MedWiki-DZ (https://www.medwiki-dz.com/)

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:34

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH) https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:infections_respiratoires_des_immunodeprimes

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:34 - Imprimé le : 2024/09/21 14:29



Table des matières

Infe	ections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)	i
Infe	ections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)	. 1
1.	Introduction	. 1
2.	Stratégie diagnostique	. 1
2	.1. Évaluation du risque infectieux	1
	2.1.1. Profils d'immunosuppression	. 1
	2.1.2. Risque infectieux selon les pathologies	. 2
2	.2. Présentation clinique	
2	.3. Outils diagnostiques	. 3
	2.3.1. TDM thoracique	4
	2.3.2. Examens microbiologiques non invasifs	. 4
	2.3.3. Endoscopie: LBA et aspiration bronchique	5
	2.3.4. Biologie moléculaire	. 5
	2.3.5. Biopsie pulmonaire	. 5
3.	Caractéristiques et prise en charge des différents types de pneumonies	. 5
3	1.1. Pneumonies bactériennes et mycobactériennes	. 5
	3.1.1. Pneumonies bactériennes	6
	3.1.2. Pneumonies à mycobactéries	. 6
3	2.2. Pneumonies virales	
	3.2.1. Virus respiratoires communautaires	. 7
	3.2.2. Rhinovirus et coronavirus	. 7
	3.2.3. Cytomégalovirus	
	3.2.4. Herpes	
	3.2.5. Adénovirus	
3	3.3. Pneumonies fongiques	
	3.3.1. Pneumocystose	
	3.3.2. Aspergillose pulmonaire invasive	
	3.3.3. Aspergillose pulmonaire chronique	
	3.3.4. Candida	
	3.3.5. Maladies fongiques émergentes	
	.4. Pneumonies parasitaires	13
1	Conclusion	1 /

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)

1. Introduction

- Nombre de patients immunodéprimés en augmentation (transplantation, nouvelles thérapeutiques immunosuppressives)
- Pneumonies infectieuses = plus fréquente des complications infectieuses dans ce contexte
- Morbidité et mortalité non négligeable
- Nombreux pathogènes pouvant être impliqués (seul ou associés, communautaires ou opportunistes)

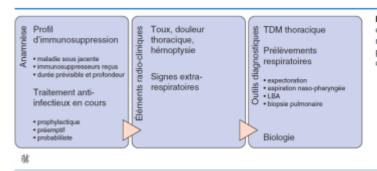


Figure 1. Arbre décisionnel. Principaux éléments à prendre en considération dans la démarche diagnostique d'une pneumopathie infectieuse du patient immunodéprimé non infecté par le virus de l'immunodéficience humaine. TDM: tomodensitométrie; LBA: lavage bronchoalvéolaire.

2. Stratégie diagnostique

- Anamnèse +++
- Profile d'immunodépression, selon pathologie sous-jacente et traitements reçus
- Clinique souvent atypique
- Explorations parallèles à la mise en route d'un traitement probabiliste (qui ne doit pas être retardé)

2.1. Évaluation du risque infectieux

2.1.1. Profils d'immunosuppression

Type d'immunosuppression	Infections favorisée
Granulopénie et/ou granulopathie	Bactéries Champignons
	Bactéries encapsulées

Type d'immunosuppression	Infections favorisée	
Déficit cellulaire	 Bactéries : Nocardia, Legionella Mycobactéries Virus Champigons (Pneumocystis, Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides immitis) Parasites (Toxoplasma) 	
Dysfonction splénique	Bactéries encapsulées (Pneumocoque)	

2.1.2. Risque infectieux selon les pathologies

1. Tumeurs solides:

- Pneumonies fréquentes
- Complications du traitement (neutropénie chimio-induite, effets locaux de la radiothérapie, corticothérapie séquentielle)
- Localisations secondaires

2. Hémopathies malignes :

- Pneumonies fréquentes, et pourraient constituer un facteur pronostic défavorable
- Facteurs d'immunodépression multiples, induits par la maladie et son traitement :
 - Altération de la phagocytose
 - Altération de l'immunité cellulaire
 - Hypo-gamma-globulinémie
 - Neutropénie chimio-induite
 - Fludarabine ⇒ déficit cellulaire profond et prolongé

3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Neutropénie profonde de plusieurs semaines constante
- Réaction du greffon contre l'hôte ⇒ diminution de l'immunité ⇒ traitement immunosuppresseur intense + corticothérapie forte dose nécessaire
- Hyposplénisme persistant après l'irradiation corporelle totale

4. Transplantation d'organes :

- Pneumonies fréquentes, mêmes pathogènes quelque soit l'organe transplanté
- Risque infection corrélé à l'intensité du traitement immunosuppresseur et aux techniques chirurgicales utilisées
- Suites précoces : risque lié surtout aux infections nosocomiales et à la réanimation (plus qu'à l'immunosuppression)
- Après : risque infection lié à l'immunosuppression (germes opportunistes ++)
- Au-delà de 6 mois : risque infectieux diminue nettement, plus lié à des germes communautaires (la plupart des patients ne reçoivent plus qu'une légère immunosuppression) ; sauf si rejet chronique et nécessité d'immunosuppression puissante prolongée

5. Maladies de système et biothérapies :

- Effets des traitements + déficit inhérent aux maladies de système
- Corticothérapie, azathioprine, cyclophosphamide, anti TNF-α, anti CD20 (rituximab)
- Pneumonies surtout bactériennes et mycobactériennes plus qu'opportunistes
- $\circ\,$ Forte association entre risque de tuberculose et anti TNF- $\!\alpha$

Terrain sous-jacent	Type d'im	munodépression		
- Chimiothérapie (tumeurs solides, hémopathies) - Hémopathies malignes				nie et granulopathie
- Leucémie lymphoïde chronique, myélomes, greffe de CSH - Déficit congénitaux - Traitement anti CD20				noral
 Immunosuppresseurs, anti CD52, sérum anti-lymphocytaire, analogues de la purine Corticothérapie prolongée Greffe de CSH, Hodgkin, maladies lymphoprolifératives 				
- Splénectomie - Asplénie fonctionnelle (irradiation, drépanocytose)			Dysfonction splénique	
Terrain	Granulopénie & granulopathie	Déficit Humoral	Déficit cellulaire	Dysfonction splénique
 Chimiothérapie Hémopathies Greffe de CSH Déficit congénitaux Anti-CD20 Immunosuppresseurs Corticothérapie prolongée Splenectomie ou asplénie fonctionnelle 	X X - - - -	- X X X X - -	- X X - X X X	- X (irradiation) - - - - X

Ne pas oublier de prendre en compte les différents traitements anti-infectieux pris par le patient +++

2.2. Présentation clinique

- Début souvent aigu ou subaigu
- Les corticoïdes à forte dose peuvent masquer la fièvre
- Le reste des signes cliniques n'ont aucune spécificité étiologique
- Contrairement aux **signes extra-respiratoires**, qui ne sont pas rares, et ont une grande valeur d'orientation :
 - Pneumonie nodulaire + atteinte cérébrale ⇒ mycose profonde (aspergillose, mucormycose), toxoplasmose, cryptococcose, mycobactériose, nocardiose
 - Localisation cutanée ⇒ mycose (candidose, fusariose, aspergillose), nocardiose
 - Sinusite ⇒ aspergillose, mucormycose

2.3. Outils diagnostiques

2.3.1. TDM thoracique

- Supériorité à la radiographie clairement établie dans ce domaine
- L'aspect TDM peut être corrélé à l'agent infectieux (exemple : nodules < 10 mm de distribution bronchogène ⇒ infection virale d'abord, puis certaines infections bactériennes (pseudomonas, hemophilus, staphylocoque doré)) et à la pathologie sousjacente (exemple : signe du halo ⇒ très évocateur d'infection fongique chez le neutropénique ; cette infection peut revêtir d'autres aspects chez d'autres populations à risque)
- Permet d'orienter les prélèvements ⇒ améliore la rentabilité

2.3.2. Examens microbiologiques non invasifs

2.3.2.1. Directs

1. Expectoration:

- Difficile de faire la part des choses entre colonisation et infection
- Expectoration induite : grande sensibilité pour le diagnostic de pneumocystose chez le VIH ; intérêt incertain dans les autres immunodépressions (mal évalué) ⇒ LBA = référence

2. Aspiration naso-pharyngée:

- Très utile pour la détection des virus respiratoires
- La PCR a supplanté l'immunofluorescence et la culture

2.3.2.2. Indirects

1. Antigènes urinaires :

- Très utile pour le diagnostic des Legionelloses sérotype 1, et pneumocoque
- Sensibilité et spécificité équivalentes chez l'immunodéprimé et l'immunocompétent

2. Antigène galactomannane :

- Antigène polysaccharide de la paroi d'Aspergillus et de Penicillium, libéré lors de la croissance de ces champignons
- Technique de détection de référence : Platelia™ (technique Elisa)
- Intérêt du dosage sanguin démontré : sensibilité et spécificité élevées pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (seuil de positivité = 0,5 μg/l) (surtout en hématologie, mais plus limité en transplantation d'organes solides)
- Intérêt du dosage dans le LBA également démontré, seuil de positivité discuté (0,5 ou 1 μg/l)
- Chez un patient avec Aspergillose Pulmonaire Invasive, le taux augmente de < 0,5
 à > 1 en 2-3 jours

3. Antigène bêta-D glucane

- Composant de la paroi de nombreux champignons
- Intégré dans les critères d'infection fongique invasive

- Mais l'intérêt semble limité (manque de spécificité pour le diagnostic d'aspergillose invasive)
- Très intéressant pour le diagnostic de pneumocystose chez le patient non-VIH (mais pas encore intégré à la routine)

2.3.3. Endoscopie: LBA et aspiration bronchique

- Fibroscopie + LBA = examen de référence dans l'exploration des opacités pulmonaires de l'immunodéprimé
- Rendement diagnostic (microbiologique) = 60%
- Cytologie ⇒ oriente, sans être spécifique
- Permet l'identification des bactéries (même si antibiothérapie en route), champignons (Pneumocystis, Aspergillus, Cryptococcus), virus (CMV, HSV, VRS...) et parasites (Toxoplasma)

2.3.4. Biologie moléculaire

- Place de plus en plus importante, mais pas de standardisation en terme d'échantillon, de technique et de cible
- PCR positive ne signifie pas forcément infection (colonisation des voies aériennes distales)
- PCR pneumocystis dans LBA ⇒ excellent VPN (utile pour exclure le diagnostic, mais pas pour l'affirmer)
- PCR aspergillus dans le sang/sérum/LBA ⇒ modalités très variables, interprétation difficile
- PCR virus ⇒ a supplanté les techniques traditionnelles

2.3.5. Biopsie pulmonaire

- Deux techniques : transthoracique scanno-guidée ou chirurgicale (thoracoscopie ou thoracotomie)
- Permet un diagnostic précis pour la plupart des patients
- Mais : morbidité et mortalité élevées ⇒ balance bénéfice/risque

3. Caractéristiques et prise en charge des différents types de pneumonies

3.1. Pneumonies bactériennes et mycobactériennes

3.1.1. Pneumonies bactériennes

- Sont les plus fréquentes
- ullet Surtout lors d'épisodes de neutropénies, en post-op de greffe d'organe ou traitement anti-TNF-lpha

1. Légionellose:

- Cause importante de pneumopathie nosocomiale, surtout après transplantation
- <u>Clinique</u>: non spécifique (signes gastro-intestinaux précédant parfois la pneumonie)
- <u>Diagnostic</u>: culture de prélèvements respiratoires (pas toujours disponible);
 antigènurie très utile mais seulement pour le sérogroupe 1 (les légionelloses nosocomiales sont souvent d'autres sérogroupe);
 PCR Legionella
- <u>Traitement</u>: macrolide ou fluoroquinolone (éviter l'érythromycine); double antibiothérapie justifiée en cas de forme sévère

2. Nocardiose:

- Bactérie filamenteuse aérobie Gram positif
- Surtout dans le contexte d'une corticothérapie (devenu rare grâce aux modifications des schémas d'immunodépression : recours moindre aux corticoïdes ; et à l'utilisation du Bactrim® en prophylaxie de la pneumocystose)
- <u>Clinique</u>: non spécifique ; 1/3 des transplantés infectés ont une atteinte disséminée (localisations cérébrales, cutanées, des tissus mous)
- <u>Imagerie</u>: nodules, quelquefois excavés (aspect le plus fréquent)
- <u>Traitement</u>: Sulfamides, Amikacine, Imipénème; en association initialement; 3 mois pour les formes pulmonaires, 12 mois pour les formes disséminées
- Des cas ont été rapportés chez des patients atteints de Lupus traités par corticoïdes

3.1.2. Pneumonies à mycobactéries

1. Tuberculose:

- \circ Risque 50 à 100 fois supérieur par rapport à la population générale ; surtout avec traitement anti-TNF- α
- Mortalité élevée (formes souvent disséminées, toxicité du traitement)
- Semble être plus souvent en rapport avec une réactivation endogène ; transmission par un greffon possible
- Clinique et Imagerie : souvent atypique (⇒ toujours évoquer)
- \circ Recommandations Française sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF- α

2. Mycobactéries non tuberculeuses :

- Diagnostic aussi difficile chez l'immunodéprimé que l'immunocompétent (infection vs colonisation?)
- Infections rarement décrites chez les cancéreux (exception des leucémies à tricholeucocytes et LMC)
- Rares également chez les transplantés (plus fréquentes chez les allogreffés de CSH quand chez les transplantés d'organe)

3.2. Pneumonies virales

3.2.1. Virus respiratoires communautaires

- VRS, Métapneumovirus, Influenza et para-influenza
- Très contagieuses
- Peuvent être communautaires ou nosocomiale
- VRS et Influenza : infection saisonnière (automne-hiver) ; Para-influenza : toute l'année (pic au printemps-été)
- Donne d'abord des infections respiratoires hautes, qui se complique dans ce contexte dans 30 à 50% des cas d'une pneumonie à forte mortalité
- <u>Clinique</u>: signes d'infection respiratoire haute (rhinorrhée, sinusite, toux sèche quasiconstante)
- <u>Imagerie</u>: verre dépoli, condensations alvéolaires en plages, micronodules centrolobulaires, images bilatérales
- <u>Diagnostic</u>: PCR des sécrétions respiratoires (aspiration naso-pharyngée, écouvillonnage nasal ou LBA)
- Traitement :
 - Aucun antiviral n'a fait preuve formelle d'efficacité
 - Influenza: inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir, oseltamivir): lien entre le traitement précoce et la réduction des formes graves (données de la pandémie H1N1 de 2009)
 - · Vaccination anti-grippale fortement recommandée
 - Ribavirine : proposé pour le traitement du VRS et du Para-influenza ; semble plus efficace à la phase précoce (qu'à la phase de pneumonie)

3.2.2. Rhinovirus et coronavirus

- Rhinovirus = première cause d'infection respiratoire haute de l'immunocompétent
- Quelques cas de pneumonies fatales à Rhinovirus rapportée (dans les hémopathies malignes), mais c'était presque toujours des co-infections
- Pas de traitement
- Coronavirus : quelques rares cas chez des cancéreux

3.2.3. Cytomégalovirus

- Pneumonies à CMV : ont été longtemps la complications majeur des déficits immunitaires cellulaires, notamment à la phase précoce post-transplantation d'organe solide (quand le déficit est maximal), et traitement anti-CD52 (alemtuzumab, dans certains syndromes lymphoprolifératifs)
- Peut être transmis par le greffon, ou réactivation d'un virus latent
- Ont quasiment disparue avec le développement des stratégies prophylactiques
- Attention à l'arrêt du traitement prophylactique +++

- <u>Clinique</u>: soit asymptomatique (virémie), ou forme invasive avec pneumonie (site anatomique principal):
 - Fièvre, toux sèche et dyspnée
 - En plus des manifestations systémiques disséminées
- Imagerie : peu spécifique
- Diagnostic:
 - Mise en évidence d'inclusions virales caractéristiques sur prélèvement cytologique ou histologique (LBA, biopsie transbronchique) ⇒ peu sensible
 - PCR dans le LBA ⇒ trop sensible (ne signifie pas infection)
- Charge virale sanguine : pas d'intérêt dans le diagnostic d'infection invasive, mais permet d'identifier les patients à haut risque d'en développer une ⇒
- <u>Traitement</u>: Ganciclovir = traitement de référence en curatif et prophylaxie

3.2.4. Herpes

- Réactivation d'herpès type 1 (HSV-1) dans 70-80% des transplantés de CSH ou d'organes, en l'absence de traitement préventif
- Rares pneumopathies décrites, d'évolution fréquemment fatale
- Prophylaxie par Valaciclovir systématique (actif également sur le virus de la varicelle (VZV))

3.2.5. Adénovirus

- Morbidité et mortalité importantes chez les transplantés (CSH, organes (hépatique++))
- Pas de variation saisonnière
- Plus souvent : réactivation d'infection latente
- Une lymphopénie profonde est souvent associée à une atteinte disséminée et fatale
- Atteinte respiratoire = la plus fréquente
- <u>Clinique</u>: de simple toux jusqu'à pneumonie étendue (mortalité = 50%) ; si infection disséminée : signes gastro-intestinaux, hépatiques et conjonctivaux
- <u>Traitement</u>: Cidofovir en première intention (malgré l'absence d'étude randomisée évaluant son efficacité)

3.3. Pneumonies fongiques

3.3.1. Pneumocystose

- Fréquemment responsable de pneumonies opportunistes, surtout en cas de déficit de l'immunité cellulaire (corticothérapie notamment)
- Risque majeur 6 mois suivant une transplantation ⇒ prophylaxie recommandée (Bactrim®); maintenir indéfiniment si le patient nécessite une immunosuppression forte prolongée
- Autres facteurs de risque : corticoïdes + cytotoxiques, lymphopénie périphérique à

- CD4, pneumopathie infiltrante diffuse dans le cadre d'une connectivite
- Mortalité entre 30 et 60% (plus chez le cancéreux que le transplanté, la connectivite ou le VIH+)
- <u>Clinique</u>: même symptômes non spécifiques que le VIH+ (dyspnée, toux, fièvre); mais probablement plus aiguë (7 à 14 jours d'évolution avant diagnostic)
- <u>Imagerie</u>: très variable (verre dépoli bilatéral = très évocateur; autre aspects possibles : nodule(s) parfois excavés, kystes, épanchement, ADP médiastinales)
- <u>Diagnostic</u>: les formes du non-VIH sont pauci-parasitaires ⇒ diagnostic plus difficile
 - Peut d'étude évaluant l'expectoration induite (contrairement au sujet VIH+) ⇒ LBA reste l'examen de référence
 - PCR dans le LBA ⇒ performant, mais infection vs colonisation?
- Traitement :
 - Bactrim® = le plus efficace
 - Corticothérapie non recommandée dans ce contexte (contrairement au VIH+ hypoxémique)

3.3.2. Aspergillose pulmonaire invasive

- Nécessite une immunodépression profond
- Plus fréquente des infections fongiques invasives dans la greffe de CSH, juste après Candida dans la transplantation d'organe solide
- Morbidité et mortalité importante
- <u>Populations à risque</u> : hémopathie maligne, allogreffe de CSH, transplantation dans l'année
- <u>Facteurs de risque</u> : neutropénie profonde et prolongée, déficit de la fonction phagocytaire, déficit de l'immunité cellulaire
- Le poumon est une localisation quasi-constante
- Clinique : non spécifique (fièvre, douleur thoracique, toux, hémoptysie)
- Imagerie : intérêt de la TDM HR +++
 - Phase précoce : nodules (chez un patient neutropénique ou allogreffé CSH)
 - Puis, signe le plus évocateur (VPP 80-90% chez un patient avec hémopathie maligne, neutropénie et symptômes évocateur(*) = signe du Halo (macronodule entouré de verre dépoli ⇒ caractère angio-invasif et hémorragique de la lésion); a tendance à disparaître au fil des jours (96% des patients(*) l'ont au début, puis seulement 20% à |14)
 - Ensuite, rétraction du poumon nécrotique ⇒ signe du croissant aérique (visible dans 60% des cas à |14)
 - Le halo n'es spécifique que dans un contexte de neutropénie profonde et de clinique compatible (peut se retrouver dans d'autres situations : pathogènes envahissant les vaisseaux (pseudomonas, zygomyces), néoplasies, vascularites...)
 - Autres aspects possibles : plages de condensations alvéolaires nécrotiques, épanchement, micronodules centro-lobulaires, verre dépoli, condensations alvéolaires non nécrotiques
- Examens para-cliniques :
 - Isolement du champignon dans le LBA dans seulement 50% des cas
 - Mais, une simple colonisation est fréquente (25 à 30% des transplantés

- pulmonaires, alors qu'une API n'est manifeste que dans 3 à 15% de ces patients)
- Examen macroscopique des bronches, orienté par la TDM, peut montrer des lésions évocatrices (dépôts blanchâtres, biopsiables)
- <u>Critères diagnostiques</u>: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 2008
 - Le but est de faciliter les études cliniques
 - Le diagnostic de certitude reste toujours l'isolement du champignon (critère suffisant à lui seul) :
 - Soit sur biopsie avec signes d'invasion tissulaire
 - Soit dans un site normalement stérile (liquide pleural, hémoculture)
 - Les autres catégories (probable ou possible) reposent sur des critères cliniques, radiologiques et mycologiques, en plus du dosage de l'antigène galactomannane (le suivi de sa cinétique a en plus un intérêt pronostic)
- Forme particulière : trachéobronchite invasive et les formes nodulaires ⇒ meilleur pronostic
- Traitement :
 - Traitement empirique urgent en cas de forte suspicion (évolution potentiellement rapidement défavorable)
 - 3 classes thérapeutiques :
 - Polyènes : amphotéricine B et ses formes lipidiques (action sur la paroi ⇒ fongicide)
 - Azolés : voriconazole, itraconazole, posaconazole (inhibe la réplication ⇒ fongistatique)
 - *Echinocandines :* caspofungine, anidulafungine, micafungine (fongicide)
 - Indications:
 - Première intention : Voriconazole (a prouvé sa supériorité par rapport à l'Amphotéricine liposomale : guérison 53% vs 32%, survie à 12 semaines 71% vs 58%)
 - Amphotéricine en 2e intention
 - Posaconazole et Caspofungine : traitement de sauvetage si pas d'amélioration à J7, ou si intolérance avec Voriconazole ou Amphotéricine
 - Association de molécules aux mécanismes différents (ex. Voriconazole + Caspofungine) ⇒ bénéfique, mais pas dans les recommandations (société américaine de maladies infectieuses)
 - Durée du traitement pas bien définie. Un traitement long est admis (6-12 semaines), au moins jusqu'à disparition des facteurs favorisants
 - Toxicité hépatique des azolées ⇒ dosage du taux plasmatique résiduel recommandé 4 à 7 jours après début du traitement (également pour s'assurer d'avoir une concentration efficace) ; inutile pour l'Amphotéricine et la Caspofungine
 - Évaluation à J7 (clinique et TDM), tout en gardant à l'esprit que les lésions peuvent augmenter de taille sans que l'évolution soit défavorable
 - Prophylaxie : Posaconazole (chez les patients sévèrement immunodéprimés : greffe de CSH, leucémies...)
 - Résection chirurgicale des lésions résiduelles peut être discutée

Critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire invasive (API), selon EORTC/MSG (2008) :

	API possible	API probable	API prouvée		
Caractéristiques prédisposantes de l'hôte (≥ 1)	 Neutropénie prolongée (< 500/mm³ pendant > 10 jours) Immunodéficience congénitale sévère (granulomatose chronique par exemple) Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques Corticoïdes (≥ 0,3 mg/kg/j) au long cours (> 3 semaines) Traitement immunosuppresseur au long cours ces 3 derniers mois (inhibiteurs de la calcineurine, anti-TNFα, anticorps monoclonaux) 				
Critères cliniques et radiologiques	Fièvre, toux, douleur thoracique, hémoptysie, dyspnée ET infiltrat radiologique (TDM) OU Nouvel infiltrat typique (cavité, signe du halo, signe du croissant gazeux)				
Critères microbiologiques (≥ 1)		- Examen direct ou cultures positives (crachat, LBA, aspiration du sinus) - Galactomannanes (LCR, LBA, plasma) - Bêta-D glucane sérique	- Preuve histologique (seule suffit) : présence d'Aspergillus avec signes d'invasion tissulaire - Culture d'un site normalement stérile (liquide pleural, sang)		

Traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive :

Traitement	Indications	Taux résiduels à J4-7
Voriconazole (Vfend®) - 6 mg/kg/12h IV (J1) - 4 mg/kg/12 IV - 200-300 mg/12h PO	1ère choix	1-2 mg/l (< 6 mg/l)
L-AMB (AmBisome®) 3-6 mg/kg/j IV	2e choix Sauvetage	Probablement pas utile
Caspofungine (Cancidas®) 70 mg/j IV (J1) 50 mg/j IV	Sauvetage	Probablement pas utile
Posaconazole (Noxafil®) 400 mg 2x/j PO	Sauvetage Prophylaxie	> 1-1,5 mg/l (prophylaxie > 0,5 mg/l)

3.3.3. Aspergillose pulmonaire chronique

• Infection a développement plus sournois, avec perte pondérale, toux productive et

hémoptysies

- Se développe chez des patients sans immunosuppression majeur, avec souvent des altérations pré-existantes du parenchyme (séquelles de TP (15%), de mycobactériose atypique (14%), asthme (15%), BPCO (12%), pneumothorax (12%), néoplasie, sarcoïdose, PR...)
- Classification : basé sur l'imagerie essentiellement
 - Aspergillome: mycétome (boule fongique) dans une cavité préexistante;
 souvent asymptomatique, ou hémoptysies (pronostic vital)
 - Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire: caractérisée par la présence de plusieurs cavités, pouvant être habitées par des mycétomes; avec (à la différence de l'aspergillome) évolutivité des cavités, infiltrat para-cavitaire et état inflammatoire; en évoluant, peut causé une fibrose ⇒ APC fibrosante
 - Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante ou semi-invasive : implique une invasion tissulaire avec destruction du parenchyme ; se rapproche grandement de l'API, mais évolution beaucoup moins rapide ; souvent associée à une immunodépression de faible intensité (cachexie, diabète...)

• Critères diagnostiques :

- IgG anti-Aspergillus (précipitines) suffit comme critère microbiologique, mais ne sont positives que chez 60% des patients remplissant tous les autres critères ⇒ aide au diagnostic sans être décisif
- Antigène galactomannane inutile dans l'APC

• Traitement :

- Aspergillome :
 - Ne nécessite pas de traitement en principe, sauf si hémoptysie massive ou récidivante ⇒ chirurgie
 - Complications les plus redoutées : épanchement pleural aspergillaire, fistule broncho-pleurale
 - Embolisation possible, mais seulement si chirurgie prévue (car fréquence des récidives due à la néovascularisation)
- APC cavitaire et APC nécrosante : littérature pauvre
 - Même si évolution lente, mortalité globale de 50% à 5 ans ⇒ traitement et suivi +++
 - Voriconazole : amélioration clinique et radiologique dans 60% des cas ⇒ traitement de choix

Critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire chronique :

- (clinique) ≥ 1 symptôme (toux productive, hémoptysie, perte pondérale) pendant > 3 mois
- (imagerie) Lésion radiologique cavitaire évolutive avec infiltrat para-cavitaire
- (biologie) État inflammatoire (CRP, VS)
- (immunologie et microbiologie) Précipitines aspergillaires (IgG) sériques ou Aspergillus dans la cavité
- (exclusion) Exclusion d'autres pathogènes (mycobactéries ou champignons endémiques (ex. Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum)) (⇒ Fibroscopie +++)

• *(exclusion)* Absence d'immunosuppression majeur (SIDA, leucémie, granulomatose chronique...)

PS: les termes entre parenthèses ne sont que des aides mnémotechniques

3.3.4. Candida

- Plus responsable d'infections systémiques, l'atteinte pulmonaire isolée est très rare
- Pneumonies plus souvent du fait d'une dissémination hématogène, sauf l'infection de l'anastomose bronchique lors d'une transplantation pulmonaire

3.3.5. Maladies fongiques émergentes

1. Mucorales:

- Rhizopus et Mucor sont les plus fréquemment isolés
- Mortalité élevée
- Les mucormycoses pulmonaires sont difficilement différenciables cliniquement et radiologiquement des aspergilloses invasives
- Facteurs prédictifs de mucormycose : sinusite concomitante, prophylaxie par voriconazole, présence d'au moins 10 nodules et d'un épancement
- Traitement : Amphotéricine B à forte dose, Posaconazole (plus récent)

2. Autres:

- Fusarium : champignon filamenteux particulièrement résistant aux antifongiques ; pronostic très péjoratif ; Voriconazole = option thérapeutique
- Scedosporium : faible sensibilité à l'ensemble des traitements antifongiques
- Dans ces cas, le traitement doit s'associer à la diminution de l'immunosuppression et à la résection chirurgicale des tissus infectés

3.4. Pneumonies parasitaires

1. Toxoplasmose: Toxoplasma gondii

- Donne rarement des pneumopathies, chez les patients ayant un déficit profond de l'immunité cellulaire (transplantés d'organes ou de CSH +++)
- Mortalité élevée, de 60 à 100%
- Les transplantés cardiaques sont les plus touchés, infection souvent transmise par le greffon (quand le receveur est toxo négatif); dans les autres organes, la réactivation d'une infection latente est le plus souvent en cause
- Infection devenue rare grâce à la prophylaxie (surtout les 6 mois suivant la transplantation)
- <u>Clinique</u>: peu spécifique ; dans les formes disséminées : fièvre constante, symptômes pulmonaires, et signes neurologiques
- <u>Imagerie</u>: opacités nodulaires, plages en verre dépoli (hémorragie alvéolaire)

- <u>Diagnostic</u>: mise en évidence de tachyzoïtes de T. gondii dans le LBA ou sur biopsie (coloration Giemsa); immunofluorescence directe ou PCR dans le sang
- 2. Autres parasites : très rare ; contexte géographique endémique +++

4. Conclusion

- Prise en charge en perpétuelle mutation : nouveaux profils d'immunosuppression, nouveaux pathogènes, nouveaux outils diagnostiques, nouvelles thérapeutiques
- Les situations cliniques sont très variables ⇒ réflexion multidisciplinaire +++

— Résumé basé sur :

Hussenet C, Tazi A, Bergeron A. Pathologie infectieuse pulmonaire de l'immunodéprimé (hors virus de l'immunodéficience humaine). EMC - Pneumologie 2016;13(2):1-13 [Article 6-004-A-30].

Gianella P, Gasche-Soccal P, van Delden C, Hachulla A L, Rochat T. Aspergillose pulmonaire invasive et aspergillose pulmonaire chronique. Rev Med Suisse 2014; 10: 2202-7.