



## ASPERGILLUS ET ASPERGILLOSES

### 1. DEFINITION :

Les aspergilloses sont des affections dues à des **moisissures opportunistes** du genre *Aspergillus*. Elles constituent un ensemble nosologique très large et de pronostic variable :

- Les atteintes localisées, chroniques et immunoallergiques,
- Les infections fongiques invasives sont de très mauvais pronostic.

### 2. EPIDEMIOLOGIE :

#### 2.1. Classification :

Les *Aspergillus* sont des champignons **filamenteux**, de type **moisissure**.

**Moisissures** : Champignons qui se développent au dépend des produits organiques lors de leur décomposition.

Les *Aspergillus* sont des champignons qui appartiennent au :

Règne : **Fungi**.

Phylum : **Ascomycota**.

Ordre : **Eurotiales**.

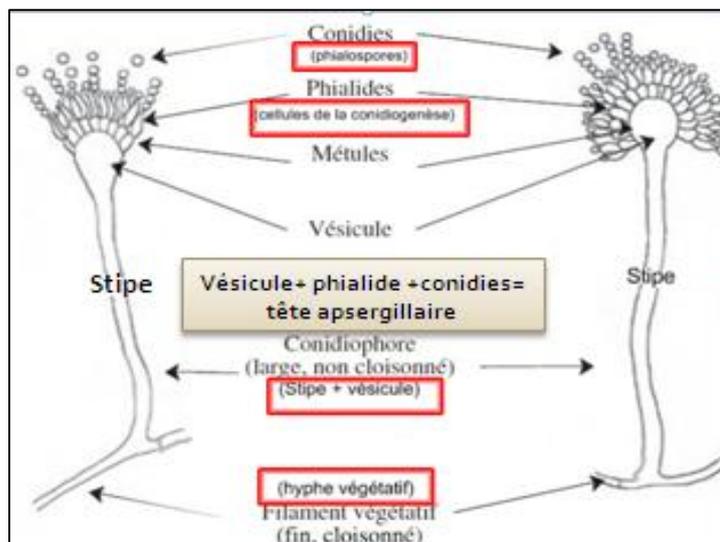
Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles l'*Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent impliquée en pathologie humaine.

*A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*, *A. oryzae* sont moins fréquemment observées.

#### 2.2. MORPHOLOGIE :

Le filament mycélium est cloisonné et hyalin, il porte de nombreux **conidiophores** dressés avec une **extrémité vésiculaire**, c'est « la tête aspergillaire ».

Les **conidies** généralement rondes de 2 à 3  $\mu\text{m}$ , sont produites à partir des **phialides** (cellules de la conidiogénèse en forme de bouteille), groupées sur le sommet ou sur la totalité de la **vésicule**, avec ou sans **métules** comme éléments intermédiaires.



Chez l'*A.nidulans*, à côté des têtes aspergillaires, on peut voir des **cleistothèces** et des **cellules en noisettes** issus de la reproduction sexuée.

Les **cleistothèces** sont des masses jaunes ou brunes formées d'un tissu filamenteux compact. A maturité, ils contiennent des ascques transparents, dans chacun contient 8 ascospores.

Les **cellules en noisettes** ou « **Hülle cells** » sont des cellules rondes terminales, incolores avec une paroi très épaisse.

### 2.3. RESERVOIR :

Les aspergillus sont des champignons **cosmopolites et ubiquitaires**. Ils sont omniprésents dans l'environnement ; leurs conidies se trouvent dans **le sol** et la **matière organique en décomposition** (plantes, débris végétaux...). On les retrouve également dans l'**air** et les **surfaces** (hôpital, système de ventilation). **L'eau et les aliments** (tisanes, épices en poudre) peuvent également constituer des réservoirs.

### 2.4. MODE DE CONTAMINATION :

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

Autres modes :

- Sur des plaies, des brûlures cutanées, ou un site opératoire.
- Contamination directe post- traumatique ou non du conduit auditif externe (otomycose) ou de la cornée (kératite).
- Très rarement digestive.

## 3. CLINIQUE :

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

### 3.1. LES ASPERGILLOSES PULMONAIRES :

#### 3.1.1. Les L'aspergillome :

Il résulte de la **colonisation d'une cavité préformée** : bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), tuberculose, sarcoïdose, kyste hydatique opéré.

Une **balle fongique**, ou **truffe aspergillaire** envahit toute la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet, c'est le signe radiologique du « **grelot** ».

**A. fumigatus** est l'espèce la plus souvent incriminée.

Cliniquement, l'aspergillome se traduit par : **hémoptysie** (signe de gravité), toux, expectoration, fièvre résistant aux antibiotiques, asthénie et amaigrissement.

### 3.1.2. Autres formes localisées :

Le développement fongique peut se produire à différents niveaux :

- **Bronchite aspergillaire.**
- **Aspergillose pleurale.**

### 3.1.3. L'aspergillose pulmonaire invasive (API) :

Elle correspond au développement du champignon en plein **parenchyme pulmonaire** chez les **sujets immunodéprimés**.

**Facteurs favorisant** sont :

- **L'immunodépression** : Neutropénie (PNN < 0.5 Giga/L pendant plus de 10 jours) et/ou diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitive ou résultants d'immunosuppressions iatrogènes, ex : greffe de moelle osseuse, greffe d'organes, chimiothérapie, immunosuppresseurs, corticothérapie prolongée ...
- La présence du champignon dans l'air due aux travaux dans le service hospitalier ou par manque d'entretien des systèmes de conditionnement de l'air.
- Manipulation du sol des plantes ornementales.
- **L'Association infections virales respiratoires et API** : la grippe aviaire H7N9, la grippe A, la grippe B, le virus respiratoire syncytial, et le syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus. Dans ces cas-là, IPA est secondaire à la lésion épithéliale dans les voies respiratoires, permettant la colonisation puis l'invasion par l'*Aspergillus sp.*

**Symptômes** : Fièvre, toux, douleurs thoraciques, hémoptysie, pas d'amélioration des symptômes sous antibiotiques.

Signe radiologique du « **halo** » une Hyperdensité en verre dépoli entourant une masse.

Son pronostic est sombre (fréquemment mortelle).

### 3.1.4. Les aspergilloses immuno-allergiques :

- **Asthme aspergillaire** : il survient suite à une **forte exposition aux spores aspergillaires**, il se traduit biologiquement par une **réaction d'hypersensibilité immédiate**.
- **Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)** : résultant de la réponse immunitaire suite à la colonisation trachéobronchique par les spores d'*Aspergillus* sur terrain propice (asthme ou mucovisidose). Le diagnostic est plus facile au début : dyspnée fébrile avec infiltrat pulmonaire, signes biologique d'hypersensibilité et une sérologie aspergillaire positive.

- **Alvéolite allergique extrinsèque (poumon du fermier)** : elle survient chez des sujets **non atopiques** suite à une **inhalation massive des spores** aspergillaires par manipulation des grains moisissus. Elle se traduit par : toux, dyspnée, fièvre, râles crépitants à chaque exposition au champignon, la répétition conduit à la chronicité. Le diagnostic se fait par la recherche des **anticorps précipitines anti-Aspergillus précipitant**.

### 3.2. LES ASPERGILLOSES EXTRA-PULMONAIRES :

#### 3.2.1. Formes superficielles :

- Otomycose aspergillaire.
- Aspergillose oculaire.
- Aspergillose cutanée.
- Onyxis aspergillaire.

#### 3.2.2. Formes profondes :

Elles peuvent être localisées ou disséminées, d'origine : **exogène** (post-chirurgicale surtout) ou **endogène** : diffusion **hématogène** au cours d'une API.

- Sinusite aspergillaire.
- Ostéomyélite aspergillaire.
- Aspergillose du système nerveux centrale.
- Endocardite aspergillaire...

## 4. DIAGNOSTIC :

### 4.1. DIAGNOSTIC DIRECT :

#### 4.1.1. PRELEVEMENTS :

##### 4.1.1.1. Prélèvement pulmonaire :

- Crachats : doivent provenir des poumons (répéter les examens).
- Aspirations bronchiques protégées.
- LBA : lavage broncho-alvéolaire.
- Biopsie.

##### 4.1.1.2. Sinus ou oreille :

- Lavages
- Curetage.

##### 4.1.1.3. Hémoculture :

Paradoxalement, bien que la dissémination d'une aspergillose se fasse par voie hématogène, les hémocultures **restent négatives**, le champignon ne se développant pas sur les milieux utilisés actuellement.

### 4.1.2. Examen direct :

Recherche entre lame et lamelle, à l'état frais ou après coloration (noir chlorazol, bleu coton... etc.) de filaments mycéliens septés, de 3 à 4  $\mu\text{m}$  de diamètre, présentant des **ramifications dichotomiques à angle aigu 45°**.

**NB :**

L'isolement d'*Aspergillus* de produits biologiques issus de sites stériles (biopsies d'organes, 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, radiologique et biologique.

Les prélèvements respiratoires protégés (liquide de LBA, par exemple) auront une valeur supérieure à l'examen des expectorations.

#### 4.1.3. Culture :

Les milieux classiquement utilisés sont le milieu de Sabouraud + chloramphénicol avec et sans actidione (cycloheximide inhibe de nombreuses espèces d'*Aspergillus*).

**L'A. fumigatus** pousse en **24 à 48 heures à 37°C**, les autres espèces d'*Aspergillus* poussent en 4 à 5 jours à 27 °C.

#### 4.1.4. Identification :

L'identification est macroscopique (aspect et couleur) et microscopique, en prélevant une partie de la colonie par technique de drapeau et on l'examine entre lame et lamelle.

On trouvera parmi un enchevêtrement de filaments des têtes aspergillaires, organes de multiplication non sexuée, caractérisées par :

- Un conidiophore (filament porteur de la tête aspergillaire).
- Une vésicule (renflement terminal du conidiophore).
- Une ou 2 rangées de phialides (métule + phialides).
- Des spores (taille, forme et couleur variables).

Chacun de ces éléments peut varier, ainsi que l'aspect général de la tête aspergillaire, d'où la possibilité de distinction et d'identification en différentes espèces.

ESPECE	INCUBATION	DELAI DE POUSSE	RECTO DES COLONIES	CONIDIOPHORE	TETE ASPERGILLAIRE	VESICULES	RANGÉES DE PHIALIDES	CONIDIES
<b><i>A.fumigatus</i></b>	<b>37°C</b>	<b>24-48 heures</b>	<b>Poudreuses Vert à gris</b>	<b>Lisse, incolore</b>	<b>En colone</b>	<b>Hémisphérique</b>	<b>1</b>	<b>Globuleuses/Vertes Echinulées</b>
<i>A.nidulans</i>	27°C	4-5 jours	Poudreuses Vert cresson	Lisse, sinueux, court	En colone	Hémisphérique	2	Rondes/ Vertes Echinulées
<i>A.flavus</i>	27°C	4-5 jours	Poudreuses Vert jaune	Rugueux, incolore	Radiée	Sphérique	1-2	Globuleuses/Vertes Echinulées
<i>A.niger</i>	27°C	4-5 jours	Granuleuses Noir	Lisse, incolore à brun Très long	Radiée	Globuleuse	2	Globuleuses/Noires Echinulées

Pour certaines espèces, des caractères de reproduction sexuée peuvent aussi faciliter le diagnostic.

#### 4.1.5. Recherche d'antigènes circulants :

Mise en évidence dans le sérum, LBA mais aussi dans d'autres liquides biologiques de **galactomannane**, antigène pariétal polysaccharidique d'*Aspergillus* qui traduit la contamination (mais il est présent chez d'autres champignons).

La valeur diagnostic du galactomannane dans le LBA est supérieur au galactomannane sérique.

Recherche par agglutination de particules de latex ou par ELISA.

Indication : **Aspergillose pulmonaire invasive.**

#### 4.2. DIAGNOSTIC INDIRECT :

##### 4.2.1. Recherche d'anticorps :

Est surtout utilisée chez le malade immunocompétent.

Deux grands types de techniques sont disponibles :

- **Les techniques d'orientation** : immunofluorescence, hémagglutination, ELISA.
- **Les techniques de confirmation** : immunoélectrophorèse ou électrosynérèse.

Indication : **Aspergillome, Aspergilloses localisées et immunoallergiques.**

Le suivi sérologique est très important. Après traitement chirurgical et/ou médical, l'évolution du taux des anticorps à un intérêt pronostique. Les réactions sérologiques se négatives en quelques mois. La remontée du taux des anticorps signe une récurrence.

##### 4.2.2. Hyperéosinophilie, augmentation des IgE totales et/ou spécifiques :

Aspergilloses immunoallergiques.

### 5. TRAITEMENT :

#### 5.1. Aspergillomes :

Le traitement est **chirurgical**.

#### 5.2. Aspergilloses localisées :

Supprimer la masse fongique par **chirurgie, curetage ou drainage**, en association avec un antifongique per os, ex : **Itraconazole** ou **Voriconazole**.

#### 5.3. Aspergilloses invasives :

La mise sous traitement efficace est une urgence.

- En première intention :
  - **Voriconazole IV** : 6mg/kg toutes les 12 heures au J1 puis 4mg/kg toutes les 12 heures au J2 avec relais per os.
  - **Isavuconazole IV** : 200mg toutes les 8 heures pendant 2 jours puis 200mg/j avec relais per os.
- En deuxième intention : Amphotéricine B liposomale IV (3mg/kg/j).

La durée du traitement en fonction du : terrain, évolution clinique et biologique.

#### 5.4. Aspergilloses immunoallergiques :

Le traitement associe :

- Un anti-inflammatoire,
- Un soin local : mucolytique ou bronchodilatateur,
- Eviction de l'allergène.

En cas d'alvéolite extrinsèque :

- Corticoïde,
- Cessation d'activité contaminante.

En cas d'aspergillose bronchopulmonaire allergique :

- Corticoïde avec antifongique oral (voriconazole ou itraconazole).

## 6. PROPHYLAXIE :

La prévention consiste essentiellement à préserver **le patient à risque** d'une source environnementale de spores fongiques. Dans les services à hauts risques (Hématologie, réanimation ...), il est recommandé d'avoir :

- Système de filtration de l'air de haute efficacité.
- Protocoles de nettoyage rigoureux (désinfectants fongicides).
- Contrôle de l'eau et de l'alimentation.
- Interdiction des fleurs, des plantes...
- Isolement protecteur du patient par création de secteurs dits « protégés » lors des travaux hospitaliers de démolition.
- Recherche systématique et traitement de tout foyer aspergillaire potentiel.
- Mise sous **chimio prophylaxie primaire** de l'aspergillose invasive (préventif) par le **Posaconazole**.
- Mise sous **chimio prophylaxie secondaire** par le **Posaconazole** chez les patients ayant présenté une aspergillose invasive afin de limiter la rechute suite à une nouvelle cure de chimiothérapie.

### Référence :

1. ANOFEL Parasitologie Mycologie, 7<sup>ème</sup> édition.
2. CLAUDE MOULINIER, Parasitologie et mycologie médicales.
3. DOMINIQUE CHABASSE, Mycologie médicale.
4. HELENE KOENIG, Guide de Mycologie médicale.
5. ANOFEL Parasitologie et mycologie des régions tempérées et tropicales, 7<sup>ème</sup> édition.
6. Jose Cadenaa, George R. Thompson, Thomas F. Patterson. Aspergillosis Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Infect Dis Clin N Am 35 (2021) 415–434.
7. Isidore W. Yerbangaa,b, Seydou Nakanabo Diallob, Toussaint Rouambad, Olivier Denise, Hector Rodriguez-Villalobosg, Isabel Montesinos, Sanata Bamba A systematic review of epidemiology, risk factors, diagnosis, antifungal resistance, and management of invasive aspergillosis in Africa. Journal of Medical Mycology 33 (2023) 101328.