

Aspergillus et aspergilloses

Dr HAMOUDA O

I. Introduction.

Les aspergilloses sont des affections opportunistes liées à la prolifération dans l'organisme de champignons filamenteux à hyphes cloisonnées du genre *Aspergillus*.

Le genre *Aspergillus* est constitué de plus de 300 espèces dont 5-6 sont couramment isolées en pathologie humaine : *A. fumigatus*, responsable de 90 % des observations d'aspergillose invasive, *A. flavus*, plus fréquent dans les régions tropicales du globe, *A. nidulans*, *A. terreus*, plus rarement *A. niger*.

II Agent pathogene

1)Taxonomie

Les *Aspergillus* appartiennent à la classe des Deutéromycètes et plus précisément au groupe des Hyphomycètes à mycélium hyalin. Toutefois, pour un certain nombre d'entre eux, la forme sexuée est connue et permet de les classer dans les Ascomycètes dont les asques sont contenus dans des cleistothèces. Ils entrent dans la famille des Aspergillacées.

2) structure morphologique

Les *Aspergillus* sont caractérisés par la présence de filaments perpendiculaires (stipes) aux hyphes végétatifs. Les stipes se terminent par une vésicule supportant les cellules de la conidiogenèse : les phialides. Celles-ci, sont soit portées directement par la vésicule, soit séparées par des pièces intermédiaires ou métules.

Les phialides produisent des spores ou conidies qui caractérisent le mode de reproduction asexuée du champignon. Ces phialospores sont regroupées en panache, dont la couleur et la forme varient en fonction de l'espèce. L'ensemble stipe et vésicule constitue le conidiophore et l'ensemble vésicule, phialides et conidies forme la tête aspergillaire.

Les formes sexuées des *Aspergillus* sont caractérisées par des cleistothèces arrondis, entourés ou non de « cellules en noisette » ou « hulle-cells » qui sont des éléments sclérotiaux formés par l'épaississement de la partie terminale des filaments entourant les cleistothèces. Les asques sphériques situés dans les cleistothèces contiennent 8 ascospores .

III.Epidémiologie

Les *Aspergillus* vivent en saprophytes dans le sol , mais aussi à la surface du sol sur les végétaux en voie de décomposition et les foins moisissés ; c'est dire leur importance en milieu rural.

1)Répartition dans l'atmosphère

Les enquêtes aéromycologiques montrent que les *Aspergillus* représentent 1 à 5 % des isollements de moisissures dans l'atmosphère

2)Répartition dans l'habitat

On retrouve préférentiellement les *Aspergillus* sur les denrées alimentaires (fruits, légumes, pain) et dans la poussière de maison ; mais également dans les climatiseurs, les humidificateurs, les solutions liquides, les vêtements. La dissémination des spores aspergillaires à partir de ces sources est assurée par les courants d'air.

3)Repartition en Milieu hospitalier

Aucune méthode de standardisation des prélèvements d'air en milieu hospitalier n'existe à ce jour Il a cependant été constaté une grande abondance de spores aspergillaires au niveau des grilles d'arrivée d'air conditionné , du matériel de protection contre le feu , dans les faux plafonds et ceci d'autant plus que les services sont situés dans les étages supérieurs des hôpitaux où les spores sont entraînées par des courants d'air ascensionnels.

4) CONTAMINATION

La principale voie de dissémination des spores d'*Aspergillus* est aérienne. C'est la pénétration des spores aspergillaires dans l'appareil broncho-pulmonaire qui est à l'origine de la contamination aspergillaire. Traumatique (direct ou post chirurgical) pour les formes localisées (kératites, otomycoses, surinfection cutanées chez les grands brûlés, endocardites, abcès cérébraux etc.. .

IV. Physiopathologie

1) Pouvoir pathogène

- La taille des spores aspergillaires, qui permet leur pénétration jusqu'au niveau bronchioalvéolaire, associée à la thermotolérance des souches pathogènes, rend compte des possibilités de contamination de l'homme au niveau des voies respiratoires supérieures.
- *A. fumigatus* fixe et dégrade certaines protéines, permettant ainsi l'adhérence des conidies aux cellules épithéliales de l'hôte et l'invasion des tissus sous-jacents par les filaments mycéliens lorsque les conditions locales et/ou générales sont favorables.
- Les *Aspergillus* sont des pneumallergènes pouvant déclencher des manifestations d'hypersensibilité de type I, III et IV.
- Le rôle des toxines des souches d'*A. flavus* et d'*A. fumigatus* a été démontré : action cancérigène, néphrotoxique et hémolytique.

2) Moyens de défense

Moyens de défense de l'organisme contre les spores inhalées

- Ils sont de deux ordres.

Mécaniques

- L'épuration des spores est assurée par le tapis mucociliaire.

Cellulaires

- Les macrophages alvéolaires sont les premières cellules entrant en jeu dans la résistance naturelle antifongique, en phagocytant les spores.
- Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes sont également impliqués dans la défense de l'organisme.

3) Facteurs favorisants

Facteurs généraux

a) Granulopénie

- La granulopénie post-chimiothérapique sévère, inférieure à 500 cellules/mm³, et prolongée, semble être le facteur le plus important

b) Rôle des thérapeutiques

- Le rôle des immunosuppresseurs et des corticoïdes, donnés en « flash » en cas de rejet, explique la fréquence de cette infection chez les greffés d'organe :

c)Déficit en NADPH-oxydase

- Un déficit héréditaire en NADPH-oxydase granulocytaire et macrophagique explique la survenue d'API au cours de l'évolution de la granulomatose septique chronique.

d)Déficit de la fonction phagocytaire

- Un déficit de la fonction phagocytaire consécutif à un traitement donné pour une infection à rétrovirus, une phase de granulopénie prolongée, une corticothérapie au long cours, constituent autant de facteurs de risque de survenue d'API chez le patient porteur de VIH.

Facteurs locaux

- Des infections bactériennes ou virales, des antécédents de tabagisme, de tuberculose, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de fibrose pulmonaire de même que la mucoviscidose, la radiothérapie médiastinopulmonaire, les lésions bronchiques tumorales favorisent la colonisation de l'arbre trachéobronchique. Ces facteurs sont suffisants même en l'absence d'immunodépression.

-

Facteurs environnementaux

Rôle dans la survenue de manifestations allergiques

- La concentration des spores dans l'atmosphère peut varier avec les conditions d'humidité, de température ou d'environnement. Ainsi, chaque tête aspergillaire relarguant 10^4 spores, des concentrations de $2 \cdot 10^5$ à $2 \cdot 10^6$, voire 10^9 spores/m³ dans les lieux très contaminés, peuvent se rencontrer et être à l'origine de manifestations allergiques, même chez le sujet non atopique.

V. Clinique:

Les aspergilloses sont des maladies cosmopolites, normalement non contagieuses, à localisation essentiellement respiratoire.

1.Aspergilloses pulmonaires

1.1.Aspergilloses immuno-allergiques

Il existe 3 tableaux : asthme bronchique, aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), alvéolite allergique extrinsèque.

1.2Infection localisée : l'aspergillome pulmonaire

Il correspond au développement d'un *Aspergillus in situ*, presque toujours dans une cavité préexistante. Les spores pénètrent dans la cavité où l'insuffisance des défenses macrophagiques permet la germination et le développement d'une masse mycélienne :

La truffe aspergillaire, constituée de filaments enchevêtrés. Cette truffe comble progressivement la cavité en passant par le stade grelot (croissant aérien surplombant la boule fongique en radiologie).

- Facteurs favorisants :

- * Cavité tuberculeuse+++ (Algérie)
- * Abscès pulmonaire, Kyste hydatique,
- * Bronchectasie kystique (DDB),
- * Emphysème bulleux (dilatation excessive des alvéoles)
- * Sarcoidose fibrokystique (affection du SRE)
- * Cancer pulmonaire excavé
- * Silicose, Fibrose pulmonaire,
- * Infarctus pulmonaire, rarement cavité pleurale enkystée...

La principale manifestation clinique sera l'hémoptysie survenant dans 60% des cas, souvent récidivante, quelquefois foudroyante et mortelle.

La présence dans l'expectoration de filaments mycéliens est très variable. Le sérodiagnostic permet d'affirmer le diagnostic et d'assurer le suivi thérapeutique.

Le traitement est chirurgical s'il n'est pas contre-indiqué par une mauvaise fonction respiratoire.

1.3. Aspergillose diffuse : l'aspergillose pulmonaire invasive (API)

C'est une pneumopathie aspergillaire qui concerne surtout le sujet immunodéprimé.

L'API réalise un tableau pneumopathie aiguë, souvent douloureuse, fébrile, résistante aux antibiotiques et qui met en jeu le pronostic vital des malades immunodéprimés.

Le pronostic est très mauvais, d'une part en raison de l'état très déficient du terrain qui a donné prise à cette affection opportuniste, d'autre part à cause du retard thérapeutique lié à la difficulté d'isolement du champignon.

Le diagnostic en est très difficile, tardif, et pourtant la précocité du traitement est un facteur prépondérant dans la survie du malade.

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques : fièvre, toux, dyspnée, douleurs thoraciques localisées ou diffuses amplifiées par la toux et l'inspiration profonde.

A l'auscultation, frottement pleural, râles crépitants. Les crachats striés de sang ou plus tardivement les hémoptysies sont concomitantes du processus d'excavation.

Chez tout malade à risque, une fièvre résistante aux antibiotiques durant plus de 24h doit être mise sous antifongiques.

La radiologie standard n'est pas caractérisée par des signes spécifiques et les opacités parenchymateuses liées à une abcédation ou à un infarctus hémorragique sont souvent d'apparition retardée.

Vers la troisième semaine de l'évolution de l'infection fongique peut apparaître une image nodulaire très évocatrice, s'il s'y associe un croissant gazeux, une condensation ou un infarctus périphérique.

La tomodynamométrie thoracique est un outil majeur du diagnostic de l'API. Deux signes sont clairement évocateurs de l'API :

- le signe du halo (opacité en verre dépoli d'un nodule, s'atténuant progressivement entre le nodule et le parenchyme sain) est précoce, fugace, survenant surtout chez le patient encore neutropénique. Il correspond à une hémorragie péri lésionnelle ;
- le signe du croissant aérique (évolution nécrotique des lésions initiales vers une excavation). Signe tardif apparaissant souvent à la restauration de la neutropénie.

La sérologie n'est d'aucune aide diagnostique dans l'API du sujet immunodéprimé. Par contre la recherche d'antigène circulant est, pour au moins la moitié des cas, une technique permettant de suspecter une API plus précocement que la recherche directe (mycologique).

.2. Autres localisations aspergillaires

2.1. Aspergillose sinusienne

Atteinte en général unilatérale des sinus maxillaires ou ethmoïdaux surtout. On distingue une forme non invasive, muco-purulente et une forme invasive, pseudo tumorale avec destruction osseuse.

.2.2. Otite aspergillaire

Un peu moins de 20 % des otites externes sont d'origine fongique. Le prurit, l'hypoacousie et un écoulement sont les symptômes les plus fréquents. dues surtout à *A. niger*.

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

VII .DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

L'isolement d'*Aspergillus* dans un prélèvement ne suffit pas au diagnostic. Une telle présence doit être interprétée en fonction du contexte clinique. Un prélèvement bien réalisé et un **examen direct positif** sont prépondérants dans la suspicion diagnostique d'une aspergillose évolutive. La culture ne fera que confirmer et renforcer cette suspicion d'aspergillose. Chez un sujet à risque, une pneumopathie fébrile ne cédant pas aux antibiotiques est fortement suspecte d'aspergillose.

1. Prélèvements

Poumons : tous prélèvements d'origine pulmonaire, en particulier le lavage broncho-alvéolaire et les biopsies ; sinus : lavages, curetage ; oreille : écouvillonnage, curetage
hémoculture : paradoxalement les hémocultures restent négatives.

2. Examen direct

Recherche entre lame et lamelle de filaments septés, de 3 à 4 µm de Ø, présentant des ramifications à angle aigu.

3. Culture

Plus la pousse est rapide et importante, plus la suspicion d'aspergillose est grande. Les *Aspergillus* poussent sur tous les milieux de culture utilisés en mycologie médicale. des tubes seront incubés à 27 et 37 C°, il est recommandé de garder les tubes au moins pendant 8 jours à l'étuve .

L'identification est microscopique. On recherche parmi un enchevêtrement de filaments des **têtes aspergillaires** dont les caractères variables permettent une identification d'espèce. → **Faire repiquage sur un autre milieu exp: Czapeck**

<i>Aspergillus</i>	<i>A.fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. terreus</i>
Caractères morphologiques					
Culture	Vert à gris noirâtre poudreuse	Vert Jaune broussailleuse	Vert moyen cresson, revers rougeâtre poudreuse	Noir granuleuse	Blanc puis jaune ocre revers ocre à rouge poudreuse
Stipe	Lisse 300µ	<u>Rugueuse</u> , longue 1000µ	Lisse et <u>courte</u> colorée en <u>brun</u> 75 à 100µ	Lisse et longue incolore 1000 à 3000 µ	Courte et lisse 100 à 150 µ
Tête aspergillaire	En forme de massue	Hémisphérique volumineuse	Hémisphérique, petite	Hémisphérique volumineuse	Hémisphérique
phialides	Portées <u>directement</u> <u>sur la vésicule</u>	Portées directement ou par des métules	Portées par des métules sur 1/3 ou 2/3 de la vésicule	Généralement portées par des métules	Fines portées par des <u>métules serrées</u>

conidies	Rondes, vertes finement échinulées 2,5 à 3 μ	Rondes piriformes échinulées 3,5 à 4,5 μ	à	Rondes échinulées 3 à 3,5 μ	Rondes finement échinulées 4 à 5μ	Rondes et elliptiques Lisses et petites 1,5 à 2,5μ
----------	---	---	---	-----------------------------------	--	--

4).Diagnostic immunologique

4.1. Recherche d'anticorps est surtout utilisée chez le malade immunocompétent. Deux grands types de techniques sont disponibles

- **les techniques d'orientation** : immunofluorescence, hémagglutination, ELISA, immunodiffusion.

Les techniques de confirmation : immunoélectrophorèse ou électrosynérèse. Elles révèlent des arcs de précipitation (de 1 à plus de 20) et peuvent mettre en évidence des arcs à activité enzymatique :

Catalasique (arc J) et chymotrypsique (arc C)

(Arc J) : révélé après action d'eau O₂ à 10 volume → fines bulles d'O₂

(Arc C) : révélé après action d'un substrat particulier (2 solutions préparées Extemporément) → arc de couleur rouge violette

Les anticorps se rencontrent (1 à 5 arcs) dans les ABPA, les alvéolites extrinsèques allergiques, la mucoviscidose (surinfectée par *Aspergillus*) ou dans d'autres localisations aspergillaires du sujet non ou peu immunodéprimé.

Dans l'aspergillome pulmonaire il est courant d'observer de 3 à 10 arcs, voir plus, accompagnés ou non d'activités enzymatiques, signant le processus pathologique. Le suivi sérologique est très important.

L'évolution du taux des anticorps à un intérêt pronostique : après traitement chirurgical (et/ou médical) les réactions sérologiques se négatives en quelques mois.

La remontée du taux des anticorps signe une récurrence.

4.2. Recherche d'antigènes circulants

Mise en évidence dans le sérum, mais aussi dans d'autres liquides biologiques de galactomannane, antigène pariétal polysaccharidique d'*Aspergillus* qui traduit la contamination.

Par technique ELISA, la spécificité est de l'ordre de 90 % et la sensibilité d'environ 65 %. Dans la majorité des cas positifs, le diagnostic présomptif est bien plus précoce que l'isolement biologique. Ce qui permet la mise en place d'un traitement d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement.

1) Test au latex PASTOREX® (15 ng/ml)

2) Test ELISA-sandwich PLATELIA® (1 ng/ml)

VII .Traitement

Les stratégies de traitement sont mieux établies actuellement : AMB en intraveineux sous forme de désoxycholate d'AMB (dAMB) à la dose de 1 à 1,5 mg/kg/j, et si nécessaire chez le patient neutropénique sous forme lipidique d'AMB (Ambisome® et Abelcet®). La toxicité rénale moindre de ces deux formes permet des traitements prolongés à des doses élevées.

L'itraconazole, antifongique administrable per os, peut être donné en relais de l'AMB dans les traitements prolongés en raison de sa bonne tolérance. Il représente le traitement de la bronchite aspergillaire du sujet non immunodéprimé, de l'aspergillose bronchique nécrosante pseudomembraneuse joint à un traitement local, selon la gravité, de l'ABPA lorsque l'évolution sous corticothérapie est défavorable.

Aspergillose invasive:

- Voriconazole (Vfend®) en 1ere intention(*Activité fongicide* sur la majorité des souches, notamment A. terreus. Forme orale ou IV. (6mg/kg×2/j pdt 24h puis 3g/kg×2/j)
- Efficacité montrée par essai clinique randomisé.
- Bien toléré et profil pharmacocinétique favorable.variabilité individuelle.1/2 dose dans les cirrhoses.
- Interactions avec les immunosuppresseurs augmentent leurs taux (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus). Inducteur rifampicine, inhibiteur oméprazole.
- Effet secondaire: perturbation visuelle réversible (30%).
- n Amphotéricine B : Toxicité rénale chez près de 30% des patients , associée à une augmentation de la mortalité et à une augmentation des coûts.

Formes liposomales (Ambisome)

- Pour diminuer la toxicité et pouvoir augmenter les doses.
- 3 à 5 mg/kg/J.

La chirurgie est le traitement de choix de l'aspergillome pouvant être précédée ou suivie d'un traitement par itraconazole.

Aspergilose. immunoallergiques

- Traitement anti-inflammatoire + soins locaux
- (bronchodilatateurs + mucolytiques)
- Eviction de l'exposition à l'allergène

Alvéolite extrinsèque : corticoïdes + cesser

- activités favorisantes

ABPA : corticoïdes + ATF (voriconazole ou itraconazole)

VIII Prophylaxie

-s'il s'agit d'un service hébergeant des malades à très haut risque, il faut éventuellement envisager la fermeture complète du service ou au moins transférer les malades les plus fragiles,

Les fleurs en pot ou les plantes vertes doivent être interdites dans les services à risque

La nourriture doit être soigneusement contrôlée, interdire le poivre, les tisanes ou les soupes en sachets si l'eau utilisée n'est pas bouillante.

-séparer de façon la plus hermétique possible, la zone de travaux de la zone où se trouvent les malades, interdire l'ouverture des fenêtres, demander à l'entreprise de prévoir un système d'aspiration des poussières et / une humidification de celles-ci.

Faire des prélèvements systématiques dans les locaux à la recherche d'aspergillus au moins une fois / semaine.

-nettoyer très soigneusement et régulièrement les locaux avec des produits antiseptiques et antifongiques en solution

-surveiller les malades par des prélèvements bihebdomadaires de crachats, aspiration trachéales ou bronchique.

-ne pas hésiter à débiter un traitement chez tout malade suspect d'API.