

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2003

N°

**THESE**

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Jean GUERIN

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 2003

**ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE  
CHEZ LE SUJET IMMUNOCOMPETENT**

Président :  
Jury

Monsieur le Professeur Gilles POTEL  
Monsieur le Professeur Edmond CHAILLEUX  
Monsieur le Professeur Noël MILPIED  
Monsieur le Docteur Patrick GERMAUD

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. POTEL**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service de l' Unité de Médecine Polyvalente d' Urgences

au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Par votre enseignement théorique et clinique, vous nous avez fait aimer la médecine.

Soyez remercié pour votre disponibilité et votre constante bienveillance.

Vous nous faites aujourd'hui un très grand honneur en acceptant la présidence de ce jury.

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. CHAILLEUX**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service de Pneumologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Soyez assuré de notre reconnaissance, de nos remerciements et de notre profond respect.

**A MONSIEUR LE PROFESSEUR N. MILPIED**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service d' Hématologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Vous nous faites l'honneur de participer à ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

**A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GERMAUD**

Praticien Hospitalier

Service de Pneumologie au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Recevez l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

**A MADAME LE DOCTEUR N. ASSERAY**

Praticien Hospitalier

Service des Urgences au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Pour son concours précieux dans l'élaboration de ce travail, sa disponibilité, sa gentillesse.  
Qu'elle reçoive ici l'expression de ma profonde gratitude.

A MES PARENTS

Pour leurs soutiens et leurs encouragements tout au long de mes études.

A LAMIA

En remerciement pour ses encouragements, son soutien et son amour.

A PAOLA, ALEXANDRA, CHIARA

A MICHEL ET JOSETTE

A CLAIRE ET STEPHANE

A NANOU

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

	page
INTRODUCTION.....	1
I LE POINT SUR L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE.....	3
1 - DEFINITIONS.....	5
1 - 1 Classification.....	5
1 - 2 Habitat.....	7
1 - 3 Définition de l'aspergillose pulmonaire invasive.....	7
1 - 3 - 1 Critères diagnostiques suivant F. DEROUIN.....	8
1 - 3 - 2 Diagnostics de certitude selon R. GRILLOT.....	9
2 - BASES FONDAMENTALES.....	10
2 - 1 Le microorganisme.....	10
2 - 1 - 1 Morphologie.....	10
2 - 1 - 2 Culture.....	10
2 - 2 Invasivité.....	11
2 - 2 - 1 Interactions avec les protéines de l'hôte.....	12
2 - 2 - 1 - 1 Interaction avec le système du complément	
2 - 2 - 1 - 2 Interaction avec le Fibrinogène	
2 - 2 - 1 - 3 Interaction avec la laminine	
2 - 2 - 2 Mécanismes de pathogénicité.....	14
2 - 3 Mécanismes de défense contre <i>Aspergillus</i> .....	15
2 - 3 - 1 Immunité non spécifique.....	15
2 - 3 - 1 - 1 Barrière anatomique	
2 - 3 - 1 - 2 Immunité humorale	
2 - 3 - 1 - 3 Les Phagocytes	
2 - 3 - 1 - 4 Les plaquettes	
2 - 3 - 2 Immunité acquise.....	18
2 - 3 - 2 - 1 Lymphocyte T	
2 - 3 - 2 - 2 Immunité induite	
2 - 4 Conséquences de l'immunodépression.....	19
2 - 4 - 1 Corticothérapie.....	19
2 - 4 - 2 Ciclosporine A.....	19
3 - TABLEAU CLINIQUE ET FACTEURS DE RISQUE.....	20
3 - 1 Tableau clinique.....	20
3 - 2 facteurs de risque.....	20
4 - OUTILS DIAGNOSTIQUES.....	22

4 - 1 Examen radiologique.....	22
4 - 1 - 1 Radiographie thoracique.....	22
4 - 1 - 2 Examen TomoDensitoMétrique thoracique (T.D.M.).....	23
4 - 1 - 3 Imagerie par Résonance Magnétique (I.R.M.).....	25
4 - 2 aspect endoscopique.....	25
4 - 3 Diagnostic sérologique : Antigènes et anticorps spécifiques.....	26
4 - 3 - 1 Galactomannane.....	27
4 - 3 - 2 Anticorps monoclonaux. Test standardisé.....	27
4 - 3 - 3 Technique d'amplification de l'A.D.N. fongique par Polymérase Chair Réaction (P.C.R.).....	28
4 - 4 Hémocultures.....	28
5 - ACQUISITION NOSOCOMIALE, SURVEILLANCE, METHODE DE PREVENTION..	29
5 - 1 Problématique de l'acquisition nosocomiale.....	29
5 - 1 - 1 Définition.....	29
5 - 1 - 2 Sources de contamination.....	30
5 - 1 - 2 - 1 Matériaux	
5 - 1 - 2 - 2 Travaux de rénovation	
5 - 1 - 2 - 3 Système de traitement de l'air	
5 - 1 - 2 - 4 Plantes	
5 - 1 - 2 - 5 Nourriture	
5 - 1 - 3 Population hospitalière.....	31
5 - 2 Nécessité d'une surveillance.....	32
5 - 3 Prévention du risque aspergillaire.....	33
5 - 3 - 1 La lutte anti-aspergillaire commence dès la conception d'un .. service hospitalier.....	33
5 - 3 - 2 Nettoyage et désinfection.....	33
5 - 3 - 3 Travaux hospitaliers.....	34
6 - THERAPEUTIQUE.....	35
6 - 1 Amphotéricine (AmB).....	35
6 - 2 Itraconazole (SPORANOX ®).....	36
6 - 3 La 5 fluorocytosine.....	37
6 - 4 Nouvelles molécules.....	37
6 - 4 - 1 Le voriconazole.....	37
6 - 4 - 2 Le posaconazole.....	37
6 - 4 - 3 Le ravuconazole.....	38
6 - 4 - 4 La caspofongine.....	38

6 - 5 Les associations d'antifongiques.....	38
6 - 6 La chirurgie.....	39
6 - 7 La prophylaxie.....	39
II METHODOLOGIE DE L'ETUDE.....	40
1 - DESCRIPTION DES PATIENTS.....	43
2 - RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES.....	44
III DESCRIPTION DE NOS CAS CLINIQUES.....	46
1 - Cas n° 1.....	47
1 - 1 Antécédents.....	47
1 - 2 Traitement.....	47
1 - 3 Historique de la maladie.....	47
1 - 4 Prise en charge hospitalière.....	47
2 - Cas n° 2.....	52
2 - 1 Antécédents.....	52
2 - 2 Historique de la maladie.....	52
2 - 3 Prise en charge hospitalière.....	54
2 - 4 Traitement.....	56
IV CAS CLINIQUES PUBLIES DANS LA LITTERATURE.....	57
1 - TABLEAUX.....	58
2 - DISCUSSION.....	62
2 - 1 Présentation clinique.....	62
2 - 1 - 1 L'age.....	62
2 - 1 - 2 Le sexe.....	63
2 - 1 - 3 Les antécédents.....	63
2 - 1 - 4 La température.....	66
2 - 1 - 5 Les signes respiratoires.....	66
2 - 2 Les renseignements fongiques.....	66
2 - 2 - 1 Identification.....	66
2 - 2 - 2 E.C.B.C. ou aspiration bronchique.....	67
2 - 2 - 3 Fibroscopie.....	67
2 - 2 - 4 Sérologie.....	68
2 - 3 Imagerie traitements et évolution.....	68
2 - 3 - 1 Imagerie.....	68

2 - 3 - 2 Traitement.....	69
2 - 3 - 3 Evolution.....	70
2 - 3 - 4 Autopsie.....	71
CONCLUSION.....	72
BIBLIOGRAPHIE.....	74
ANNEXE 1.....	81
1 - DEFINITION.....	82
1 - 1 Infection fongique invasive prouvée.....	82
1 - 1 - 1 Infection des tissus profonds.....	82
1 - 1 - 2 Infection localisée par exemple pulmonaire.....	83
1 - 1 - 3 Infection disséminée.....	83
1 - 2 infection fongique invasive probable.....	83
1 - 3 infection fongique possible.....	83
2 - CRITERES.....	84
2 - 1 Facteurs de risques.....	84
2 - 2 Microbiologie.....	84
2 - 3 Eléments cliniques.....	85
ANNEXE 2.....	87
ANNEXE 3.....	89

# **INTRODUCTION**

L'objet de l'étude menée est de déterminer les éléments spécifiques à l'aspergillose pulmonaire invasive pour le sujet immunocompétent.

L'aspergillose pulmonaire invasive fait partie des maladies fongiques systémiques. C'est une maladie de plus en plus fréquente chez le malade immunodéprimé bien que restant rare grâce à l'évolution de la médecine dans le domaine de l'hématologie, la greffe d'organe et de la thérapeutique. L'aspergillose existe également chez le sujet pas ou peu immunodéprimé.

Cette étude propose de faire le point sur le micro-organisme et les réactions qu'il entraîne chez l'homme. Elle rappelle le tableau clinique, les facteurs de risque et les outils diagnostiques utilisés.

*Aspergillus*, germe opportuniste, est souvent présent en milieu hospitalier. Il constitue donc un risque d'infection nosocomiale.

L'arsenal thérapeutique actuel est assez limité mais évolue rapidement avec l'apparition de nouveaux antifongiques.

Du point de vue de la clinique, le diagnostic est difficile à établir car il repose sur des éléments cliniques et radiologiques non spécifiques. Trop souvent encore, il n'est porté qu'après le décès, à l'autopsie.

Nous avons relevé deux cas clinique de patients hospitalisés en Médecine Interne au C.H.U. de Nantes et nous avons sélectionné vingt six observations de patients, publiées dans la littérature médicale, illustrant les particularités de cette affection chez les patients peu ou pas immunodéprimés.

# **I LE POINT SUR L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE**

1 DEFINITIONS

2 BASES FONDAMENTALES

3 TABLEAU CLINIQUE ET FACTEURS DE RISQUES

4 OUTILS DIAGNOSTIQUES

5 ACQUISITION NOSOCOMIALE, SURVEILLANCE, METHODE  
DE PREVENTION

6 THERAPEUTIQUE

Les champignons représentent l'un des 5 règnes des êtres vivants reconnus dans les classifications modernes (Whittaker 1969) :

- Monera (bactéries, actinomycètes et certaines algues) : procaryotes, petites cellules sans noyau, principalement unicellulaires.
- Protista : Protozoaires et autres eucaryotes (cellules possédant un noyau) unicellulaires.
- Fungi.
- Plantae.
- Animalia.

ces trois derniers étant des eucaryotes multicellulaires et multinuclées.

Chez les champignons on distingue deux formes :

- Les levures : unicellulaires, rondes ou ovales à paroi mince ou épaisse se multipliant par bourgeonnement.
- Les filaments ou hyphes : tubes flexueux ou sinueux limités par une paroi. La reproduction est sexuée ou asexuée.

Il existe plus de cent mille espèces de champignons dans la nature, présent dans l'eau et l'air et surtout dans le sol. Une centaine de champignons microscopiques sont pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme et les animaux. Une vingtaine sont des agents habituels d'infections respiratoires.

# 1 - DEFINITIONS

*Aspergillus* est un champignon filamenteux cosmopolite et ubiquitaire. Il est le plus souvent saprophyte, parfois responsable d'infections opportunistes (il n'est habituellement pathogène que chez l'hôte immunodéprimé) D'autres champignons ont également cette propriété pathogène : des levures (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*...) et des filamenteux (*Aspergillus*, *Mucor*).

La première description d'*Aspergillus* date de 1729, elle est due à Micheli (1). Son nom est tiré de sa ressemblance avec un goupillon (*Aspergillum*). Son rôle pathogène est établi en 1815 chez un oiseau, le geai, par Mayer (1).

En 1842, Bennett (1) rapporte le cas d'un "Aspergillome" compliquant une tuberculose, et en 1847, Slayter (1) isole pour la première fois *Aspergillus*, chez une femme décédée d'une infection pulmonaire atypique.

## 1 - 1 Classification

*Aspergillus* est un champignon de la classe des Ascomycètes, de l'ordre des Plectomycètes et de la famille des Aspergillacées.

La famille des Aspergillacées est divisée en deux genres :

- *Aspergillus*
- *Penicillium*

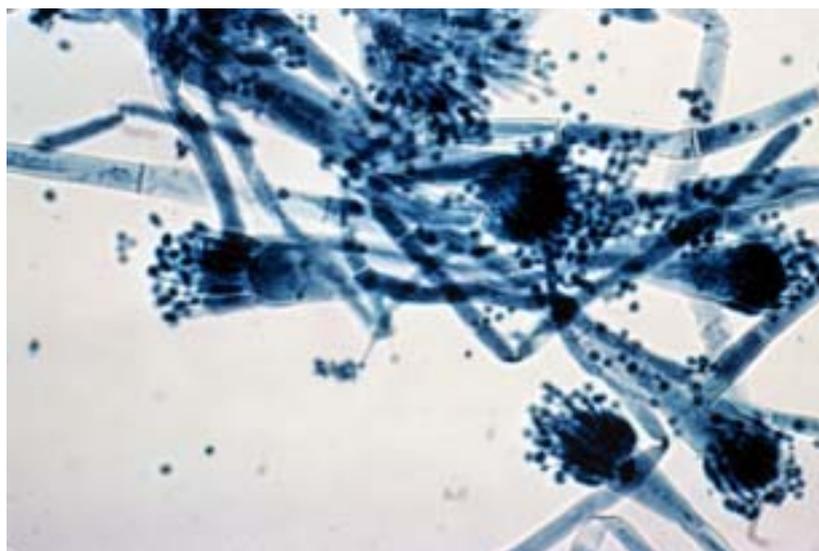
La classification de Pitt et Samson dénombre 186 espèces d'*Aspergillus* dont une trentaine est retrouvée dans des pathologies animales et/ou humaines.

*Aspergillus* retrouvés dans des lésions humaines ou animales :

<i>Aspergillus alliaceus</i>	<i>Aspergillus caesiellus</i>	<i>Aspergillus candidus</i>
<i>Aspergillus carneus</i>	<i>Aspergillus chevalieri</i>	<i>Aspergillus clavalo-nanicus</i>
<i>Aspergillus clavatus</i>	<i>Aspergillus cornicus</i>	<i>Aspergillus deflectus</i>
<i>Aspergillus flavipes</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>Aspergillus hollandicus</i>	<i>Aspergillus janus</i>	<i>Aspergillus japonicus</i>
<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus niveus</i>
<i>Aspergillus ochraceus</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>	<i>Aspergillus reptans</i>
<i>Aspergillus restrictus</i>	<i>Aspergillus sclerotiorum</i>	<i>Aspergillus stromatoides</i>
<i>Aspergillus sidowi</i>	<i>Aspergillus tamaritii</i>	<i>Aspergillus terreus</i>
<i>Aspergillus tetrazonus</i>	<i>Aspergillus unguis</i>	<i>Aspergillus ustus</i>
<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Aspergillus granulosis</i>	<i>Aspergillus thermomutatus</i>

Le diagnostic d'espèce est réalisé grâce aux particularités morphologiques des organes de fructification. L'identification repose donc sur l'aspect microscopique après culture.

Les hyphes d'*Aspergillus* retrouvées dans les prélèvements biologiques ont des caractéristiques typiques. En culture les différentes espèces d'*Aspergillus* sont identifiables grâce à l'aspect des conidiophores et conidies absentes dans les formes tissulaires invasives, présentes uniquement dans les aspergillomes ou l'aspergillose pulmonaire allergique.



*Aspergillus fumigatus* d'après College of veterinary medicine, Pathobiology

## **1 - 2 Habitat**

*Aspergillus* est un champignon filamenteux, appelé aussi moisissure. Il a un rôle essentiel dans le recyclage du carbone et de l'azote (2). Il est présent sur les détritiques organiques en décomposition dans le sol. Le mode de reproduction est asexué : la multiplication est strictement végétative. Lors de sa croissance, il produit des millions de spores transportées par le vent.

On le retrouve dans les liquides (en particulier les climatiseurs, les humidificateurs d'air, eau distillée, antiseptique...). Il est présent dans les établissements hospitaliers.

C'est un champignon thermophile se développant dans une plage de température comprise entre 12°C et 58°C avec une croissance optimale à 40°C. Il peut survivre jusqu'à une température de 70°C.

On rencontre communément *Aspergillus fumigatus* dans les climats tempérés, contrairement à *Aspergillus flavus* et *Aspergillus niger* retrouvés plus fréquemment dans les régions tropicales.

## **1 - 3 Définition de l'aspergillose pulmonaire invasive**

Il existe 4 formes, d'Aspergillose invasive :

- Aspergillose pulmonaire aiguë ou chronique, la plus connue.
- Forme trachéo bronchique obstructive prédominant dans le SIDA.
- Forme rhino sinusienne aiguë.
- Forme disséminée atteignant surtout le système nerveux centrale, mais également d'autres organes (peau, reins, cœur, yeux).

Le plus souvent les définitions sont applicables au patient immunodéprimé.

Devant l'augmentation de fréquence des infections fongiques opportunistes chez le patient immunodéprimé et devant la difficulté à obtenir des critères diagnostiques précis pour ces infections, l'E.O.R.T.C. [Annexe 1] et le National Institut of Allergy and Infections Diseases Mycoses Study Group (N.I.A.I.D. M.S.G.) [Annexe 2] ont établi un consensus pour donner une définition standard des infections fongiques invasives.

Les références standard pour l'établissement du diagnostic d'infection fongique invasive utilisent des méthodes invasives pour l'obtention de tissus destinés à la culture et l'examen anatomopathologique. Ceci n'est pas toujours réalisable.

En pratique clinique le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments incluant le terrain, les signes généraux, les signes respiratoires, l'imagerie pulmonaire, la microbiologie et de nouvelles techniques sérologiques.

Les situations dans lesquelles le diagnostic est incertain sont courantes pour les infections fongiques. Les critères avec une sensibilité et une spécificité parfaites n'existent pas pour ces infections .

Les critères diagnostiques présentés ici ne peuvent être considéré comme des règles strictes pour avaliser ou exclure complètement l'aspergillose pulmonaire invasive dans la clinique courante.

### **1 - 3 - 1 Critères diagnostiques suivant F. DEROUIN**

Les critères diagnostiques proposés par F. Derouin (3) constituent un excellent résumé des critères de l'E.O.R.T.C.

Le **diagnostic certain** est établi si on réuni les critères suivants :

- la présence de signes cliniques et radiologiques très évocateurs d'aspergillose.
- et /ou la présence de filaments mycéliens à l'examen anapathologique des biopsies.
- et l'isolement d'*Aspergillus* à partir de prélèvement biologique.

Le **diagnostic probable** correspond :

- aux signes cliniques radiologiques et anatomopathologiques d'aspergillose sans que l'isolement d'*Aspergillus* n'ait pu être réalisé.
- seul les arguments cliniques et radiologiques sont présents.
- dans ces cas la mise en évidence d'antigènes circulants prend une valeur considérable.

### **1 - 3 - 2 Diagnostics de certitude selon R. GRILLOT**

Poser le diagnostic de certitude de l'aspergillose invasive consiste à visualiser dans divers prélèvements, surtout broncho-pulmonaires, les hyphes d'*Aspergillus*, forme invasive du micromycète et à isoler le champignon en culture. (4)

Le fait d'isoler *Aspergillus* en culture à partir d'un prélèvement biologique n'est pas synonyme d'aspergillose. Seule l'étude histologique de prélèvements biologiques permet d'affirmer le caractère invasif de l'aspergillose.

## 2 - BASES FONDAMENTALES

Les maladies aspergillaires sont provoquées à 80 - 90% par *Aspergillus fumigatus* ensuite par ordre décroissant, on trouve *Aspergillus flavus* (rencontré dans les pays chauds) *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* et *Aspergillus terreus* sont plus rares.

### 2 - 1 Le microorganisme

#### 2 - 1 - 1 Morphologie

La morphologie d'*Aspergillus* est caractéristique, ce champignon peut être reconnu sur l'examen direct d'un prélèvement clinique de type endo-bronchique, ou endosinusal par exemple. *Aspergillus* présente des filaments septés de 2 à 3µm de diamètre à bords parallèles à embranchements dichotomiques et à ramifications à angle droit.



Biopsie cérébrale : hyphes typiques d' *A.fumigatus* (Gx480 : Musto) d'après R.Grillot (ref 4)

#### 2 - 1 - 2 Culture

L'étape essentielle pour la confirmation du diagnostic repose sur la mise en culture des prélèvements effectués.

La culture est réalisée à 25°C sur milieu de Sabouraud ou sur milieu de Czapek. La croissance est rapide : elle est détectable après 48 à 72 heures. La colonie est alors pigmentée le plus souvent verte, parfois blanche, rose, ocre, beige ou noire. Son aspect lié au nombre de spores peut être poudreux ou granuleux.

Il existe un mycélium végétatif et un mycélium reproducteur. A partir d'une cellule appelée cellule du pied, se dresse le conidiophore avec un angle de 90°. A l'extrémité de ces conidiophores se trouvent les cellules productrices de conidies : les phialides. Les conidies naissent des phialides, ce sont des spores externes unicellulaires de 2 à 5 µm de diamètre. La première spore est poussée par la deuxième et ainsi de suite. On obtient ainsi des chaînettes qui se détachent très facilement.



Têtes aspergillaires d' *A.nidulans*. aspect microscopique en culture (Gx300) d'après R.Grillot (ref 4)

La tête aspergillaire est l'ensemble formé par l'extrémité du conidiophore, les phialides et les conidies. C'est la tête aspergillaire qui caractérise le genre *Aspergillus*.

Le diagnostic d'espèce se fait à partir de l'ensemble des critères macroscopiques et microscopiques. Quelquefois il peut être nécessaire de recourir à la biologie moléculaire.

## 2 - 2 Invasivité

La thermotolérance des souches pathogènes est à l'origine du développement mycélien. Les conidies hydrophobes sont facilement dispersées dans l'air. Leur concentration dans l'air varie de  $10^{-1}$  à  $10^6$  conidies /m<sup>3</sup> en fonction des conditions (5). Avec une moyenne de 1 à 20 CFU /m<sup>3</sup> (64). La taille des spores, 2 à 5 µm, leur permet de pénétrer jusqu'au niveau broncho-alvéolaire.

De nombreuses études ont tenté d'élucider les mécanismes pathogènes qui président à l'installation du champignon dans l'organisme, puis à la colonisation tissulaire. L'installation des agents infectieux dans un organisme hôte conditionne généralement l'expression de leur pouvoir pathogène.

L'adhérence des *Aspergillus* aux tissus de l'hôte notamment aux cellules épithéliales des muqueuses, constitue une étape clé dans le processus infectieux. Ces phénomènes d'adhérence sont liés à l'interaction spécifique entre les molécules présentes à la surface de l'agent infectieux (adhésines ou récepteurs), et des protéines présentes dans l'organisme hôte (appelé ligands).

Pour *Aspergillus fumigatus* il existe des interactions entre les conidies et des protéines telles que : le fibrinogène, la laminine et des composants du système du complément,. Ces interactions seraient à l'origine de l'adhésion des conidies à l'organisme hôte, en effet des lésions cellulaires épithéliales accompagnent souvent les facteurs favorisant la survenue des aspergilloses.

- Les chimiothérapies aplasiantes altèrent les cellules cancéreuses mais aussi les cellules saines à renouvellement rapide comme les cellules épithéliales.
- Les infections bactériennes, virales ou parasitaires altèrent le tissu pulmonaire il en résulte l'exposition des membranes basales avec notamment l'exposition de la laminine.
- la réaction inflammatoire locale provoque la présence sur place de protéines dont celles du système du complément et le fibrinogène.

## **2 - 2 - 1 Interactions avec les protéines de l'hôte**

### **2 - 2 - 1 - 1 Interaction avec le système du complément**

L'immunité non spécifique a une très grande importance dans la lutte contre l'infection aspergillaire. La reconnaissance des conidies par les macrophages serait sous la dépendance de récepteurs lectiniques pour le fucose et le mannose ou de récepteurs pour le C<sub>3b</sub> forme active du C<sub>3</sub> et le C<sub>3bi</sub> forme inactive. Il est également possible que le C<sub>3</sub> intervienne dans la reconnaissance des spores aspergillaires par les polynucléaires neutrophiles (P.N.N.).(6)

La fixation du C<sub>3</sub> serait corrélée à la pathogénicité d'*Aspergillus* (7), en effet le nombre de molécules fixées, par unité de surface est beaucoup plus élevé pour *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus* que pour d'autres espèces moins pathogènes.

Le mécanisme d'activation du complément est discuté : soit la voie classique en présence d'anticorps spécifiques, soit la voie alterne que les éléments fongiques sont capables d'activer

directement. Ce dernier mécanisme semble essentiel pour les conidies récemment inhalées. *Aspergillus fumigatus* interagit avec la protéine C réactive (6). Le rôle direct de cette fixation dans l'opsonisation et la phagocytose par les P.N.N. est possible.

### **2 - 2 -1 - 2 Interaction avec le Fibrinogène**

Le fibrinogène synthétisé par les hépatocytes est la glycoprotéine majeure du plasma et joue un rôle essentiel dans l'hémostase ainsi que dans la réaction inflammatoire. Pour de nombreux micro organismes, la reconnaissance du fibrinogène est une composante essentielle du mécanisme d'adhérence aux tissus de l'hôte.

Seuls certains *Aspergillus* pathogènes fixent de manière significative le fibrinogène. Pour le genre *fumigatus* la fixation s'effectue principalement sur les conidies. Cette interaction n'implique pas la fibronectine et la liaison est saturable et spécifique.

On compte environ 1200 récepteurs par conidies. Il existe une corrélation entre la maturation des spores et l'expression des sites récepteurs : la densité des récepteurs augmente avec l'âge des cultures. La fixation du fibrinogène à la surface des conidies pourrait constituer pour le champignon un mécanisme de déguisement antigénique en inhibant la fixation du complément évitant ainsi l'opsonisation et la phagocytose.

### **2 - 2 -1 - 3 Interaction avec la laminine**

La laminine est un constituant structural majeur des membranes basales. Cette glycoprotéine est ubiquitaire dans le monde animal. Elle possède de multiples activités : un rôle dans la fixation, la migration et la différenciation des cellules, une implication dans l'embryogenèse, la morphogenèse et les répartitions tissulaires, un rôle dans la croissance de nombreux types cellulaires.

Cette protéine interagit avec *Aspergillus fumigatus* essentiellement avec les spores.

## 2 - 2 - 2 Mécanismes de pathogénicité

### Expérimentation animale(2)

L'induction d'une infection expérimentale de type aspergillose invasive chez l'animal est dépendante d'une part de l'inoculum (nombre de conidies inhalés rapporté au poids de l'animal) et d'autre part de son statut immunitaire.

Les expériences chez la souris ont montré que les animaux présentant un déficit en fraction C<sub>5</sub> du complément présentaient une très grande susceptibilité aux infections par *Aspergillus fumigatus*.

La dissémination du champignon inhalé à d'autres organes que le poumon n'a lieu que si l'animal est immunodéprimé. Il existe de grandes variations dans une même espèce animale. Lorsque différentes souches d'*Aspergillus fumigatus* sont utilisées mélangées chez le même animal, seules quelques unes sont retrouvées dans le tissu pulmonaire, suggérant une compétition entre ces différentes souches.

Lorsque l'inoculum est administré en intra veineux les variations sont moindres; de plus, la dissémination est alors possible sans immunodépression.

La mesure quantitative des C.F.U. dans l'expérimentation animale ne reflète pas la sévérité de la maladie, par contre la chitine (bien corrélée à la biomasse fongique) représente plus fidèlement ce qui est constaté in vivo.

les limites de la modélisation animale doivent nous rendre prudents quant à l'interprétation des résultats, dans quelles mesures sont ils extrapolables à l'infection humaine ?

De nombreux facteurs sont supposés jouer un rôle dans la virulence d'*Aspergillus*.

- Les adhésines
- Les pigments
- Les toxines
  - gliotoxines inhibant la phagocytose des macrophages.
  - des métabolites intervenants sur l'action mucociliaire

- des hémolysines présentant des effets cytotoxiques importants à des doses infimes.
  - des enzymes intervenant sur le tissu élastique et sur le collagène, enzymes oxydatives, catalase.
- La taille des conidies seraient aussi un facteur clé de la virulence d'*Aspergillus*, ce qui expliquerait la moindre virulence d'*Aspergillus niger* .

Cependant, aucun de ces facteurs n'a fait la preuve de son rôle prépondérant. De plus certaines souches non pathogènes d'*Aspergillus* possèdent ces différents facteurs sans pour autant provoquer d'aspergillose invasive.

A l'exception de la mélanine, aucun autre facteur de virulence n'a pu être mis en évidence de façon formelle par la technique de délétion d'un gène. D'autres études doivent être menées avec notamment des études d'expression de ces facteurs de virulence in vivo.

La virulence semble être liée à la résistance du champignon contre les défenses de l'organisme hôte plutôt qu'à l'expression de protéines spécifiques provoquant des lésions des tissus, comme le suggère les données sur la mélanine : *Aspergillus fumigatus* serait pathogène en résistant aux mécanismes de défense et en survivant plus durablement in vivo que les autres espèces saprophytes inhalées.

## **2 - 3 Mécanismes de défense contre Aspergillus**

Ils sont représentés par l'immunité non spécifique qui joue un rôle prépondérant dans la lutte antiaspergillaire et par l'immunité spécifique.

### **2 - 3 - 1 Immunité non spécifique**

L'immunité non spécifique ou naturelle joue un rôle majeur dans la défense contre *Aspergillus*, par la reconnaissance et la clairance de ce micro organisme chez le sujet immunocompétent. Lors des expérimentations chez des animaux immunocompétents de fortes doses de conidies inhalées sont éliminées en quelques heures.

L'immunité non spécifique comprend trois types de défenses : la barrière anatomique, l'immunité humorale, en particulier le système du complément, les phagocytes avec leur cortège d'agents antimicrobiens.

### **2 - 3 - 1 - 1 Barrière anatomique**

La majorité des conidies inhalées sont éliminées des poumons par l'activité ciliaires de l'épithélium. Cette activité on le sait est moins efficiente pour *Aspergillus* qui sécrète des molécules inhibant la motricité ciliaire, permettant ainsi aux protéases d'endommager l'épithélium. Cependant il a été prouvé par ailleurs que les cellules épithéliales et endothéliales avaient la capacité d'internaliser les conidies établissant ainsi des points de départ possible de l'infection (8).

Le surfactant joue lui aussi un rôle établissant un rempart physique entre les spores inhalés et le tissu pulmonaire. De plus il possède un rôle actif permettant l'agglutination, la phagocytose et la destruction des conidies par les macrophages et les P.N.N. (9).

### **2 - 3 - 1 - 2 Immunité humorale**

Le taux de fibrinogène augmente au cours de l'aspergillose invasive et le fibrinogène peut se lier à *Aspergillus*. Le complément est activé par l'intermédiaire de la voie alterne par le contact de la surface des conidies ; Lors des processus de germination du germe les propriétés de la membrane changent et avec elles les possibilité de liaisons avec le fragment C<sub>3</sub> (10).

### **2 - 3 - 1 - 3 Les Phagocytes**

Il existe deux types de cellules phagocytaires :

- les macrophages alvéolaires résidant en nombres dans les alvéoles pulmonaires.
- les polynucléaires neutrophiles attirés sur les sites inflammatoires.

- *Macrophages*

Il n'existe pas de récepteurs spécifiques contre *Aspergillus* connus ce jour. La destruction des conidies débute après un délai de quelques heures (faible ratio de destruction : 90% en 24h) (11). La phagocytose est réalisée avec des macrophages alvéolaires ou provenant du sang, il n'y a pas de phagocytose avec les macrophages péritonéaux (12).

La destruction semble faire intervenir le mécanisme non oxydatif.

L'activité protéolytique des macrophages est induite significativement par la présence d'antigène d'*Aspergillus fumigatus*.

En conséquence le rôle de la deuxième ligne de défense constituée par les polynucléaires neutrophiles est essentielle et permet l'élimination des conidies ayant résisté à l'action des macrophages ainsi que celles entrées dans une phase de germination.

- *Polynucléaires neutrophiles (P.N.N.)*

Leur cible principale est les hyphes d'*Aspergillus* même s'ils sont aussi capables d'intervenir sur les conidies non détruites par les macrophages. Les PNN adhèrent à la surface des hyphes. Les anticorps et le complément se lient également à ces formes germés.

A l'inverse des macrophages, la destruction des champignons est ici rapide. 50% des hyphes sont détruites après une incubation de deux heures (13). La destruction des germes nécessite ici l'intervention de produits oxydants. Les molécules intervenant ne sont pas encore connues.

Il existe également une action des mécanismes non oxydatifs (defensine).

## **2 - 3 - 1 - 4 Les plaquettes**

Elles jouent aussi un rôle dans la protection contre *Aspergillus* en adhérant à la paroi fongique, elles sont ainsi activées. Elles provoquent des dommages directs et déclenchent la libération de médiateurs, augmentant l'activité fongique des P.N.N. En conséquence la thrombopénie pourrait augmenter la susceptibilité à développer une aspergillose.

## **2 - 3 - 2 Immunité acquise**

### **2 - 3 - 2 - 1 Lymphocyte T**

Deux types de réponses lymphocytaires ont été largement étudiés dans les infections fongiques chez l'homme.

- Type 1 : réponse cellulaire avec libération d'IL<sub>2</sub>, d'interféron  $\gamma$  et IL<sub>12</sub>.
- Type 2 : réponse humorale avec production d'anticorps et d'IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, et IL<sub>10</sub>.

L'aspergillose dans sa phase invasive, est associée à une réponse immunitaire de type 2, avec augmentation d'IL<sub>4</sub>, d'IL<sub>10</sub> et à un moindre niveau production d'INF $\gamma$ .

L'interleukine 10 semble jouer un rôle différent durant l'infection aspergillaire : un effet stimulant dans les premiers temps de l'infection quand les conidies prédominent, et un effet freinateur par la suite, lorsque les hyphes sont présentes.

Les études sur le rôle des lymphocytes T manquent, mais l'augmentation des aspergilloses invasives au cours du SIDA tenterait à prouver leur intervention.

### **2 - 3 - 2 - 2 Immunité induite**

Elle est associée aux lymphocytes T<sub>cd4</sub><sup>+</sup> produisant des INF $\gamma$  et de l'IL<sub>12</sub>.

Il est possibles d'immuniser un animal avec une dose subléthale de conidies, augmentant ainsi sa résistance lors d'une nouvelle contamination. Cependant les anticorps ne joueraient pas

de rôle dans cette protection, en effet ,en récupérant les anticorps spécifiques après une inoculation subléthale et en les transférant à un animal sain, la résistance du deuxième animal n'est pas augmentée vis à vis d'Aspergillus.

## **2 - 4 Conséquences de l'immunodépression**

On sait depuis de nombreuses années que la baisse de l'immunité chez un individu, en particulier avec les drogues immunosuppressives, augmente le risque pour cet individu de développer une aspergillose invasive.

### **2 - 4 - 1 Corticothérapie**

Les corticoïdes jouent un rôle majeur dans la progression de l'aspergillose, mais le mécanisme entrant en jeu n'est pas expliqué. Les macrophages en contact avec des concentrations pharmacologiques de glucocorticoïdes internalisent normalement les conidies mais ces dernières poursuivent leur germination et ne sont pas détruites.

Les glucocorticoïdes ont un rôle stabilisant des membranes et semblent empêcher la fusion des lysosomes. Ils diminuent également le nombre de P.N.N. infiltrés dans les tissus avec ce traitement.

Les macrophages semblent plus sensibles que les P.N.N. à la présence de corticoïdes.(42)

Ce traitement entraîne une baisse d'activité des cytokines.

### **2 - 4 - 2 Ciclosporine A**

A l'inverse des corticoïdes, la ciclosporine A n'entraîne pas de diminution d'activité fongique pour les P.N.N. et les macrophages.

## **3 - TABLEAU CLINIQUE ET FACTEURS DE RISQUE**

### **3 - 1 Tableau clinique**

L'aspergillose pulmonaire invasive se présente le plus souvent comme une pneumopathie aiguë infectieuse résistant à une antibiothérapie à large spectre (14) (15) (16).

Les signes cliniques sont alors :

- La fièvre supérieur à 38,5° C, quasiment constante, elle peut être absente dans les premiers temps (surtout s'il y a un corticothérapie).
- La toux parfois accompagnée d'une expectoration difficile blanche ou brunâtre.
- la dyspnée est fréquente, dépendante de l'extension des lésions.
- Les hémoptysies sont plus évocatrices de l'aspergillose.
- Les douleurs thoraciques localisées ou diffuses, souvent de type pleurale augmentées par la toux.
- l'auscultation pulmonaire est pauvre révélant des râles bronchiques ou plus rarement un foyer de râles crépitants voir un syndrome pleural.
- L'asthénie et l'anorexie sont également présentes.

Ces signes ne sont pas spécifiques et peuvent être rencontrés dans de nombreuses autres affections broncho-pulmonaires.

La fièvre supérieur à 38,5°C et ne répondant pas à une antibiothérapie large spectre, est l'élément le plus important et doit évoquer le diagnostic surtout s'il existe des facteurs de risques associés.

### **3 - 2 facteurs de risque**

Une conférence de consensus de l'Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (A.N.A.E.S.) a recensé des facteurs de risque pour une population de patients d'hématologie. Pour ce type de patient, la morbidité de l'aspergillose dépend du stade évolutif de la pathologie sous jacente et de son traitement.

La conférence de consensus recense comme facteurs de risque:

La neutropénie inférieure à 500 P.N.N. pendant au moins deux semaines ou inférieure à 100 P.N.N. quelle que soit la durée; ainsi que les anomalies fonctionnelles des neutrophiles et des macrophages, sont des facteurs de risque majeurs.

La corticothérapie au dessus de 1 mg/Kg/jours de méthylprédnisolone ou de prednisone pendant 1 à 3 semaines.

La colonisation des voies aériennes par *Aspergillus* ou antécédent d'aspergillose.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le risque aspergillaire augmente d'autant plus que plusieurs de ces facteurs se cumulent. Ces critères ne peuvent s'appliquer au patient non immunodéprimé parce qu'ils sont beaucoup moins nombreux.

Dans une étude multicentrique (1994-1995) 595 cas d'aspergillose invasive ont été recensés et 2% des patients ne présentaient pas d'immunodépression (17). Chez les patients pas ou peu immunodéprimés les facteurs de risque communément retrouvés sont :

Facteurs généraux :

- l'alcoolisme
- le diabète
- l'insuffisance rénale
- une maladie de système
- la corticothérapie prolongée à faible dose

Facteurs locaux :

- le tabagisme
- un antécédent de tuberculose
- la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (B.P.C.O.)
- la fibrose pulmonaire
- une radiothérapie médiastino pulmonaire
- la mucoviscidose
- les lésions bronchiques tumorales
- une infection récente ou en cours à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* ou à des infections virales (cytomégalovirus, virus influenzae).

## **4 - OUTILS DIAGNOSTIQUES**

Dans l'aspergillose pulmonaire invasive le diagnostic précoce est un facteur important du pronostic. Comme la clinique est peu spécifique, et que les examens biologiques et mycologiques ne sont pas toujours contributifs, la radiologie tient une place importante dans le diagnostic.

### **4 - 1 Examen radiologique**

#### **4 - 1 - 1 Radiographie thoracique**

Les clichés thoraciques doivent être réalisés, ils sont relativement sensibles mais non spécifiques. Dans 25 % des cas la radiologie pulmonaire est normale à l'installation des symptômes (18).

Les anomalies constatées sont le plus souvent non caractéristiques.

Les lésions sont souvent multifocales et bilatérales quelquefois diffuses (diagnostic tardif ou inhalation massive) type : bronchopneumonie périhilaire, infiltrat alvéolaire plus ou moins excavé (infarcissements pulmonaires), formes multinodulaires et épanchements pleuraux.

Les formes localisées sont plus évocatrices et de meilleur pronostic, ce sont les plus fréquentes. Elles se présentent sous la forme d'infiltrats arrondis ou triangulaires souvent périphériques, de nodules isolés ou multiples.

L'évolution des images est inconstante mais évocatrice avec apparition d'une image en grelot : séquestre composée de nécrose et d'amas mycélien surmonté d'un croissant gazeux. Ce phénomène peut se voir dans d'autres pathologies à tropisme vasculaire, comme la mucormycose, l'actinomycose, rarement dans les pneumopathies à pyogènes et au cours d'infections pulmonaires d'origine embolique.



Radiographie de thorax de face : cavité avec image en grelot d'après C Feger

L'apparition des grelots se produit au bout de 15 jours à 3 semaines, après l'opacité initiale. Cette image n'amène au diagnostic sûr que dans un tiers des cas (18).

Lorsque l'évolution est favorable les signes radiologiques régressent en moyenne en quatre mois laissant souvent des séquelles fibreuses (19). Si l'évolution est défavorable, on constate une extension loco régionale des lésions avec possibilité d'une atteinte pleurale ou médiastinale.

L'examen radiologique est indispensable pour localiser les opacités et diriger les prélèvements effectués par endoscopie bronchique.

#### **4 - 1 - 2 Examen TomoDensitoMétrique thoracique (T.D.M.)**

La T.D.M. permet un bilan précis des lésions : (nombre, aspect, localisation, atteinte de la plèvre ou du médiastin, atteinte vasculaire).

On réalise des coupes de 10 mm jointives avec des coupes millimétriques en haute résolution au niveau des lésions.

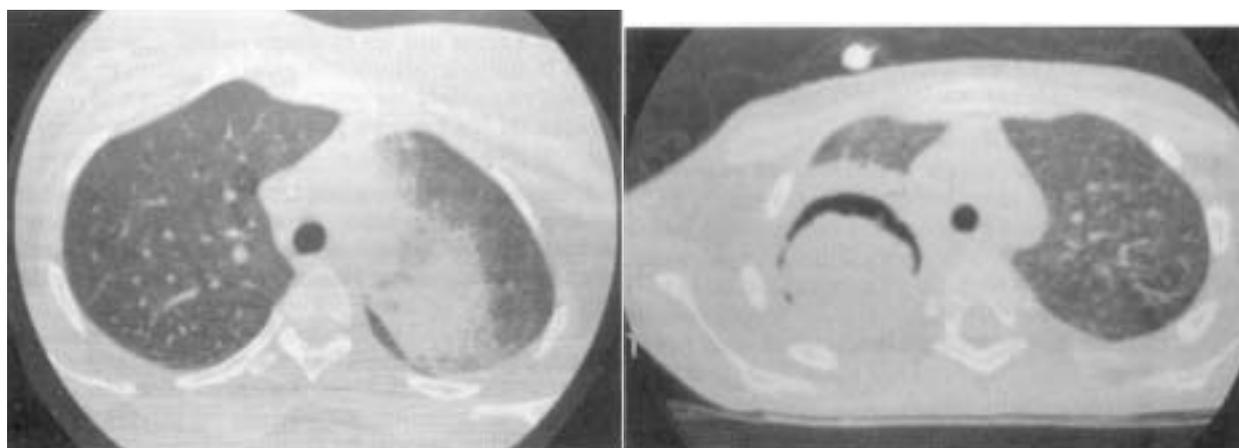
On peut ainsi mettre en évidence un signe précoce et évocateur d'aspergillose pulmonaire invasive, le "CT halosign" ou signe du halo, correspondant à une zone d'atténuation de densité en verre dépoli autour d'un nodule ou d'une masse pulmonaire (18, 19, 20) (liseré hémorragique entourant l'infarctus). Ce signe du halo n'est pas spécifique de l'A.P.I., il peut être retrouvé lors d'infections pulmonaires à tropisme vasculaire (mucormycose), il est également décrit dans la tuberculose.(18).



Examen TDM du thorax : signe du halo (atténuation en verre dépoli en périphérie d'une masse pulmonaire : A)

La T.D.M. thoracique présente l'intérêt de guider un acte à visée diagnostique : fibroscopie, ponction, aspiration transpariétale, chirurgie. Elle est essentielle si une indication chirurgicale est discutée.

C'est un examen précis permettant de suivre l'évolution des lésions et de mettre en évidence des séquelles : cavités à parois fines, cicatrice fibreuse ou de dépister d'éventuelles récidives. De plus il existe une bonne corrélation entre les images scannographiques et l'histologie (21).



Examen TDM du thorax : signe du halo  
D'après C. FEGER (18)

image en grelot avec croissant d'air en périphérie

### **4 - 1 - 3 Imagerie par Résonance Magnétique (I.R.M.)**

L'I.R.M. permet une aide au diagnostic précoce compte tenu de son excellente capacité à détecter les hémorragies. (18,19)

On retrouve un aspect en cible en pondération  $T_1$  avec un centre en hyposignal ou isosignal représentant la nécrose, les éléments fongiques et une couronne d'hypersignal qui correspond à l'apparition de méthémoglobine au niveau du liseré hémorragique en périphérie de la lésion. En pondération  $T_2$  on retrouve un hypersignal plus dense représentant la nécrose, l'inflammation et l'hémorragie subaiguë.

Ces signes radiologiques sont présents dès la première semaine de la phase aiguë . L'I.R.M. est un examen long et coûteux qui est difficile à réaliser chez un patient dyspnéique, sa place dans le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive est donc discutable.

#### **REMARQUE**

Chez le patient pas ou peu immunodéprimé l'aspect radiologique est parfois d'interprétation difficile du fait des antécédents respiratoires favorisant (emphysème, radiothérapie) ou d'une infection virale ou bactérienne récente.

Les examens radiologiques sont une aide au diagnostic précoce, permettant aussi l'évaluation des lésions. La radiographie thoracique classique et la tomodensitométrie tiennent une place prépondérante pour le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive.

### **4 - 2 Aspect endoscopique (14, 15, 16, 22, 23)**

La fibroscopie bronchique permet de visualiser, dans 15 à 20 % des cas, des lésions trachéales ou bronchiques spécifiques. (22,15). La muqueuse présente un aspect irrégulier, anfractueuse, hémorragique, recouverte de pseudomembranes blanchâtres qui peuvent obstruer les voies trachéobronchiques.

Dans quelques cas on trouve des lésions endoscopiques sans qu'il n'existe de lésions radiographiques apparentes. De plus ces découvertes peuvent être limitées à la muqueuse

bronchique sans atteinte parenchymateuse, réalisant des bronchites aspergillaires « semi invasive ».

Cette technique a pris une importance croissante dans le diagnostic permettant des études mycologiques, cytologiques et anatomopathologiques : Lavage Broncho Alvéolaire (L.B.A.), brossage distal protégé, bronco aspiration protégée. Le L.B.A. est le plus performant et permet dans plus de 60% des cas d'isoler *Aspergillus* (4). De nombreuses études montrent la valeur diagnostique (sensibilité) et la spécificité de la mise en évidence du champignon par ces techniques (23).

#### REMARQUE

La biopsie avec examen histologique et culture positive apporte la certitude diagnostique, mais en pratique elle n'est pas toujours réalisable, voir inutile ou abusive, quand la fibroscopie est positive. Par contre la négativité de cette recherche ne peut exclure le diagnostic.

Le prélèvement bronchique est l'examen clef dans certaines formes cliniques : ulcération bronchique, forme tumorale bronchique, aspergillose sur fils de suture . Il participe par ailleurs au diagnostic différentiel réalisé par les autres micro-organismes et les causes non infectieuses de pneumopathie.

#### **4 - 3 Diagnostic sérologique : Antigènes et anticorps spécifiques**

Les méthodes sérologiques ont été développées en raison de l'insuffisance des critères cliniques ou radiologiques.

Chez le patient immunodéprimé la détection d'anticorps est souvent négative, par contre des anticorps anti-*Aspergillus* sont fréquemment retrouvés dans une population normale (24) et posent un problème de spécificité : bronchitiques chroniques, dilatation des bronches.

La mise en évidence d'antigènes aspergillaires (galactomannane ou antigènes polysaccharidiques) dans le sérum ou les urines est une indication spécifique d'une aspergillose invasive. La sensibilité des techniques utilisées est souvent médiocre : immunocomplexes

circulants non réactifs, fixation non spécifique sur des récepteurs de cellules hépatiques ou sur des macrophages.

#### **4 - 3 - 1 Galactomannane**

C'est un constituant polysaccharidique important de la paroi du champignon. Il est très immunogène, résiste aux protéases et est thermostable. Ces caractéristiques permettent sa détection par un test immunologique après traitement protéolytique ou thermique. Ce traitement permet de libérer le galactomannane des immunocomplexes et de réduire les faux positifs.

Il présente le désavantage d'être rapidement éliminé de la circulation par le foie et le rein, donc sa concentration dans le sérum reste basse et peut tomber sous le seuil de détection, de plus l'antigénémie est transitoire.

La recherche du galactomannane reste privilégiée dans le diagnostic d'aspergillose et semble plus sensible dans les urines que dans le sérum (25).

#### **4 - 3 - 2 Anticorps monoclonaux. Test standardisé**

Le premier pas vers un test standardisé est l'utilisation d'un anticorps monoclonal permettant d'éviter la variabilité. Un anticorps monoclonal de rat EB-A<sub>2</sub> permet de reconnaître les galactomannanes de toutes les principales espèces d'*Aspergillus*. Il permet la réalisation d'un test d'inhibition ELISA avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % (24). Un test positif précédait la suspicion clinique de 24 jours avec une détection accrue dans les urines par rapport au sérum.

EB-A<sub>2</sub> est l'anticorps utilisé dans le test d'agglutination au latex Pastorex aspergillus® avec un seuil de détection de 15 ng. Ce test jouit d'une très bonne spécificité voisine de 100 % si les spécifications sont bien respectées, mais sa sensibilité est médiocre : 42 % dans une étude multicentrique réalisée par le groupe d'études des mycose opportunistes.

On constate peu de réactions croisées avec ce test et peu de différence entre les laboratoires.

Pour obtenir une efficacité maximale on doit répéter les tests (caractères transitoires de l'antigénémie).

Ce test n'est que très peu été utilisé avec des prélèvements de lavages broncho alvéolaires. On peut également rechercher des antigènes dans les biopsies broyées, on obtient alors une confirmation immédiate de la nature aspergillaire de l'infection (23).

#### **4 - 3 - 3 Technique d'amplification de l'ADN fongique par Polymérase Chain Réaction (P.C.R)**

Cette technique permet d'amplifier une partie du génome d'*Aspergillus* et donc devrait être plus sensible, mais plusieurs études montrent la supériorité des tests ELISA (26) avec notamment une réponse positive apparaissant plus tôt et durant plus longtemps avec ces derniers (27). De faux positifs sont possibles et il n'existe pas de méthode commerciale standardisée, c'est pourquoi l'utilisation de cette technique n'est pas recommandée en pratique courante.

#### **4 - 4 Hémocultures**

Elles ne sont pratiquement jamais positives dans les infections aspergillaires même en cas de dissémination. Lorsqu'une hémoculture pousse à *Aspergillus*, il s'agit dans la quasi totalité des cas d'une contamination liée à la technique. On note de rares cas positifs dans l'endocardite aspergillaire (23).

## **5 - ACQUISITION NOSOCOMIALE, SURVEILLANCE, METHODE DE PREVENTION**

Les *Aspergillus* ne représentent qu'une faible proportion des champignons environnementaux : 1 à 7 % des isolats des prélèvements faits à l'extérieur et 2 à 3 % des isolats réalisés à l'intérieur des bâtiments (28).

Pour l'aspergillose, la durée d'incubation n'est pas connue, elle est probablement variable selon l'importance de la contamination aspergillaire et l'état immunitaire du sujet. Les études d'aéro-contamination sont difficiles à effectuer, de par la possibilité de contamination massive par un " nuage aspergillaire " non retrouvé à posteriori. Enfin un même patient peut être infecté par des *Aspergillus* de génotypes différents, du fait de la très grande diversité génétique des isolats :

Donc, la preuve de l'origine hospitalière de ces infections est difficile à établir, pourtant de petites épidémies ont été reliés à la contamination de matériaux : isolation, anti-feux, système de ventilation et de climatisation ; ou à des travaux dans, ou à proximité de l'hôpital.

### **5 - 1 Problématique de l'acquisition nosocomiale**

#### **5 - 1 - 1 Définition**

Un cas d'aspergillose invasive est reconnu comme nosocomial s'il survient au cours ou au décours d'une hospitalisation et qu'il a été contracté durant celle-ci, n'étant ni présent, ni en incubation lors de l'admission à l'hôpital. Cependant en raison du délai d'incubation inconnu et variable, il est , sauf exception, pratiquement impossible de dater la contamination aspergillaire.

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, définit l'origine nosocomiale de l'infection comme suit : Aspergillose invasive histologiquement prouvée ou biologiquement documentée se déclarant dans un délai supérieur ou égal à 4 jours après l'admission et sans signe clinico-radiologique à l'entrée.

L'aspergillose invasive biologiquement documentée est définie par l'association :

- d'une antigénémie aspergillaire positive ou la présence d'*Aspergillus* à l'examen direct ou à la culture dans un prélèvement quelconque
- et la présence de signes radiologiques évocateurs d'aspergillose, sans autre étiologie prouvée.

### **5 - 1 - 2 Sources de contamination**

La survenue d'aspergillose est avant tout le résultat d'une contamination importante de l'air et des matériaux, en spores, au sein même de l'hôpital. Les épisodes seraient plus nombreux durant les mois d'hiver. (29). Par ailleurs, on constate l'existence d'une nette recrudescence de la contamination aérienne en cas de travaux d'excavation, de construction ou de rénovation.

Plusieurs hôpitaux ont noté une diminution du nombre d'aspergilloses invasives après l'installation de systèmes de conditionnement d'air, efficaces.

#### **5 - 1 - 2 - 1 Matériaux**

Divers matériaux peuvent servir de substrat au développement du champignon filamenteux en particulier dans des zones d'accumulation de poussières où règne une humidité anormalement élevée.

#### **5 - 1 - 2 - 2 Travaux de rénovation**

La présence concomitante de travaux dans l'environnement et d'aspergillose invasive nosocomiale est signalée dans 68% des cas (30).

Lors d'une étude réalisée pendant des travaux à proximité d'un centre d'oncologie, durant les 75 minutes suivant les travaux de démolition, la concentration dans l'air en spores d'espèces thermo tolérantes (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* et *Aspergillus niger*) augmente brutalement d'un facteur 10 000 dans l'air extérieur.(31).

L'augmentation de la fréquence de prélèvements (expectoration, frottis nasaux, liquide de L.B.A) positifs, alors que des travaux se déroulent dans et autour de l'hôpital doit constituer un signal d'alarme.

### **5 - 1 - 2 - 3 Système de traitement de l'air**

La déficience des systèmes de traitement de l'air par manque d'entretien (conduits, filtres) est à l'origine d'épidémies. Des cas de contamination au cours d'interventions chirurgicales ont été signalés, les blocs sont pourtant munis de filtres HEPA (29).

### **5 - 1 - 2 - 4 Plantes**

*Aspergillus fumigatus* est abondant dans les substances végétales en décomposition (compost terreau de plante ornementales). Les spores sont alors peu distribuées dans l'air tant que le terreau n'est pas remué. Les fleurs séchées sont également une source non négligeable de spores.

### **5 - 1 - 2 - 5 Nourriture**

Il existe un risque fongique alimentaire. Le poivre et le thé sont riche en spores et peuvent constituer une source de contamination chez le sujet très immunodéprimé.

### **5 - 1 - 3 Population hospitalière**

Tous les sujets ne sont pas égaux devant l'aspergillose. L'infection résulte de 2 types de facteurs : des facteurs intrinsèques ou d'hôtes et des facteurs extrinsèques ou d'environnements.

Une enquête épidémiologique réalisée à l'assistance publique des hôpitaux de Paris (73) sur 3 ans a pu recenser 132 cas d'aspergilloses retenus comme probablement invasifs et nosocomiaux sur 24 services dont 20 services faisant partis du réseau de surveillance épidémiologique de l'aspergillose invasive

Sur les 24 services

20 services du réseaux	12 services d'hématologie greffe :	94 cas
	4 services de transplantation cardiaque ou pulmonaire :	15 cas
	4 services de transplantation hépatique :	15 cas
4 services hors réseaux :	3 services de réanimation médicale :	8 cas
	1 service de neurochirurgie	8 cas

Sur cette étude 97% des patients étaient immunodéprimés, le taux de létalité global était de 57% (75% chez les greffés de moelle), et le sexe ratio homme/femme était de 1.36.

Il en ressort que les patients les plus exposés sont les greffés de moelle, avec un taux d'incidence estimé à 5%. D'autres catégories de patients sont à risque : les transplantés hépatiques, pulmonaires ou cardio-pulmonaires mais aussi les patients recevant une corticothérapie au long cours ou ayant eu une craniotomie.

## **5 - 2 Nécessité d'une surveillance**

L'incidence de la maladie aspergillaire a augmenté en milieu hospitalier. Cette maladie représentait 12% des infections fongiques disséminées entre 1966 et 1970 et 35% dans les années 1981-85 (32). La surveillance épidémiologique est nécessaire afin d'évaluer les mesures de protection mise en œuvre.

Compte tenu de la rareté des cas, la conférence de consensus propose d'apprécier l'augmentation de la fréquence des aspergilloses par rapport à un taux de mortalité " de base ", cependant, il semble raisonnable de recommander une investigation lors de la survenue de DEUX cas à moins de 6 mois d'intervalle (33). L'hôpital est le lieu d'expression majeur des effets nocifs de cette aéro-pollution fongique .

Aucune méthode d'évaluation de la contamination aspergillaire n'a pu être définie, il n'est donc pas possible de proposer des normes et des seuils de contamination. Il n'est pas possible d'établir de relation directe entre le nombre de spores aspergillaires détectées et la survenue d'une aspergillose.

Les mesures effectuées dans une atmosphère donnée ne sont que le reflet de la pollution fongique en un point donné à un moment donné. Une surveillance longitudinale est nécessaire.

La situation se complique du fait qu'*Aspergillus fumigatus* présente un grand polymorphisme, sa période d'incubation est inconnue et il n'existe pas d'épidémie aspergillaire avec une seule et même souche. De plus le même patient peut être infecté par différentes souches: une souche contaminante et une souche colonisante. Cependant si une souche isolée chez un patient est retrouvée dans l'environnement, ou chez un autre malade, alors l'origine nosocomiale peut être évoquée.

Pour cette identification la technique d'empreinte basée sur l'amplification des microsattellites d'*Aspergillus* semble être la méthode appropriée (34). Enfin pour monitorer l'infection, l'antigénémie aspergillaire apporte une meilleure efficacité que la culture aspergillaire (35).

La mise en place de mesures prophylactiques s'impose du fait de la rapidité de dissémination d'*Aspergillus*, de la rapidité d'installation des phénomènes nécrotiques, des difficultés diagnostiques et de l'absence de traitement réellement efficace.

### **5 - 3 Prévention du risque aspergillaire**

#### **5 - 3 - 1 La lutte anti-aspergillaire commence dès la conception d'un service hospitalier**

Les mesures architecturales doivent tenir compte des risques infectieux. Une attention particulière doit être portée à la création de sas d'entrée, à l'organisation cohérente des locaux évitant les déplacements des personnels et à la conception des fenêtres et de la tuyauterie.

#### **5 - 3 - 2 Nettoyage et désinfection**

Des protocoles pour l'entretien, le nettoyage, la désinfection et la stérilisation doivent être écrits.

### 5 - 3 - 3 Travaux hospitaliers

Les travaux sont une source de nuage aspergillaire. Une cellule spécifique opérationnelle sous la responsabilité du C.L.I.N est nécessaire avant même la mise en route des travaux (33). Elle participe à l'élaboration du cahier des charges, à l'information et à la formation des ouvriers et du personnel soignant.

Les travaux hospitaliers sont classés en trois groupes selon leur nature et leur importance :

Travaux de type I : travaux extérieur de gros œuvre.

Travaux de type II : travaux d'intérieur, de gros œuvre.

Travaux de type III : travaux d'intérieur de type aménagement ou maintenance.

Leur localisation par rapport aux services à risque est à prendre en compte.

Un guide de recommandations pour la prévention à été édité par l'A.P.H.P (30).

- Les services à risque aspergillaire doivent être identifiés par la fiche technique de l'hôpital.
- Une organisation hospitalière spécifique est requise avant et durant la période des travaux
- Dans la zone des travaux, une signalisation et un isolement hermétique du chantier sont obligatoires, ainsi qu'une humidification régulière du chantier (extérieur) et qu'un plan de circulation pour les matériaux, engins et ouvriers.

Dans les services à risques, la limitation des déplacements, le renforcement des procédures de ménage et de bio nettoyage, des contrôles des systèmes de ventilation, des prélèvements d'air et de surface sont requis. En cas de risque majeur (gros œuvre à proximité du secteur protégé) on procède à la fermeture totale ou partielle du service.

La prophylaxie individuelle de l'aspergillose n'est pas validée (33).

## 6 - THERAPEUTIQUE

Une récente revue de la littérature trouve une mortalité globale de l'aspergillose invasive à 58 %.(68)

Les antifongiques efficaces vis à vis d'*Aspergillus* sont peu nombreux, le succès de leur utilisation est rare, et dépend en partie de paramètres non directement liés à l'action antifongique elle même : précocité de prescription, localisation de l'aspergillose, possibilité d'un geste chirurgical complémentaire. D'après B. DUPONT les antifongiques ne semblent pas fongicides in vivo chez l'homme aux doses usuelles (36).

### 6 - 1 Amphotéricine (Ampho.B)

Depuis plus de 40 ans le désoxycholate d'amphotéricine B représente le traitement de référence de l'aspergillose invasive.

Il est administré à des posologies élevées de 1 à 1,5 mg /Kg /j (atteint progressivement en 2 - 3 jours) en perfusion intraveineuse (IV) sur 4 à 6 heures après une dose test de 1 mg en 10 minutes. Des posologies moins élevées (0,7 à 1 mg /Kg /j )peuvent suffire chez les sujets modérément immunodéprimés. La durée du traitement n'est pas définie mais ne doit pas être inférieur à 1 mois. Une dose cumulative totale variant entre 1,5 et 4 g d'Ampho.B peut être administrée.

L'Ampho.B pose des problèmes de tolérance avec des effets secondaires immédiats (frisson, fièvre, céphalées, malaises, algies diffuses, hypotension, allergie, irritation veineuse) et une toxicité à long terme essentiellement rénale (augmentation de la créatininémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, acidose).

Son mécanisme d'action vient de sa combinaison avec l'ergosterol de la membrane cellulaire du champignon (37).

En cas d'insuffisance rénale (créatininémie  $\geq 220 \mu \text{mol} / \text{l}$ ) initiale ou consécutive au traitement on peut utiliser des complexes lipidiques d'amphotéricine B tel que :

Ambisome® : 3 mg /Kg /j en perfusion de 30 à 60 minutes (vrais liposomes lamellaires de petite dimension).

Abelcet® : 5 mg /Kg / j en perfusion de 2 heures (complexes lipidiques en forme de ruban de taille importante).

Ils sont captés préférentiellement par le système reticulo endothélial et libérés progressivement sur le site de l'infection, protégeant ainsi les cellules rénales. Leur efficacité est au moins équivalente au desoxychlorate d'Ampho. B (38). Mais leur indication est réservée du fait de leur coût aux patients ayant une insuffisance rénale initiale ou secondaire et aux neutropéniques.

L'itraconazole peut être utilisé en relais de l'Ampho. B.

## **6 - 2 Itraconazole (SPORANOX ®).**

C'est un antifongique de la classe des imidazoles. Il est administré par voie orale sous la forme de gélule ou de solution buvable.

La cinétique chez l'homme montre une absorption irrégulière selon les sujets (39) , avec une demi-vie de 24 heures environ et un état d'équilibre obtenu après 15 jours, justifiant une dose de charge initiale (600 à 800 mg / 24 heures). Les concentrations tissulaires d'itraconazole sont 2 à 3 fois supérieures aux concentrations sériques.

Le mécanisme d'action est l'inhibition des cytochromes P<sub>450</sub> des cellules fongiques.

On l'utilise à la dose de 400 mg /j en relais de l'Ampho. B.

La concentration sérique est vérifiée après une semaine, compte tenu de la variabilité d'absorption digestive d'un individu à l'autre. Elle doit être supérieure pour l'itraconazole et son dérivé hydroxylé à 1 mg / ml et vérifiée tous les quinze jours.

Lors du relais, la coprescription Ampho. B-itraconazole est d'une semaine.

La durée optimale n'est pas définie (3 mois pour plusieurs études (28, 38)).

La tolérance du traitement est généralement bonne, les effets secondaires sont rares, par contre il existe de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier, la ciclosporine, la digoxine, la rifampicine, certains antihistaminiques, certaines statines, le triazolam.

Une forme intraveineuse permettant d'éviter les problèmes d'absorption est en cours d'évaluation et est déjà commercialisé dans d'autres pays (38).

### **6 - 3 La 5 fluorocytosine**

La molécule présente une activité in vitro très inconstante vis à vis des souches d'*Aspergillus*. Dans la pratique son utilisation ne se conçoit éventuellement qu'en association avec l'Ampho. B ou l'itraconazole . Aucune preuve formelle du bénéfice d'une telle association n'a été apportée. (36)

### **6 - 4 Nouvelles molécules**

#### **6 - 4 - 1 Le voriconazole**

Triazolé de seconde génération, agissant sur la synthèse de l'ergosterol, c'est un dérivé du fluconazole avec un spectre plus large et une activité plus puissante in vitro. Il est disponible sous forme orale et intraveineuse. Il a récemment obtenu l'A.M.M. en France dans le traitement de l'aspergillose invasive. Son efficacité semble confirmée par des essais comparatifs (40).

#### **6 - 4 - 2 Le posaconazole**

Triazolé de seconde génération, c'est un analogue hydroxylé de l'itraconazole. Il est disponible sous forme orale. Il est actuellement en phase 3 d'expérimentation.

Le posaconazole est actif contre les levures, les espèces *Aspergillus* et les champignons filamenteux.

### **6 - 4 - 3 Le ravuconazole**

Triazolé disponible sous forme orale, caractérisé par une longue demi-vie (100heures), il présente une bonne activité sur *Aspergillus*.

### **6 - 4 - 4 La caspofongine**

C'est une échinocandine qui inhibe la synthèse du glucane au niveau de la paroi fongique. Elle est disponible sous forme intraveineuse et à une action fongique contre les espèces *Aspergillus*.

La caspofongine a récemment obtenu l'A.M.M. dans le traitement de l'aspergillose invasive, chez les patients en échec ou intolérants à l'Ampho. B ou l'itraconazole. Sa tolérance est bonne : 12,2% d'effets secondaires, 13,3% d'anomalie biologique (deux effets secondaires majeurs : infiltrats pulmonaires et hypercalciémie).

### **6 - 5 Les associations d'antifongiques**

La récente apparition de nouveaux antifongiques et la nécessité d'améliorer l'efficacité thérapeutique ont conduit à explorer les associations afin d'obtenir une synergie d'action.

L'association d'une échinocandine (caspofongine) avec une autre molécule (Ampho. B ou triazolée) semble intéressante, en effet l'inhibition de la synthèse du glucane de la paroi fongique par l'échinocandine pourrait faciliter l'action de drogues agissant sur la membrane cellulaire du champignon. L'association Ampho. B – itraconazole est théoriquement antagoniste in vitro : les azolés empêchent la synthèse de l'ergosterol, site de fixation de l'Ampho. B.

Quelques études ont débuté, notamment dans les services d'hématologie, avec association Ampho. B- caspofongine ou voriconazole, avec des résultats intéressants.

L'exploration des associations thérapeutiques dans les infections fongiques et en particulier l'aspergillose invasive n'en est qu'à ces débuts, sa mise en oeuvre n'est pas aisée (diagnostic difficile à établir, nombre de cas peu élevé...) mais l'amélioration de l'efficacité des traitements est nécessaire.

## **6 - 6 La chirurgie**

Elle peut compléter l'action des antifongiques dans les formes dites localisées. L'indication peut être portée soit devant un risque hémorragique : lésion aspergillaire jouxtant une artère pulmonaire ou devant l'apparition d'hémoptysie; soit plus tardivement afin de permettre l'exérèse complète de la lésion aspergillaire et d'éviter les rechutes (patients neutropéniques ou transplantés).

## **6 - 7 La prophylaxie**

Elle ne s'adresse qu'aux patients immunodéprimés.

Elle est représentée par trois axes (41).

- Mesure d'isolement.
- Prophylaxie par traitement antifongique systémique.
- Prophylaxie locale par aérosol.

Aucune des différentes modalités de chimioprophylaxie n'a clairement fait la preuve de son efficacité (33).

## **II METHODOLOGIE DE L'ETUDE**

1 DESCRIPTION DES PATIENTS

2 RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

Nous avons sélectionné les dossiers de patients présentant une aspergillose pulmonaire invasive.

Nous avons volontairement exclus les patients atteints d'aspergillose invasive et présentant une hospitalisation préalable en hématologie ou présentant des antécédents de maladie hématologique (susceptible de présenter une immunodépression).

Tous les patients ont été hospitalisés dans un service de Médecine Interne A du centre hospitalo universitaire régional de Nantes (Hôtel Dieu, Nantes France).

La recherche a été réalisée à partir des diagnostics portés sur le P.M.S.I.

Les séjours des patients comportant les codes *Aspergillus* (09401020), aspergillose pulmonaire (09401022) ont été retenus pendant la période du 01/01/1999 au 31/12/2000 (avant bascule sur clinicom).

Il existe trois autres codes pour l'aspergillose : infection à *Aspergillus fumigatus*, septicémie aspergillaire et infection non répertoriée à *Aspergillus fumigatus*, mais aucun résumé de séjour concernant ces codes sur la période considérée n'a été retrouvé en Médecine Interne A.

De ces recherches sont ressortis 11 dossiers étudiés dans leur intégralité. L'âge des patients se situe entre 24 et 84 ans.

Les observations ont été exploitées par :

- un relevé individuel définie préalablement en exploitant :

les antécédents du patient

l'histoire de la maladie

les traitements prescrits

les critères de l'aspergillose pulmonaire invasive

- cliniques

- radiologiques

- biologiques

- mycologiques

- une analyse plus précise des traitements, de leurs posologies et leurs durées a été effectuée dans un deuxième temps après exclusion de 9 dossiers
- une analyse de l'évolution sous traitement.

# 1 - DESCRIPTION DES PATIENTS

On a retrouvé 11 dossiers de patients portant le diagnostic P.M.S.I. d'aspergillose ou d'aspergillose pulmonaire correspondant à 14 séjours hospitaliers sur la période définie. 7 hommes et 4 femmes ayant entre 24 et 84 ans avec une moyenne de 63 ans.

Sur les 11 dossiers, un dossier n'a pu être consulté, le patient étant en cours d'hospitalisation dans le service d'hématologie du C.H.U. de Nantes. Ce dossier a été éliminé de ce fait (suspect d'avoir des antécédents de maladie hématologique).

Cinq dossiers ont été éliminés en raison d'antécédents hématologiques:

- 1 patient présentant un myélome à chaîne légère.
- 3 patients présentant une leucémie myelomonocytaire chronique.
- 1 patient présentant une leucémie aiguë myeloblastique.

Le dossier d'un patient de 69 ans présentant une insuffisance respiratoire chronique post tabagique et une tuberculose pulmonaire traitées par corticothérapie discontinuée a été écarté car il présentait une aspergillose semi invasive.

Le dossier d'un patient de 46 ans aux antécédents de cirrhose alcoolique, tuberculose pulmonaire, B.P.C.O., emphysème et présentant une aspergillose pulmonaire chronique récente, a été écarté devant une pancytopenie et un hypersplénisme suggérant une hémopathie non encore diagnostiquée.

Enfin, le dossier d'une femme de 73 ans aux antécédents d'insuffisance rénale chronique, d'hémorragie digestive, d'embolies à répétition, avec cœur pulmonaire chronique, développant un cancer de la queue du pancréas et étant sous corticothérapie à forte dose dans les trois mois précédents l'aspergillose a été également éliminé.

Après élimination restait donc une femme de 84 ans présentant une pneumonie à *Aspergillus fumigatus* avec des antécédents de B.P.C.O. post asthme et un homme de 61 ans présentant une aspergillose pulmonaire sur cicatrice de lobectomie suite à un carcinome épidermoïde opéré 15 ans auparavant.

Ces deux patients ne présentaient pas d'immunodépression.

## **2 - RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES**

Les patients ainsi recrutés permettent une comparaison avec des patients non immunodéprimés ayant développé une aspergillose invasive et qui ont fait l'objet d'une publication.

La recherche bibliographique a été réalisée sur internet par le site du National Center for Biotechnology Information (N.C.B.I.) dans la rubrique publication medical (PubMed).

Les mots-clés : "invasive aspergillosis" et "invasive pulmonary aspergillosis" ont permis la découverte d'une multitude de références.

Les recherches ont ensuite été ciblées grâce aux termes :

- Immunocompetent
- Immunocompetent host
- Non immunocompromised
- Non immunocompromised host

Les articles rédigés en anglais ou français ont été sélectionnés et en partie retrouvés à la bibliothèque universitaire de Nantes et la bibliothèque universitaire de Rennes 1.

Les observations recueillies ont fait l'objet d'un relevé complet :

- âge, sexe
- antécédents présentant un intérêt dans le cadre de cette étude
- consommation de tabac et d'alcool
- éléments cliniques, radiologiques, biologiques
- traitements mise en œuvre
- germes considérés comme responsable de l'infection

Ces éléments sont réunis dans un cartouche [annexe 3], puis synthétisés sous forme de tableau :

N°	âge	sexe	tabac	alcool
antécédents				
fièvre	toux	F R	dl thoracique	auscultation
Radio				
E C B C				
Fibroscopie				
Traitement				
Eléments remarquables				
germe				ref

Les données non communiquées n'ont pas fait l'objet de renseignement sur le cartouche, les données mentionnées comme absentes dans le tableau clinique sont notées par le signe Ø.

Les observations de patients sous corticothérapie prolongée avant l'épisode aiguë sont éliminées. Celles pour lesquelles la corticothérapie a été instituée au cours de l'épisode aiguë sont conservées et mentionnées dans le relevé.

### **III DESCRIPTION DE NOS CAS CLINIQUES**

# 1 - Cas n° 1

Madame M. Simone 82 ans est hospitalisée en mars 1998 pour fièvre sur un tableau de pathologie pulmonaire persistant depuis 11 jours, malgré le traitement antibiotique.

## 1 - 1 Antécédents

La patiente présente les antécédents suivants :

- un asthme ancien,(depuis l'âge de 50 ans), associé à des bronchites à répétition, ayant entraîné une broncho pneumopathie chronique obstructive
- un cancer gynécologique traité par chirurgie et radiothérapie en 1963
- une appendicectomie, hernie hiatale
- un décollement de rétine de l'œil droit avec cécité et une cataracte de l'œil gauche.

La patiente ne présente pas d'intoxication tabagique et il n'existe pas d'exposition professionnelle.

## 1 - 2 Traitement

Son traitement habituel repose sur :

- Un traitement inhalé de :
  - Salméterol (SERVENT<sup>®</sup>)
  - Formotérol (FORADIL<sup>®</sup>)
  - Budesonide (PULMICORT<sup>®</sup>)
- ainsi que :
  - Théophylline (TEDRALAN<sup>®</sup>)
  - Quinapril 20mg (KOREC<sup>®</sup>) ½ cp
  - Raubasine, dihydroergocristine (ISKEDYL<sup>®</sup>)
  - Clorazepate dipotassique, acépromazine, acéprométazine (NOCTRAN<sup>®</sup>).

### **1 - 3 Historique de la maladie**

L'histoire débute par une bronchite asthmatiforme diagnostiquée par le médecin traitant le 12 Janvier 1998 et traitée par Amoxicilline et acide clavulamique 1,5 g / j pendant 6 jours associés à une corticothérapie orale : prednisone 20 mg (CORTANCYL<sup>®</sup>) en cure courte.

La symptomatologie s'amende puis le 17 février, un mois plus tard, nouvel épisode respiratoire avec fièvre à 39,2° C traité par pristinamycine (PYOSTACINE<sup>®</sup>) 2 g / j pendant 10 jours.

Après une nouvelle amélioration clinique, des signes pulmonaires réapparaissent le 5 mars, traités cette fois par ceftriaxone (ROCEPHINE<sup>®</sup>) 1 g / 24 h par voie intra musculaire, arrêté après 48 heures, parce que non supporté par la patiente, et remplacé par de la clarthomycine (NAXY 500<sup>®</sup>) 2 cp / j.

Malgré les thérapeutiques engagées, les signes cliniques persistent : toux sèche, dyspnée de repos, douleurs basithoraciques et fièvre.

La patiente est alors adressée aux urgences du C.H.U. de Nantes où elle est prise en charge.

### **1 - 4 Prise en charge hospitalière**

L'examen clinique retrouve alors :

- une patiente consciente avec de bonnes constantes hémodynamiques, une fièvre à 39,5°C, une dyspnée de repos FR = 28, avec une saturation à 93 %.
- L'auscultation retrouve un foyer de crépitations jusqu'à mi champ pulmonaire à gauche.
- Il existe des douleurs basithoraciques augmentées à l'inspiration profonde et à la toux.

Le reste de l'examen est sans particularité.

Sur le plan biologique :

- La numération retrouve 26 300 globules blancs dont 22 350 polynucléaires neutrophiles, 2 100 lymphocytes, 1 840 monocytes.

- Le bilan gazeux, réalisé sous oxygène, retrouve une hypoxie de 7,7 KPa et une hypercapnie à 6,2 KPa avec une saturation à 93 %, Bicarbonate : 27,8 mmol / l, à noter par ailleurs une urée à 15 mmol / l et une créatinine à 102  $\mu$  mol / l.

La radiographie thoracique ne sera pas retrouvée (atélectasie pyramide basale gauche ? )

Les hémocultures seront négatives, la sérologie mycoplasme et chlamidiae négative et BK négatif.

La patiente est mise sous Amoxicilline et acide clavulanique 1 g 3 fois par jours puis devant l'absence d'amélioration sous ceftriaxone IV et pefloxacin pendant 5 jours.

Le 25 mars une fibroscopie est réalisée devant la persistance des symptômes : la trachée et la muqueuse bronchique sont d'aspect inflammatoire, il existe des sécrétions purulentes issues de la bronche souche gauche.

Un lavage broncho alvéolaire est réalisé au niveau de la pyramide basale gauche et on retrouvera *Aspergillus fumigatus* (considéré comme colonisant).

Une deuxième fibroscopie est réalisée le 31 mars retrouvant une trachée et un axe bronchique droit modérément inflammatoire et un axe bronchique gauche beaucoup plus inflammatoire surtout au niveau de la lobaire inférieure. On retrouve également des sécrétions purulentes sans bouchon obstructif.

Le lavage montera une lymphocytose à 60 %, polynucléose à 15 %, une absence d'agent pathogène et une absence de filament aspergillaire.

Un brossage protégé et deux biopsies sont réalisées dans le même temps avec un examen anatomopathologique mettant en évidence des lésions inflammatoires aspécifiques et une absence de filament mycélien.

Les cultures réalisées sur le L.B.A. montre *Aspergillus fumigatus* et *Candida krusei* (non pathogène).

L'immunoélectrophorèse donne 5 arcs de précipitation (hemagglutination(320)). Le diagnostic de pneumopathie à *Aspergillus fumigatus* est posé sans que soit retrouvé un terrain immunodéprimé. Seuls des facteurs locaux sont présents : B.P.C.O. sur asthme.

La patiente est mise sous itraconazole SPORANOX<sup>®</sup> au vue de l'antifongigramme, à dose de 200 mg / j.

Cette thérapeutique entraîne une amélioration progressive de l'état général, avec une baisse de la température mais persistance de crépitants de la base gauche.

Madame M. sort de l'hôpital le 3 avril 1998.

Elle est suivie en consultation externe.

- *A une semaine*, on note la persistance de l'amélioration clinique, pas de modification des images radiologiques, on passe à 400 mg d'itraconazole par jour, pour une durée prévue de trois mois.

- *A deux mois et demi*, on constate la persistance de râles de la base gauche et d'un discret infiltrat radiologique, mais le bilan biologique est rassurant, avec une Numération Formule normale et un C.R.P. à 1 mg / l. Il n'y a plus de poussées de température. La patiente supportant mal le traitement antifongique, on décide de l'arrêter : durée totale du traitement, 83 jours.

- *A neuf mois*, Madame M. présente un bon état général, il reste quelques râles crépitants au niveau des bases pulmonaires et les images radiologiques sont stables.

L'évolution sera marquée par la suite par un épisode de pneumopathie de la base droite, avec décompensation cardiaque gauche, ayant entraîné une nouvelle hospitalisation, résolutif sous ceftriaxone, diurétique et corticothérapie, début février 1999.

Le 30 mars 1999 intervient un nouvel épisode de bronchite traité par amoxicilline, acide clavulanique et prednisolone 60 mg puis le 6 avril apparaît une recrudescence des signes après une brève amélioration, traité par céfotiam hexétil (TAKETIAM<sup>®</sup>).

La persistance des signes entraîne de nouveau l'hospitalisation : la patiente est fébrile : 38,5° C avec une dyspnée (FR : 30/mn) et une saturation à 93 % sous oxygène ( $F_i O_2 = 28\%$ ).

La clinique retrouve des crépitations bilatéraux prédominants dans les bases avec également des sibilants diffus.

Une fibroscopie est réalisée montrant des sécrétions purulentes provenant de la bronche souche gauche, le L.B.A. retrouvera *Aspergillus fumigatus* (sensible à l'itraconazole).

L'apyrexie sera obtenue avec la reprise de l'itraconazole 400 mg / j. Elle sera revue 4 mois après, avec un état clinique satisfaisant.

Depuis la patiente n'a pas présenté de récurrence. (renseignements fournis par le médecin traitant en Avril 2003)

## **2 - Cas n° 2**

Monsieur G Bernard, 60 ans est hospitalisé aux urgences du C.H.U. de Nantes pour une fièvre évoluant depuis 15 jours avec vomissements et dyspnée d'effort.

### **2 - 1 Antécédents**

Ils sont représentés par une insuffisance respiratoire chronique avec :

- une lobectomie inférieure droite pour carcinome épidermoïde en 1984, puis la même année, une segmentectomie atypique lobaire supérieur gauche pour opacité d'allure suspecte (nodule silicotique d'allure ancienne),
- une silicose pulmonaire reconnue en maladie professionnelle en 1993,
- un emphysème,
- une intoxication tabagique estimée à 20 Paquets Année (P A), sevré depuis 15 ans.

Par ailleurs on note un épisode de septicémie en 1991, une insuffisance aortique côté 2/4 et une exérèse d'un nodule thyroïdien en novembre 1999.

Enfin, ce patient a travaillé dans une carrière de pierre.

### **2 - 2 Historique de la maladie**

Le patient présente en août 1999 un syndrome inflammatoire biologique, ainsi qu'un amaigrissement de 10 Kg, une anorexie et une asthénie. Le bilan amènera à la découverte d'un nodule thyroïdien, une exérèse est décidée.

Un bilan pré opératoire est réalisé. Un point est fait sur la fonction respiratoire.

L'examen clinique retrouve alors une dyspnée stade II, une diminution du murmure vésiculaire bilatéral sans matité. Les aires ganglionnaires sont libres.

La radiologie thoracique montre des gracités nodulo micronodulaires des deux apex associés à des opacités linaires interstitielles, ainsi qu'une hyper clarté bilatérale évocatrice

d'emphysème, une distension thoracique, une opacité calcifiée axillaire droite et une gracité lobaire inférieur gauche.

Le scanner retrouve des adeno pathies médiastinales calcifiées en rapport avec la silicose, d'importantes lésions fibreuses cicatricielles, un syndrome interstitiel diffus, un emphysème et trois opacités nodulaires lobaires inférieures gauche (la plus volumineuse mesurant 2,5 cm de diamètre).

Une ponction biopsie sous contrôle scanner élimine des lésions tuberculeuses ou tumorales et évoque des nodules silicotiques.

La fibroscopie est sans particularité et l'aspiration bronchique met en évidence un *Acinetobacter baumannii*.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (E.F.R.) sont légèrement dégradées par rapport aux examens précédents (mars 1997) et on note un syndrome obstructif estimé à 20 %.

Une hospitalisation en clinique est décidée pour éradiquer le germe avant l'intervention chirurgicale.

Le traitement comprendra : De la ticarcillaire (TICARPEN<sup>®</sup>) 5 g trois fois par jour pendant quinze jours et de l'amikacine AMIKLIN<sup>®</sup>) pendant cinq jours, relayé par iprofloxacine CIFLOX<sup>®</sup>) 500 mg deux fois par jours pendant dix jours. Le tout est associé à de la kinésithérapie respiratoire amenant à une amélioration de l'état général et une stabilisation de la fonction respiratoire.

Un traitement par salbutamol ipartopion bromure (COMBIVENT<sup>®</sup>) est instauré à raison de deux bouffées trois fois par jours.

Au mois de novembre l'exérèse du nodule thyroïdien est réalisée.

Le 7 décembre une extraction dentaire sous couverture antibiotique (3 g d'amoxicilline) est entreprise avec de nouveaux soins le 14 et le 19 décembre sans couverture antibiotique.

Dans les suites apparaîtra une fièvre 38 – 39° C avec un épisode de frissons, une dyspnée et une hypoxie.

Le 29 décembre 1999 Monsieur G est adressé aux urgences du C.H.U. de Nantes par son pneumologue pour fièvre évoluant depuis 15 jours associée à une hypoxémie, une hypocapnie et une acidose métabolique.

## **2 - 3 Prise en charge hospitalière**

Aux urgences, l'examen clinique révèle :

- une perte de 3 Kg en trois mois, une température à 38,6°C

- un souffle diastolique 2/4 au foyer aortique irradiant vers les carotides sans signe d'insuffisance cardiaque ou veineuse. Les artères temporales sont indurées mais il n'existe pas de céphalées.

- L'auscultation pulmonaire montre une diminution du murmure vésiculaire et de discret crépitants de la base droite avec tympanisme en regard.

- Il n'y a pas de toux, pas de douleur thoracique, pas d'expectoration.

Le reste de l'examen est sans particularité.

La biologie :

- 8 271 globules blancs,
- 11,1 g / dl d'hémoglobine,
- 326 000 plaquettes,
- C.R.P. 89 mg / l,
- Ionogramme normal,
- fonction rénale normale.

La radiographie pulmonaire : difficile à interpréter compte tenu des antécédents, on retrouve des opacités denses associées à un emphysème cicatriciel.

La fièvre et les soins dentaires font pratiquer une échographie cardiaque, montrant une fonction systolique conservée, une insuffisance aortique 1/4, des calcifications de la commissure interne et une absence de végétation visible.

Une fibroscopie est alors réalisée devant deux épisodes d'hémoptysie : sur l'axe bronchique droit, la muqueuse est d'aspect inflammatoire avec quelques sécrétions purulentes. La cicatrice de la lobectomie inférieure est visualisée avec quelques points de sutures apparents recouverts d'une membrane blanchâtre pouvant être en rapport avec *Aspergillus*. L'axe bronchique gauche est moins inflammatoire sans lésions en dehors d'un petit granulome.

Un brossage protégé lobaire inférieur gauche est réalisé ainsi qu'une aspiration des sécrétions et des biopsies sur la cicatrice et le granulome.

L'examen anatomopathologique montre pour les prélèvements, autour de la cicatrice, des mottes fibrino nécrotiques parsemées de P.N.N., centrées par des filaments mycéliens, et pour le granulome de la bronche souche gauche, un chorion ponctué d'un infiltrat inflammatoire polymorphe à prédominance lymphocytaire modéré, associé à quelques mottes de nécrose dans lesquelles on retrouve des filaments mycéliens.

Le L.B.A. ne met pas en évidence de bactéries au direct. Les cultures sont inférieures à 1000 UFC / ml, la recherche d'haemmophilus et pneumocoque est négative. L'examen mycologique frais est négatif, la recherche de filaments ou GROCOTT est négative et la culture retrouve *Aspergillus fumigatus*.

Le reste du bilan :

la sérologie : immunoélectrophorèse un arc de précipitation,  
hemagglutination < 80  
Rickettsiose : absence d'anticorps  
mycoplasma négatif  
les hémocultures sont négatives

Une échographie trans oesophagienne retrouvera des images d'additions de 5 à 6 mm de long mobile, compatible avec le diagnostic de végétation.

## **2 - 4 Traitement**

Le traitement comprend : 3 g d'amoxicilline / 6h, 120 mg de gentamycine deux fois par jour.

Puis au vu des résultats des cultures mycologiques : itraconazole 100 mg deux fois par jour, augmentation à quatre fois par jours après trois jours. Progressivement l'état clinique de Monsieur G s'améliore et le syndrome inflammatoire diminue.

Un scanner est réalisé et montera en plus des lésions précédemment observées, des nodules sous pleuraux, non spécifiques, pouvant correspondre à des lésions d'aspergillose ou de silicose.

Avant sa sortie, une nouvelle E.T.O. montre des lésions stables.

Le patient sort le 19 janvier 2000. Il décédera le 5 Avril 2000 dans un tableau d'anasarque. (renseignements fournis par le médecin traitant)

## **IV CAS CLINIQUES PUBLIES DANS LA LITTERATURE**

1 TABLEAUX

2 DISCUSSION

# 1 - TABLEAUX

## Présentation clinique

N° (ref)	âge	sexe	ATCD	Fièvre °C	Signes respiratoires
1 (43)	69	F		Ø	Ø
2 (44)	76	H	BPCO DNID CTCC	Ø	Toux Dyspnée
3 (44)	62	H	BPCO DNID		Toux
4 (45)	61	H	BPCO cirrrose	38,4	Toux ronchi Dyspnée
5 (46)	84	F	Insuf.cardiaque	38	Toux FR:28 matité à G
6 (47)	48	H	pleurésie	38,3	Toux DI thoracique ronchi
7 (48)	81	F	I.Resp.C	+	crépitants
8 (49)	49	H	Ø	39,4	Toux FR:32 râles + Sibilants
9 (49)	68	H	AIT	38	FR:32 râles + sibilants
10 (50)	58	F	Ø	+	Toux
11 (51)	60	H	coronaropathie	38,3	Dyspnée dl thoracique
12 (52)	83	H	AVC HTA	Ø	Toux Dyspnée ronchi crépitants
13 (49)	66	H	gastrectomie	39,4	Toux FR:28 ronchi sibilants
14 (53)	81	H	BPCO – CTI embolie pulm contemporaine	+	Toux dyspnée dl thoracique crépitants
15 (53)	61	H	co-infection Influenza A	Ø	polypnée
16 (54)	31	F	Ø	+	Toux râles
17 (55)	33	H	Ø	+	Toux dl thoracique
18 (56)	28	H	Ø	39,1	FR:44 crépitants
19 (57)	54	F	co-infection palustre	40	
20 (58)	40	H	co-infection palustre	+	
21 (58)	32	H	co-infection palustre	+	
22 (59)	54	H	DNID	38,9	FR:24
23 (60)	37	H	spondylarthrite ankylosante	+	
24 (61)	71	H	asthme légionellose contemporaine		Toux dyspnée sibilants
25 (62)	48	H	asthme co-infection influenza A	40,4	Toux dyspnée sibilants
26 (63)	79	H	fibrose pulm	Ø	Toux FR:30 sous crépitants
Rappel de nos cas cliniques					
cas 1	82	F	BPCO asthme CTI	39,5	Toux FR:28 dl thoracique crépitants
cas 2	60	H	I resp C carcinome pulmonaire	38,6	crépitants baisse murmure vésiculaire hémoptysie

CTCC : Corticothérapie en cure courte CTI : Corticothérapie inhalée

Documentation fongique

N° (ref)	Sérodiagnostics	ECBC	Fibroscopie	Identification
1 (43)	sérologie +			<i>Aspergillus spp</i>
2 (44)		PNN + Direct & Culture -	LBA : cultures +	<i>A.fumigatus</i>
3 (44)		Culture +	sang LBA : cultures +	<i>A.fumigatus</i>
4 (45)		PNN + Direct : normal Culture : <i>A.fumigat</i>		<i>A.fumigatus</i>
5 (46)	sérologie - antigenémie +	<i>Stenotrophomonas</i> + moisissure	inflammation secretions	<i>A.fumigatus</i>
6 (47)		<i>A. fumigatus</i>	inflammation sécrétion LBA : culture +	<i>A.fumigatus</i>
7 (48)			brossage : <i>Acinetobacter Klebsiella</i>	<i>A.fumigatus</i>
8 (49)		<i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i>	LBA : culture +	<i>A.fumigatus</i>
9 (49)		<i>Acinetobacter</i> <i>A.fumigatus</i> x5	LBA : culture +	<i>A.fumigatus</i>
10 (50)		PNN+ <i>A.fumigatus</i>	LBA : culture +	<i>A.fumigatus</i>
11 (51)		<i>A.fumigatus</i>	LBA : culture +	<i>A.fumigatus</i>
12 (52)			LBA : <i>Acinetobacter</i> + <i>Aspergillus</i>	<i>A.fumigatus</i>
13 (49)			LBA culture +	<i>A.fumigatus</i>
14 (53)			LBA culture +	<i>A.fumigatus</i>
15 (53)			trachée : culture +	<i>A.fumigatus</i>
16 (54)	sérologie negative			<i>A.fumigatus</i>
17 (55)		absence de champignon	normal	<i>A.flavus</i>
18 (56)	pastorex – immunolect – hémagglu +/-	<i>A.fumigatus</i> <i>A.nidulans A.niger</i>	impossible	<i>A.fumigatus</i>
19 (57)	antigenémie +		sang nécrose LBA culture + (+ antérobacter)	<i>A.fumigatus</i>
20 (58)				<i>A.fumigatus</i>
21 (58)		<i>Pseudomonas</i> staphilo-coque <i>A.fumigatus</i>	LBA culture + (+ candida)	<i>A nidulans</i>
22 (59)	sérologie negative	<i>A.fumigatus</i>		<i>A.fumigatus</i>
23 (60)	sérologie + 4 arcs		direct + culture +	<i>A.fumigatus</i>
24 (61)	sérologie +	<i>candida A.flavus</i>	LBA culture +	<i>A.fumigatus ?</i> <i>A.flavus ?</i>
25 (62)		normal	direct + culture +	<i>A.fumigatus</i>
26 (63)		PNN + candida	inflammation culture candida	<i>A.fumigatus</i>
Rappel de nos cas cliniques				
cas 1	5 arcs hemag ±		inflammation secretions culture +	<i>A.fumigatus</i>
cas 2	negative		inflammation secretions culture +	<i>A.fumigatus</i>

Traitement et évolution

N° (ref)	Imagerie	Traitement	Evolution	Autopsie
1 (43)	infiltrat LSG épais. pleural	Itraconazole	favorable	
2 (44)	infiltrat à J11	Ampho B Atb CT	Décès J18	
3 (44)	infiltrat LMD	Itraconazole puis Ampho B après Atb + CT	Décès J22	Pneumopathie aspergillaire invasion vasculaire
4 (45)	infiltrat LID	Ampho B après Atb	Décès J15	abcès multiples + bronchite nécrosante
5 (46)	Poumon blanc G	Ampho B + Atb	Décès J5	
6 (47)	infiltrat LSD + cavité	Ampho B + Atb	Lobectomie sup D favorable	
7 (48)	foyer parenchymateux base D ?	Atb + CT	Décès 48h	lésions pulm diffuses micro abcès
8 (49)	Nodules mal définis	Ampho B après Atb	favorable	
9 (49)	infiltrat bilatéral	Ampho B après Atb	Thrombopénie - Décès à 4 semaines	lésions bronchiques pulmonaires invasion vasculaire
10 (50)	infiltrat LID puis cavité	Ampho B + itraconazole après Atb	biopsie transbronchique + Décès J22	refusée
11 (51)	nodules opacités puis grelot	Ampho B après Atb + CT	favorable en 3 semaines	
12 (52)	infiltrat bilatéral diffus	Ampho B après Atb	biopsie chir + Décès J8	nombreux abcès invasion vasculaire
13 (49)	infiltrat LMG puis cavité	Ampho B après Atb	Décès J12	inflammation nécrose invasion vasculaire
14 (53)	foyer LSG	Atb	Décès J16	lésions pulmonaires invasion vasculaire
15 (53)	opacité	Ampho B après Atb + CT	Décès J7	pneumonies diffuse micro abcès
16 (54)	infiltrat extensif	CT puis antituberculeux	biopsie : granulome myco- diagnostic retenu sarcoïdose décès 2 mois	granulome hyphes typiques cultures +
17 (55)	infiltrat LSG	Ampho B + antituberculeux	biopsie chir granulomes hyphes récidive à 6 mois et 14 mois	
18 (56)	miliaire sd interstitiel & alvéolaire	Ampho B après Atb + CT	Décès J6	biopsie : granulome micro abcès pas d'invasion vasculaire
19 (57)	infiltrat à J5	Ampho B + antipaludéen	disparition parasitémie Décès J6 imputé à aspergillose	Aspergillose pulmonaire invasive
20 (58)	infiltrat alvéolaire LSD	antipaludéen + Atb +CT	disparition parasitémie Décès J16 imputé à aspergillose	Aspergillose disséminée (poumon cœur peau)

N°(ref)	Imagerie	Traitement	Evolution	Autopsie
21 (58)		antipaludéen + Ampho B	disparition parasitémie Décès J11 imputé à aspergillose	aspergillose disséminé (poumon cerveau)
22 (59)	infiltrat LID	insulinothérapie + Atb + CT	Décès J9	Aspergillose disséminé (poumon thyroïde foie cœur muscles rein surrénale colon grêle estomac pancréas vésicule testicules)
23 (60)	infiltrat LSG puis opacité excavée	Ampho B relais Itraconazole	favorable rechute à 6 mois	
24 (61)	Infiltrat LMG, extensif	Ampho B + Atb +CT	Pleuropneumonie à L.pneumophila Décès 6 semaines	Aspergillose disséminée (poumons, myocarde, thyroïde, cerveau, surrénales)
25 (62)	opacité LIG extensif puis cavité	Ampho B + flucytosine + aerosols ampho B après Atb	favorables biopsies transcutanée : nécrose infiltrate polymorphe culture +	
26 (63)	infiltrat alvéolaire puis cavités	Atb	biopsie transcutanée négative décès J19	pneumopathie invasive abcès multiples hyphes culture +
Rappel de nos cas cliniques				
cas 1	aptéléptasie pyramide basale gauche	Atb + CT puis Itraconazole 200	favorable rechute à 11 mois	
cas 2	opacité dense	Itraconazole 200	favorable	

ATF : Antifongique

## **2 - DISCUSSION**

Les données bibliographiques ont permis la sélection de 26 observations [annexe 3] auxquelles nous avons associé nos 2 cas cliniques.

### **2 - 1 Présentation clinique**

#### **2 - 1 - 1 L'âge**

L'âge des patients se situe entre 28 et 84 ans, avec une moyenne de 59 ans.

L'âge entraîne une augmentation des hospitalisations et une augmentation de la durée des séjours, donc un risque accru d'infections nosocomiales. Par ailleurs, chez la personne âgée, la sémiologie est souvent frustrée, les gestes diagnostiques invasifs sont difficiles à réaliser et l'interprétation des sérologies ou des prélèvements microbiologiques peut poser des problèmes (65).

La prise en charge thérapeutique est problématique : risque d'intolérance, pathologies intriquées, fréquence des traitements associés.

On sait que l'aspergillose pulmonaire est favorisée par toutes les maladies diminuant l'activité ciliaire de l'épithélium bronchique : B.P.C.O., fibrose, emphysème, qui peuvent être présentes chez la personne âgée.

Une étude ancienne a d'ailleurs montré que l'accroissement de l'incidence de l'aspergillose était partiellement dû au vieillissement de la population (66).

Le vieillissement entraîne une dysrégulation du système immunitaire qui atteint principalement les lymphocytes T : moindre maturité, moindre capacité à se multiplier, moindre capacité d'activation. Diminution des cellules effectrices de l'immunité cellulaire. L'immunité à médiation humorale est également atteinte. En revanche l'immunité non spécifique conserve ses fonctions : capacité phagocytaire normale (67). Cependant, il n'existe pas d'infection fongique spécifique du sujet âgé (65).

A l'opposé, le sujet le plus jeune, répertorié ici, patient n° 8, âgé de 28 ans, présentait une granulomatose septique chronique à expression tardive (autosomal récessif) d'où un déficit dans la destruction des micro-organismes ingérés par les phagocytes, donc un déficit immunitaire. L'observation a été conservée, car le déficit n'était pas connu : le patient n'avait pas d'antécédent particulier. Les cliniciens qui ont pris en charge ce malade, présentant une dyspnée fébrile, ont raisonné en l'absence de ce paramètre qui n'a été suspecté qu'au décès, sur les biopsies post mortem et l'anamnèse.

Il en est de même pour le patient n° 16, âgé de 31 ans, souffrant probablement du même trouble.

Les études réalisées pour le patient n° 17, âgé de 33 ans, n'ont pas retrouvé de déficit immunitaire.

Les patients n° 20 et 21 (respectivement 40 et 32 ans) présentaient un paludisme, or cette affection provoque une altération de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ainsi que l'immunité humorale. Il existe aussi un déficit de la phagocytose conséquence de l'ingestion massive d'hématies (58).

### **2 - 1 - 2 Le sexe**

Dans les dossier présentés 21 sur 28 correspondent à des hommes, soit 75 %.

Chez le sujet pas ou peu immunodéficient, on note une prédominance masculine de l'affection (15, 73) de plus, la mortalité est plus élevée chez l'homme (68). Aucune raison n'est avancée pour expliquer ce phénomène.

### **2 - 1 - 3 Les antécédents**

Chez les patients peu ou pas immunodéprimé, les facteurs locaux revêtent une importance considérable, en particulier : la broncho-pneumopathie chronique obstructive, l'emphysème et la fibrose pulmonaire. Ils diminuent l'activité ciliaire et mettent à jour des sites de fixation pour

*Aspergillus*, favorisant ainsi son implantation. On les retrouve chez 6 des 26 patients de la littérature et dans nos deux cas cliniques.

L'asthme est retrouvé chez 3 patients. Avec sa composante inflammatoire, les propriétés physiques de l'exsudat bronchique et les traitements utilisés : corticoïdes inhalée, il facilite, sinon l'implantation, au moins la colonisation pulmonaire par *Aspergillus* (69).

Le diabète est souvent cité comme un facteur favorisant : on le retrouve chez 3 sur 28 patients. On sait que le diabète entraîne une diminution de l'adhérence et de la bactéricidie des leucocytes in vitro, ainsi qu'une altération de la mobilité et de la phagocytose chez les macrophages (59). Cependant les infections opportunistes surviennent habituellement chez le diabétique après de nombreuses années d'évolution (ce n'est pas le cas du patient n° 22 diabétique depuis peu). Les 3 patients diabétiques n'ont pas évolué vers le décès, plus rapidement que les autres patients.

La cirrhose et l'insuffisance hépatique : on les retrouve pour le patient n° 4 en même temps qu'une B.P.C.O. La fonction hépatique chez ce patient n'était que modérément altérée et cette altération n'a pas été retenue comme favorisant l'infection.

Les affections cardio-vasculaires sont fréquentes chez le sujet âgé et sont présentes chez les patients n° 5, 9, 11, 12, et 14. Elles n'ont pas été reconnues comme favorisant l'infection. Un seul de ces patients, le n° 11 a survécu.

Des co-infections étaient présentes chez 6 patients précédemment ou au décours de leur aspergillose : le paludisme, affection à influenza et légionellose.

Trois observations ont montré un paludisme précédant l'infection fongique, c'est cette raison qui a amené leur hospitalisation. Comme énoncé précédemment, cette infection parasitaire, entraîne une altération passagère du système immunitaire. Chez 2 de ces 3 patients (n° 20 et 21) les constatations autopsiques ont montré une aspergillose disséminée. Dans les 3 cas le décès a été rapide.

Deux patients ont présenté une infection simultanée par le virus *Influenza A*, cette co-infection a été relevée à plusieurs reprises dans des publications avec notamment 4 sur 32 patients pour l'étude de G.H KARAM (49) Le mécanisme favorisant dans ce cas l'aspergillose n'est pas connu, il semble cependant impliquer

une diminution de l'immunité cellulaire (53). Une pneumonie sévère succédant à une infection à *Influenza A* doit donc attirer l'attention. *Aspergillus* doit alors être considéré comme un germe possiblement responsable de cette infection secondaire.

Le sujet n° 24 a quant à lui présenté une infection à *Légionella pneumophila* sero groupe 1. Cette infection est une cause commune de pneumopathie communautaire, ou nosocomiale, associée à une forte mortalité. Mais pour ce patient, la réponse au traitement antibiotique semblait bonne pour la légionellose et le décès est attribué à une aspergillose disséminée.

L'alcool n'est pas mentionné sur les tableaux, mais est présent dans le recueil des données [annexe 3]. Les renseignements sont fournis pour 13 patients:

6 patients ne prennent pas l'alcool

1 patient atteint d'une cirrhose, sevré depuis 2 ans

3 patients avec une consommation modérée ou peu importante

3 patients avec une consommation importantes

L'alcoolisme aiguë plutôt que chronique semble être un facteur prédisposant à l'aspergillose chez le sujet immunocompétent (52). On sait, en effet, que l'alcoolisme prédispose à certaines infections : il existe une diminution fonctionnelle des P.N.N. et des macrophages (47, 53) de plus l'adhérence, le chimiotactisme et la mobilité semblent affectés (50, 59), facilitant l'implantation et le développement d'*Aspergillus*.

Le tabac est mentionné dans 17 observations. Il est présent chez 9 patients avec des consommations allant de 10 cigarettes par jours à 140 paquets année pour le patients n° 26, qui par ailleurs présente une fibrose pulmonaire.

Il est important à deux titres:

- action directe modifiant les système de défense naturelle de l'organisme
- action indirecte par les pathologies qu'il entraîne, qui elles aussi favorisent la colonisation et l'invasion pulmonaire.

## **2 - 1 - 4 La température**

La fièvre est souvent présente. 21 patients sur 28. Elle n'est pas mentionnée pour 2 observations. Elle varie de 38° à 40,4°C. Elle n'est pas systématique et peut manquer, surtout au début de l'affection ou chez les patients traités par corticothérapie.

Les températures ne semblent pas avoir d'influence sur l'évolution de la maladie. La fièvre n'est pas un critère de gravité

## **2 - 1 - 5 Les signes respiratoires**

La toux est très souvent présente (16 cas sur 24). Elle peut être productive ou non. La dyspnée comme la toux est fréquente (16 cas sur 24). On ne retrouve la douleur thoracique que dans 5 cas sur 24 cas renseignés. On doit noter qu'un seul des patients présentant des douleurs thoraciques, est décédé.

L'hémoptysie plus évocatrice est présente à l'hospitalisation, chez un seul patient. Elle peut apparaître dans l'évolution.

L'auscultation pulmonaire peut révéler des ronchi, râles ou crépitants, avec quelquefois des signes en foyer. Ces signes ne sont absolument pas spécifiques et sont de plus, fréquemment observés dans la pratique clinique courante.

## **2 - 2 Les renseignements fongiques**

### **2 - 2 - 1 Identification**

L'identification confirme la prévalence élevée d'*Aspergillus fumigatus*, retrouvé chez 23 sur 26 patients (proche des 90 %) , comme indiqué dans les données de la littérature.

Pour le patient n° 1 le diagnostic d'espèce n'a pas été réalisé.

Le patient n° 18, porteur d'une probable granulomatose septique chronique, présente une infection à *Aspergillus flavus*, deuxième germe le plus fréquemment observé.

Le patient n° 24, présente à la fois *Aspergillus flavus* et *Aspergillus fumigatus* au L.B.A. sans qu'il soit réalisé de culture à l'autopsie. Co-infection ou infection à l'un des germe, puis colonisation par l'autre germe ?

Enfin le patient n° 21, paludéen, présente une infection à *Aspergillus nidulans*. Infection d'origine tropicale ?

### **2 - 2 - 2 E.C.B.C. ou aspiration bronchique**

Dans la littérature, *Aspergillus* est présent à l'E.C.B.C. chez 1 à 16 % des patients porteurs de pathologie pulmonaire chronique ou patients sains, en dehors de toute infection par ce germe (45).

Dans notre étude, l'examen cyto bactériologique des crachats ou de l'aspiration bronchique révèle dans 10 cas sur 16 la présence d' *Aspergillus*. Dans la totalité des cas, elle n'a pas été considérée comme pathogène, mais comme étant une colonisation. On notera pour le patient n° 9 cinq E.C.B.C. positifs retrouvant *Aspergillus fumigatus*, sans qu'une infection fongique ne soit diagnostiquée. Même chez le patient immunocompétent, la présence d'un *Aspergillus* sur deux examens successifs doit attirer l'attention, surtout s'il présente une pneumopathie fébrile résistant aux traitements antibiotiques.

### **2 - 2 - 3 Fibroscopie**

La fibroscopie n'est pas toujours possible à réaliser en fonction des conditions cliniques : par exemple, le patient n° 18, présentait une tachypnée à 44 / min, Elle amène souvent la suspicion diagnostique, en particulier avec le L.B.A. ou le brossage protégé.

Dans notre étude, 16 fois sur 20, la culture a permis l'identification du germe. A 3 reprises, *Aspergillus* est retrouvé en même temps que d'autres germes (candida, anterobacter et acinetobacter).

Les prélèvements bronchiques ont une valeur diagnostique importante et une bonne sensibilité, de plus ils permettent souvent le diagnostic mycologique d'espèce (4, 23). Confronté à la clinique et à l'anamnèse, ces données ont une grande valeur. Cependant la négativité du prélèvement bronchique ne peut exclure le diagnostic.

#### **2 - 2 - 4 Sérologie**

La sérologie n'a été réalisée que pour 8 cas parmi les 26 présentés et dans nos deux observations. Il y a une positivité chez 3 des 8 patients et une antigénémie positive chez 2 patients. Certaines observations, déjà anciennes, n'avaient peut-être pas accès, en pratique courante, à la sérologie.

La recherche d'anticorps anti-aspergillaires pour l'aspergillome ou l'aspergillose broncho pulmonaire allergique présente un grand intérêt, cependant cet intérêt est moindre pour l'aspergillose pulmonaire invasive. En effet toute colonisation intense ou prolongée peut créer une immunisation. La sérologie est souvent positive chez le patient porteur d'une B.P.C.O., d'une dilatation des bronches ou d'une mucoviscidose (23).

Quant à l'antigénémie, elle présente une sensibilité moyenne (42 %) du fait du caractère transitoire de l'antigénémie et des concentrations basses des antigènes circulants. Par contre, leur spécificité est voisine de 100 % (24), elle a donc une grande valeur diagnostique, si elle est positive (3).

Ces tests sont peut-être à l'heure actuelle sous utilisés. Leur répétition permet d'améliorer leur sensibilité, apportant par leur spécificité une aide précieuse au diagnostic.

### **2 - 3 Imagerie traitements et évolution**

#### **2 - 3 - 1 Imagerie**

Les signes radiologiques ne sont pas spécifiques, ils peuvent même être absents au début : sujets n° 2 et 19.

Les images d'infiltrats, couramment décrits dans le lobe supérieur, sont, dans notre étude, situées de la façon suivante :

6 dans les lobes supérieurs,

3 dans les lobes moyens,

5 dans les lobes inférieurs.

Le patient n° 5 présente un poumon blanc d'emblée, 3 patients des images bilatérales et le patient n° 6, une cavité.

L'évolution par contre est intéressante, car dans 6 observations, les lésions radiologiques évoluent vers la formation d'une cavité ou vers une image en grelot qui sont évocatrices d'aspergillose. La répétition des clichés est donc nécessaire.

### **2 - 3 - 2 Traitement**

Le plus souvent une antibiothérapie est instituée pour suspicion de pneumopathie bactérienne puis devant l'échec de cette dernière, ou au vu des examens réalisés, le diagnostic est redressé.

Lorsque l'aspergillose est suspectée, (20 cas) le traitement proposé est l'amphotéricine B en I.V, introduit progressivement et jusqu'à une dose de 1 mg / Kg / j.

L'itraconazole a été utilisée seule pour le patient n° 1 à 100 mg / j; associée à 600 mg / j à l. ampho. B pour le patient n° 10

Le patient n° 3 a été traité un jour par itraconazole, remplacé par amphotéricine B (malade intubé ventilé).

Le patient n° 23 a eu pour traitement de l'amphotéricine B pendant 15 jours avec relais par itraconazole durant 6 mois.

Le patient n° 25 a été traité par l'association amphotéricine B, flucytosine et aérosol d'amphotéricine B (mais ce cas clinique date de 1982).

Comme indiqué précédemment, les nouvelles molécules n'ont pas encore fait l'objet de publications pour les sujets non immunodéprimés.

La corticothérapie a été mise en route chez 11 patients, quelques jours avant que le diagnostic d'aspergillose ne soit posé. Elle a été instituée devant l'aggravation de la maladie malgré une antibiothérapie.

Dans notre série sur 4 patients présentant, à l'autopsie, une aspergillose disséminée, 3 étaient sous corticoïdes.

La patiente n° 16, d'abord suspectée de tuberculose, et traitée comme telle, sera traitée par corticothérapie (à 1 mg / Kg), après l'extension et l'aggravation des lésions. Le traitement antituberculeux arrêté, elle sortira de l'hôpital, avec un diagnostic de sarcoïdose, sous corticothérapie seule. L'évolution sera rapidement fatale, une semaine après sa sortie.

### **2 - 3 - 3 Evolution**

L'évolution a conduit au décès de 19 personnes sur 26 soit 73 % et 67 % en rapportant nos observations. Ces valeurs sont peu éloignées de la mortalité totale observée par LIN (68) qui est de 58 %.

Pour 6 personnes le diagnostic d'aspergillose a été porté par l'autopsie (n° 7, 14, 16, 20, 22 et 26) aucun traitement antifongique n'avait été instauré.

Pour 7 personnes ayant une issue favorable, 2 (n° 17 et 23) ont présenté une ou deux rechutes. Sur nos observations Madame M. (cas n° 1) a également présenté un nouvel épisode d'aspergillose.

Le décès pour les 19 patients est survenu dans un délais de 48 heures à deux mois avec une moyenne de 17 jours. L'autopsie a permis le diagnostic pour 6 patients, comme vu précédemment, on peut donc penser que la prévalence de l'aspergillose est sous estimée.

Le patient n° 24 a présenté au cours de l'évolution, une co-infection par *Legionella pneumophila*, cette dernière ne semble pas en cause dans le décès du patient.

Les patients n° 2 et 3, mis sous ventilation assistée pour exacerbation de B.P.C.O. ont probablement été contaminés par une inhalation massive de spores. Leur alimentation en air provenait de la même conduite. De grandes quantités d'*Aspergillus fumigatus* ont été retrouvées sur les filtres à air. L'origine nosocomiale semble ici avérée.

### **2 - 3 - 4 Autopsie**

Dans la littérature, des séries autopsiques ont montré:

- pour 1187 autopsies réalisées en 4 ans en Allemagne (1993-96), 48 décès ont été causés par une aspergillose (4 %). Sur ces 48 décès, 8 % ne présentaient pas d'immunodépression évidente (70).

- pour 2315 autopsies consécutives réalisées sur 10 ans (1980-89), 32 cas d'aspergillose invasive ont été détectés, soit une incidence de 1,4 % (71). 3 de ces 32 cas n'avaient pas d'immunodépression, et n'avaient d'ailleurs pas fait l'objet de diagnostic d'aspergillose (69).

#### **REMARQUE**

L'exposition professionnelle à *Aspergillus* n'a pas été prise en compte. Seul un patient, le n° 14, travaillant dans une mine de charbon, aurait pu être en contact avec des spores aspergillaires. Le patient n° 18 a, quant à lui, vu débiter les signes cliniques quelques heures après avoir jardiné. 5 patients pour lesquels ces renseignements étaient donnés ne présentaient pas d'exposition particulière à *Aspergillus*.

Une observation n'a pas été retenue car elle présentait un patient souffrant d'une bronchite aspergillaire traitée favorablement par itraconazole. Ce patient est directeur de travaux dans un centre hospitalier (72)

# **CONCLUSION**

Les études consacrées à l'aspergillose pulmonaire invasive sont de plus en plus nombreuses et laissent espérer des progrès dans un avenir proche.

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive reste difficile. Il faut penser à l'évoquer. Bien que rare, il existe chez le sujet pas ou peu immunodéprimé.

On doit l'envisager chez un patient présentant une pneumopathie fébrile, résistante aux traitements antibiotiques, surtout si le patient présente des facteurs de risques généraux tels que l'alcoolisme ou le diabète, ou des facteurs locaux comme une broncho pneumopathie chronique obstructive, une fibrose pulmonaire, un asthme, un tabagisme, ou une infection pulmonaire récente.

On ne doit pas oublier la possibilité d'infections nosocomiales, surtout en présence de travaux à, ou dans l'environnement de l'hôpital.

La corticothérapie, souvent établie avant le diagnostic, se révèle très néfaste, masquant provisoirement les signes cliniques et favorisant le développement du germe au sein de l'organisme hôte.

Afin de poser le diagnostic, il faut savoir répéter les clichés radiologiques et les examens mycologiques. L'antigénémie, bien que peu sensible, permet pratiquement d'affirmer la maladie.

Le pronostic très sombre de cette affection peut être amélioré grâce à la précocité du diagnostic et la mise en route rapide, (élément fondamental) du traitement antifongique.

Des progrès sont à réaliser dans le domaine biologique, pour que soit disponible un test à la fois sensible et spécifique, indispensable à l'établissement rapide d'un traitement spécifique.

Enfin des progrès sont attendus grâce à l'élaboration et la commercialisation de nouveaux antifongiques, comme le voriconazole et la caspofongine, efficaces contre *Aspergillus*, et ouvrant la porte à des associations thérapeutiques, nous faisant espérer des guérissons plus nombreuses.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 **DROUET E. DUPONT B.** Les mycoses pulmonaires *Encycl. Med. Clin.* (Paris-France), Poumon, 6003 J10 9-1989, 32p
- 2 **LATGE J.P.** *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis *Clinical microbiology Reviews* An 1999, Vol 12, n°2, 310-350.
- 3 **DEROUIN F.** Diagnostic, traitement et prévention de l'aspergillose invasive : un objectif prioritaire en milieu hospitalier. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 629-631.
- 4 **GRILOT R. LEBLEAU B. AMBROISE-THOMAS P** L'aspergillose invasive : conduite du diagnostique mycologique. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 675-682.
- 5 **LATGE J.P. PARIS S. SARFATI J DEBEAUPUIS J.P. DIAQUIN M. GIRARDIN H.** Outils, progress et questions dans l'étude moléculaire de *Aspergillus fumigatus* et de l'aspergillose invasive. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 632-639.
- 6 **BOUCHARA J.P. TRONCHIN G. CHABASSE D.** Mécanismes et implication des phénomènes d'adhérence chez *Aspergillus fumigatus* *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 640-646.
- 7 **HENWICK S. HETHERINGTON S.V. PATRICK C.** Complement binding to *Aspergillus conidia* correlates with pathogenicity. *J. Lab. Clin. Med.* 1993, 122, 27-35.
- 8 **PARIS S. BOISVIEUX-ULRICH E. CRESTANI B. HOUCINE O. TARAMELLI D. LOMBARDI L. LATGE J.P.** Internalization of *Aspergillus fumigatus* conidia by epithelial and endothelial cells. *Infect. Immun.* 1997, 65,1510-1514.
- 9 **MADAN T. EGGLETON P. KISHORE U. STRONG P. AGGRAWAL S. SARMA P.U. REID K.B.M.** Binding of pulmonari surfactant proteins A and D to *Aspergillus fumigatus* conidia enhances phagocytosis and killing by human neutrophils and alveolar macrophages. *Infect. Immun.* 1997, 65:3171-3179.
- 10 **KOZEL T.R.** Activation of the complement system by pathogenic fungi. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996,9 : 34-46.
- 11 **SCHAFFNER A.** Host defense in aspergillosis. 1992, 98-112. in BENNETT J.E. HAY R.J. PETERSON P.K. (ed) *New strategies in fungal diseases.* Churchill Livingstone, Edinburgh, United Kingdom.
- 12 **SCHAFFNER A. DOUGLAS H. BRAUDE A.I. DAVIS C.E.** Killing of aspergillus spores depends on the anatomical source of the macrophages. *Infect. Immun.* 1983 , 42 : 1109-1115.
- 13 **ROLIDES E. SEIN T. HOLMES A. CHANOCK S. BLAKE C. PIZZO P.A. WALSH T.J.** Effects of macrophage colony stimulating facto rand antifungal activity of mononuclear phagocytys agains aspergillus fumigatus *J. Infect. Dis.* 1995, 172: 1028-1034.
- 14 **GERMAUD P. CLARKE J.P.** Pneumonies fongiques. In LEOPHONTE P. CARRE M. *Pathologie infectieuse en pneumologie.* Ellipse/Edition maketing SA.1997, 163-171.
- 15 **LE CONTE P. BLANLOEIL Y. GERMAUD P. MORIN O. MOREAU P.** Aspergillose invasive en réanimation. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1995, 14, 198-208.

- 16 **MORIN O. GERMAUD P.** L'aspergillose pulmonaire invasive. *Rev. Prat. (Paris)* 1989, 39, 1669-1674.
- 17 **PATTERSON T.F. KIRKPATRICK W.R. WHITE M. HIEMENZ J.W. WINGARD J.R. DUPONT B. RINALDI M.G. STEVENS D.A. GRAYBILL J.P.** For the aspergillose study group : invasive aspergillose disease spectrum, treatment practice and outcomes. *Medecine* 2000, 79, 250-260.
- 18 **FEGER C. DE KERVILER E. FAGBANSKI A.M. ATTAL P. CYNA-GORSE F. FRIJA J. LAVAL JEANTET M.** Aspect pathologique de l'aspergillose invasive. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 670-674.
- 19 **GERMAUD P. BUHE T. DE LAJARTRE A.Y.** Le poumon aspergillaire : aspects radiologiques. *Ann. Med. Interne* 1995, 146, n°2, 91-95.
- 20 **KENNEY H.H. AGRONS G.A. SHIN J.S.** Invasive pulmonary aspergillosis : radiologic and patthologic findings. *Radiographics.* 2002, 22, 1507-1510.
- 21 **DENNING D.W.** Issues in the management of invasive aspergillosis. *Ann. Med. Interne.* 1995, 146, n°2, 106-110.
- 22 **GERMAUD P. BOURHIS J.H. ORDRONNEAU J. MIEGEVILLE M. DABOUIS C. HAROUSSEAU J.L.** Aspects radiologiques endoscopiques et évolutifs de l'aspergillose broncho-pulmonaire invasive chez le patient immunodéprimé. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1985, 146, n°2, 102-105.
- 23 **DUPONT B.** Méthode diagnostiques de l'aspergillose invasive. *Ann. Med. Interne* 1995, 146, n°2, 102-105.
- 24 **STINEN D.** Antigenes et anticorps spécifiques dans l'aspergillose invasive *Path. Biol.* 1994, 42, n°7 ; 683-687.
- 25 **DUPONT B. HUBER M. KIM S.S. BENNETT J.** Galactomannan antigenemia and antigenuria in aspergillus. *J. Infect. Dis.* 1987, 155, 1-11.
- 26 **TOMMEE J.F. VAN DER WERF T.S.** Pulomnary aspergillosis. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2001, 59, 244-258.
- 27 **DE MARIE S.** New developments in the diagnosis and management of invasisve fungal infections. *Hematologica.* 2000, vol 85, 88-93.
- 28 **GERMAUD P. HALOUN A.** Aspergilloses pulmonaires invasives d'origine nosocomiale. *Rev. Pneumol. Clin.* 2001, 57, 2, 1157-163.
- 29 **NOLARD N.** Les liens entre l'aspergillose et la contamination de l'environnement. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 706-710.
- 30 **BOCQUET P. BRUCKER G.** Lutte intégrée contre l'aspergillose au niveau d'un hôpital ou d'un groupement hospitalier. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 230-236.
- 31 **STREIFEL A.J. LAUER J.L. VESLLEY D. JUNI B. RHAME F.S.** *Aspergillus fumigatus* and other thermotolerant fungi generated by hospital during demolition. *Applied and Environ. Microbiol.* 1983, 46, 375-378.

- 32 **LAJONCHERE J.P. FEUICHADE DE CHAUVIN M.** Contamination aspergillaire : Evaluation des mesures de prévention et surveillance de l'environnement. *Path. Biol.* 1994,42,n°7, 718-729.
- 33 **CONFERENCE DE CONSENSUS.** Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés. (Hématologie transplantation) ANAES SFHH
- 34 **BART – DELABESSE E. CORDONNIER C. BRETAGBE S.** Usefulness of genotyping with microsatellite markers to investigate hospital-acquired invasive aspergillosis. *J. Hosp. Infect.* 1999, 42, 321-327.
- 35 **PATTERSON J.C. ZIDOUH A. MINITER P. ANDRIOLE V.T. PATTERSON T.F.** Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis : Patient demographics and the utility of antigen detection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1997, 18, 104-108.
- 36 **DUPONT B.** Traitement curative de l'aspergillose invasive. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 688-697.
- 37 **GARNIER F.** Les traitements antifongiques. *Presse Med.* 2002, 31, 1785-91.
- 38 **GERMAUD P. RENAUDIN K. DANNER I. MORIN O. DE LAJARTRE A.Y.** Aspergilloses broncho-pulmonaires : les nouveaux enjeux. *Rev. Mal. Respir.* 2001, 18, 257-266.
- 39 **YENI P.** Perspectives médicamenteuses dans le traitement de l'aspergillose invasive. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 694-699.
- 40 **HERBRECHT R. DENNING D.W. PATTERSON T.F.** Etal voriconazole versus amphotericine B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 408-415.
- 41 **JOLY V.** Place de la chimioprophylaxie dans la prevention de l'aspergillose invasive. *Path. Biol.* 1994, 42, n°7, 694-699.
- 42 **ROILIDES E. BLAKE C. HOLMES A. PIZZO P.A. WALSH T.J.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon- $\gamma$  prevent dexamethasone-induced immunosuppression of antifungal monocyte activity against *Aspergillus fumigatus* hyphae. *J. Med. Vet. Mycol.* 1996, 34 : 63-69.
- 43 **NAKAHIRA M. SAITO H. MIYAGI T.** Left vocal cord paralysis as a primary manifestation of invasive pulmonary aspergillosis in a nonimmunocompromised host. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1999, 125 ; 691-693.
- 44 **PITTET D. HUGUENIN T. DHARAN S. SZTAJZEL-BOISSARD J. DUCEL G. THORENS J.B. AUCKENTHALER R. CHEVROLET J.C.** Unusual cause of lethal pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1996,154 : 541-544.
- 45 **BROWN E. FREEDMAN S. ARBEIT R. COME S.** Invasive pulmonary aspergillosis in an apparently nonimmunocompromised host. *The American Journal of Medecine.* 190, 69; 624-627.

- 46 **VANDENBOSS F. HYVERNAT H. TAMISIER R. BERNARD E. GARI-TOUSSAINT M. MATTEI M.** Pleuropneumopathie communautaire à *Aspergillus fumigatus* chez une patiente peu immunodéprimée. *Rev. Med. Interne.* 2001,22 : 1129-1130.
- 47 **ASCAH K. HYLAND R. HUTCHEON M. URBANSKI S. PRUZANSKI W. ST.LOUIS E. JONES D. KEYSTONE E.** Invasive aspergillosis in a healthy patient. *Can. Med. Assoc. J.* 1984,131 : 332-335.
- 48 **POUCHELON E. MURRIS-ESPIN M. DIDIER A. ROUQUET R.M. CARRE P. CARRE A.M. LEOPHONTE P.** Aspergillose pulmonaire invasive chez quatre patients en décompensation aiguë d'insuffisance respiratoire chronique. *Rev. Mal. Resp.* 1993, 10 : 325-332.
- 49 **KARAM G. GRIFFIN F.** Invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised, nonneutropenic hosts. *Reviews of infectious diseases.* 1986, 8 n°3: 357-363.
- 50 **CLANCY C. HONG NGUYEN N.** Acute community-acquired pneumonia due to aspergillus in presumably immunocompetent hosts. *Chest.* 1998, 114: 629-634.
- 51 **KO J. KIM D. SHEPARD J.A.** Pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient. *Journal of Thoracic imaging .* 2002, 17: 70-73
- 52 **ATHAYDE J. SHORE E.** Invasive pulmonary aspergillosis presenting as massive hemoptysis in a nonimmunocompromised host. *Chest.* 1993,103: 960-961.
- 53 **HOVENDEN J. NICKLASON F. BARNES R.** Invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised patients. *B.M.J.* 1991, 302: 583-584.
- 54 **HILLERDAL G. BENSON L. LINDGREN A. HJERTQUIST S.O.** Disseminated pulmonary aspergillosis in a previously healthy young woman. *Scand. J. infect. Dis.* 1984 16 : 217-222.
- 55 **COOPER J. WEINBAUM D. ALDRICH T. MANDELL G.** Invasive aspergillosis of the lung and pericardium in a nonimmunocompromised 33 year old man. *The American Journal of Medicine.* 1991, 71: 903-907.
- 56 **BATARD E. GERMAUD P. RENAUDIN K. MORIN O. DESJARS P.** Acute granulomatous pulmonary aspergillosis of the previously healthy subject : an entity distinct from acute invasive pulmonary aspergillosis.
- 57 **RUHNKE M. EICHENAUER E. SEARLE J. LIPPEK F.** Fulminant tracheobronchial and pulmonary aspergillosis complicating imported *Plasmodium falciparum* malaria in an apparently immunocompetent woman. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30: 938-940.
- 58 **HOCQUELOUX L. BRUNEEL F. LAGORCE PAGES C. VACHON F** Fatal invasive aspergillosis complicating severe *Plasmodium Falciparum* malaria. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 30: 940-942.
- 59 **D'SILVA H. BURKE J. CHO S.** Disseminated aspergillosis in a presumably immunocompetent host. *J.A.M.A.* 1982, 248 n°12: 1495-1497.

- 60 **PONTIER S. BIGAY L. DOUSSEAU S. RECCO P. LACASSAGNE L. DIDIER A.** Aspergillose pulmonaire nécrosante chronique et spondylarthrite ankylosante. *Rev. Mal. Respir.* 2000,17 :683-686.
- 61 **JIVA T. KALLAY M. MARIN N. POE R.** Simultaneous legionellosis and invasive aspergillosis in an immunocompetent patient newly treated with corticosteroids. *Chest.* 1993, 104: 1929-1931.
- 62 **RODENHUIS S. BEAUMONT F. KAUFFMAN H. SLUITER H.** Invasive pulmonary aspergillosis in a nonimmunosuppressed patient : successful management with systemic amphotericin and flucytosine and inhaled amphotericin. *Thorax.* 1984, 39 : 78-79
- 63 **ROSELLE G. KAUFFMAN C.** Invasive pulmonary aspergillosis in a nonimmunosuppressed patient. *The American Journal of the medical sciences.* 1978, 127 n°3 : 357-361.
- 64 **GERMAUD P. HALOUN A.** Aspergillose pulmonaire invasive d'origine nosocomiale. *Rev. Pneumol. Clin.* 2001, 57, 2, 157-163.
- 65 **BASTIDES F. CHOUTET P.** Infections fongiques chez le sujet âgé. Dans: Infections chez le sujet âgés, collection Pathologie infectieuse éd : *Ellipses* p 207-230.
- 66 **FRASER D.W. WARD J. AJELLO L. PLITAYTIS B.D.** Aspergillosis and other systemic mycoses, the growing problem. *JAMA* 1979, 242 : 1631-1635.
- 67 **LESOURD B.** le vieillissement du système immunitaire un facteur favorisant la survenue et la gravité des infections chez le sujet âgé dans Infections chez le sujet âgé éd : *Ellipses* p 60-71
- 68 **LIN S. J. SCHRANZ J. TEUTSCH S.M** Aspergillosis case-fatality rate : systematic review of the literature. *C.I.D.* 2001, 32, 358-366.
- 69 **SEATON A. BOON A.P.** invasive pulmonary aspergillosis in nonimmunocompromised patients *B.M.J.*1991, 302 : 906-907
- 70 **VOGESER M. WANDERS A. HAAS A. RUCKDESCHEL G.** A four-year review of fatal aspergillosis. *European Journal of Clinical Microbiology.* 1999, 18 : 42-45
- 71 **BOON A.P. O'BRIEN D. ADAMS D.H.** Ten year review of invasive aspergillosis detected at necropsy. *Journal of Clinical Pathology.* 1991, 44 : 452-454
- 72 **MAURER C. COLLON T. BODIGUEL V. CYMBALISTA M. ADOTTI F. PIQUET J.** Bronchite aspergillaire chez un patient immunocompétent. *Rev. Pneumol. Clin.* 2001, 57 : 221-224.
- 73 **BOCQUET P. PATRIS S. DUMARTIN C. GOTTOT S. RYKNER G. BRUCKER G.** Aspergillose invasive humaine : Le réseau de surveillance épidémiologique de l'aspergillose invasive nosocomiale de l'Assistance Publique – Hopitaux de Paris. *Ann. Med. Interne.* 1995, 146, n°2, 79-83.

# **ANNEXE 1**

## **CRITERES DIAGNOSTIQUES E.O.R.T.C. / I.F.I.C.G.**

# **CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'E.O.R.T.C. / I.F.I.C.G.**

(European Organisation for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group).

## **1 DEFINITIONS**

On utilise les termes : prouvé, probable et possible.

Trois éléments sont pris en compte pour les définitions :

- facteurs de risque (liés au patient)
- manifestations cliniques
- résultats mycologiques

### **1 - 1 Infection fongique invasive prouvée**

#### **1 - 1 - 1 Infection des tissus profonds**

- Examen anatomopathologique ou cytologique montrant des hyphes, par aspiration à l'aiguille ou biopsie, associées à une invasion tissulaire (retrouvées à l'histologie ou sans équivoque à la radiologie).

ou

- culture positive d'un échantillon obtenu de façon stérile.

et

- éléments cliniques et radiologiques compatibles avec l'infection, à l'exclusion des examen d'urine et des muqueuses.

### **1 - 1 - 2 Infection localisée par exemple pulmonaire**

- Prouvée par une culture positive au niveau de l'organe incriminé chez un patient, avec des symptômes compatibles avec une infection fongique.
- Si la culture est négative ou irréalisable (contexte clinique ) un examen anatomo pathologique ou un examen microscopique direct montrant des éléments fongiques caractéristiques, est considéré comme valable.

### **1 - 1 - 3 Infection disséminée**

Prouvée par hémoculture positive ou antigénémie.

### **1 - 2 Infection fongique invasive probable**

- au moins un facteur de risque.
- et
- un critère microbiologique.
- et
- un critère clinique majeur ou deux mineurs.

### **1 - 3 Infection fongique possible**

- au moins un facteur de risque.
- et
- un critère microbiologique
- ou
- un critère clinique majeur ou deux mineurs

Cette dernière catégorie n'étant pas recommandée pour les essais cliniques et thérapeutiques.

## **2 CRITERES**

### **2 - 1 Facteurs de risque**

- Neutropénie ( $< 500$  P.N.N. /  $\text{mm}^3$  durant plus de 10 jours.)
  
- Fièvre persistante  $> 96$  h ne répondant pas à une antibiothérapie large spectre adaptée chez les patients à haut risque.
  
- Fièvre  $> 38^\circ\text{C}$  ou  $< 36^\circ\text{C}$  présentant soit :
  - + Neutropénie prolongée ( $> 10$  jours) dans les 60 derniers jours.
  
  - + Prise contemporaine ou récente de thérapie immunosuppressive (dans les 30 derniers jours).
  
  - + Infection fongique prouvée ou probable lors d'un récent épisode de neutropénie.
  
  - + Patient présentant des signes cliniques d'une infection HIV.
  
- Signes et symptômes d'une G.V.H. (maladie Greffon Versus Hôte) sévère (grade  $> 2$ ) ou forme chronique extensive.

### **2 - 2 Microbiologie**

- Culture positive de moisissures (incluant *Aspergillus spp* ) à partir de crachats ou dans un lavage broncho alvéolaire (L.B.A.).
  
- Culture positive ou cytologie positive avec examen direct au microscope, de moisissures provenant d'une aspiration de sinus.
  
- Cytologie avec examen microscopique direct, retrouvant des moisissures dans les crachats ou dans le L.B.A.

- Recherche d'antigènes aspergillaires positifs dans un L.B.A. dans un Liquide Cérébro-Spinal ou dans 2 ou plus de 2 hémocultures.
- Recherche positive à la cytologie ou à l'examen direct d'éléments fongiques dans un prélèvement normalement stérile.

## **2 - 3 Eléments cliniques**

- Infection respiratoire.

*Critères majeurs* : éléments scannographiques d'apparition récente :

- Signe du halo.
- croissant gazeux, image en grelot.
- cavité à parois épaissie.

*Critères mineurs* :

- symptômes d'infection du tractus pulmonaire :
  - Toux .
  - Douleur thoracique.
  - Hémoptysie.
  - Dyspnée.
- frottement pleural.
- Eléments radiologiques nouveaux ne remplissant pas les critères majeurs.
- Epanchement pleural.

A noter :

Le plus haut niveau de certitude dans le diagnostic de l'infection fongique invasive est atteint par la présence de champignons dans les biopsies ou l'aspiration à l'aiguille, mais la culture ou l'examen de pièces histologiques sont considérés comme suffisants pour débiter une thérapie antifongique.

Ces patients sont souvent fébriles avec une antibiothérapie large spectre et le diagnostic histologique est souvent irréalisable. Ces situations sont fréquemment rencontrées dans la pratique clinique.

### **Cas particulier de l'aspergillose :**

La culture a une sensibilité faible pour le diagnostic d'aspergillose invasive. En effet elle ne reflète pas toujours le caractère invasif mais peut correspondre à une colonisation des voies aériennes. Les faux positifs résultants de la contamination environnementale sont un problème.

Ainsi l'E.O.R.T.C. admet que l'infection est prouvée sur la base des découvertes histologiques ou de la microscopie sans nécessairement confirmation par culture positive. Le comité propose également l'utilisation de l'antigénémie aspergillaire pour étayer le diagnostic probable.

## **ANNEXE 2**

### **CRITERES DIAGNOSTIQUES MYCOSES STUDY GROUP (M.S.G.)**

# CRITERES DIAGNOSTIQUES DU MYCOSES STUDY GROUP (M.S.G.)

L'aspergillose pulmonaire invasive est **prouvée** sur :

- l'analyse anatomopathologique avec isolement d'*Aspergillus* en culture.

ou

- l'invasion histologique des tissus avec aspect de filaments septés caractéristiques.

ou

- l'isolement d' *Aspergillus* en culture à partir d'une biopsie tissulaire ou du prélèvement d'un liquide habituellement stérile (ex :ponction pleurale).

Le diagnostique est **probable** devant :

- un aspect radio-clinique en faveur, chez un patient à haut risque.

et

- un aspect évocateur sur la T.D.M. thoracique.

ou

- l'isolement d'un aspergillus dans un lavage bronchiolo-alvéolaire. (Voir sur deux E.C.B.C. successifs)

ou

- une mise en évidence d'*Aspergillus* circulants par test ELISA (*Platelia Aspergillus*) dans le sérum ou par des techniques de biologie type P.C.R..

Chez les patients peu immunodéprimés on peut ajouter l'élévation significative des anticorps anti-aspergillus.

Le diagnostic est **possible** devant des critères cliniques et radiologiques chez un patient à haut risque.

## **ANNEXE 3**

N°	âge	sexe	tabac	alcool
antecedents				
fièvre	toux	F R	dl thoracique	auscultation
Radio				
E C B C				
Fibroscopie				
Traitement				
Elements remarquables				
germe				ref

1	69 ans	F	17,5 PA	
Ø				
Ø	Ø	Ø	Ø	
Infiltrat – épaississement pleural – lobe supérieur gauche				
Itraconazole 100 mg/j				
découverte par paralysie de la corde vocale gauche –sérologie aspergillaire positive biopsie transbronchique : hyphes septées embranchement dichotomique				
<i>Aspergillus spp</i>				43

2	76 ans	H	Arrêt 20ans	
B.P.C.O. – D.N.I.D. – corticothérapie occasionnelle				
J3	Toux +	dyspnée		
Emphysème puis infiltrat pulmonaire à J11				
P.N.N. direct négatif – culture négative				
Fibroscopie normale – L.B.A. <i>Aspergillus fumigatus</i> en grande quantité				
Ampho B après antibiothérapie et corticothérapie				
Décès à J18 – refus d’autopsie En cause filtre respirateur : inhalation grande quantité de spores				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				44

3	62 ans	H	Arret 10 ans	
B.P.C.O. – diabète – hyperlipidémie – thrombose veineuse profonde				
	Toux +			
Infiltrat lobe moyen droit				
Aspiration bronchique - <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Sang lobe inférieur droit L.B.A. <i>Aspergillus fumigatus</i> grande quantité				
Itraconazole puis ampho B après antibiothérapie et corticothérapie				
Décès à J22 – autopsie : pneumopathie massive nécrosante due à <i>Aspergillus fumigatus</i> Invasion vasculaire - En cause filtre respirateur				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				44

4	61 ans	H	60 PA	Arrêt 2ans
Cirrhose – varices oesophagiennes – B.P.C.O.				
38,4°	Non product.	dyspnée	dl +	Ronchi diffus
Distension thoracique – emphysème puis infiltrat lobe inférieur droit				
P.N.N. pas de germe prédominant culture <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho B 1mg/Kg/j après antibiothérapie				
Biopsie transbronchique : tissu nécrotique + hyphes – culture aspergillus				
Autopsie : abcès multiples bronchite nécrosante avec invasion fongique.				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				45

5	84 ans	F		
Insuffisance cardiaque				
38°	productive	28/mn		Matité pulmonaire gauche
Poumon gauche blanc				
<i>Sténotropomonas maltophilia</i> + moisissures				
Secrétions mucopurulentes – muqueuse inflammatoire				
Ampho B + antibiothérapie				
Ponction pleurale : <i>Aspergillus fumigatus</i> – sérologie aspergillaire négative				
antigénémie positive (pastorex) décédé à J5				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				46

6	48 ans	H	30 PA	8 à 10 bieres/j
Stéatose hépatique – pleurésie				
38,3°	Toux +	20	dl tho droite	Ronchi lobe sup droit
Infiltrat lobe supérieur droit + cavité				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				
Muqueuse inflammatoire friable – secrétions mucopurulentes				
L.B.A. <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho B + antibiothérapie				
Lobectomie supérieure droite : hyphes conidiophores conidies dans le nodule et le tissu adjacent				
Invasion vasculaire – bilan : trouble de la phagocytose				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				47

7	81 ans	F		
I.R.C. restrictive modérée sur cyphoscoliose				
+				Crépitants bases
Foyer parenchymateux base droite - ? difficile cyphoscoliose				
Brossage protégé : <i>Acinobacter baumannii klebsiella oxytoca</i>				
Antibiothérapie – corticothérapie				
Autopsie : lésions pulmonaires diffuses – alvéolite micro abcès – nombreux filaments aspergillaires				
<i>Aspergillus spp</i>				48

8	49 ans	H		modérée
Pneumothorax (8mois)				
39,4°	productive	32		Sibilant + rale basal bilatéral
Nodules mal définis dans les 2 champs				
<i>Klebsiella + Pseudomonas aeruginosa</i>				
Absence de lésion bronchique L.B.A. culture <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho B 2,5 g sur 3 mois après antibiothérapie				
Biopsie chirurgicale : multiples nodules infiltrat P.N.N. + fibrose Hyphes septées compatible avec aspergillose invasive vasculaire				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				49

9	68 ans	H		
A.I.T. sténose carotidienne – hémiparésie gauche + paralysie faciale gauche contemporaine				
38°		32		Rale base +sibilants diffus
Infiltrat pulmonaire bilatéral				
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> puis <i>Aspergillus fumigatus</i> x 5				
L.B.A. <i>Aspergillus fumigatus</i> – biopsie : pas d'infection fongique évidente				
Ampho B après antibiothérapie				
Thrombopénie (étiologie) autopsie : bronchopneumonie nécrosante et hémorragique Abscesses – invasion parenchyme + vaisseaux par hyphes septées 45°				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				49

10	58 ans	F	50 PA	Ø
Ø				
+	Non product.			
Infiltrat interstitiel lobe inférieur droit puis lésion cavitaire				
P.N.N. abondant - <i>Aspergillus fumigatus</i>				
L.B.A. – 3sites différents : <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho B + itraconazole après antibiothérapie				
Biopsie transbronchique : pneumopathie nécrosante invasion du parenchyme par hyphes : Culture : <i>Aspergillus fumigatus</i> décès J22				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				50

11	60 ans	H	Ø	
Pontage coronarien x 4				
38,3°		dyspnée	droite	
Nodule pulmonaire multiple bilatéral opacité en verre dépoli puis image en grelot				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				
L.B.A. : <i>Aspergillus fumigatus</i> sans autre germe				
Ampho B 1 mg/Kg/j dose cumulée 2 g après antibiothérapie et cortico thérapie				
Aspiration transthoracique : <i>Aspergillus fumigatus</i> Amélioration clinique biologique et radiologique après 3 semaines				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				51

12	83 ans	H	+	
A.V.C. - anévrisme aortique abdominal - H.T.A.				
Ø	Non product	dyspnée	Ø	Ronchi + crépitant dans bases
Infiltrat pulmonaire bilatéral diffus				
Sang sans lésion endobronchique L.B.A. : <i>Acinetobacter</i> + <i>Aspergillus</i>				
Ampho B 40mg/j après antibiothérapie				
Biopsie chirurgicale : infection fongique disséminée Autopsie : nombreux abcès hyphes septées invasion des vaisseaux culture : <i>Aspergillus fumigatus</i>				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				52

13	66 ans	H	Ø	+
H.T.A. – gastrectomie				
39,4	non product	28		ronchi + sibilants diffus
infiltrat lobe moyen gauche puis cavité				
<i>aspergillus spp</i> puis <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho.B après antibiothérapie				
Autopsie : inflammation et nécrose bilatérale comprenant des hyphes invasion vasculaire Décès J12				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				49

14	81 ans	H	20 cig/j	Ø
B.P.C.O. – C.T.I. – travail dans mine de charbon – embolie pulmonaire contemporaine				
+	+	dyspnée	+	crépitant bilatéraux pas de foyer
foyer lobe supérieur gauche				
<i>Aspergillus</i>				
antibiothérapie				
autopsie : trombi dans les gros vaisseaux, cavités et destruction parenchymateuses - Hyphes caractéristiques – invasion vasculaire Décès J16				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				53

15	61 ans	H	120 PA	modéré
ulcère peptique – influenza – A. concomitant				
Ø	Ø	polypnée		
opacité en verre dépoli				
Aspiration trachéale : <i>Aspergillus fumigatus</i> en grande quantité				
Ampho. B 1 mg/Kg/j après antibiothérapie et corticothérapie				
Autopsie : pneumopathie nécrosante diffuse – Hyphes septées typiques - microabcès				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				53

16	31 ans	F	Ø	Ø
frere décédé à 7 ans cause inconnue				
+	+			rale dans les bases
infiltrat verre dépoli progressif				
corticothérapie puis suspicion de sarcoïdose après antituberculeux				
sérologie négative – biopsie : granulome cellules épithéliales + nécrose – mycologie négative Autopsie : granulome + hyphes typiques – culture <i>Aspergillus fumigatus</i>				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				54

17	33 ans	H		
Ø				
+	+		+	
infiltrat disséminé lobe supérieur gauche				
absence de champignon				
fibroscopie négative				
Ampho. B dose cumulée 2 g après antituberculeux puis ampho.B 3 g + 2 g cumulés				
Biopsie chirurgicale : plèvre gauche et péricarde envahis par tissus fibreux, formation granulomateuse, hyphes caractéristiques – culture : <i>Aspergillus flavus</i> –récidive à 6 et 8 mois				
<i>Aspergillus flavus</i>				55

18	28 ans	H	10cig/j	Ø
Ø				
39,1°		44		crépitants bases bilatéraux
miliaire bilatérale – syndrome interstitiel et alvéolaire				
aspiration bronchique : <i>A. fumigatus</i> – <i>A. nidulans</i> – <i>Aa. Niger</i> puis <i>Aspergillus fumigatus</i>				
impossible : dyspnée				
Ampho. B 1 mg/Kg/j après antibiothérapie et corticothérapie				
sérologie <i>Pastorex</i> négative – immunoélectrophorèse négative – hémagglutinine ±				
Biopsie post mortem : granulome microabcès hyphes vaisseaux non envahis <i>A. fumigatus</i> Décès J6				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				56

19	54 ans	F		
paludisme contemporain				
40				
infiltrat pulmonaire à J5				
Hémorragie et nécrose de la trachée et de l'arbre bronchique – mucus blanc L.B.A. : <i>Aspergillus fumigatus</i> + <i>Anterobacter</i> à la culture				
Ampho B + antipaludéen				
antigenémie aspergillaire positive				
Autopsie : aspergillose pulmonaire invasive Décès à J6 imputé à aspergillose				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				57

20	40 ans	H		
paludisme contemporain				
+				
infiltrat alvéolaire lobe supérieur droit				
antipaludéen – antibiothérapie corticothérapie (3 jours)				
Autopsie : aspergillose invasive poumon coeur + atteinte cutanée culture : <i>Aspergillus fumigatus</i> décès J16 imputé à aspergillose				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				58

21	32 ans	H		
paludisme contemporain				
+				
aspiration trachéale : <i>Pseudomonas aeruginosa Staphilococcus aureus, Aspergillus fumigatus</i>				
L.B.A. : <i>A. nidulans + Candida albicans</i>				
antipaludéen + Ampho. B 1 mg/Kg/j arrêté après 2 jours (colonisation)				
Autopsie : aspergillose disséminée abcès pulmonaire et cérébral – mycose oesophagienne à l'intubation Décès à J11 imputé à aspergillose				
<i>Aspergillus nidulans ?</i>				58

22	54 ans	H		aigu 4 mois
diabète ND. non traité				
38,9°		24		
infiltrat lobe inférieur droit				
<i>Aspergillus fumigatus</i> le jour du décès				
insulinothérapie antibiothérapie + corticothérapie				
Autopsie : aspergillose disséminée dans les poumons, thyroïde foie, cœur, muscles, rein, surrénales, colon grêle, estomac, pancréas, vésicule testicules – sérologie négative Décès J9				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				59

23	37 ans	H	Ø	
spondylarthrite ankylosante – myocardopathie dilatée				
+				
infiltrat apical gauche puis opacité excavée				
secrétions purulentes bactériennégatives				
L.B.A. : filaments aspergillaires en quantité abondantes - <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho. B I.V. 15 j puis itraconazole 6 mois				
sérologie : 4 arcs - rechute 6 mois après traitement – sérologie 8 arcs scanner bloc pneumonique avec bronchogramme aérique + foyers d'excavation.				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				60

24	71 ans	H	Ø	Ø
asthme + légionellose contemporaine				
	productive	dyspnée		sibilants
infiltrat lobe moyen gauche puis atelectasie lobe supérieur gauche				
flore normale + levures et moisissures puis <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i>				
atélectasie lobe supérieur gauche				
L.B.A. <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho. B - antibiothérapie corticothérapie (3 semaines)				
culture liquide pleural : <i>Legionella pneumophila</i>				
Autopsie : aspergillose disséminée poumon, cœur, thyroïde, cerveau, surrénales				
<i>Aspergillus flavus</i> ? <i>Aspergillus fumigatus</i> ?				61

25	48 ans	H		+++
Asthme – A.B.P.A. ? – infection à influenza, A. concomitante				
40,4	non product	dyspnée		sibilants
opacité lobe inférieur gauche puis infiltrat disséminé puis cavités				
négatif				
fibroscopie normale				
brossage protégé : hyphes embranchements septés <i>Aspergillus fumigatus</i>				
Ampho. B 1725 mg + flucytosine + aérosol Ampho. B après antibiothérapie corticothérapie				
Biopsie transcutanée parenchyme pulmonaire nécrotique – infiltrat polymorphe				
nombreux éosinophiles – culture : <i>Aspergillus fumigatus</i> - sérologie positive à J4 J6 J9				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				62

26	79 ans	H	140 PA	Ø
fibrose pulmonaire asymptomatique				
Ø	non product	30	Ø	sous crépitants bases
infiltrat interstitiel ancien + infiltrat alvéolaire + cavités lobe moyens et supérieurs droit et gauche				
P.N.N. + flore normale + <i>Candida albicans</i> examens répétés				
muqueuse bronchique modérément inflammatoire – culture : <i>Candida albicans</i>				
antibiothérapie				
Biopsie transcutanée : Ø – Autopsie : pneumopathie avec abcès multiples dans les lobes – invasion parenchymateuse – hyphes embranchements septés – culture : <i>Aspergillus fumigatus</i> Décès J19				
<i>Aspergillus fumigatus</i>				63

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté.

NOM : GUERIN

PRENOM : JEAN

---

TITRE DE THESE : ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE  
CHEZ LE SUJET IMMUNOCOMPETENT

---

RESUME :

*Aspergillus* est un champignon filamenteux cosmopolite et ubiquitaire. Il est parfois responsable d'infections opportunistes. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments incluant : le terrain, les signes généraux, les signes respiratoires, l'imagerie pulmonaire, la microbiologie et de nouvelles techniques sérologiques.

L'aspergillose pulmonaire invasive se présente comme une pneumopathie aiguë infectieuse (parfois nosocomiale) résistant à une antibiothérapie à large spectre. Les antifongiques efficaces sont peu nombreux.

Le pronostic très sombre de cette affection peut être amélioré grâce à la précocité du diagnostic et la mise en route rapide du traitement antifongique.

---

MOTS CLES : *Aspergillus*, aspergillose pulmonaire invasive, immunocompétent  
Antifongique.

---