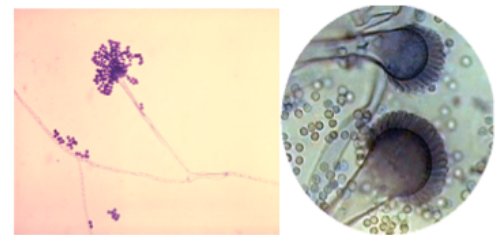
Radio peu spécifique

- ABPA : Infiltrats uni ou bi-latéraux
- Alvéolites : Miliaire disséminée
- Aspergillome : Image en grelot
- ASI : Nodule en couronne
- API :
 - Signe du « **halo précoce** » : pdt la phase d'aplasie
 - Signe du « **croissant gazeux tardif** » lors de la réparation neutropénique

3.3 Examen direct et anapath

Prélèvement: (! Patient fragile !)

- ⇒ Expectorations, LBA (**Fibroscopie+++**)
- ⇒ LCR, hémoculture(rare)
- ⇒ Biopsies d'organes (colo PAS ou Grocott/anapath)



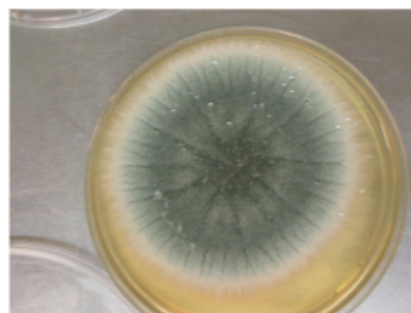
NOTE : Le prélèvement doit se faire dans des conditions d'asepsie, dans un récipient stérile et conservé à 4°C en attendant un acheminement rapide au laboratoire.

L'isolement d'aspergillus d'outils biologiques stériles (aiguilles de chirurgie) affirme le diagnostic.

L'isolement d'aspergillus de sites anatomiques pouvant être colonisés est d'interprétation plus délicate et doit prendre en compte le contexte clinique.

Examen :

- A l'état frais ou colo au bleu lactique
- Eclaircissement à la potasse ou chlorolactophénol
- Coloration argentique de MUSTO ou Grocott modifié



! L'isolement d'un Asp. Au niveau d'une cavité naturelle ne suffit pas au diag ! Il faut l'isoler sur un tissu normalement stérile + Ac

MISE EN EVIDENCE DE :

- ⇒ **Filaments mycéliens septés hyalins**, ramifiés (3-5µm)
- ⇒ Têtes aspergillaires
- ⇒ Spores (mais non caractéristique)

3.4 Culture

Isolement à 25 et 37°C sur Milieu **Sabouraud SANS ACTIDIONE + AntiB**

⇒ Fructification asexuée en 3-4 jours **(sans actidione)**

Repiquage sur **milieux Czapek** ou à l'extrait de malt

Mise en évidence de :

- ⇒ **Macroscopie** : Colonies filamenteuses, veloutées, poudreuses, cotonneuses, blanc/**vert**
- ⇒ **Microscopie** : **tête aspergillaires**, et **conidiophore**

3.5 Biologie moléculaire

Détection **d'ADN aspergillaire par PCR** dans les liquides bio

Problème : trop sensible et ne permet pas la distinction entre portage asymptomatique et colonisation pathogène.

3.6 Diag. immunologique (/Aspergillome, ABPA, API) :

3.6.1 Recherche d'Ac spécifiques (mais en général ils sont ID !!) (**Ac précipitants**) par :

- Immunoélectrophorèse (référence) , Electrosynérèse (mise en évidence de l'activité enzymatique).
 - **Mise en évidence : d'Arc J (catalase) et C (chymotrypsine)**
- ELISA
- IFI
- Recherche d'IgE pour les aspergilloses allergiques.

3.6.2 Recherche d'Ag :

Utilisé en particulier chez le **patient neutropénique**.

On va rechercher la présence de **galactomannane** présent dans la paroi d'*Aspergillus fumigatus*. (Via ELISA).

3.7 Signes non spécifiques :

- Hyper Eosinophilie
- Augmentation des IgE

3.8 Indications des tests diagnostiques :

Principales indications des tests diagnostiques

	Mise en évidence du champignon (mycologie, histologie, biologie moléculaire)	Détection d'anticorps circulants	Détection d'antigènes circulants	Marqueurs non spécifiques (éosinophilie, et IgE totales)
Aspergillome	+	+		
Aspergillose localisée	+	+		
Aspergillose invasive	+	+/-	+	
Aspergilloses immuno-allergiques - ABPA - Asthme réaginique - Alvéolite extrinsèque	+/-	 + +		 + +

+/- : indication limitée + : test recommandé

! L'isolement d'un Asp. Au niveau d'une cavité naturelle ne suffit pas au diag ! Il faut l'isoler sur un tissu normalement stérile + Ac

4 Traitement

Traitement médicamenteux par :

- ⇒ Amphotéricine B
- ⇒ Itraconazole = SPORANOX®
- ⇒ Voriconazole = VFEND®
- ⇒ Caspofungine CANCIDAS® en 2eme intention

Chirurgie

- Si aspergillome
- Ablation chirurgicale de la truffe aspergillaire ou du lobe
- Attention, patients à risque

4.1 Traitement curatif :

Aspergillome : Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie. En cas de contre-indication, l'AmB en intracavitaire ou l'itraconazole en cure prolongée sont parfois proposés.

Aspergilloses localisées : L'objectif du traitement est de supprimer la masse fongique, principalement par chirurgie, curetage ou drainage, en association avec un traitement antifongique par voie orale (itraconazole ou voriconazole).

Aspergilloses invasives : La mise sous traitement efficace est une urgence. Le traitement de première intention est le voriconazole par voie IV. L'AmB (et ses formulations lipidiques) ou l'acétate de caspofungine sont indiquées en seconde intention. L'indication de la chirurgie est principalement posée dans la prévention de complications hémorragiques.

Aspergilloses immuno-allergiques : Leur prise en charge associe un traitement anti-inflammatoire, des soins locaux (bronchodilatateurs et mucolytiques) et une éviction de l'exposition à l'allergène. Dans le cas d'une alvéolite extrinsèque, une corticothérapie est indiquée, ainsi que la cessation d'activités favorisant la contamination (y compris professionnelle). Dans le cas d'une ABPA où le patient est colonisé, la corticothérapie est associée à un traitement antifongique oral (itraconazole ou voriconazole).

ABPA	API
• Corticoïdes PO • <u>Ampho B</u> en aérosol • <u>Itraconazole</u> = SPORANOX® ->200mg/j/6mois +surveillance	• <u>Voriconazole</u> = VFEND® PO et IV -> 6mg/kg 2x/j IV ou 200mg/j • <u>Ampho B</u> = ABELCET®,AMBISOME® -> 1,5-3mg/kg/j (!!! Coût) • <u>Itraconazole</u> = SPORANOX® -> 400-600mg/j (spé de aspergillus) • <u>Caspofungine</u> = CANCIDAS® -> En 2eme intention -> 50-70mg/j • Nystatine, <u>micafungine</u>...
<u>Aspergillome</u>	
• <u>Itraconazole</u> = SPORANOX® per os ou AMPHO B en <u>intra-pulmonaire</u>	

4.2 Traitement empirique :

L'AmBisome et le Cancidas sont deux médicaments indiqués dans le traitement empirique des neutropénies fébriles résistantes à une antibiothérapie à large spectre. Toutefois, l'objectif principal dans cette situation est de documenter mycologiquement et radiologiquement l'infection au plus vite, afin d'administrer un traitement curatif adapté.

5 Prophylaxie

- Isoler les patients dans des chambres en surpression
- Filtration de l'air : Flux laminaire
- Alimentation aseptisé ou stérilisé
- Prélèvement régulier dans les chambres
- Eviter les travaux à proximité
- Facteurs de croissance en prophylaxie liaire

5.21 Prophylaxie primaire

- Consiste essentiellement à préserver le patient à risque d'une source environnementale de spores.

Chez le neutropénique :

- Isolement dans un secteur « protégé » avec système de filtration de l'air de haute efficacité « HEPA » ou « ImmuAIR »,
- associé à un renouvellement de l'air (avec ou sans flux laminaire)
- et pression positive dans la pièce.
- Contrôle de l'alimentation qui doit être exempt de spores.
- Règles rigoureuses de la circulation des personnes avec port de masques + combinaisons.

5.2 Prophylaxie secondaire

Elle est essentiellement indiquée chez les patients ayant présenté une aspergillose invasive d'évolution favorable sous traitement, afin de limiter le risque important de rechute en cas de nouvelles cures de chimiothérapie ou de greffe de moelle. Il s'agit généralement d'une chimioprophylaxie, mais la place de la chirurgie reste à évaluer dans cette indication.

5.3 Surveillance

- Clinique
- Culture + Sérologique → Disparition des arcs à l'immunoélectrophorèse.