

# **Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes**

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie  
(ANOFEL)**

**2014**

## Table des matières

Introduction.....	5
1. Définition.....	5
2. Agents pathogènes.....	6
2.1. Le genre <i>Aspergillus</i> .....	6
2.2. Autres moisissures opportunistes.....	7
3. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants.....	8
3.1. Pouvoir pathogène.....	8
3.2. Facteurs favorisants.....	8
4. Réservoirs et modes de contamination.....	8
4.1. Réservoirs.....	8
4.2. Modes de contamination.....	9
5. Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses .....	9
5.1. Les aspergilloses de l'appareil respiratoire.....	9
5.1.1. L'aspergillome.....	9
5.1.2. Les autres formes localisées .....	9
5.1.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (API) .....	10
5.1.4. Les aspergilloses immuno-allergiques .....	11
5.2. Les aspergilloses extra-respiratoires.....	12
5.2.1. Les formes superficielles.....	12
5.2.2. Les formes profondes.....	12
6. Diagnostic biologique des aspergilloses.....	13
6.1. Les prélèvements.....	13
6.2. Examen direct et cultures mycologiques.....	13
6.3. Examen anatomopathologique.....	14
6.4. Biologie moléculaire.....	15
6.5. Détection d'anticorps (diagnostic indirect) et d'antigènes.....	15
6.5.1. Détection d'anticorps circulants.....	15
6.5.2. Détection d'antigènes circulants.....	15
6.6. Signes non spécifiques.....	15
6.7. Principales indications des tests diagnostiques.....	16
7. Diagnostic des autres moisissures opportunistes.....	16
8. Traitement.....	16
8.1. Traitement curatif.....	16
8.2. Traitement empirique.....	17
8.3. Prophylaxie primaire et secondaire.....	17
8.4. Traitement des autres moisissures opportunistes.....	18
9. Prévention : mesures associées.....	18
9.1. Prévention de l'aspergillose invasive chez le patient neutropénique ou immuno-déprimé.....	18

9.1.1. Isolement protecteur du patient.....	18
9.1.2. Mesures d'accompagnement.....	18
9.2. Prévention de la colonisation massive chez des patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques ou une hypersensibilité aux moisissures.....	18

## Objectifs ENC

- **Item 4. La sécurité du patient. La gestion des risques. Les événements indésirables associés aux soins (EIAS) :**
  - Définir les notions de Qualité, Sécurité, événement indésirable grave (EIG), évènement porteur de risque (EPR), résilience.
  - Présenter les données quantitatives sur la fréquence et la nature des EIG dans le système de soins ; Enquêtes nationales sur les EIG, évolution dans les dix dernières années.
  - Connaître les définitions des termes suivants : antisepsie, asepsie, désinfection, décontamination, stérilisation.
  - Connaître les procédures d'hygiène des mains en milieu de soins, et d'antisepsie de la peau saine, de la peau lésée et des muqueuses.
  - Connaître et expliquer les mesures préventives des infections associées aux soins (IAS) : infection urinaire, infection sur cathéter vasculaire, pneumonie, infection du site opératoire.
  - Exposer les grands principes d'organisation de la sécurité sanitaire. Faire un point sur les différences entre la France, les principaux pays européens et les USA.
  - Définir et pondérer les grandes composantes de la gestion des risques ; préciser l'importance de la composante FHO (facteurs humains et organisationnels) du risque associé aux soins.
  - Préciser les différentes missions relevant du ministère chargé de la santé et de la HAS.
  
- **Item 145. Infections naso-sinusiennes de l'adulte et de l'enfant :**
  - Connaître les différentes formes de sinusite et les explorations éventuellement nécessaires pour en étayer le diagnostic.
  - Connaître les arguments cliniques permettant de distinguer une sinusite maxillaire aiguë, d'une rhinite ou d'une rhinopharyngite.
  - Prescrire le traitement approprié, antibiotique et/ou symptomatique, à un patient présentant une sinusite maxillaire aiguë, une rhinite, une rhinopharyngite.
  - Diagnostiquer et connaître les complications et les principes du traitement d'une ethmoïdite aiguë du nourrisson et de l'enfant.
  
- **Item 148. Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant :**
  - Connaître l'épidémiologie des méningites et encéphalites chez l'adulte et l'enfant.
  - Diagnostiquer un purpura fulminans (voir item 328), une méningite, une méningoencéphalite.
  - Connaître les principaux agents infectieux responsables de méningites, de méningoencéphalites, d'abcès cérébraux.
  - Connaître la conduite à tenir dont le traitement en urgence face à un purpura fulminans, une suspicion de méningite ou de méningoencéphalite, au domicile, au cabinet médical et aux urgences hospitalières.
  - Hiérarchiser les examens complémentaires en cas de suspicion de méningite, de méningoencéphalite.
  - Interpréter le résultat d'un examen du liquide céphalorachidien.
  - Connaître le traitement de première intention d'une méningite communautaire présumée bactérienne.
  - Connaître les recommandations de la prophylaxie des infections à méningocoque dans l'entourage d'un cas de méningite à méningocoque.
  
- **Item 149. Endocardite infectieuse :**
  - Diagnostiquer une endocardite infectieuse.
  - Connaître les portes d'entrées et les agents infectieux les plus fréquemment en cause.
  - Connaître les grands principes du traitement médical et chirurgical.
  - Connaître la prévention des endocardites infectieuses.
  
- **Item 151. Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant :**
  - Connaître la prévalence et les agents infectieux.
  - Diagnostiquer les complications et connaître les critères d'hospitalisation ainsi que les traitements des bronchites aiguës, des bronchiolites, des exacerbations de BPCO et des pneumonies

- communautaires,
- Connaître le traitement de la pneumonie à pneumocoque.
- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
  - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.
- **Item 185. Déficit immunitaire :**
  - Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
  - Savoir diagnostiquer un déficit immunitaire commun variable.
- **Item 187. Fièvre chez un patient immunodéprimé :**
  - Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
  - Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
  - Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.
- **Item 201. Hémoptysie :**
  - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- **Item 203. Opacités et masses intra-thoraciques chez l'enfant et chez l'adulte :**
  - Diagnostiquer une opacité ou une masse intra-thoracique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- **Item 206. Pneumopathie interstitielle diffuse :**
  - Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.
- **Item 296. Tumeurs intracrâniennes :**
  - Diagnostiquer une tumeur intracrânienne.
  - Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

## 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.

Figure 1 : *A. fumigatus*

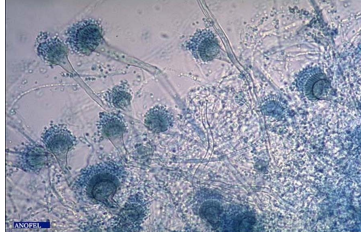
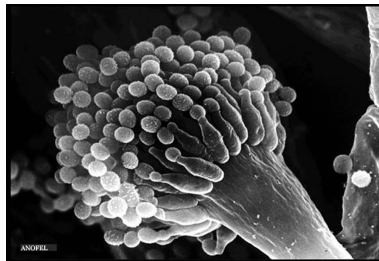


Figure 1 bis : *A. fumigatus* en microscopie électronique



*A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. terreus* ou d'autres espèces sont moins fréquemment observées.

Figure 2 : *A. nidulans*

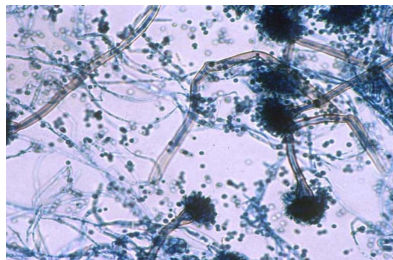
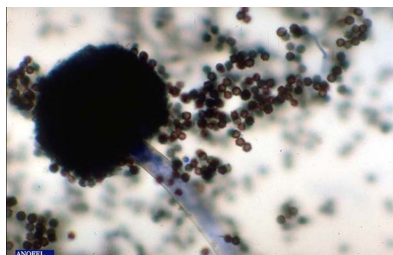


Figure 3 : *A. niger*

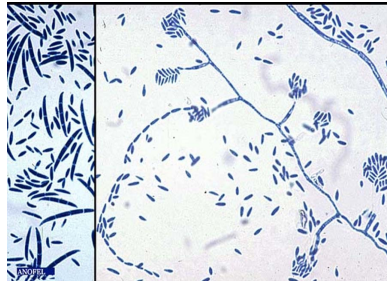


## 2.2. Autres moisissures opportunistes

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 :

- les Hyalohyphomycètes (champignons à filaments cloisonnés hyalins) tels que les champignons des genres *Fusarium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Acremonium* ...

Figure 4 : *Fusarium sp.*



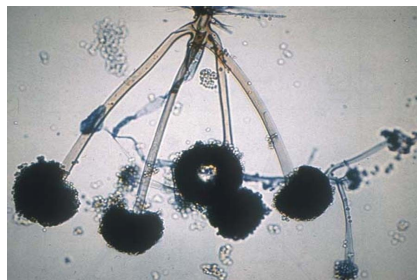
- les Phaeohyphomycètes (champignons à filaments cloisonnés pigmentés) tels que les champignons des genres *Alternaria*, *Cladosporium*...

Figure 5 : *Alternaria sp.*



- les Zygomycètes (champignons à filaments non-cloisonnés) tels que les Mucorales (*Lichtheimia*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*...).

Figure 6 : *Rhizopus sp.*



**D'autres genres de moisissures sont plus rarement impliqués en médecine humaine.**

- Parmi les Hyalohyphomycètes : *Beauveria*, *Chrysosporium*, *Paecilomyces*, *Scopulariopsis*, *Penicillium* (en particulier *P. marneffe*, retrouvé en Asie du Sud Est, est un champignon opportuniste au cours du SIDA et responsable de la pénicilliose disséminée souvent mortelle), etc...

- Parmi les Phaeohyphomycètes : *Curvularia*, *Chaetomium*, *Exophiala*, *Phialophora*, *Wangiella*, etc...

- Parmi les Zygomycètes : les Mucorales rares (*Cunninghamella*, *Syncephalastrum*, etc...),
- des mycètes rares : les *Emmonsia*, agents d'adiaspiromycose.

### 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 oeuvres), et véhiculées par les systèmes de ventilation.

Dans le cas particulier de la Penicilliose à *Penicillium marneffe*, le réservoir est le rat du bambou. La répartition géographique de cette mycose est limitée à l'Asie du Sud -Est.



## 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, 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. Diagnostic clinique et radiologique des aspergilloses

### 5.1. Les aspergilloses de l'appareil respiratoire

#### 5.1.1. L'aspergillome

Il résulte de la **colonisation d'une cavité préformée** (le plus souvent secondaire à une tuberculose ou une sarcoïdose) communiquant avec les bronches et ayant perdu ses défenses phagocytaires. Ainsi, une balle fongique, ou truffe aspergillaire, envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du « grelot »).

Figure 7 : Truffe aspergillaire observée après exérèse de la lésion

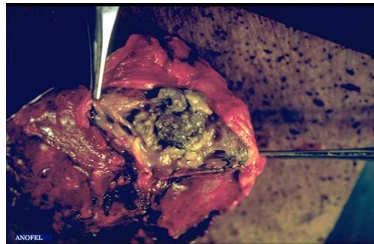
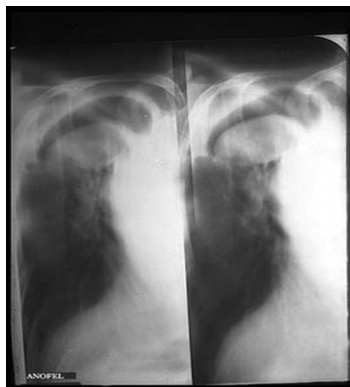


Figure 8 : Image en « grelot » aspect évocateur sur un cliché de radiologie standard



*A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent incriminée en pathologie humaine. Toux, expectoration, fièvre résistant aux antibiotiques, asthénie et amaigrissement sont observés. La sécrétion d'une toxine nécrosante est responsable d'hémoptysies récidivantes dans près de 60% des cas, parfois cataclysmiques, pouvant menacer le pronostic vital. Parfois, l'évolution peut être spontanément résolutive (7 à 10% des cas) ou stabilisée sans complication (25% des cas).

#### 5.1.2. Les autres formes localisées

En général de pronostic favorable, le développement fongique peut se produire à différents niveaux :

- **sinusien**, à l'origine d'un **aspergillome sinusien**, le plus souvent unilatéral et maxillaire. Ce tableau de sinusite chronique est fréquemment d'origine dentaire (pâte dentaire, extraction). Rarement, il peut évoluer en aspergillose invasive, notamment loco-régionale (sinus para-nasaux, orbites, cerveau) chez le patient neutropénique ou sous corticothérapie.
- **bronchique**, à l'origine de troubles ventilatoires en particulier chez les enfants atteints de mucoviscidose.
- **pleural**, à l'origine d'une pleurésie purulente : soit endogène, par contiguïté à point de départ pulmonaire ; soit exogène, secondaire à un drainage ou à un acte chirurgical.

Sur terrains particuliers, la surinfection broncho-pulmonaire chronique peut évoluer progressivement vers une nécrose parenchymateuse locale, d'où le terme d'aspergillose chronique nécrosante, ou aspergillose semi-invasive. Les conditions favorisantes sont :

- les perturbations graves du pouvoir d'épuration broncho-pulmonaire chez les patients présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive, un asthme, une mucoviscidose.
- une immunosuppression partielle mais chronique, soit du fait de la maladie sous-jacente (éthylisme, diabète, maladies de système, dénutrition ...), soit liée à un traitement immunosuppresseur au long cours.

Le diagnostic associe des signes cliniques locaux (toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie) et généraux (fièvre, altération de l'état général), des signes radiologiques, et des arguments biologiques (mycologie et sérologie anticorps positives). Le pronostic peut être péjoratif en fonction du terrain, mais l'évolution est chronique (sur plusieurs mois) et généralement sans invasion vasculaire ni dissémination à distance, contrairement à l'aspergillose invasive.

### 5.1.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (API)

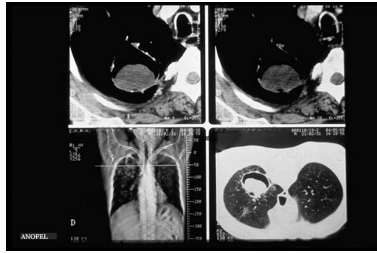
Il s'agit de la **maladie la plus grave** et la plus redoutée liée aux *Aspergillus*. Elle est de très mauvais pronostic, en partie parce qu'elle touche des patients sévèrement immunodéprimés. La mortalité malgré le traitement dépasse souvent 50%, parfois du fait de la pathologie sous-jacente. Le facteur favorisant majeur est la neutropénie profonde et prolongée (PNN inférieurs à 0.5 G/L pendant plus de 10 jours), mais d'autres immunosuppressions profondes thérapeutiques notamment une corticothérapie prolongée à forte dose (posologie > 0.3 mg/kg/j équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines) peuvent également favoriser une API. Les nouveaux traitements immunosuppresseurs tels que les anti-TNF sont également des facteurs favorisant l'API. Ainsi, plusieurs catégories de patients sont considérées à haut risque : les patients atteints d'hémopathie maligne, les transplantés de cellules souches hématopoïétiques (principalement les patients allogreffés) et d'organes solides mais aussi les patients sous corticothérapie et/ou chimiothérapie prolongées et les patients atteints de déficit immunitaire congénital.

*Au cours de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, deux périodes sont considérées comme particulièrement à risque : la période post-greffe immédiate exposant à une neutropénie profonde, et la période plus tardive (généralement entre les 50ème et 80ème jours) correspondant au risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) qui nécessite une corticothérapie à forte dose. En cas de transplantation d'organes solides, des transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires sont les plus à risque, suivies des transplantations cardiaques, hépatiques puis rénales.*

#### Principes diagnostiques

**Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient immunodéprimé devant une fièvre résistante depuis plus de 48 heures à une antibiothérapie à large spectre.** La documentation du diagnostic est permise par l'utilisation précoce du scanner thoracique (**figure 9**) et par les recherches mycologiques (cultures et recherche d'antigène spécifiques), sans qu'aucun de ces éléments ne permette à lui seul le diagnostic.

**Figure 9 : Images compatibles avec une aspergillose invasive sur tomodensitométrie thoracique**



*Outre les signes cliniques de pneumopathie fébrile, l'examen clinique peut retrouver toux, dyspnée, hypoxie, hémoptysies et douleurs thoraciques.*

*Le scanner thoracique utilisé précocement permet l'observation précoce d'un infiltrat pulmonaire associé au " **signe du halo**" (qui correspond au liseré hémorragique entourant le foyer rond d'infarctus), cette image reste fugace, visible quelques jours pendant la phase d'aplasie) ou à des nodules pulmonaires, et plus tardivement, le signe du **croissant gazeux** ou d'une excavation traduisant une nécrose centrale au sein d'une aire de consolidation. Il correspond à la remontée du taux des polynucléaires.*

### **Evolution**

L'API est caractérisée par une évolution rapidement péjorative, du fait de l'envahissement local avec nécrose, mais aussi de l'invasion des capillaires permettant une diffusion hématogène de l'infection. L'évolution est gravissime (mortalité entre 70 et 90% des cas), et seuls le diagnostic précoce et la prise en charge thérapeutique adaptée permettent d'améliorer le pronostic. **Le bilan d'extension doit faire rechercher des localisations cérébrales, sinusiennes, hépatiques, rénales, cardiaques et cutanées.**

En dépit des avancées technologiques, l'aspergillose pulmonaire invasive reste un diagnostic difficile et communément classé comme "**possible**", "**probable**" ou "**certain**" en fonction des arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques que l'on dispose.

### **5.1.4. Les aspergilloses immuno-allergiques**

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

#### **L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA ou maladie de Hinson-Pepys)**

Survenant sur un terrain propice (asthme, atopie, ou mucoviscidose par exemple), il s'agit d'une réponse immunitaire locale à une colonisation trachéo-bronchique aspergillaire chronique.

Le diagnostic, difficile mais plus aisé en phase d'exacerbation, repose sur l'association d'une dyspnée fébrile avec infiltrats pulmonaires et de signes biologiques de réaction d'hypersensibilité immédiate (hyperéosinophilie sanguine, augmentation des IgE totales) et semi-retardée (synthèse d'anticorps précipitants anti-aspergillaires, augmentation des titres des anticorps réaginaires spécifiques (IgE, IgA et IgG).

#### **L'asthme aspergillaire**

Il se traduit par un asthme (sans infection pulmonaire) qui survient et s'aggrave dans des conditions de forte exposition aux spores aspergillaires. Il est accompagné d'une hyperéosinophilie sanguine et d'une augmentation des IgE spécifiques anti-aspergillaires, mais sans précipitines.

### L'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), et l'affection dite « 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 en l'absence de tout terrain atopique contribue au diagnostic.

### La sinusite fongique allergique

Elle survient habituellement chez des sujets jeunes et associe sinusite persistante, obstruction nasale, polype nasal et hyperéosinophilie sanguine. Les champignons les plus souvent incriminés appartenant au genre *Aspergillus*, mais d'autres moisissures peuvent également être en cause.

## 5.2. Les aspergilloses extra-respiratoires

### 5.2.1. Les formes superficielles

#### Les otomycoses

Fréquemment due à *A. niger*, l'aspergillose du conduit auditif externe est favorisée par des lésions pré-existantes (eczéma, otorrhée chronique, malformation anatomique) et par l'usage des corticoïdes locaux.

#### Les aspergilloses oculaires

Le plus souvent primaires post-traumatiques (projectiles inertes ou végétaux souillés par des *Aspergillus*), il s'agit principalement de kératite ou de chorioretinite. Rarement, l'atteinte oculaire peut être liée à une extension loco-régionale d'une aspergillose nasosinusienne (choriorétinite).

#### Les aspergilloses cutanées

Il s'agit principalement d'infections multiples chez les grands brûlés présentant des zones dermo-épidermiques nécrosées. La peau peut également être le siège de métastases septiques au cours de l'aspergillose invasive.

#### L'onyxis aspergillaire

Il s'agit d'une manifestation rare. Le diagnostic n'est affirmé que sur la présence répétée d'*Aspergillus* (souvent *A. versicolor*, *A. candidus*), à l'examen direct et en culture pure à tous les points d'ensemencement. L'atteinte est essentiellement sous-unguéale distale (95%) ou représentée par des leuconychies superficielles.

### 5.2.2. Les formes profondes

Elles peuvent être soit localisées, soit disséminées, d'origine exogène (post-chirurgicale surtout) ou endogène, après diffusion hématogène au cours d'une API. Les différentes atteintes peuvent être cérébrales, sinusiennes, hépatiques, péritonéales, rénales, cardiaques (endocardites), osseuses et cutanées.

## 6. Diagnostic biologique des aspergilloses

### 6.1. Les prélèvements

Ils peuvent être ciblés en fonction des points d'appel cliniques, ou sanguins pour la mise en évidence d'une dissémination hématogène.

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

L'isolement d'*Aspergillus* de produits biologiques issus de sites stériles (biopsies d'organes à l'aiguille ou chirurgicales, liquide céphalo-rachidien, urines) affirment le diagnostic. L'isolement d'*Aspergillus* 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 (liquide de LBA, prélèvement transtrachéal protégé, par exemple) auront une valeur supérieure à l'examen des expectorations.

Les hémocultures sont le plus souvent négatives dans les aspergilloses invasives mais peuvent être positives dans les fusarioses disséminées et dans la pénicilliose à *P. marneffei*.

### 6.2. Examen direct et cultures mycologiques

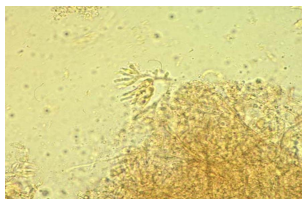
Le diagnostic mycologique doit être effectué par un laboratoire expérimenté, et doit associer un examen direct et une culture sur milieu spécifique.

#### Examen direct

Il permet la mise en évidence de filaments mycéliens de "type aspergillaire", en faveur d'une infection plutôt qu'une colonisation. Entre lame et lamelle, ils mesurent de 2 à 4 µm de diamètre, apparaissent hyalins, cloisonnés, et parfois ramifiés (dichotomie avec angles aigus à 45°). Rarement, des têtes aspergillaires peuvent être observées (prélèvements au cours de sinusites, d'aspergillome ou d'otites notamment).

Des méthodes de marquage (noir chlorazole, calcofluor) ou des colorations (coloration argentique de Gomori-Grocott, Giemsa) peuvent augmenter la sensibilité de l'examen. La seule présence de filaments « de type aspergillaire » est présomptive d'aspergillose, mais peut aussi correspondre à d'autres hyphomycoses.

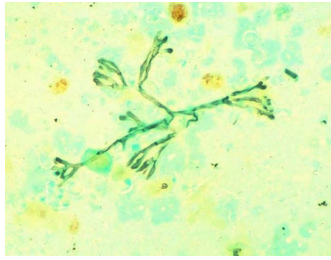
**Figure 10 : Filaments mycéliens de "type aspergillaire"**



**Figure 11 : Tête aspergillaire**



**Figure 12 : Coloration argentique (MUSTO ou Grocott modifié)**

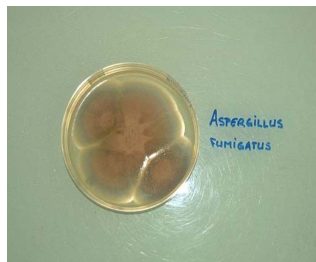


### **Culture et identification**

Elle se fait sur milieu fongique spécifique et permet l'identification précise du genre et de l'espèce du champignon. *Aspergillus* pousse en 3 à 5 jours à 37°C.

L'aspect macroscopique est ras à poudreux, velouté parfois cotonneux, et de couleur variée en fonction de l'espèce. L'analyse microscopique de la culture met en évidence le conidiophore et la tête aspergillaire, dont les caractéristiques affineront l'identification.

**Figure 13 : *A. fumigatus***



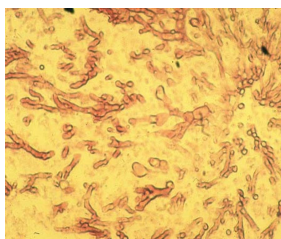
*Les milieux spécifiques classiquement utilisés sont le milieu de Sabouraud (sans cycloheximide qui inhibe de nombreuses espèces d' Aspergillus), le milieu à l'extrait de malt ou le milieu de Czapek. A. fumigatus est l'espèce la plus fréquemment retrouvée et ses colonies sont blanc-vert à 48-72 h et vert-gris plus tardivement.*

*Portée par le conidiophore, la tête aspergillaire (forme de fructification asexuée) est composée d'une vésicule, d'une rangée de phialides (cellules conidiogènes) portée ou non par une rangée de métules, et de conidies (ou phialospores) de 2 à 4 micromètres de diamètre.*

## **6.3. 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. L'examen anatomopathologique fait appel à des colorations non spécifiques (hémalun éosine safran, periodic acide Schiff) ou spécifiques basées sur la coloration argentique qui colore la paroi fongique.

**Figure 14 : Filaments mycéliens "de type aspergillaire".**



## 6.4. Biologie moléculaire

Plus récemment, des techniques d'amplification génique ont été développées. Deux aspects limitent encore leur utilisation en routine :

- très rapides, ces techniques nécessitent toutefois un équipement spécifique,
- très sensibles, elles rendent délicate la distinction entre la colonisation (portage asymptomatique) et l'infection réelle. L'optimisation des techniques d'amplification (notamment la PCR en temps réel) et des méthodes de typage moléculaire, laisse envisager un intérêt grandissant pour ces méthodes.

## 6.5. Détection d'anticorps (diagnostic indirect) et d'antigènes

### 6.5.1. Détection d'anticorps circulants

Elle traduit la réponse immunitaire humorale d'un hôte immunocompétent au contact du champignon et constitue un argument majeur pour le diagnostic de l'aspergillome et des aspergilloses localisées et immunoallergiques. La technique de référence reste la mise en évidence d'anticorps précipitants (précipitines) par immunoélectrophorèse (IEP), double-diffusion (méthode d'Ouchterlony) ou par électrosynérèse (ES). La positivité du test prend en compte le nombre et l'activité enzymatique (catalasique ou chymotrypsique) des arcs précipitants. Des techniques de dépistage rapides, mais moins spécifiques, peuvent également être utilisées (ELISA ou hémagglutination entre autres). L'absence de réponse humorale au cours de diverses immunodépresseions rend l'interprétation des résultats délicate dans le diagnostic d'aspergillose invasive.

En parallèle, la recherche des IgE spécifiques est un argument biologique supplémentaire au cours des aspergilloses immuno-allergiques.

### 6.5.2. Détection d'antigènes circulants

**Une recherche positive dans le sang est un argument biologique majeur pour le diagnostic de l'aspergillose invasive, en particulier chez le patient neutropénique.** Il est actuellement recommandé d'utiliser une technique ELISA pour détecter l'antigène galactomannane présent dans la paroi d'*Aspergillus fumigatus*, technique rapide et surtout plus sensible que le test d'agglutination latex.

Il subsiste toutefois des limites :

- la sensibilité est estimée à 70-80% dans la population des greffés de cellules souches hématopoïétiques, pour qui l'on recommande de faire une détection systématique bi-hebdomadaire sur le sérum.
- l'existence de faux positifs induits par certains médicaments et aliments (valeurs élevées sont retrouvées dans la population pédiatrique), impose la confirmation de toute détection douteuse ou positive sur un second prélèvement.

*Plusieurs causes de fausse positivité ont été objectivées : translocation à partir d'antigène galactomannane présent dans l'alimentation (céréales, pâtes, lait etc...), réaction croisée avec des antigènes pariétaux d'autres champignons, réaction croisée avec certains médicaments.*

*Alors que le test n'est validé que pour la détection d'antigène sérique, des travaux évoquent son intérêt pour la détection dans le LBA ou le LCR.*

## 6.6. Signes non spécifiques

L'hyperéosinophilie sanguine et l'augmentation des IgE totales sont des marqueurs non spécifiques qui doivent être recherchés au cours des aspergilloses immuno-allergiques.

## 6.7. Principales 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				+
	Alvéolite allergique extrinsèque		+		

## 7. Diagnostic des autres moisissures opportunistes

Les Zygomycoses, les Fusarioses, les Scédosporioses, cosmopolites ont également une expression pulmonaire évoquant une aspergillose invasive.

Elles peuvent disséminer à la peau et au cerveau.

Leur diagnostic repose sur la mise en évidence du champignon par l'examen mycologique, l'examen anatomo-pathologique, ou par biologie moléculaire. La valeur supérieure d'un examen positif sur un échantillon provenant d'un site stérile, par rapport à un site potentiellement colonisé s'applique aux moisissures, de la même façon qu'elle s'applique aux *Aspergillus*. Les résultats doivent être interprétés en fonction du contexte clinique et en prenant en compte les arguments radiologiques et biologiques indirects. Il est ainsi possible de rechercher des anticorps précipitants ou réagiques spécifiques, ainsi qu'une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE totales en cas de suspicion d'atteinte immuno-allergique.

## 8. Traitement

### 8.1. Traitement curatif

#### Aspergillome

Le traitement repose **essentiellement sur la chirurgie**. En cas de contre-indication ou en complément de la chirurgie, l'AmB en intracavitaire ou l'itraconazole en cure prolongée ou le voriconazole 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 (à J1, 6 mg/kg par jour à 12h d'intervalle puis, à partir de J2, 4 mg/kg par jour toutes les 12 heures). L'AmB liposomale par voie intraveineuse est indiquée en seconde intention en cas d'intolérance ou d'échec thérapeutique du traitement de référence. L'indication de la chirurgie est principalement posée dans la prévention de complications hémorragiques.

**Le voriconazole** (VFEND®). C'est un dérivé triazolé qui a fait la preuve de sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive. Il est fongicide vis-à-vis d'*A. fumigatus*. La durée totale de traitement sera définie en fonction du terrain et de l'évolution clinique et biologique de l'infection. Le voriconazole diffuse dans le tissu cérébral et en fait une molécule de choix en cas d'aspergillose cérébrale. Son activité contre les moisissures serait limitée aux *Aspergillus*, *Fusarium* et certaines espèces de *Scedosporium*. Une formulation orale permet un relais avantageux au traitement intra-veineux.

L'acétate de caspofungine (Cancidas®) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques ayant comme cible la paroi fongique des *Candida* et des *Aspergillus*. Cette molécule fongistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus* est indiquée dans le traitement de seconde intention des aspergilloses invasives réfractaires. Son spectre d'activité envers les autres moisissures est peu connu. Son administration est intra-veineuse à la posologie de 70 mg le premier jour puis de 50 mg/j les jours suivants. Le profil de tolérance de cette molécule est particulièrement satisfaisant. La caspofungine et le posaconazole sont indiqués en seconde ligne.

*Les échinocandines n'ont pas pour cible l'ergostérol membranaire, mais ont un mécanisme original d'action par inhibition de la synthèse de la paroi fongique. Cette cible, non retrouvée chez l'homme, explique l'excellente tolérance de la molécule.*

### **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).

## **8.2. Traitement empirique**

Il est réservé aux suspicions d'aspergillose invasive sans preuve mycologique.

L'amphotéricine B liposomale et la caspofungine 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.

## **8.3. Prophylaxie primaire et secondaire**

Actuellement deux molécules sont indiquées dans la chimioprophylaxie primaire de l'aspergillose invasive : le posaconazole (Noxafil®) et la micafungine (Mycamine®).

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 (Posaconazole, Noxafil®), mais la place de la chirurgie reste à évaluer dans cette indication.

## 8.4. Traitement des autres moisissures opportunistes

L'AmB (et ses formulations lipidiques) semble la molécule de choix, car elle présente le plus large spectre d'activité contre les moisissures (en dehors des genres *Fusarium* et *Scedosporium*). L'itraconazole a également un spectre relativement large, et le voriconazole est actif dans certaines fusarioses et scédosporioses.

La place de la chirurgie est identique à celle décrite pour les aspergilloses.

## 9. Prévention : mesures associées

La prévention consiste essentiellement à préserver le patient à risque d'une source environnementale de spores fongiques. Deux situations peuvent se présenter :

### 9.1. Prévention de l'aspergillose invasive chez le patient neutropénique ou immuno-déprimé

#### 9.1.1. Isolement protecteur du patient

En cas de neutropénie profonde (< 0.5 giga/L) et de longue durée (> 1 mois), l'objectif à atteindre est un environnement exempt de spores fongiques. C'est dans ce cadre-là que des secteurs dits « protégés » sont implantés, notamment dans les services d'Hématologie clinique, permettant un isolement protecteur du patient. Ils comprennent idéalement un système de filtration de l'air de haute efficacité « HEPA » (ou d'épuration de haute efficacité tel que le système Immunair®, en cours de validation) associé à un haut renouvellement d'air avec ou sans flux laminaire. Ces installations sous-entendent une organisation architecturale des locaux spécifiques avec des systèmes de sas à l'entrée du service et des chambres, et une cascade de pression positive.

#### 9.1.2. Mesures d'accompagnement

L'eau et l'alimentation distribuées aux patients à haut risque doivent être exemptes de spores fongiques. En parallèle, des règles rigoureuses de circulation des personnes (habillement + masques) et des biens (plantes et fleurs, matériels cartonnés ou empoussiérés) vecteurs de spores, des protocoles de bionettoyage utilisant des désinfectants de surface fongicides, et des procédures d'isolement de zones de travaux et de prévention de l'environnement (arrosage et bâchage des gravats) devront être mis en place. La surveillance de la biocontamination fongique environnementale (par prélèvements d'air et de surfaces) permettra de mesurer l'efficacité des mesures mises en place.

*Les aliments fortement colonisés par des moisissures sont le poivre, le thé, les tisanes, le café, les céréales, les cacahuètes, les pistaches, certains fruits, certains fromages, le lait en poudre etc...L'alimentation doit donc bénéficier de protocoles de décontamination, de même que les produits emballés, les ustensiles de vaisselle et les plateaux repas.  
Les fleurs et les plantes en pot sont interdites dans les services recevant des patients à risque, car pourvoyeuses de spores, ainsi que les plantes artificielles (rapidement riches en poussière).  
Les dossiers papiers, les cartons, les emballages, pourvoyeurs de poussière et donc de spores doivent également rester à l'extérieur de la zone bénéficiant d'un air contrôlé.*

### 9.2. Prévention de la colonisation massive chez des patients présentant des pathologies pulmonaires chroniques ou une hypersensibilité aux moisissures

Il s'agit d'une prévention à long terme qui ne peut donc avoir comme objectif l'éradication totale des spores présentes dans l'environnement du patient à risque. Il est par contre possible de diminuer drastiquement l'exposition à un réservoir environnemental ; d'une part en contre-indiquant les professions à risque (l'alvéolite allergique extrinsèque est une maladie professionnelle), d'autre part en évitant les attitudes à risque (vie dans des locaux humides colonisés par les moisissures, travaux de réfection des sols, murs et

plafonds, travaux de jardinage, rempotage de plantes etc...).

## Points essentiels

- Les moisissures sont des champignons filamenteux cosmopolites et ubiquitaires dans notre environnement. La diminution ou l'éviction de l'exposition a une part importante dans la prévention et la prise en charge de ces affections.
- Les formes graves de leurs manifestations cliniques sont immuno-allergiques chez le sujet immunocompétent, ou liées à une dissémination multiviscérale gravissime en cas d'immunosuppression.
- L'aspergillose invasive est une des causes majeures de mortalité chez le patient neutropénique, notamment au cours des aplasies et greffes de moelle. Elle nécessite des mesures de prévention, un dépistage précoce et un traitement efficace afin d'améliorer le pronostic.
- Le diagnostic des infections à moisissures est difficile. Il est évoqué en fonction des facteurs de risque du patient et doit associer des arguments cliniques, biologiques et radiologiques.
- De nouveaux antifongiques récemment mis sur le marché laissent envisager l'amélioration du pronostic des formes graves. La place de la chirurgie reste encore à évaluer.