

ASPERGILLOSE

DEFINITION

Les aspergilloses sont des mycoses cosmopolites opportunistes dues à la prolifération dans l'organisme de champignons filamenteux du genre *Aspergillus*, appartenant à la classe des *Ascomycètes* et à la famille des *Aspergillaceae*. Il existe environ 300 espèces d'*Aspergillus*, dont 5 sont pathogènes pour l'homme : *Aspergillus fumigatus* est responsable de 80 à 90% des aspergilloses humaines ; *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* sont plus rarement impliqués.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

Les *Aspergillus* sont des champignons ubiquitaires largement répandus dans le sol, les matières organiques en décomposition (le foin, les graines) ; les spores sont fréquentes dans l'air ambiant.

L'homme se contamine essentiellement par voie respiratoire, en inhalant les spores véhiculées par le vent ; certaines professions sont particulièrement exposées, comme les éleveurs de pigeons, les ouvriers agricoles ou les meuniers. La contamination directe est possible, mais rare.

■ PHYSIOPATHOLOGIE

Les *Aspergillus* sont des champignons pathogènes opportunistes ; leur développement chez l'homme implique la présence de facteurs favorables à leur implantation.

- **Facteurs locaux** : cavité préformée, bronchopneumopathie chronique obstructive, cancer broncho-pulmonaire, emphysème...

- **Facteurs généraux** liés à une immunodépression : hémopathies malignes, SIDA, traitements immunosuppresseurs, corticothérapie...

- **Facteurs environnementaux** : le nombre de spores qui circulent dans l'air varie en fonction du lieu et de la saison.

- **Facteurs de virulence** : petite taille des spores, thermotolérance, présence de molécules d'adhésion aux protéines de l'hôte, production de toxines et de protéases, tropisme vasculaire des *Aspergillus*.

■ CLINIQUE

Les *Aspergillus* sont avant tout des agents pathogènes respiratoires.

■ Aspergilloses pulmonaires :

Aspergilloses immuno-allergiques :

- L'*asthme aspergillaire* est lié à une réaction allergique aux spores aspergillaires chez le sujet atopique.

- L'*aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)* se manifeste chez le sujet asthmatique ou atteint de mucoviscidose, par des crises asthmatiformes associées à des infiltrats pulmonaires labiles.

- L'*alvéolite allergique extrinsèque (AAE)* est une pneumopathie alvéolaire liée à une inhalation importante de spores.

Aspergillome pulmonaire :

Il s'agit d'un développement d'amas mycéliens au niveau d'une bronche ou d'une cavité pulmonaire préexistante (caverne tuberculeuse, abcès ou kyste), sous forme d'une boule dite « truffe aspergillaire ». La clinique est dominée par de la toux et des hémoptysies. L'examen radiographique révèle une image caractéristique dite « en grelot ».

Aspergillose pulmonaire invasive (API) :

Elle atteint les sujets immunodéprimés, notamment les patients sous chimiothérapie aplasante préalable à une greffe (cardiaque, rénale ou médullaire) ou encore les patients atteints d'hémopathies malignes. Le caractère invasif de l'infection aboutit rapidement à une prolifération mycélienne dans tout le parenchyme pulmonaire ou extrapulmonaire voire dans tout l'organisme et à une évolution souvent fatale. Le scanner thoracique permet un diagnostic précoce de l'API.

■ Aspergilloses extra-pulmonaires :

Aspergillose pleurale, endocardite aspergillaire, otomycoses, aspergillose sinusale, atteintes cutanées, kératites aspergillaires, onyxis aspergillaire, atteinte cérébrale, atteinte osseuse...

- Diagnostic d'une forme classique d'aspergillose pulmonaire.

- Diagnostic précoce d'une forme invasive de la maladie chez un sujet immunodéprimé.

- Diagnostic de formes aspergillaires extra-pulmonaires.

- Diagnostic différentiel avec d'autres mycoses (mucorales, *Candida*, *Nocardia*, *Fusarium*).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Clinique ?

- Diminution des défenses immunitaires ?

- Consommation de drogues cytotoxiques ?
- Profession à risque (importance de l'inoculum) ?
- Traitement anti-fongique en cours ?

METHODES DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

■ DIAGNOSTIC D'ORIENTATION

- *Hyperéosinophilie* : lors d'une poussée évolutive d'ABPA.
- *IgE totales et spécifiques* : augmentées dans les manifestations de type allergique : asthme aspergillaire ou ABPA.

■ DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

- **Examen direct macroscopique** : donne des indications sur la pathologie en fonction du lieu d'isolement et de l'aspect des lésions.
- **Examen direct microscopique** : recherche de filaments mycéliens cloisonnés et ramifiés ou plus rarement de têtes aspergillaires caractéristiques du genre *Aspergillus*. Leur découverte est fondamentale pour affirmer le diagnostic.
- **Culture** : sur milieu de Sabouraud additionné ou non de chloramphénicol à 37 °C et repiquage éventuel de la colonie sur gélose au malt (pour stimuler la fructification). L'aspect et la couleur des colonies obtenues, associés à l'observation microscopique permettent d'identifier l'espèce aspergillaire en cause.
- **Antifongigramme** : effectuer des CMI (concentrations minimales inhibitrices) chez les patients traités au long cours.
- **Biologie moléculaire** : la mise en évidence d'ADN d'*Aspergillus* par PCR dans le sérum, voire dans les prélèvements respiratoires peut contribuer au diagnostic. Dans le sérum, son intérêt est surtout son excellente valeur prédictive négative

■ DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

- **Recherche d'anticorps spécifiques** : utile dans le diagnostic de l'aspergillome, dans l'ABPA, l'AAE et dans l'aspergilliose pulmonaire chronique nécrosante. Les techniques utilisées sont des techniques de précipitation ou d'héماغglutination indirecte. En pratique, un dépistage est généralement réalisé en héماغglutination ou en électrosynérèse et la confirmation est réalisée en immunoélectrophorèse (IEP) en cas de résultat positif. Des tests ELISA sont disponibles.
- **Recherche d'antigènes circulants galactomannanes** : utile dans le diagnostic précoce d'API ; se fait par agglutination de particules de latex ou mieux, par technique ELISA plus sensible. En cas de suspicion d'infection profonde, la recherche se fera une à deux fois par semaine.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Le diagnostic de l'aspergilliose est à la fois clinique, radiologique et biologique.

Le diagnostic biologique de l'aspergilliose est conditionné par le type et la qualité du prélèvement ainsi que le contexte clinique du patient.

Le diagnostic mycologique permet d'établir des éléments en faveur d'une aspergilliose: examen direct positif, isolement répété et abondant d'une même souche aspergillaire, isolement d'une colonie ou plus chez le sujet neutropénique. La découverte du champignon dans un liquide biologique stérile, affirme l'infection.

Le diagnostic sérologique par détection d'antigène galactomannane est très utile dans l'API. De plus, le suivi de l'antigénémie permet de suivre l'efficacité du traitement.

La présence de plus de trois arcs en IEP et la mise en évidence d'une activité catalasique, permettent d'orienter vers une aspergilliose profonde.

TRAITEMENT

- **Formes diffuses** : amphotéricine B (Fungizone®) en IV ou fluorocytosine (Ancotil®) ou les deux associés.
- **Bronchite aspergillaire, aspergilliose bronchique nécrosante, ABPA** : itraconazole (Sporanox®).
- **Aspergillome bronchique** : traitement chirurgical, plus ou moins associé à un traitement médicamenteux.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Morin O., *Aspergillus*, Encycl Med Biol, Elsevier Paris, 2003.
- Gentilini M., *Aspergilliose*. Dans: Médecine tropicale, 5^e édition, Paris, Flammarion 1993 ; 268-270.
- Rossignol D. *Diagnostic moléculaire des aspergillooses invasives: mise en place et évaluation d'une méthode de PCR en temps réel au CHU de Grenoble*. Pharmaceutical Sciences 2013.
<http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00933158/document>
- Société française de microbiologie, *Aspergillooses*, In : REMIC: Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :763-768.