



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL / Série « Moisissures et Poumon » (C. Godet, J. Cadranel)

Poumons et moisissures : niveau de preuves et incertitudes



Lungs and fungi: level of evidence and doubts

Le nombre de personnes dans le monde qui souffriraient d'une maladie fongique s'élève à 1,2 milliard [1]. La plupart sont des infections de la peau ou des muqueuses qui répondent facilement à un traitement spécifique. Cependant, une proportion non négligeable correspond à des affections invasives ou chroniques de l'appareil respiratoire, plus difficiles à diagnostiquer et à traiter. Chaque année, 1,5 à 2 millions de personnes meurent d'une infection fongique, un chiffre qui dépasse la mortalité liée au paludisme ou à la tuberculose [1]. Cette mortalité est avant tout causée par des espèces appartenant à quatre genres de champignons : *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, et *Pneumocystis*. Après les années 1990, le développement de médicaments antifongiques a largement stagné. Plus récemment, des progrès ont été faits dans le domaine du diagnostic et dans la prise en charge thérapeutique, en particulier de l'aspergillose chronique et invasive.

Les *Aspergillus* sont des moisissures à filaments cloisonnés hyalins. Près de 300 espèces composent ce genre, parmi lesquelles *Aspergillus fumigatus* est la plus souvent impliquée en pathologie humaine dans les pays tempérés. *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. terreus* ou d'autres espèces sont moins fréquemment observées, mais leur fréquence peut être très variable d'une région à l'autre [2]. D'autres moisissures peuvent également être responsables de mycoses, d'asthme allergique ou d'infections localisées ou invasives. Il s'agit principalement des champignons du genre Hyalohyphomycètes (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Scopulariopsis*, *Acremonium*...), Phaeohyphomycètes (*Alternaria*, *Cladosporium*...), ou les Zygomycètes du type Mucorales (*Lichtheimia*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*...).

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores, d'où l'atteinte préférentielle des poumons et des voies aériennes supérieures comme les bronches ou les sinus. Les moisissures sont des organismes peu virulents mais très opportunistes. Certaines caractéristiques propres aux champignons et certaines conditions propres à l'hôte rendent compte de la survenue d'infections pulmonaires parfois invasives. Du côté du champignon, il s'agit de :

- la petite taille des spores (2 à 3 µm de diamètre pour *A. fumigatus*) leur donnant la possibilité d'atteindre les alvéoles ;
- sa thermophilie (jusqu'à 55 °C pour *A. fumigatus*) permettant son développement chez l'hôte à 37 °C ;
- la capacité à former des filaments après germination des spores, cette grande taille représentant une entrave à la phagocytose ;
- le tropisme vasculaire (en particulier pour les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les *Mucorales*), entraînant des phénomènes de nécrose tissulaire et favorisant la dissémination ;
- la production de mycotoxines impliquées dans des processus de sensibilisation responsables de manifestations allergiques.

Les conditions locales et/ou générales qui contribuent au développement du champignon chez son hôte comportent :

- des facteurs locaux comme la perte d'intégrité des épithéliums cutanés ou muqueux, notamment l'altération du tapis muco-ciliaire, cavités préformées, etc. ;
- des facteurs généraux tels que la neutropénie et/ou la diminution de la capacité de phagocytose des macrophages alvéolaires et des polynucléaires neutrophiles, primitives ou résultant d'immunosuppressions

iatrogènes (greffe de moelle osseuse, greffe d'organes solides, immunosuppresseurs, corticoïdes, cytolytiques, antibiotiques, etc.) ou plus rarement viro-induites. Le rôle de la dénutrition, du tabagisme et de l'alcoolisme ainsi que du diabète sont mal connus ;

- des facteurs environnementaux puisque toute source de poussière dissémine les spores.

Les travaux de rénovation intrahospitaliers ou proches des services à risque non protégés peuvent être à l'origine de cas groupés d'aspergilloses graves.

Parmi les atteintes de l'appareil respiratoire liées aux moisissures doivent être distinguées les atteintes dites infectieuses des atteintes dites d'hypersensibilité telles que les asthmes par sensibilisation aux moisissures, les pneumopathies d'hypersensibilité et l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Parmi les atteintes dites infectieuses, on différencie celles qui affectent les malades sévèrement immunodéprimés telles que l'aspergillose pulmonaire invasive (API) ou sinusienne invasive (ASI) ou encore les mucormycoses pulmonaires (MP), de celles qui se développent chez des malades peu ou non-immunodéprimés telles que l'aspergillose pulmonaire chronique (APC) ou les balles fongiques sinusiennes.

Chez les patients atteints d'hémopathies malignes, la survenue d'une infection fongique invasive reste une complication potentiellement redoutable avec un taux de mortalité encore trop élevé [3]. L'incidence globale des API est d'estimation difficile car variable selon les populations à risque et les critères diagnostiques utilisés. Les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont à risque de développer une API avec une incidence estimée à 7,8 %, d'autant plus que celle-ci se complique de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) [4]. Mais l'API n'est pas seulement une pathologie du patient neutropénique. En effet, l'incidence globale d'API est estimée entre 3 et 15 % chez les patients transplantés d'organe solide. Le risque maximal est attribué aux transplantés pulmonaires, dont 78 % des API restent limitées aux poumons [5–7]. La mortalité attribuable à l'API reste lourde, autour de 45 % [8,9], mais variable selon le profil de patients. La MP est plus fréquemment rencontrée dans les hémopathies alors que la forme rhinocérébrale est plus fréquente au cours du diabète [10]. Le diagnostic précoce des API est primordial, directement relié au pronostic des patients. Les signes cliniques étant aspécifiques, le scanner apparaît comme l'outil majeur pour suspecter une API. Il permet la mise en évidence au niveau pulmonaire de nodules, avec ou sans halo de verre dépoli, de signe du halo inversé pouvant accompagner les MP, de croissant gazeux ou de micronodules centrolobulaires témoignant d'une atteinte des voies aériennes. La stratégie diagnostique doit être adaptée au profil de patient considéré et à la forme clinoradiologique. La culture reste le « gold standard », car elle permet le diagnostic d'espèce et la réalisation d'un test de sensibilité aux antifongiques. L'identification de l'agent causal est désormais facilitée par la spectrométrie de masse. L'antigénémie galactomannane est un biomarqueur indispensable, de performance variable selon la population étudiée, mais qui reste utile dans le lavage bronchoalvéolaire, quel que soit le terrain. La PCR *Aspergillus* semble prometteuse en

association à l'antigène galactomannane, même si elle n'est pas actuellement recommandée en routine [3].

Sur le plan thérapeutique, le traitement de l'API doit être instauré le plus précocement possible, dès la suspicion diagnostique, et repose sur le voriconazole en première ligne [3]. Le dosage régulier des concentrations plasmatiques résiduelles est indispensable pour s'assurer de l'efficacité et de la tolérance du traitement. La chirurgie doit être envisagée en cas de lésions menaçant les gros vaisseaux ou dans des situations cliniques particulières (allogreffe de CSH en perspective, par exemple). En ce qui concerne la stratégie de prise en charge des *Mucorales*, celle-ci fait appel au scanner thoracique qui permet d'évoquer la MP en présence d'un signe du halo inversé. La détection d'ADN circulant de *Mucorales* dans le sérum des patients semble également un outil indispensable pour étayer le diagnostic. Le traitement médical repose le plus souvent sur l'amphotéricine B liposomale [11]. L'isavuconazole ou le posaconazole font également partie de l'arsenal thérapeutique [12,13]. Un traitement chirurgical devra être discuté au cas par cas.

L'APC est une maladie pulmonaire qui se développe sur des poumons remaniés par une pathologie pulmonaire sous-jacente et chez des malades fragilisés. Elle toucherait environ 240 000 personnes en Europe, avec une incidence sans cesse croissante [14]. La mortalité à 5 ans chez les patients non traités varie de 50 à 80 % [2]. En 2016, l'IDSA, puis l'ESCMID, en coopération avec l'ERS et l'ECMM, ont publié des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de l'APC [3,15]. Les deux directives proposent une définition de cas et recommandent que le diagnostic de l'APC soit fondé sur une combinaison de critères évolutifs, radiologiques et mycologiques :

- une infection aspergillaire bronchopulmonaire évoluant depuis plus de 3 mois ;
- documentée par une imagerie compatible au scanner thoracique faite d'une ou plusieurs cavités, avec ou sans balle fongique ou nodules associés ;
- associée à un des critères mycologiques suivants : anticorps précipitants ou IgG positifs envers *Aspergillus fumigatus* ou examen direct positif ou culture positive à *Aspergillus* sur les prélèvements broncho-pulmonaires ou mise en évidence d'hyphe aspergillaire en histologie ;
- après l'exclusion de tout autre diagnostic alternatif.

Contrairement à l'aspergillome simple, dont la prise en charge reste avant tout chirurgicale, l'APC nécessite généralement un traitement antifongique systémique prolongé d'au moins 6 mois [3,15] avec parfois un traitement chirurgical dont l'indication devra être discutée au cas par cas. Un traitement antifongique systémique à long terme expose les patients aux risques d'interactions médicamenteuses, à des événements indésirables ainsi qu'à l'émergence de souches d'*Aspergillus* résistantes aux azolés. Le seul traitement disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication est l'itraconazole. Les recommandations européennes soulignent cependant les limites des stratégies thérapeutiques actuelles dans la prise en charge des APC non clairement établies pour les raisons suivantes [15] :

- les stratégies actuelles reposent sur une évaluation de l'efficacité des traitements antifongiques déterminée principalement dans des études apportant un faible

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8601066>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8601066>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)