

Chapitre 5 : Les Aspergilloses

Introduction

Les aspergilloses et affections dues aux autres moisissures opportunistes constituent un ensemble nosologique très large et de pronostic variable. Si les atteintes chroniques et immuno-allergiques sont connues de longue date dans les services de Pneumologie, les infections fongiques invasives sont d'apparition plus récente et constituent une préoccupation majeure dans les services hébergeant des patients immunodéprimés, notamment dans les services d'Hématologie. Ces atteintes invasives nécessitent une prise en charge et une prévention adaptées, car elles sont généralement de très mauvais pronostic et peuvent être d'origine nosocomiale.

1. Définition

Ces affections sont provoquées par des champignons filamenteux cosmopolites, ubiquitaires, et pathogènes opportunistes puisqu'ils profitent d'une défaillance naturelle ou iatrogène des systèmes de défense de l'hôte pour l'infecter. L'intensité des facteurs favorisants et le niveau d'exposition à une source environnementale seront déterminants dans la présentation clinique de l'infection. Le spectre clinique s'étend des formes localisées (colonisation ou infections d'évolution souvent chronique), aux atteintes invasives multiviscérales gravissimes. Il comprend également des manifestations immuno-allergiques. Le diagnostic de ces mycoses est difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques.

2. Agents pathogènes

2.1. Le genre *Aspergillus*

Les *Aspergillus* sont des moisissures à filaments cloisonnés hyalins. Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine dans les pays tempérés. *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. terreus* ou d'autres espèces sont moins fréquemment observées.

2.2. Autres moisissures opportunistes

D'autres moisissures peuvent également être responsables de mycoses opportunistes, à l'origine d'infections localisées ou invasives, d'allergies ou de mycotoxicoses. Parmi elles :

Fusarium sp.

Alternaria sp.

Rhizopus sp.

3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants

Les moisissures sont des organismes peu virulents mais très opportunistes, dans certaines circonstances.

3.1. 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 (jusqu'à 55°C pour *A. fumigatus*) permettant leur développement chez leur hôte à 37°C,
- 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*; les *Fusarium* et les mucorales),
- La production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

3.2. Facteurs favorisants

Ce sont les conditions locales et/ou générales qui contribuent le plus au développement du champignon chez son hôte. Parmi les principaux facteurs favorisants, on retrouve :

- Des facteurs locaux : perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, notamment l'altération du tapis muco-ciliaire, cavités préformées, etc...
- Des facteurs généraux : neutropénie et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitives ou résultant d'immunosuppressions iatrogènes (greffe de moelle osseuse, greffe d'organes solides, immunosuppresseurs, corticoïdes, cytolytiques, antibiotiques, etc...) ou plus rarement, viro-induites.
- Des facteurs environnementaux : toute source de poussière dissémine les spores. Les travaux intra hospitaliers ou proches des services à risque non protégés peuvent être à l'origine de cas groupés d'aspergilloses graves.

4. Réservoirs et modes de contamination

4.1. Réservoirs

Les moisissures sont omniprésentes dans notre environnement. La plupart sont phytopathogènes et se développent en saprophytes dans la terre et sur les plantes ou débris végétaux en voie de putréfaction.

L'humidité favorise leur survie et leur développement. Elles sont retrouvées dans l'air, sur le sol et les surfaces (verticales ou horizontales), dans l'alimentation et parfois dans l'eau.

Elles sont donc également présentes dans l'air ou sur les surfaces à l'hôpital, notamment par remises en suspension en cas de travaux (petits travaux ou gros œuvres), et véhiculées par les systèmes de ventilation.

4.2. Modes de contamination

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures comme les bronches ou les sinus. La contamination directe par déposition de spores sur des plaies ou brûlures cutanées, ou un site opératoire, peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination en fonction du contexte clinique. Des infections localisées, posttraumatiques ou non, peuvent également résulter d'une contamination directe et atteindre par exemple, la peau, le conduit auditif externe (otomycose) ou la cornée (kératite). Plus rarement, la contamination est d'origine digestive.

5. Clinique

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.1. Aspergillome pulmonaire

Il résulte d'une conglomération d'hyphes aspergillaires, de mucus et de débris cellulaires dans une cavité pulmonaire préexistante (le plus souvent secondaire à une tuberculose ou à un emphysème) communiquant avec les bronches. Ainsi, une balle fongique, ou truffe aspergillaire, envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du « grelot »). *A. fumigatus* est l'espèce le plus souvent incriminée. Cette forme d'aspergillose est le plus souvent asymptomatique et de découverte radiologique fortuite mais peut être associée à des symptômes mineurs comme toux, expectorations, mais aussi plus important telle que des hémoptysies ;

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

Le champignon filamenteux se comporte ici comme tout autre allergène et peut entraîner quatre tableaux principaux.

Asthme aspergillaire : Il se traduit par un asthme (sans infection fongique pulmonaire) qui survient et s'aggrave dans des conditions de forte exposition aux spores aspergillaires. Il est accompagné de signes biologiques d'hypersensibilité immédiate.

Rhino-sinusite fongique allergique : Elle survient habituellement chez des sujets jeunes et associe sinusite chronique, obstruction nasale, polype nasal et hyperéosinophilie sanguine. Les champignons le plus souvent en cause sont du genre *Aspergillus*, mais d'autres moisissures peuvent également être retrouvées.

Alvéolite allergique extrinsèque : Il s'agit d'une alvéolite lymphocytaire provoquée par l'inhalation massive et répétée de spores fongiques chez des sujets non atopiques. Les circonstances d'exposition sont essentiellement liées à des *risques professionnels* (manipulation de grain ou de foin moisi), l'affection dite du « *poumon de fermier* » en est l'exemple type. Cette atteinte évolue avec des épisodes de toux, dyspnée, fièvre et râles crépitants pulmonaires à chaque exposition à l'allergène. La répétition des accès peut conduire à la chronicité avec un tableau d'insuffisance respiratoire chronique par fibrose interstitielle, ou à la bronchite chronique. La détection de précipitines (anticorps antiaspergillaires précipitants) en l'absence de tout terrain atopique contribue au diagnostic.

Aspergillose bronchopulmonaire allergique : L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA, ou maladie de Hinson-Pepys) survient sur un terrain propice (*asthme*, mucoviscidose). Il s'agit d'une réponse immunitaire à une colonisation trachéobronchique aspergillaire chronique. Le diagnostic, difficile mais plus aisé en phase d'exacerbation, repose sur l'association d'une dyspnée fébrile avec infiltrats pulmonaires et signes biologiques d'hypersensibilité, et d'une sérologie (détection d'anticorps spécifiques) aspergillaire.

5.1.3. Aspergillose pulmonaire invasive

Forme la plus grave, l'aspergillose pulmonaire invasive (API) est de mauvais pronostic, en partie parce qu'elle touche des patients sévèrement immunodéprimés. La mortalité, malgré le traitement, dépasse souvent 50 %.

Ainsi, plusieurs catégories de patients sont considérées à haut risque : les patients atteints d'hémopathie maligne, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, les transplantés d'organes solides, mais aussi les patients sous corticothérapie et/ou chimiothérapie prolongée(s), ou encore les patients atteints de déficit immunitaire congénital.

Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient immunodéprimé devant une fièvre persistante depuis plus de 48 heures à une antibiothérapie à large spectre. Le diagnostic sera étayé par l'utilisation précoce d'un scanner thoracique, par l'examen mycologique de prélèvements pulmonaires et la recherche d'antigènes sériques ou dans le lavage bronchiolo-alvéolaire. Le scanner thoracique peut montrer des images plus ou moins typiques, comme le «signe du halo». Ce signe est précoce, périlésionnel, et correspond au liseré hémorragique entourant le foyer rond d'infarctus pulmonaire.

Le diagnostic de l'API demeure difficile et se pose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques, radiologiques et biologiques.

5.2. Aspergilloses extra respiratoires

Otite aspergillaire : Un peu moins de 20 % des otites externes sont d'origine fongique. Le prurit, l'hypoacousie (perte d'audition) et un écoulement sont les symptômes les plus fréquents. Dues surtout à *A. niger*.

Oculaires : Elles sont le plus souvent primaires post-traumatiques (projectiles inertes ou végétaux souillés par des *Aspergillus*); il s'agit principalement de **kératite** (inflammation de la cornée) ou de **choriorétinite** [Inflammation de la choroïde (membrane postérieure de l'œil pourvue de vaisseaux et accolée à la rétine) et de la rétine,

Il existe bien d'autres localisations (digestive, rénale, osseuse, cutanée, cardiaque, unguéale) non développées ici.

6. Diagnostic biologique

6.1. Prélèvement

Les prélèvements doivent se faire dans des conditions d'asepsie. Les échantillons sont mis dans un récipient stérile et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire.

L'isolement d'*Aspergillus* ou d'une autre moisissure de produits biologiques issus de sites stériles (biopsies d'organes à l'aiguille ou chirurgicales) affirme le diagnostic. L'isolement d'une moisissure à partir de sites anatomiques pouvant être colonisés (arbre respiratoire ou sites superficiels) est d'interprétation plus délicate et doit prendre en compte le contexte clinique et l'ensemble des arguments diagnostiques. Les prélèvements respiratoires protégés (lavage bronchiolo-alvéolaire, aspiration bronchique...) complètent l'examen des expectorations.

6.2. Diagnostic mycologique

Le diagnostic mycologique doit être effectué par un laboratoire expérimenté et doit associer un examen direct des prélèvements de toutes origines (surtout respiratoires) et une culture sur milieux mycologique.

6.2.1. Examen direct

Il permet la **mise en évidence de filaments mycéliens témoignant de la croissance du champignon**. L'examen direct à l'état frais met en évidence des filaments de 2 µm à 4 µm de diamètre, hyalins (clairs), cloisonnés ou septés et, parfois, ramifiés (dichotomie avec angles aigus à 45° (**Fig. 1**)). Des colorations spécifiques et des techniques de marquage de la paroi augmentent la sensibilité de l'examen direct (**Fig. 2**). Les têtes aspergillaires peuvent être observées directement en cas d'atteinte du conduit auditif externe. Dans d'autres cas, on peut observer des filaments particuliers évoquant d'autres moisissures :

- filaments larges non septés évoquant une mucormycose (**Fig. 3**) ;
- élément allongé, levuriforme, cloisonné évoquant *T. marneffeii* (ex-*Penicillium*), qui est un champignon dimorphique.

6.2.2. Culture et identification

La culture est réalisée sur des milieux fongiques spécifiques (milieu de Sabouraud sans cyclo-heximide). Elle permet l'identification précise du genre et de l'espèce du champignon impliqué. La pousse se fait en 3 à 5 jours à 25-30 °C et 37 °C. L'aspect macroscopique et l'analyse microscopique de la culture permettent le diagnostic de genre et d'espèce. Pour *Aspergillus*, l'examen microscopique montrera souvent des têtes aspergillaires caractéristiques (**Fig. 4**). Les hémocultures sont le plus souvent négatives dans les API mais sont fréquemment positives dans les fusarioses et les scédosporioses disséminées ainsi qu'avec les atteintes par *T. marneffeii*.

6.2.3. Examen anatomopathologique

Il peut mettre en évidence des **filaments mycéliens septés** «de type aspergillaire» ou **non septés** «de type mucorale» et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire. Il fait appel à des colorations spécifiques (**Fig. 5**).

6.2.4. Détection d'antigènes circulants

Il est actuellement recommandé de détecter l'antigène galactomannane présent dans la paroi des *Aspergillus* spp. et, éventuellement, le P(1,3)-D-glucane présent dans la paroi de tous les champignons sauf les cryptocoques et les mucorales.

6.2.5. Biologie moléculaire

Des techniques d'amplification génique par PCR ont été développées et aide au diagnostic d'API.

7. Traitement

7.1. Traitement curatif

*Traitement chirurgical : cas d'aspergillôme simple ou de localisations profondes (cerveau, rein...).

*Traitement médical : par des antifongiques systémiques :

-**Voriconazole** ;

-**Amphotéricine B /Ambisome**©, en association ou non à la flucytosine (5FC) ;

-En cas d'intolérance → l'**itraconazole** ;

-Nouvelle molécule au cours de l'aspergillose invasive : la **Caspofungine**.

*Traitement de l'asthme aspergillaire ou autre forme allergique par une association d'antifongique : l'itraconazole et des antihistaminiques.

7.2. Prévention

La prévention consiste essentiellement à préserver le patient à risque d'une source environnementale de spores fongiques. Dans les services à haut risque, il est recommandé d'avoir un système de filtration d'air à haute efficacité, des protocoles de bionettoyage régulier et un environnement exempt d'*Aspergillus*.

De plus, il est conseillé que le patient porte un masque lorsqu'il doit sortir du secteur protégé. Lors de travaux intrahospitaliers, les chambres des patients à haut risque doivent être protégées.

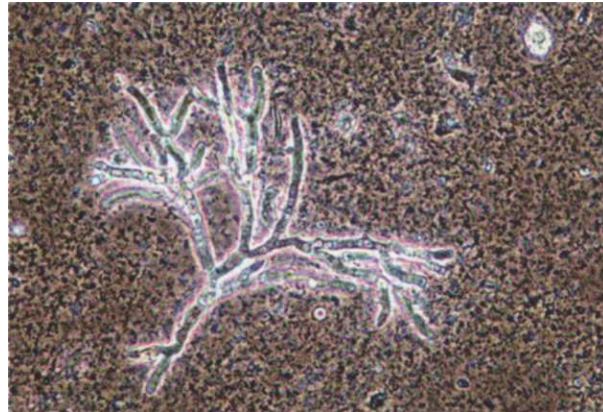
Une chimioprophylaxie primaire peut être instaurée en prévention de l'API et actuellement plusieurs molécules sont indiquées : le posaconazole (Noxafil®), le voriconazole (Vfend®) ou la micafungine (Mycamine®).

Points essentiels

- Les champignons filamenteux opportunistes, *Aspergillus* essentiellement, sont des moisissures cosmopolites et ubiquitaires de notre environnement.
- Les formes graves sont invasives, disséminées en cas d'immunosuppression ou immunoallergiques chez le sujet immunocompétent.
- Le diagnostic des infections à moisissures est difficile. Il repose sur un faisceau d'arguments comprenant les facteurs de risque du patient et des arguments cliniques, biologiques et radiologiques.
- Le diagnostic biologique repose, selon les tableaux cliniques, sur la mise en évidence directe du champignon. Les recherches d'antigènes circulants et d'ADN par PCR sont des outils importants pour le diagnostic d'aspergillose invasive.

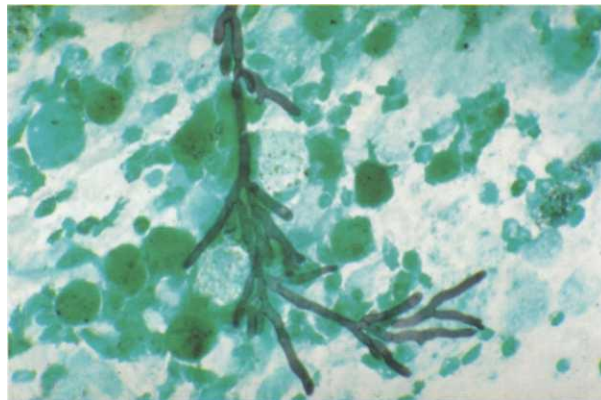
Source :

ANOFEL, 2016. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Ed. Elsevier Masson SAS, Issy-les-Moulineaux, France, 470 p.



(ANOFEL, 2016)

Fig. 1. Aspiration bronchique : filaments *d'Aspergillus* sp. (examen direct à l'état frais, contraste de phase; x 400) (ANOFEL, 2016)



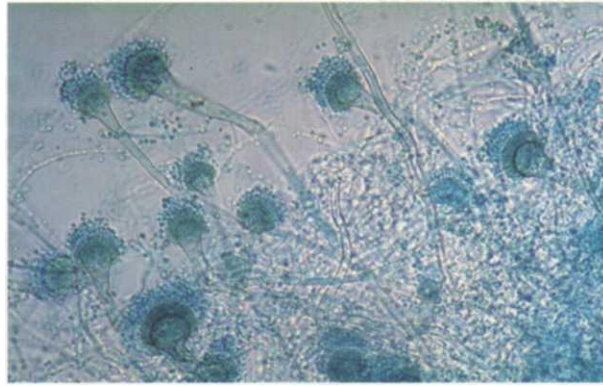
(ANOFEL, 2016)

Fig. 2. Lavage bronchiolo-alvéolaire : *Aspergillus* sp., filaments (Examen direct, imprégnation argen-tique; x 400)



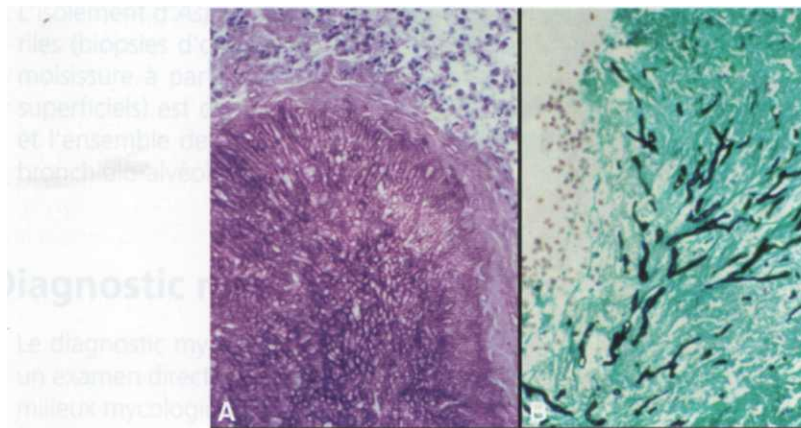
(ANOFEL, 2016)

Fig. 3. Filaments de mucorales (examen direct à l'état frais; x 1000)



(ANOFEL, 2016)

Fig. 4. Aspect microscopique d'*Aspergillus fumigatus* en culture



(ANOFEL, 2016)

Fig. 5. Aspergillose, examen anatomopathologique

A. Nodule composé de filaments de type aspergillaire (PAS). B. Filaments septés, ramifiés, de type aspergillaire (imprégnation argentique)