

UE / ENSEIGNANT : UE 20 Mycologie – Pr Nevez

DATE : 30/09/2024

GROUPE : CARIOU Fabien, JONCOURT Marine, PICHAVANT Agathe

REMARQUES : gilles.nevez@univ-brest.fr



Aspergilloses pulmonaires et mécanismes d'action des antifongiques

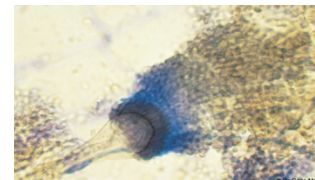
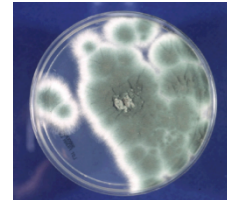
Table des matières

I)	2	
II)	2	
III)	2	
IV)	3	
V)	3	
A)	4	
B)	4	
VI)	4	
A)	4	
B)	4	
VII)	4	
VIII)	5	
IX)	5	
A) <i>Aspergilloses immunoallergiques</i>		6
I) Les différentes classes d'antifongiques :		8
1) <i>Échinocandines</i>		8
2) <i>Azols</i>		9
3) <i>Polyènes</i>		9
4) <i>Flucytosine</i>		9
5) <i>Allylamines</i>		9
6) <i>Griséofulvine</i>		9

Partie 1 : Aspergilloses pulmonaires

I) Définition

- Infection par une « moisissure », champignon filamenteux (souvent des dermatophytes) avides de la kératine
- Infection chez les patients immunodéprimés (décès dans 50 à 100%) => invasive
- Infection qui peut être nosocomiale (acquise à l'hôpital après 48h)



II) Agents pathogènes

- Genre : Aspergillus (300 espèces)
- **Aspergillus fumigatus (90% des cas) +++**
- Cosmopolite, ubiquitaire, saprophyte milieu extérieur (nombreuses spores de petites tailles et filaments, moisissure du pain, des fruits, des murs à la fac (aérosolisation de spores))
- Mode contamination ventilatoire : inhalation des spores présents dans l'environnement (peuvent aller loin dans l'arbre trachéo-bronchique)

L'inhalation n'est pas dangereuse la plupart du temps ; elle peut devenir pathogène en fonction des facteurs extérieurs (voir ci-dessous), surtout lorsqu'on modifie notre environnement.

Dans le cas d'une neutropénie, (PNN bas) ils vont s'installer et germer dans les poumons et envahir le tissu pulmonaire.

III) Physiopathologie

Saprophyte → Parasite (dans certains cas)

Facteurs extérieurs :

Poussières, travaux (à l'extérieur ou à l'intérieur de l'hôpital) +++ → augmentation de la présence de spores dans l'air

Facteurs généraux :

Neutropénie sévère / agranulocytose (Respectivement PNN < 500 G/L et 300 /mm³)

Rappel : Norme à 1,5 G/L < PNN < 4 G/L

Neutropénie < 1500/mm³,

Neutropénie sévère < 500/mm³

Agranulocytose < 300 éléments/mm³

Valeurs seuil de la neutropénie, neutropénie sévère et l'agranulocytose sont à savoir +++

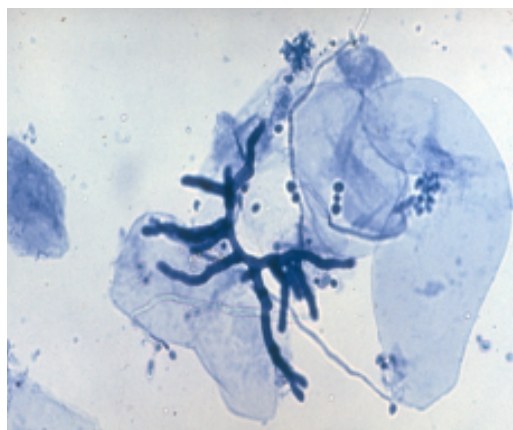
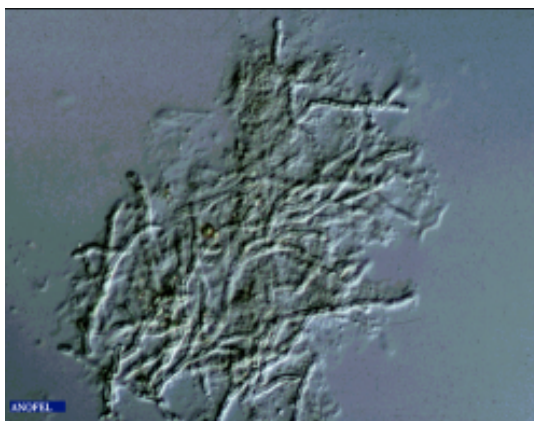
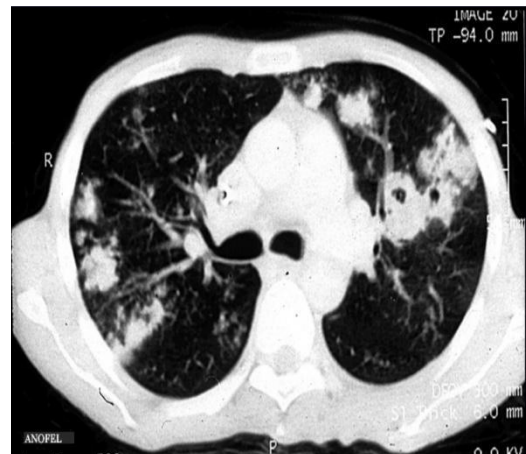
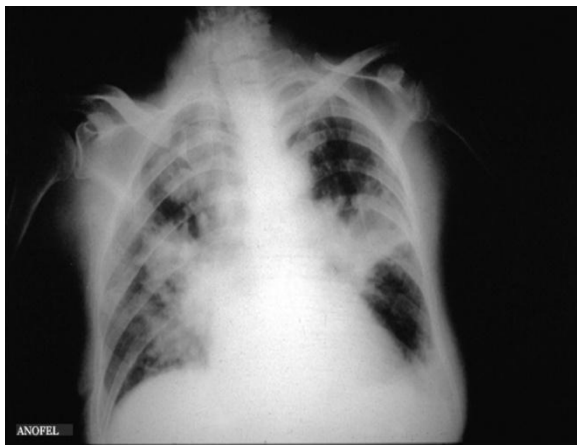
Patients à risque si : hémopathies, aplasie, greffe de moelle allogénique +++ , traitement immunosuppresseurs pour GVH (réaction de greffon vs hôte) (incidence de 2 à 10 %)

IV) Diagnostic clinique

- Pneumonie aiguë fébrile, caractéristique : **douloureuse +++**
 - +/- toux,
 - Dyspnée,
 - Hémoptysie = infection due à la production de filaments à partir des spores d'aspergillus
- Radiographie pulmonaire de face : mise en évidence d'infiltrats, cavitation, épanchement...
- Tomodensitométrie (scanner) : **signe du halo ++** (zone d'aspect en verre dépoli mais **localisé**)
 - Très évocateur d'**aspergillose invasive ++++** (points à partir desquels le champignon développe des filaments et infecte le tissu)

!! Ne pas confondre avec le signe du grelot : les filaments forment une pelote dans une cavité pulmonaire. Elle concerne l'aspergillome pulmonaire et ne survient pas dans un contexte de neutropénie.

!! Signe du halo = aspergillose invasive
Signe du grelot = aspergillome



V) Diagnostic biologique

Il est plus ou moins difficile.

A) Diagnostic direct

- Détection du champignon dans LBA (= lavage broncho-alvéolaire),
- Expectoration,
- Écouillons nasaux,
- Biopsies
 - **Examen direct +++** : détection de filaments avec aspect de bourgeonnement de 2 nouveaux filaments à 45 °.
 - Mise en culture : indispensable ; identification en 48-72h ou +

Chez le patient pancytopénique (donc thrombopénique) il n'y a pas de prélèvement invasif pulmonaire pour détecter le champignon. Le diagnostic repose sur les signes cliniques, le contexte et donc sur le diagnostic indirect.

B) Diagnostic indirect

Détection des Ag aspergillaires (Ag galactomannanes +++) (!! différents des Ag mannanes !!)

- Dans le sérum (technique ELISA) : très sensible, suivi bihebdomadaire des patients à risque pour prévenir précocement l'infection
- Dans le LBA (plus sensible que la culture)
- Sérologie de l'aspergillose : détection des Ac anti-aspergillus dans le sérum (moins intéressant dans le cadre de la neutropénie)

Le diagnostic d'une aspergillose invasive est difficile à poser (fonction de critères diagnostiques – hôte, radiologiques et mycologiques)

À RETENIR: neutropénie, hémopathie => risque accru d'aspergillose invasive, mortalité très importante, au scanner par le signe du **halo**

VI) Traitement curatif

A) Antifongiques par voie intraveineuse

- Vfend® (**voriconazole**) 12 mg/kg/j j1 puis 8 mg/kg/j IV, **en première intention**
- Fungizone® (amphotéricine B) : 1 mg/kg/j IV ; de 2ème lien pas à retenir
Amphotéricine B liposomale : 3 mg/kg/j IV

☒☒☒ : atteinte rénale aiguë

!! Ne pas retenir les doses

B) Traitements préventifs antifongiques prophylactique

- Noxafil® (**posaconazole**) : PO 200 mg X 3/j à poursuivre 7j après normalisation de neutropénie

VII) Résumé et mots clés

- Mycose grave due à *Aspergillus* sp. (*Aspergillus fumigatus*)
- Patients présentant une neutropénie sévère (< 500 / mm³)
- Scanner thoracique, signe du halo +++
- Détection des antigènes aspergillaires sériques +++
- TTT par voriconazole
- Prévention par posaconazole
- / ! \ aux travaux dans l'hôpital responsables d'infections nosocomiales

VIII) Autres infections graves à moisissures

- Fusariose (*Fusarium* sp), lors d'hémopathies, surtout chez l'enfant.
- Mucormycose (*Mucor* sp) chez les diabétiques en acidocétose et hémopathies.

Prévention de l'aspergillose invasive à l'hôpital :

- limiter l'installation des conidies par les patients à risques :
- limiter les conidies dans l'environnement du patient
- supprimer ; plantes, cartons, alimentation contaminée, oiseaux
- flux laminaires, limiter la sorties des patients autant que possible (radiologiques)

++ à retenir dans l'aspergillose invasive :

- la neutropénie,
- l'aspect scanographique dit en halo,
- la détection des antigènes aspergillaires (pour poser le diagnostic),
- le traitement (préventif par posaconazole)

Procédures à suivre lors des travaux dans l'hôpital :

- comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et unité d'hygiène (cellule aspergillaire)
- définir le risque en fonction de la nature et de la proximité des travaux
- Informations des services cliniques (voire fermeture des services)
- contrôle de l'aérocontamination par l'unité d'hygiène (air et supports)
- Déclaration des cas d'aspergillose invasive (agences régionales de santé)

? : Ce n'est pas une maladie à déclaration obligatoire mais doivent être déclarées aux agences régionales de la santé (d'après Nevez mais demander à Barron le boss).

IX) Autres aspergilloses pulmonaires

(Il y en a de nombreuses mais non essentielles à connaître cette année)

A) Aspergilloses immunoallergiques

Elles concernent les immunocompétents avec maladies pulmonaires : mucoviscidose.

- **Asthme aspergillaire :**
 - Augmentation des IgE
 - Ac sériques (précipitines) +++
 - TTT symptomatique et éviction

Asthme aspergillaire : déclencher des crises d'asthme par inhalation de spores d'*aspergillus*.
Présence d'Ac dans le sg.

- **Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)**
 - Fréquente dans la mucoviscidose, responsable d'hyperéosinophilie
 - Bouchons mycéliens (δc mycologique)
 - Ac sériques (précipitines)+++
 - Augmentation des IgE, IgE spécifiques

- **Aspergillome pulmonaire**
 - Truffe mycélienne / cavité circulaire de forme particulière (signe du grelot)
 - δc radiologique
 - δc mycologique
 - Ac sériques (précipitines) +++
 - Chirurgie si possible

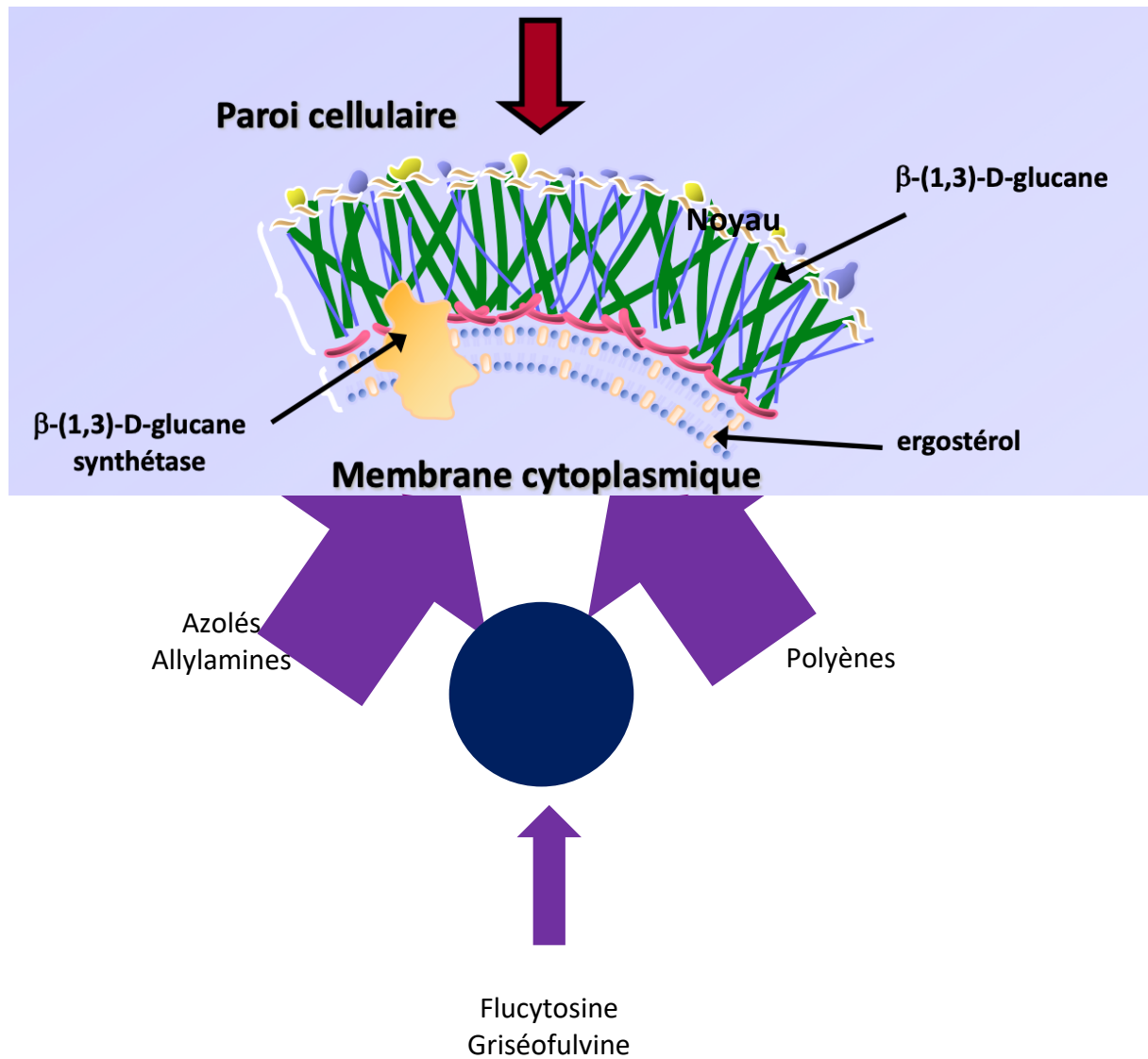
On le voyait chez des anciens tuberculeux avec des anciennes cavernes tuberculeuses permettant le développement du champignon.

!! Ne pas confondre avec le signe du grelot avec le signe du halo retrouvé dans l'aspergillose invasive (AI)

On retrouve également des aspergilloses : *pas à retenir, à garder dans un coin si on nous en parle un jour*

- **Cutanée**, chez les grands brûlés (les patients moisissent au niveau des brûlures) ;
- **Conduit auditif externe** (otite externe, *Aspergillus niger* +++) ;
- **Onyxis** (retenir le δc si ED + lors de prélèvement successifs., même moisissure lors des 2 prélèvements, absence de dermatophyte) ;
- **Sinusienne** (truffe aspergillaire sur pâte dentaire : peut être source AI si neutropénie) ;
- **Cardiaque** (après chirurgie ou dans le cadre de dissémination d'une AI) ;
- **Digestives** (dissémination dans le cadre d'une dissémination d'une AI) ;
- **Rénales** (dissémination dans le cadre d'une dissémination d'une AI) ;
- **Cérébrales** (après trauma de face ou dans le cadre d'une dissémination d'une AI)

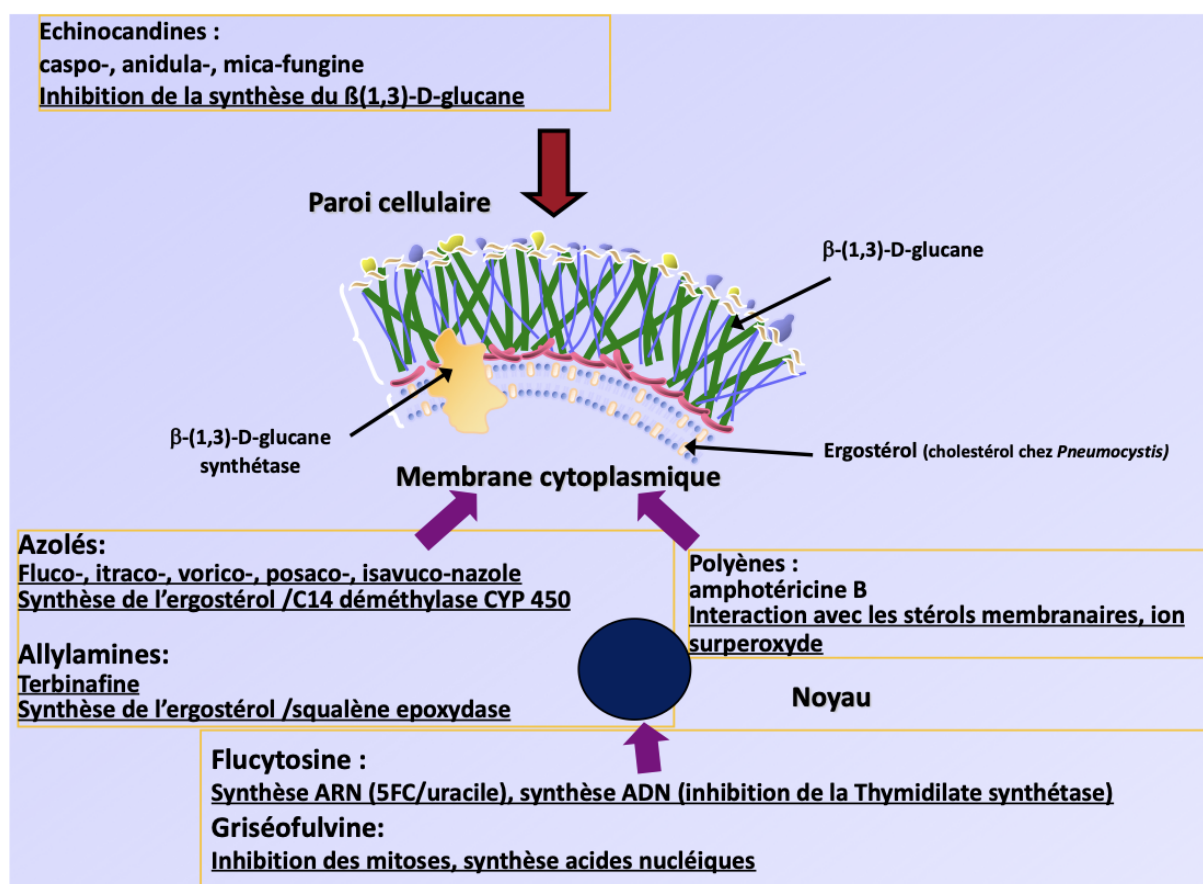
Partie 2 : Mécanisme d'action des antifongiques



Sur le schéma on voit la paroi, la membrane cytoplasmique (constituée de synthèse du $\beta(1,3)$ -D-glucane et d'ergostérol) et le noyau d'un champignon.

Les antifongiques visent pour la plupart à détruire la membrane cytoplasmique via les stérols (ergostérols) membranaires.

Détection de B-1-3D glycane est utile dans quelles infections? Pneumocystose (et d'autres), mais PAS cryptococose



(schéma final du diapo du prof)

1) Les différentes classes d'antifongiques :

1) Échinocandines

- Caspo-, anidula-, mica-fungine (casprofungine est le ttt de 1ère intention des candidémies) (rézafungine en 2023)
- Inhibition de la synthèse du $\beta(1,3)$ -D-glucane dans candidoses profondes, déconstruisant la paroi qui en contient.

2) Azolés

- Fluco-, itraco-, vorico-, posaco-, isavuco-nazole
- Inhibition de la synthèse de l'ergostérol membranaire, en inhibant la C14 déméthylase CYP450 dépendante.

3) Polyènes

- Amphotéricine B (traitement infections prof à champignons) (un des plus ancien antifongique utilisé)
- Interaction directe avec les stérols (ergostérol) membranaires (donc déstabilisation membranaire), ion superoxyde \Rightarrow lyse

Il y a la création de pores dans la membranes ce qui entraîne la destruction des champignons

4) Flucytosine

- Analogue de la 5FC/uracile qui agit sur le noyau, sur la synthèse des ARN et la synthèse des ADN par inhibition de la thymidylate synthase

5) Allylamines

- Terbinafine (très utilisé pour traiter les dermatophyties)
- Agit sur la synthèse de l'ergostérol membranaire / squalène époxydase mais via une voie de synthèse différente que pour les azolés (aussi pour le traitement des onyxis)
- Se prennent par voie PO mais se concentre dans les endroits où peuvent sévir les dermatophytes (peau et ongles)

6) Griséofulvine

- Inhibition des mitoses
- Synthèse des acides nucléiques
- Sert aussi pour le traitement des teignes
- Plus commercialisée depuis 2 ans dans le monde (alors qu'elle était utile)

Ils poseront des questions sous forme de QCM pour choisir le mode d'action de tell antifongique (voir les annales +++)

QCMs

Qu'est-ce que l'aspergillose pulmonaire ?

- A) Une infection bactérienne affectant principalement les patients en bonne santé
- B) Une infection virale transmissible par contact direct
- C) Une infection fongique par moisissures, souvent rencontrée chez les patients immunodéprimés
- D) Une réaction allergique bénigne provoquée par l'inhalation de poussières

Réponse : C)

Quel est l'agent pathogène le plus fréquemment impliqué dans l'aspergillose pulmonaire ?

- A) *Aspergillus flavus*

- B) Aspergillus fumigatus
- C) Candida albicans
- D) Aspergillus niger

Réponse : B)

Comment se transmet principalement l'aspergillose pulmonaire ?

- A) Par ingestion d'aliments contaminés
- B) Par inhalation de spores dans l'environnement
- C) Par transmission sexuelle
- D) Par piqûre d'insectes

Réponse : B)

II) Principes de traitement des mycoses :

Principes de traitement des mycoses			
<u>Mycoses superficielles</u>			
Muqueuses	Candidose (buccale)	Ampho B Azolés	local systémique
	Candidose (vaginale)	Azolés	local
Grands plis	Candidose	Azolés	local
Petits plis	Dermatophyties	Azolés	local
Ongles	Dermatophyties	Cyclopyrox Amorolfine Terbinafine	local local systémique
Ongles	Candidose	Azolés Cyclopyrox Fluconazole	local local systémique
Cheveux	Dermatophyties	Griséofulvine	systémique^{NB}
<u>Mycoses profondes (systémiques)</u>			
Aspergillose invasive	Traitement Prévention*	Voriconazole Posaconazole	systémique systémique
Candidose profonde	Traitement Prévention*	Caspofungine Fluconazole Posaconazole	systémique systémique systémique
<small>* Leucémie Aiguë Myéloblastique, Syndromes Myélodysplasiques, Greffé et réaction du greffon contre l'hôte</small>			
<u>Mycoses profondes (systémiques)</u>			
Cryptococcose	Traitement Prévention (secondaire)	Ampho* B + 5FC Fluconazole	systémique systémique
Mucormycose	Traitement	Ampho*B Isavuconazole	systémique systémique
* Amphotéricine B			

Nota bene (griséofulvine) :

- Rupture d'approvisionnement de de la griséofulvine depuis 2021
- Remplacée par la terbinafine si teigne à Trichophyton
- Remplacée par l'itraconazole si teigne à Microsporum

X) Cas cliniques (pas fait)

Pas fait ces 2 dernières années mais peut aider pour s'entraîner.

Cas clinique N°1

Un patient âgé de 50 ans est pris en charge en réanimation suite à une intervention en chirurgie digestive. Il présente une fièvre à 39°C associée à des frissons. Il a bénéficié d'un traitement probabiliste antibiotique à large spectre pendant 10 j. La CRP reste élevée à 90 mg/L. La fièvre persiste et l'état général s'altère.

1 – Les causes de cette fièvre sont multiples mais compte-tenu du contexte, quelles infections fongiques suspectez-vous ? Justifiez votre réponse.

Candidose profonde (sûrement *C. Albicans*) : Chir dig, tableau infectieux, pas d'amélioration de l'EG malgré ATB de large spectre

2 – le diagnostic de cette infection fongique est difficile à poser. Quels sont les examens biologiques que vous prescrivez pour aider à poser ce diagnostic ?

Au préalable : Avant une candidose profonde, il y a colonisation préalable des muqueuses
Hémoculture à visée fongique, prescription recherche Ac Anti-candida (séro de la candidose, prélèvement/écouvillonnage des muqueuses)

3- quel est le principe de traitement de première intention de cette infection ?

Caspofungine en 1^{ère} ligne de TTT
24h après, on a confirmation du *C. Albicans* = Relais TTT par fluconazole (notion de désescalade)

Cas clinique N°2

Patient présentant une agranulocytose développe une pneumonie fébrile douloureuse : l'examen tomodensitométrie thoracique retrouve un signe du halo (cf la RP ci-dessous)

1- Compte-tenu du contexte, à quelle infection pensez-vous en première intention?

Aspergillose pulmonaire invasive qui va ensuite se disséminer

2- Que prescrivez-vous pour poser le diagnostic biologique de cette infection ?

Recherche Ag galactomannanes sériques ou d'Ag Aspergillaires, examen de crachats, d'expectoration.

3- Quel est le principe de traitement de première intention de cette infection ?

Le voriconazole : la molécule antifongique la plus utilisée

4- Quels sont les facteurs de risques de cette infection ?

Ag granulocytose ici, et immunodépression en générale (neutro / lymphopénie, aplasie...)

5- Quels sont les moyens de prévention de cette infection ?

Mesures de prévention durant les travaux ; Posaconazole (TTT préventif antifongique) en prophylactique ; vérifier l'environnement (plantes...)