

Mycologie

Chapitre 5 : Les Aspergilloses

Pr SOUTTOU Karim
Professeur

Les Aspergilloses

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.

Les Aspergilloses

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.

Morphologie

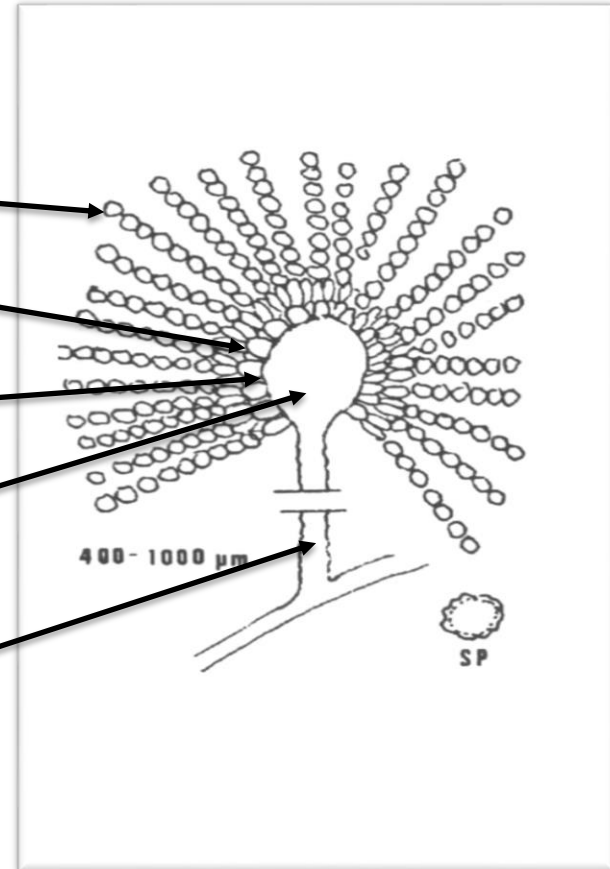
Les conidies = spores

Les phialides = cellules
conidiogènes

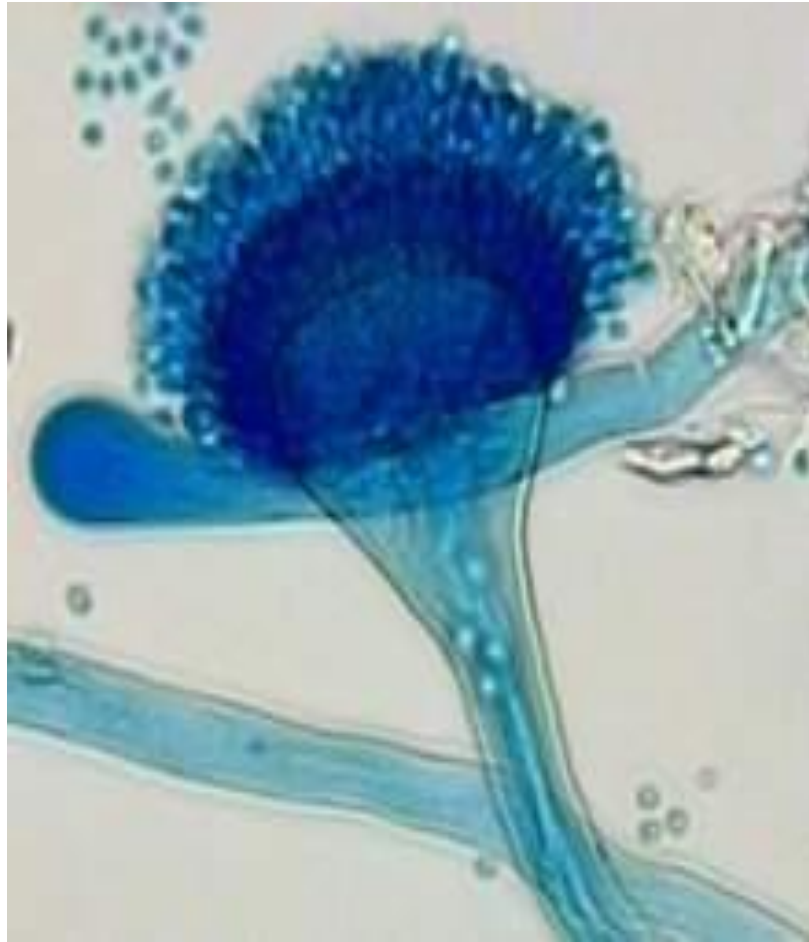
Les métules = la première
rangée de phialides

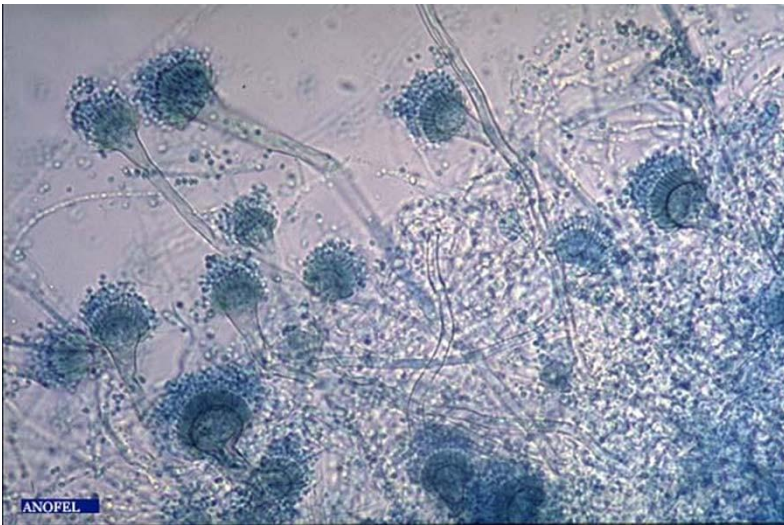
La vésicule

Le conidiophore = stipe

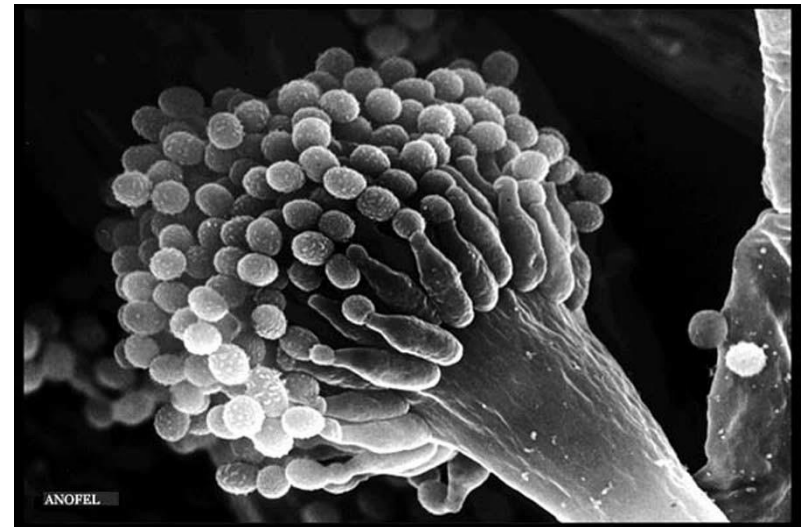


Morphologie

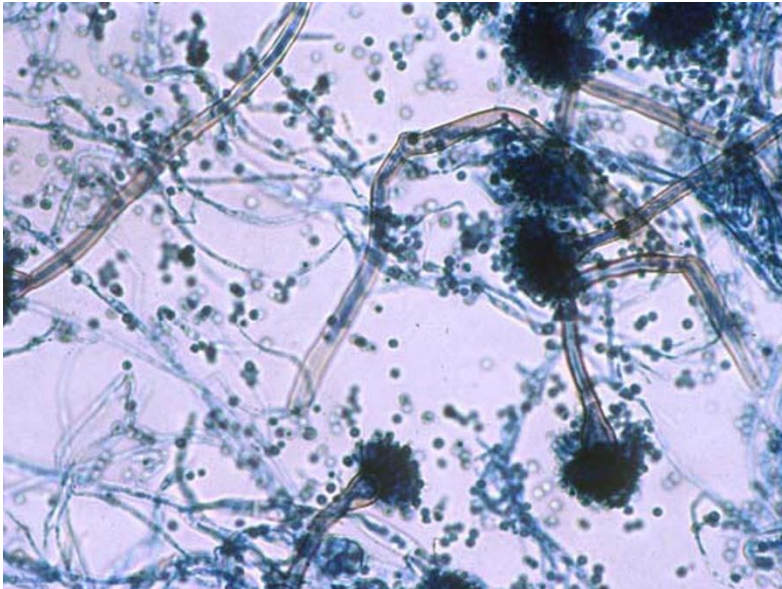




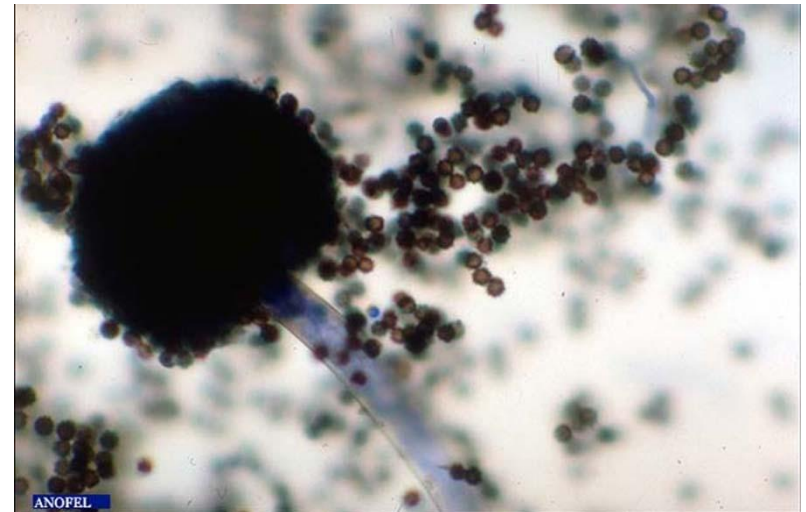
Aspergillus fumigatus



Aspergillus fumigatus



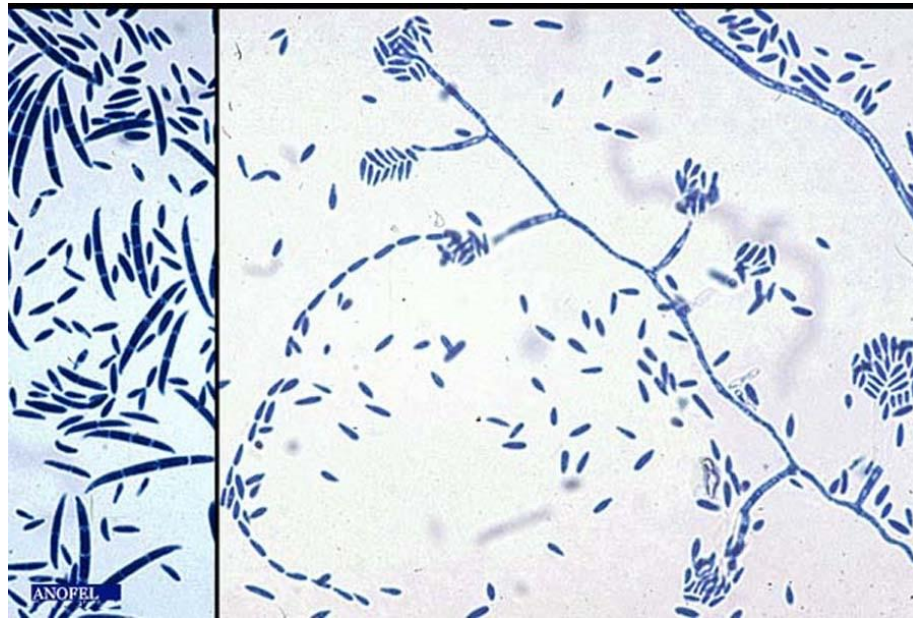
Aspergillus nidulans



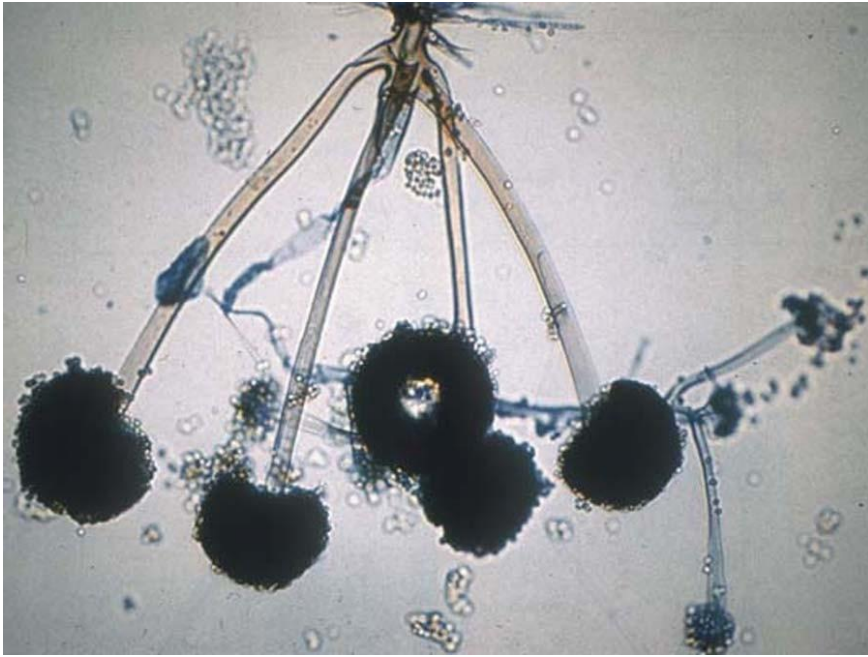
Aspergillus niger

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. et *Rhizopus* sp.



***Fusarium* sp.**



Rhizopus sp.



Alternaria sp.

3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants

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 ,

3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants

3.1. Pouvoir pathogène

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

- 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

Liés à l'homme

Les facteurs locaux :
cavités post
tuberculose, ou suite à
un kyste hydatique.

Les facteurs
généraux :
l'immunodépression
type hémopathies
malignes, les
traitements
immunosuppresseurs
(corticoïdes, la
chimiothérapie).

Liés au champignon

- taille des spores
aspergillaires (petites
facilement inhalées)
- thermo tolérance,
- virulence des
espèces (enzymes
lytiques).

Liés à l'environnement

- abondance des spores
dans le milieu,
- manipulation du foin
moisi.

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.

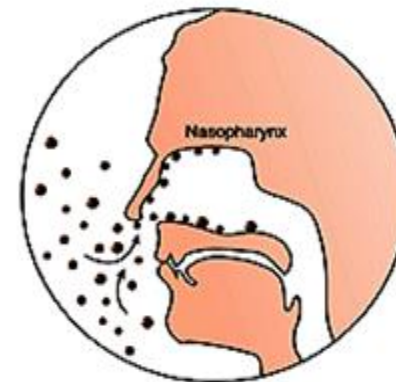
L'humidité favorise leur survie et leur développement. Elles sont retrouvées dans l'air, sur le sol et les surfaces (verticales ou horizontales) et dans l'alimentation.

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.

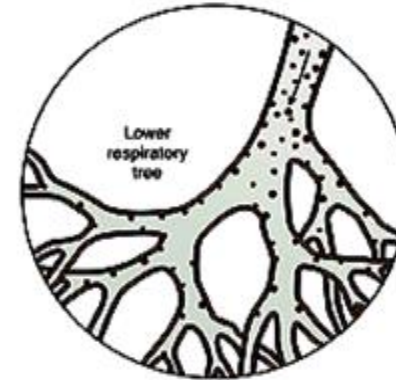
4. Réservoirs et modes de contamination

4.2. Modes de contamination

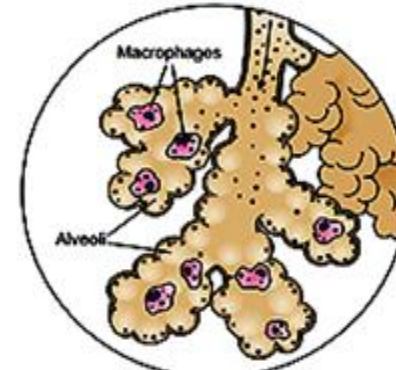
La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures comme les bronches ou les sinus.



Particules
> 5 μm



Particules
3-5 μm



Particules
< 2 μm

4. Réservoirs et modes de contamination

4.2. Modes de contamination

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, post-traumatiques 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

Aspergilloses de l'appareil respiratoire



Aspergillomes pulmonaires

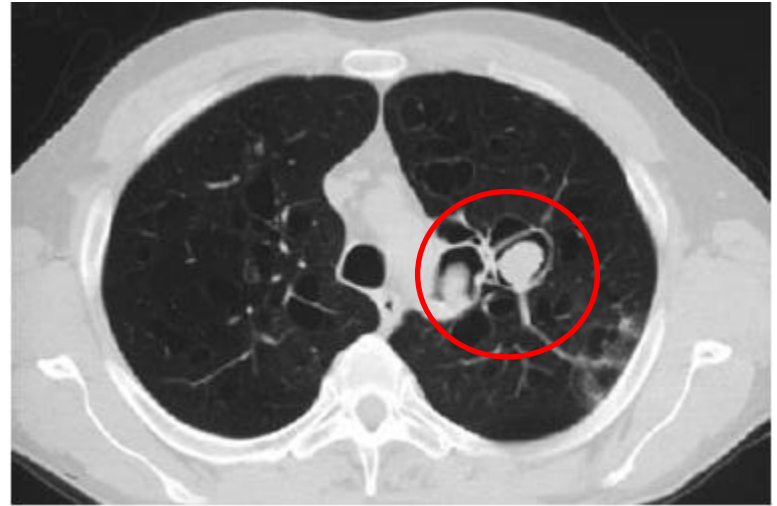
Aspergilloses immunoallergiques

Aspergillose pulmonaire invasive

Aspergillose sinusienne

5.1.1. Aspergillome pulmonaire :

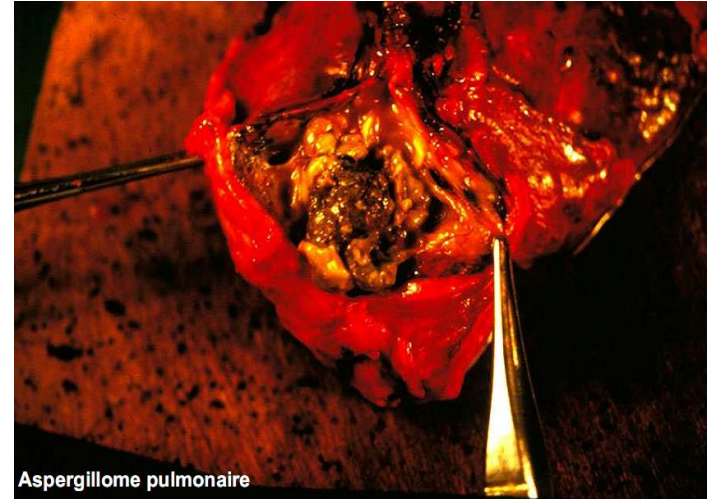
Il résulte d'une conglomération d'hyphes aspergillaires, de mucus et de débris cellulaires dans une cavité pulmonaire préexistante (le plus souvent secondaire à une tuberculose ou à un emphysème) communiquant avec les bronches. Ainsi, une balle fongique, ou truffe aspergillaire, envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du « grelot ») (Fig. 1).



L'image en « **grelot** » à la **TDM** (Scanner, **tomodensitométrie**)

5.1.1. Aspergillome pulmonaire :

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. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

Aspergilloses immunoallergiques

Asthme aspergillaire

Rhino-sinusite fongique allergique

Alvéolite allergique extrinsèque

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

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.

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

Rhino-sinusite fongique allergique

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

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

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 (sujets non prédisposés aux allergènes et qui ne présentent pas une hypersensibilité).

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 (**difficulté respiratoire**), fièvre et râles crépitants pulmonaires à chaque exposition à l'allergène.

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

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.

5.1. Aspergilloses de l'appareil respiratoire

5.1.2. Aspergilloses immunoallergiques

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.

5.1.3. Aspergillose pulmonaire invasive

Forme la plus grave, l'aspergillose pulmonaire invasive (API) est de mauvais **pronostic** (les risque d'évolution d'une maladie), 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.

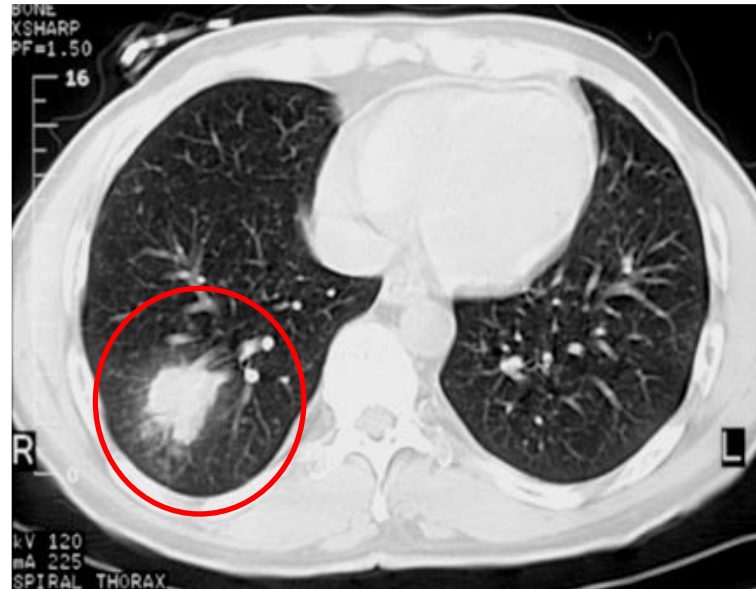
5.1.3. Aspergillose pulmonaire invasive

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.

5.1.3. Aspergillose pulmonaire invasive

Le scanner thoracique peut montrer des images plus ou moins typiques, comme le «signe du halo».

**Le signe du halo
(précoce)**



Le diagnostic de l'API demeure difficile et se pose sur un faisceau d'arguments à la 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)].

5.2. Aspergilloses extra respiratoires

- * Il existe bien d'autres localisations [digestive, rénale, osseuse, cutanée, cardiaque, **unguéale** (relatif à l'ongle)] non développées ici.

6. Diagnostic biologique

6.1. Prélèvement

✓ Avec asepsie +++ : Les échantillons sont mis dans un récipient stérile et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire.

✓ Selon l'aspect clinique :

l'aspect clinique	Les prélèvements
Signes pulmonaires	- Expectorations - Aspirations bronchiques - Lavages broncho alvéolaires (LBA)
Signes généraux de <u>septicémie</u> + <u>neutropénie</u> (diminution du nombre des neutrophiles)	- LBA - Biopsies - Sang (sérologie+hémoculture)
Sinusite ou otite aspergillaire	écouvillonnages des muqueuses
Onyxis type leuchonychie	squames d'ongles

6.2. Diagnostic mycologique

6.2.1. Examen direct

- Expectoration
- LBA
- Ponction
biopsique
- squames

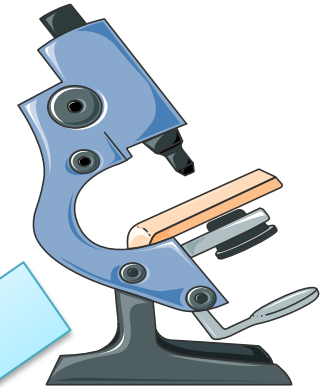
Culot



G10/G40

Etat frais

Eclair/colorant



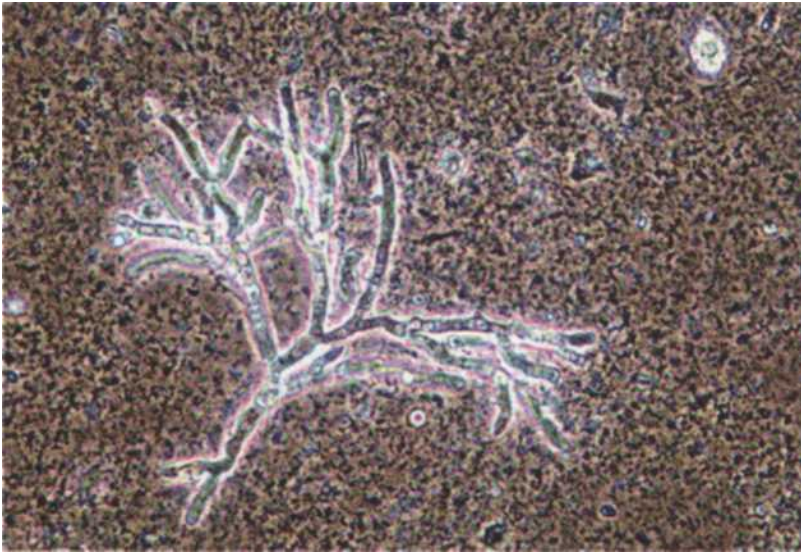


Figure : Aspiration bronchique : filaments d'*Aspergillus* sp. (examen direct à l'état frais, contraste de phase; x 400)

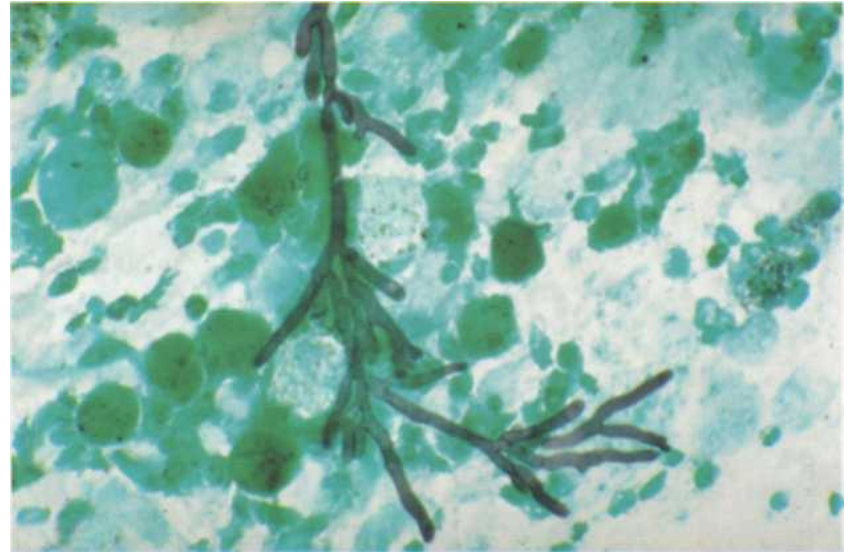


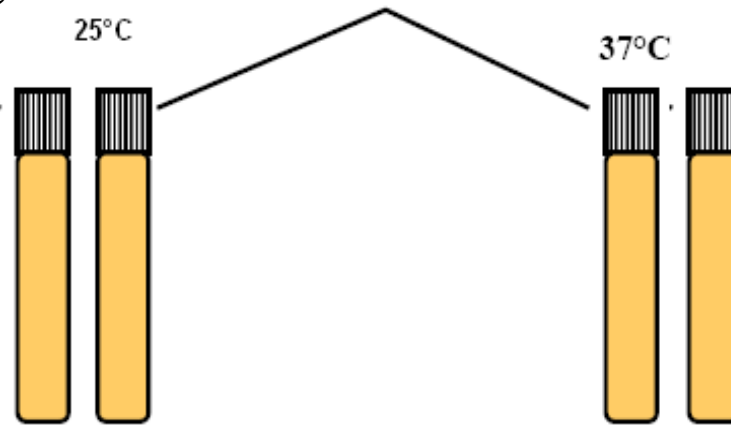
Figure : Lavage bronchiolo-alvéolaire : *Aspergillus* sp., filaments (examen direct, imprégnation argentique; x 400)

6.2.2. Culture et identification

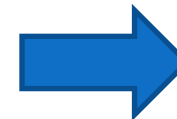
- Vitesse de pousse
- Aspect de la colonie
- Aspect microscopique (tête aspergillaire)

• $\frac{1}{2}$ Sabouraud + ATB
Sans actidione
• 3-4 jrs \rightarrow semaine
• 25°C/37°C

Les
prélèvements



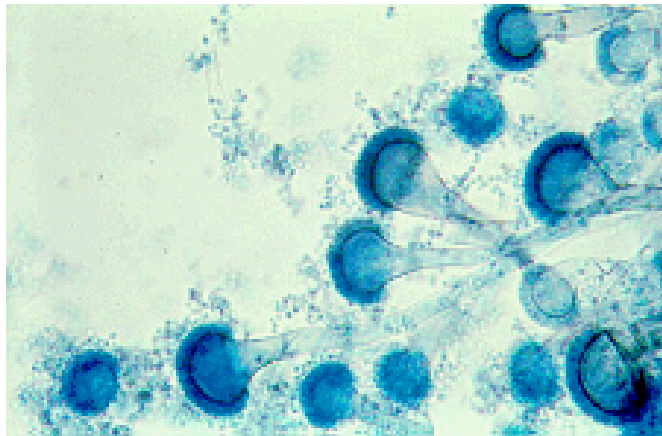
Pousse



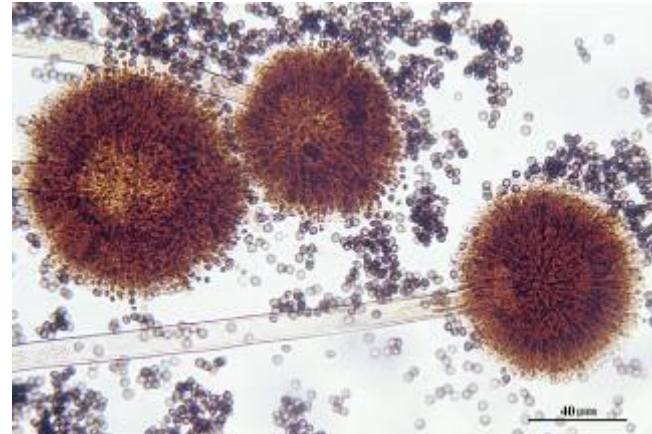
Identification

6.2.2. Culture et identification

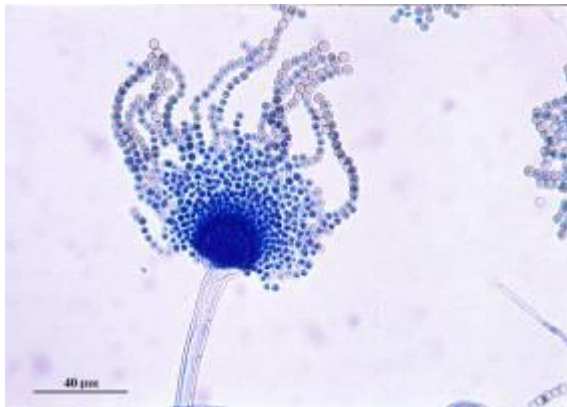
Aspects des têtes aspergillaires



A. fumigatus (90%)



A. niger



A. flavus



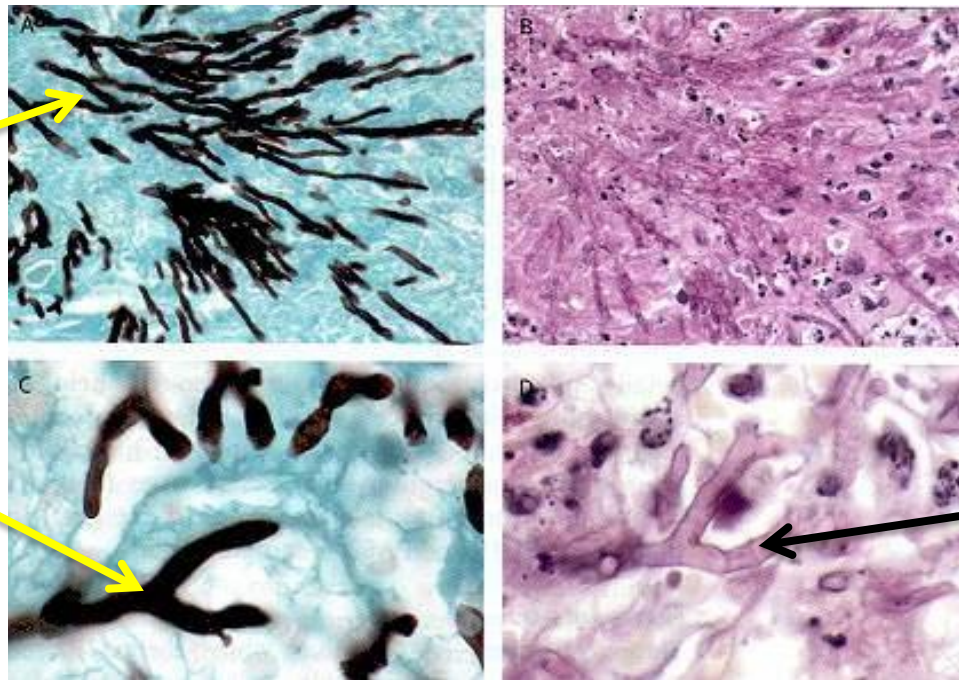
A. nidulans



A. terreus

6.2.3. Examen anatomopathologique

Colorations des biopsies d'organes : montre des filaments avec des ramifications à angles aigus.



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 de l'aspergillose invasive : la **Caspofungine**.

7. Traitement

7.1. Traitement curatif

*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*.

7. Traitement

7.2. Prévention

*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.

Points essentiels

*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.

Glossaire

Emphysème pulmonaire : est une maladie des alvéoles pulmonaires, définie par l'augmentation de volume (dilatation) des alvéoles pulmonaires avec destruction de leur paroi élastique, ce qui entraîne l'impossibilité pour elles de se vider complètement.

Grelot : Une boule métallique et creuse contenant un morceau de métal qui la fait sonner lorsqu'on la bouge (syn. Clochette).

Expectoration : est le rejet par la toux de sécrétions qui peuvent se révéler infectieuses. Ces sécrétions sont issues de l'appareil respiratoire.

Hémoptysies : Il s'agit de rejet de sang par la bouche, elle est liée à une infection broncho-pulmonaire.

Sinusite chronique : est une inflammation des sinus de la face qui dure plus de 3 mois.

Hyperéosinophilie sanguine : se définit comme l'augmentation permanente de la valeur de la numération des polynucléaires éosinophiles (500 cellules/mm³ de sang). Elles sont réactionnelles liées à une réponse immunitaire → antigènes parasitaires .

Atopie : est une prédisposition génétique au développement cumulé d'allergies courantes. Un sujet atopique développe souvent plusieurs allergies (eczéma, asthme...).

Allergène : est un agent qui va provoquer une allergie (aliment, végétal,

Rôle crépitants pulmonaires : ce sont les bruits issus de l'appareil respiratoire et qui font penser aux bruits du sel dans le feu ou aux bruits de pas dans la neige, ils sont le signe de la présence de liquide dans les alvéoles pulmonaires.

Mucoviscidose : est une maladie rare et génétique qui touche principalement les voies respiratoires et le système digestif. Elle se caractérise par des sécrétions visqueuses.

Septicémie : sepsis est une infection généralisée de l'organisme, due à des micro-organismes pathogènes. Elle apparaît suite à une primo-infection non ou mal soignée.

Neutropénie : est un trouble hématologique caractérisé par un taux bas de granulocytes neutrophiles dans le sang.