

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
FACULTE DE MEDECINE
Université Mouloud Mammeri
TIZI OUZOU
Département de Pharmacie



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu le 25/07/2022

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Etude des Aspergilloses Pulmonaires Chroniques

Réalisé par :

AHMED SAADI Amina
AKKOUCHE Soumaya

KAROU Rym
KERROUCHE Souhila

Encadré par :

Dr. ABDERRAHIM Wissam
Dr. MAKHLOUFI Amel

Promotrice
Co-promotrice

MAHU
AHU

Composition du jury :

Pr. HAMRIOUI Boussad
Pr. MAMOUCHE Marzouk
Dr. MOKRANI Belaid

Président de jury
Examineur
Examineur

Professeur
MCA
MAHU

Remerciements

À Notre directrice de mémoire Docteur ABDERRAHIM Wissem Maître assistante en Parasitologie-Mycologie Médicales à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Très touchées par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et on espère être à la hauteur. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde gratitude et notre haute estime.

À Notre Co promotrice Docteur MAKHLOUFI Amel assistante en épidémiologie au CHU Tizi-Ouzou.

En témoignage de notre gratitude et nos sincères remerciements.

À Notre président de jury de mémoire Professeur HAMRIOUI Boussad Spécialiste en Parasitologie-Mycologie Médicales

Vous avez accepté aimablement de juger ce mémoire, cet honneur nous touche infiniment et on tient à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

À Nos examinateurs, Professeur MAMOU Merzouk Maître de conférences A en chimie analytique à l'université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.

Docteur MOKRANI Belaid maître assistant en Botanique Médicale à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

À Toute l'équipe du service de Parasitologie Mycologie Médicales du CHU de Tizi-Ouzou.

Au Chef de service de Pneumologie Professeur ABDELAZIZ Rachid ainsi qu'à tout le personnel du service de Pneumologie de l'hôpital CHU Nedir Mohamed, annexe Balloua.

À Toute l'équipe du service de Parasitologie Mycologie Médicales du CHU Mustapha Pacha et tout particulièrement à DR ARRACHE.

En témoignage de notre gratitude et nos sincères remerciements.

À Toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.



DEDICACES



À Ma très chère mère.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour, que Dieu le Tout Puissant te procure santé et bonheur.

À Mon très cher frère Massi et son épouse Yasmine.

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Tu as toujours été là pour moi quand il fallait. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour pour toi. Je vous souhaite à toi, à Yasmine et à mon bout de chou Axel beaucoup de bonheur et de joie dans votre vie.

À Mon très cher Fiancé.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi, depuis que je t'ai connu tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler, tu me voulais toujours le meilleur, tu as partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles tu étais toujours à mes côtés. Je remercie le Bon Dieu qui a croisé nos chemins. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect pour toi !

AMINA

Au nom de Dieu, le Clément, le Miséricordieux

*C'est avec une profonde gratitude que Je dédie ce modeste travail,
À ceux qui ont sacrifié leur vie pour construire la mienne, à ceux qui ont su me
guider vers la réussite et à qui je dois une grande reconnaissance pour
tout ce qu'ils m'ont offert : mon cher papa Madjid et ma maman chérie Nedjma.*

*À ma chère sœur Tinhinane et son mari Salah, pour leur soutien moral et leur
conseils précieux tout au long de mes études.*

*À ma chère sœur Sarah et son mari Salaheddine qui ont été toujours là pour
m'encourager et me guider.*

À mon précieux frère Yanis, ma source de motivation et de courage.

À vous, ma source de bonheur : Malak, Nourhane, Mayas et Assirem.

*Particulièrement à mon homme Fares, aux moments les plus difficiles de ma vie,
tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu et de croire
en moi toujours.*

À mes grands-parents, mes tantes et mes oncles.

À mes beaux-parents et tous ceux qui me sont chers.

*À mes amies Souhila, Lylia, Camélia, Rym, Bayane et Leticia avec qui j'ai
partagé des moments inoubliables. Je vous aime toutes.*

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer. À
tous mes enseignants tout au long de mes études.*

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

*Spécialement, je me remercie moi-même de ne jamais abandonner, de travailler dur
et de poursuivre mes rêves jusqu'au bout.*

Soumaya

J'ai l'immense plaisir de dédier ce travail :

A mes parents

Tous les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne, pour tous les efforts et les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes sœurs

Anies et Yasmine, j'ai l'immense fierté de vous avoir dans ma vie, je vous souhaite une vie pleine de joie et de succès.

A mes deux perles

Nesrine et Aksil vous êtes la joie et l'éclat de mes jours, je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes grands parents

Jeddi Belkhir, Jida Chamma, je réalise ce travail sans que vous puissiez le voir, vous ne nous avez jamais quittés car vous vivez toujours dans nos cœurs.

A mes chères amies

Soumaya, Souhila et Lylia merci pour ces six années pleines de joie et de beaux souvenirs, je vous souhaite une vie pleine de réussite.

A tous mes confrères et consœurs.

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur.

A tous les patients de Pneumo-phtisiologie.

Durant cette expérience, vous m'avez appris la patience et la compassion. Je vous souhaite prompt rétablissement.

A moi-même

Le succès, c'est de se promener d'échecs en échecs tout en restant motivé.

Rym

Dédicace :

A La mémoire de mon cher père

Ce travail est dédié à mon père **KERROUCHE Kamel**, décédé trop tôt et qui m'a toujours motivée et poussée dans mes études. Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection.
Repose en paix

A ma chère maman

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez.

Que ce travail soit l'exaucement de tes vœux, le fruit de tes sacrifices. Puisse Dieu, t'accorder santé, bonheur et longue vie. Je t'aime OUIZA

A mes adorables sœurs et mon frère

ILHAM, IMAD, DINA, ANIA ; Merci énormément pour votre soutien, votre grand cœur. Ma vie ne serait pas aussi magique sans votre présence et votre amour, je vous aime ;

A toi **Céline**, une amie, une sœur, tu as toujours été avec moi dans les moments les plus difficiles ainsi que les bons moments , que Dieu te garde pour ta famille et pour moi, je t'aime .

A une personne très proche à mon cœur

Lounes, je te remercie pour tout le soutien que tu ma apporter durant cette année et tout l'amour et le respect

A mes amies

A toi **Soumaya**, ma collègue, ma meilleure amie. Merci à tout le soutien et merci pour ta présence, je t'aime

Lyli, Rym, Kamilia, Léticia, ; merci pour votre présence et votre amour , je vous aime

A la famille Kerrouche et Merzouk

Un grand merci à ; Mon oncle **HAMIDE**, Mes tantes, Ma grand-mère et **Lydia**.

Un grand merci à ; Mon oncle **FAOUZI** et sa femme, ma tante **NASSIMA** et **Chaïma**.

A moi-même

Je remercie moi-même d'avoir pu trouver la force de toujours me relever et d'aller de l'avant

SOUHILA

Tables des matières

Table des matières	i
Liste des abréviations	v
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	x
Liste des graphes	xi
Liste des organigrammes.....	xii

PARTIE THEORIQUE

Introduction et problématique.....	1
------------------------------------	---

Chapitre I : Généralités

1. Généralités.....	2
---------------------	---

Chapitre II : Epidémiologie

2. Epidémiologie	3
2.1. Agent pathogène.....	3
2.2. Morphologie	3
2.3. Répartition géographique	6
2.4. Mode de contamination.....	7
2.5. Estimation et prévalence	8
3. Physiopathologie	9
4. Facteurs de risque.....	12

Chapitre III : Clinique

5. Aspergilloses pulmonaires chroniques	13
5.1. Aspergillome simple	13
5.2. Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire	14
5.3. Aspergillose pulmonaire chronique fibrosante.....	17
5.4. Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante.....	18

5.5. Nodule aspergillaire	19
6. Autres mycoses broncho-pulmonaires –principaux diagnostics différentiels	20
6.1. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	20
6.2. Aspergillose pulmonaire invasive	21
6.3. Cryptococcose	24
6.4. Blastomycose	25
6.5. Histoplasmosse	25
6.6. Scédosporiose.....	26
6.7. Infection à <i>Talaromyces marneffe</i>	27
6.8. Coccidioïdomycose	28
6.9. Paracoccidioïdomycose	29

Chapitre IV : Diagnostic

7. Outils du diagnostic mycologique.....	31
7.1. Fiche de renseignements	31
7.2.Examen mycologique	31
7.3.Diagnostic sérologique	34
7.4.Anatomopathologie	36
7.5.Biologie moléculaire	37

Chapitre V : Traitement

8. Principales molécules antifongiques utilisées	38
8.1. Classes des traitements antifongiques	38
9. Traitements des aspergilloses pulmonaires chroniques	39
10. Traitement des hémoptysies sur APC	39
11. Prophylaxie.....	41

PARTIE PRATIQUE

Matériel et méthodes

1. Rappel des objectifs	42
1.1.Objectif principal.....	42
1.2.Objectif secondaire.....	42
2. Type de l'étude.....	42
3. Lieu et période de l'étude.....	42
4. Population de l'étude.....	42
5. Critères d'inclusion	42
6. Critères de non inclusion.....	42
7. Matériel et moyens humains	43
7.1.Matériel	43
7.2.Appareils	45
7.3.Réactifs.....	47
8. Méthode.....	48
8.1.Déroulement de l'étude	48
8.2.Collecte des données	48
8.3.Considérations éthiques.....	48
8.4. Prélèvements	48
8.4.1. Prélèvements pulmonaires.....	48
8.4.1.1. Liquide de Lavage Broncho alvéolaire	48
8.4.1.2. Excrétions Induites	49
8.4.2. Prélèvements sanguins	49

Résultats

1. Caractéristiques de la population de l'étude	60
1.1.Selon le sexe	60
1.2.Selon l'âge	60

1.3.Selon les comorbidités.....	61
1.4.Selon les signes cliniques	62
1.5.Selon les résultats de la TDM thoracique	63
1.6. Selon la prise de traitement	64
1.7.Selon les résultats du diagnostic tuberculeux	65
1.8.Selon les résultats des méthodes de diagnostic direct	66
1.9.Selon les résultats du diagnostic indirect	67
2. Caractéristiques de la population positive.....	68
2.1.Répartition des cas positifs selon les comorbidités	68
2.2.Répartition des cas positifs selon les signes cliniques.....	68
2.3. Répartition des cas positifs selon les résultats de la TDM thoracique	69
2.4.Répartition des cas positifs selon la prise de traitement.....	69
2.5.Répartition des cas positifs selon les résultats des méthodes de diagnostic direct	69
3. Cas clinique : prise en charge d'un cas d'Aspergillome	71
Discussion	73
Biais.....	78
Conclusion.....	79

Bibliographie

Annexes

Liste des abréviations

°C : Degré Celsius

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEB : Aspiration Endo Bronchique

AET : Aspiration Endo Trachéale

APC : Aspergillose Pulmonaire Chronique.

APCC : Aspergillose Pulmonaire Chronique Cavitaire.

APCF : Aspergillose Pulmonaire Chronique Fibrosante.

APCN : Aspergillose Pulmonaire Chronique Nécrosante.

API : Aspergillose Pulmonaire Invasive

ARNt : Acide Ribonucléique De Transfert

ASI : Aspergillose Semi-Invasive.

ATB : Antibiotique

ATF : Antifongique

BAAR : Bacilles Acido-Alcool-Résistants.

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive.

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRP : Protein C Reactive

CRT : Corticoïdes

CSH : Cellule Souche Hématopoeitique

DDB: Dilatation Des Bronches

ELISA: Enzyme Linked Immuno Assay

HAI: Hemagglutination

HES: Hémalun Éosine Safran

HMG: High Mobility Group

IDD: Immunodiffusion Double

IDSA: Infections Diseases Society of America

IE : Immuno Empreinte

IEP : Immunoélectrophorèse

IG : Immunoglobuline.
IMC : Indice de Masse Corporelle
IgE : Immunoglobuline Type E
IgG : Immunoglobuline Type G
IV : Intraveineux
LBA : Lavage Broncho Alvéolaire
MAT: Matting Type
MGG: May-Grünwald Giemsa
NFS : Formule Numérique Sanguine
PAS : Periodic Acid Schiff
PCR : Polymerase Chain Reaction
PHS : Pneumopathies d’Hypersensibilité.
PNN : Polynucléaire Neutrophile
SDA : Sabouraud Dextrose Agar
SDRA : Syndrome De Détresse Respiratoire Aigue
SIDA : Syndrome D’immunodéficience Acquise
SNC : Système Nerveux Central
TB: Tuberculose
TDM: Tomodensitométrie
TO: Tizi Ouzou
VIH : Virus de L’Immunodéficience Humaine
WB : Western Blot

Liste des figures

Figure 1 : Spectre des aspergilloses pulmonaires	02
Figure 2 :(1) Conidiophore d' <i>A. fumigatus</i> . (2) Conidies d' <i>A. fumigatus</i> . (3) Colonie d' <i>A. fumigatus</i> , A-C ; colonies poussées à 25°C, B ; colonie poussée à 37°C.	04
Figure 3 : Répartition des spores aspergillaires et exposition humaine.	06
Figure 4 : Cycle de vie de <i>A. fumigatus</i>	07
Figure 5 : Représentation schématique de la composition de la paroi des conidies et des filaments mycéliens.	10
Figure 6 : Interaction entre la conidie et le macrophage alvéolaire chez l'hôte immunocompétent et l'hôte Immun- compromis.	
Figure 7 : Représentation schématique des différentes formes d'aspergilloses broncho-pulmonaires.	13
Figure 8 : Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire	15
Figure 9 : Vue macroscopique d'une aspergillose pulmonaire chronique cavitaire.	16
Figure 10 : Image d'APCF compliquant une APCC secondaire à une tuberculose.	17
Figure 11 : Aspergillose semi-invasive chez un patient diabétique.	18
Figure 12 : Aspergillose chronique pulmonaire semi-invasive chez un patient diabétique	19
Figure 13 : Nodule lobaire supérieur droit	20
Figure 14 : Physiopathologie et réponse immunitaire au cours de l'infection aspergillaire pulmonaire. D'après Camargo et Hussain	22
Figure 15 : Image tomодensitométrique (TDM) sans injection en coupe axiale : macro nodule avec halo de verre dépoli chez un patient neutropénique présentant une aspergillose pulmonaire invasive.	23
Figure 16 : (1) Aspect macroscopique d'une colonie d' <i>Aspergillus fumigatus</i> dans le milieu Sabouraud (2) Aspect microscopique de têtes aspergillaires d' <i>Aspergillus fumigatus</i> ...	34
Figure 17 : Coloration à l'acide périodique Schiff (PAS) d'une coupe histologique.	36

Figure 18 : Coloration argentique d'une coupe histologique. Les filaments fongiques apparaissent en brun sombre.	
Figure 19 : Mécanismes d'action des principaux antifongiques.	38
Figure 20 : Arbre décisionnel, Algorithme de prise en charge des Aspergilloses pulmonaires chroniques.	41
Figure 21 : Matériel pour l'examen direct à l'état frais et la culture CHU Tizi Ouzou 2022.	44
Figure 22 : Matériel pour l'examen direct après coloration au Giemsa CHU Tizi Ouzou 2022.	44
Figure 23 : Matériel utilisé pour la sérologie ELISA CHU Mustapha 2022.....	45
Figure 24 : (A) Microscope optique, (B) Automate de coloration Hematek, (C) Etuve à 37°C. CHU Tizi Ouzou 2022.	46
Figure 25 : (A) Spectrophotomètre UV/Visible lecteur de microplaque et Micro-ordinateur CHU Mustapha 2022, (B) Centrifugeuse CHU Tizi Ouzou 2022.	46
Figure 26 : (A) Incubateur à 37°C, (B) Agitateur type Vortex CHU Mustapha 2022...	47
Figure 27 : Réactifs ELISA CHU Mustapha 2022.....	47
Figure 28 : Filaments mycélien dichotomique d' <i>Aspergillus</i> sp. Examen à l'état frais, Objectif ×40. CHU Tizi Ouzou 2022.....	52
Figure 29 : Coloration automatique des frottis de prélèvements pulmonaires CHU Tizi Ouzou 2022.....	55
Figure 30 : Filaments mycélien dichotomique d' <i>Aspergillus</i> sp. Examen direct après coloration, Objectif ×100 CHU Tizi Ouzou 2022.....	56
Figure 31 : (1) Dilution des sérums par le diluant R7a, (2) Sensibilisation de la microplaque avec l'antigène recombinant purifié d' <i>Aspergillus</i> R7b, (3) Distribution les échantillons sur la microplaque, (4) Incubation pendant 60min à 37°C CHU Mustapha 2022.	58
Figure 32 : Lavage de la microplaque. CHU Mustapha 2022.....	58
Figure 33 : (1) Introduction du chromogène, (2) Introduction de la solution d'arrêt.	

CHU Mustapha 2022.....59

Figure 34 : (1 ;2) Lecture de la microplaque au spectrophotomètre UV/Visible 450/620nm,

(3) Courbe d'étalonnage CHU Mustapha 2022.....59

Figure 35 : (A) Filaments mycéliens vu au microscope optique, objectif x40 (B) Culture sur milieu Sabouraud Chloramphénicol et milieu Sabouraud Chloramphénicol Actidione négatifs.

.....72

Figure 36 : (A) Scanner thoracique coupe axiale en préopératoire. (1) Trachée, (2) Corps vertébrale, (3) Croissant gazeux, Flèche : Aspergillome. (B) Radio standard du poumon en post opératoire.....72

Liste des tableaux

Tableau 01 : Caractéristiques morphologiques des différentes espèces du genre <i>Aspergillus</i> ..	05
Tableau 02 : schéma thérapeutique pour le traitement des types d'APC.....	40
Tableau 03 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les comorbidités au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.	68
Tableau 04 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les signes cliniques au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.....	68
Tableau 05 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les résultats de la TDM thoracique au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.....	69
Tableau 06 : Répartition des cas positifs à l'APC selon la prise de traitement au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.....	69
Tableau 07 : Répartition des cas positifs à l'APC ayant effectué l'examen mycologique selon la prise de traitement et les résultats de la TDM au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.	70
Tableau 08 : Fréquence des antécédents de tuberculose selon les auteurs.	74
Tableau 09 : Résultats radiologiques des patients selon différentes études.....	76

Liste des graphes

Graphe 1 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon le sexe au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.....	60
Graphe 2 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon l'âge au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.....	61
Graphe 3 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les comorbidités au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022	62
Graphe 4 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les signes cliniques au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.....	63
Graphe 5 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les résultats de la TDM thoracique au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022	64
Graphe 6 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon la prise de traitement au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.....	65
Graphe 7 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les résultats des méthodes de diagnostic indirect (sérologie) au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.....	67

Liste des organigrammes

Organigramme 1 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon la prise de traitement au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022. 65

Organigramme 2 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les résultats du diagnostic tuberculeux au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022. 66

Organigramme 3 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les résultats des méthodes de diagnostic direct au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022..... 66

Introduction et problématique

L'aspergillose est une maladie causée par un champignon de type moisissure appelé *Aspergillus* dont le spectre clinique s'étend des formes localisées allergiques ou chroniques aux formes invasives graves. Ce champignon est présent en abondance dans l'environnement ce qui explique l'exposition constante de l'organisme humain à ce dernier, cependant il n'existe que 19 espèces reconnues pathogènes [01].

L'aspergillose pulmonaire chronique est l'une des formes de l'aspergillose. Cette maladie est moins fréquente et renferme plusieurs aspects méconnus. Toutefois, certains facteurs comme l'existence de cavités pulmonaires préexistantes, la prise de corticoïdes ou autres immunosuppresseurs à long terme et l'apparition de maladies touchant l'immunité (VIH) ont favorisé l'apparition de l'APC chez certains sujets [02].

L'aspect chronique de la maladie et son mode d'évolution insidieux et qui pourrait être confondu à d'autres maladies pulmonaires rendent le diagnostic difficile, ajouter à cela l'absence d'une technique unique qui pourrait aboutir à un diagnostic de certitude [02].

Dans ce travail nous aborderons dans la première partie les caractéristiques de la maladie notamment l'agent causale, la physiopathologie, les facteurs de risques ainsi que l'aspect clinique et son éventuel traitement, basé sur les différentes publications et la littérature consacrées au thème de l'Aspergillose Pulmonaire Chronique.

La deuxième partie de l'étude portera sur une évaluation des méthodes de diagnostic mycologiques et sérologiques de la maladie au niveau du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie du CHU de Tizi-Ouzou et une évaluation des caractéristiques épidémiologiques et mycologiques de l'agent causal, suivant un protocole d'étude et une méthodologie élaborée à l'aide de moyens humains et d'outils diagnostics sérologiques et mycologiques.

CHAPITRE I

GENERALITES

Chapitre I : Généralités

1. Généralités

Les infections aspergillaires bronchopulmonaires regroupent de nombreuses entités cliniques, radiologiques et anatomopathologiques en fonction de l'état pulmonaire et de l'immunité du patient. Il s'agit d'un continuum anatomoclinique entre l'aspergillome simple et l'aspergillose invasive, avec des formes intermédiaires incluant l'aspergillome complexe, l'aspergillose chronique caverneuse, l'aspergillose chronique fibrosante ou pleurale et l'aspergillose chronique nécrosante, toutes des formes de l'aspergillose pulmonaire chronique [03]. (Figure 01)

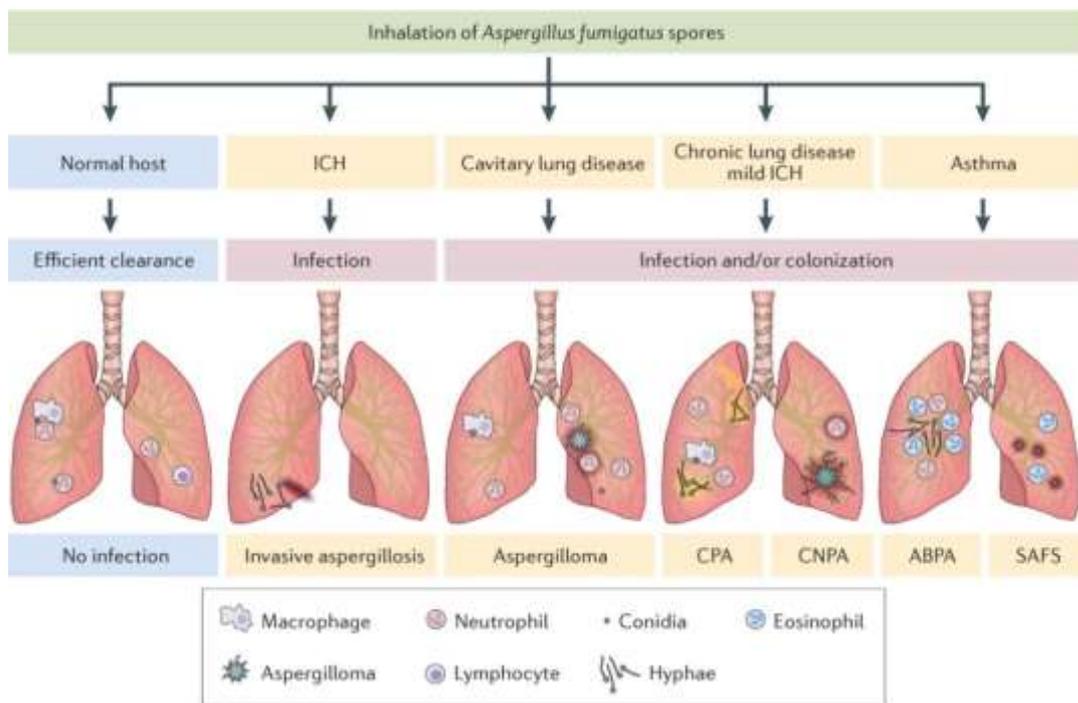


Figure 1 : Spectre des aspergilloses pulmonaires [04].

Le diagnostic mycologique repose sur une confrontation des données du diagnostic direct (examen direct du prélèvement et culture) et la détection de substances biologiques (polysaccharides antigéniques, ADN) appartenant au champignon dans les sécrétions broncho-pulmonaires et le sérum, et d'anticorps spécifiques dans le sérum (données du diagnostic indirect) [05].

Les traitements antifongiques systémiques appartiennent à trois principales familles : les polyènes, les azolés et les échinocandines, chacune caractérisée par un mécanisme d'action spécifique, la tolérance, le spectre antifongique et les interactions médicamenteuses diffèrent d'une classe, et d'une molécule à l'autre [05].

CHAPITRE II

EPIDEMIOLOGIE

2. Epidémiologie

L'Aspergillose touche plus de 14 millions de personnes dans le monde avec 03 millions cas d'Aspergillose Pulmonaire Chronique [06], dont 1.2 millions sont séquellaires à la tuberculose pulmonaire, [07] 411 000 liés à une Aspergillose Broncho-pulmonaire Allergique [08] et 72 000 représentent une complication de sarcoïdose [09].

2.1. Agent pathogène

L'APC est causée par un champignon filamenteux du genre *Aspergillus*. Plusieurs espèces sont impliquées dans la maladie. Néanmoins, l'espèce la plus incriminée dans le processus physiopathologique est *A. fumigatus* [08] environ 70% des infections aspergillaires sont causées par cette dernière tandis que 30% sont dues à d'autres espèces du même genre [10].

La taille des conidies (spores) joue un rôle important dans la contamination ainsi que la gravité de la maladie, plus la taille est petite plus la pénétration des spores dans le poumon est profonde atteignant de ce fait l'alvéole distal, ce qui est le cas de l'espèce *A. fumigatus* dont le diamètre des conidies est de 2 μ m. La croissance optimale de l'espèce *A. fumigatus* a lieu à une température de 37°C ce qui explique également sa capacité de proliférer dans l'organisme humain [11].

L'espèce *A. fumigatus* a été isolée dans plusieurs échantillons positifs de patients atteints d'APC avec un ratio de 31% à 100%. D'autres espèces du genre ont été également retrouvées comme *A. niger*, *A. flavus*, *A. nidulans* et *A. terreus*, selon plusieurs études réalisées dans différents pays comme l'Inde, la France, la Chine, l'Italie, le Japon, le Maroc, le Royaume Uni, l'Iran, la Corée et la Grèce [12].

2.2. Morphologie

Le genre *Aspergillus* détient son nom à partir d'un instrument utilisé à l'époque romaine dans les cérémonies religieuses catholiques appelé « Aspergillum » [13].

L'espèce *Aspergillus fumigatus* est caractérisée par un thalle végétatif formé de filaments mycéliens cloisonnés, ramifiés et hyalins appelés hyphes mesurant entre 2.5 μ m et 4.5 μ m de diamètre [13].

A un angle de 45° de l'hyphe [13], et précisément la cellule Sertoli [14] émergent des conidiophores dressés non ramifiés, lisse et court mesurant 300 μ m de long [15], terminés par

Chapitre II : Epidémiologie

une vésicule appelée aussi columelle pyriforme et subglobuleuse [16] dont le diamètre est de 20µm à 30 µm [15]. Supportant soit une seule rangée de phialides formant une structure unisériée comme dans le cas de *A. fumigatus* [17], soit une rangée de phialides surmontée par une rangée de cellules appelées métules [17], formant une structure bisériée. Les phialides naissent directement sur la vésicule et leur taille est de 6µm à 8µm sur 2µm à 3µm [15].

Les conidies sont des structures sphériques et échinulées d'un diamètre de 2 µm à 3 µm, produites en chaîne et portées sur chaque phialide séparément [15].

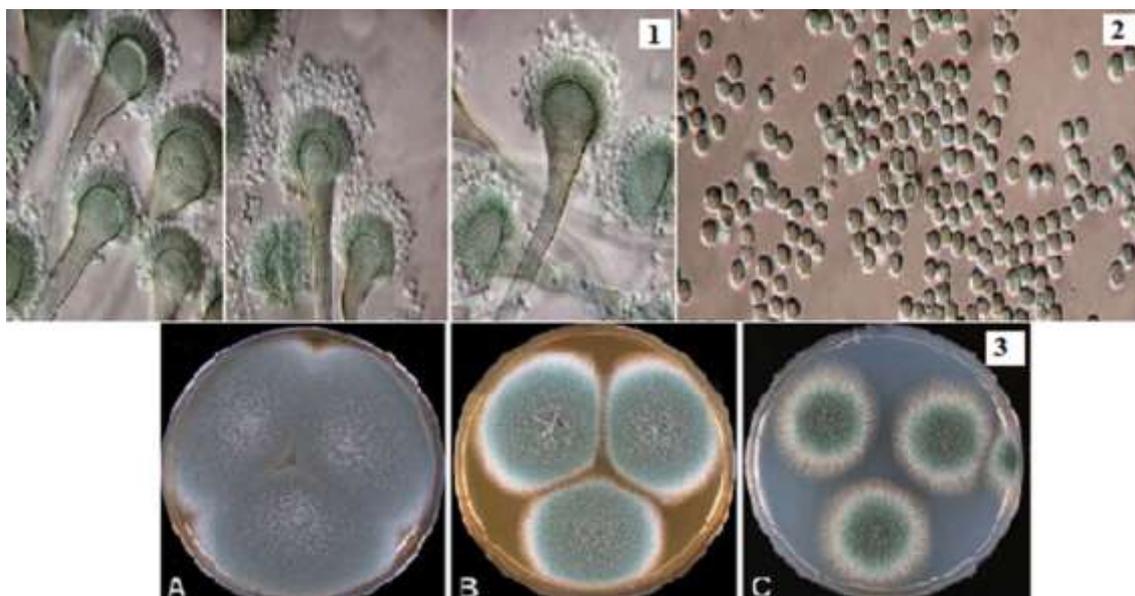


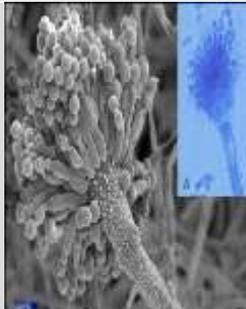
Figure 2 : (1) Conidiophore d'*A. fumigatus*. (2) Conidies d'*A. fumigatus*. (3) Colonie d'*A. fumigatus*, A-C ; colonies poussées à 25°C, B ; colonie poussée à 37°C [16].

L'ensemble constitué de la vésicule, des phialides et des conidies est appelé "tête aspergillaire" caractéristique du genre *Aspergillus* [15].

En culture, *A. fumigatus* produit des colonies veloutées filamenteuses, bleu-vert avec le revers jaune à orange dont la conidiation est abondante [15, 16]. (Figure 02)

Chapitre II : Epidémiologie

Tableau 1 : Caractéristiques morphologiques des différentes espèces du genre *Aspergillus* [16, 18].

Espèce	Culture	Morphologie		
<i>A. fumigatus</i>	<p>Couleur : bleu-vert à gris (Sabouraud chloramphénicol)</p> <p>Revers : jaune à orange.</p> <p>Veloutées filamenteuses. Conidiation abondante.</p>	<p>Stipe : lisse, s'élargit vers la pointe en rejoignant la vésicule.</p> <p>Vésicule : pyriforme, subglobuleuse, unisériée</p> <p>Phialides : occupent un demi à trois quarts de la vésicule.</p> <p>Conidies : lisses ou échinulées, globuleuses, vertes.</p>		
<i>A. flavus</i>	<p>Couleur : jaune vert (Sabouraud chloramphénicol).</p> <p>Revers : jaune sur milieu CZ (Czapek Dox Agar). Poudreuse, floculeuse.</p>	<p>Stipe : granulé.</p> <p>Vésicule : unisériée ou bisériée.</p> <p>Phialides : radiaires ou en colonne, occupent trois quarts de la vésicule.</p> <p>Conidies : globuleuses, échinulées.</p>		
<i>A. niger</i>	<p>Couleur : brune, noire (Sabouraud chloramphénicol).</p> <p>Revers : jaune pale Poudreuse.</p>	<p>Stipe : lisse, légèrement brun, large.</p> <p>Vésicule : sphérique, globuleuse, bisériée.</p> <p>Phialides :</p> <p>Conidies : globuleuses, rugueuses, brunes.</p>		
<i>A. nidulans</i>	<p>Couleur : blanche, verte (Sabouraud chloramphénicol).</p> <p>Revers : brun sur milieu CZ.</p>	<p>Stipe : court.</p> <p>Vésicule : pyriforme, petite.</p> <p>Phialides : peu nombreuses, surmontées de métules couvrant la partie supérieure de la vésicule.</p> <p>Conidies : petites, lisses ou légèrement rugueuses.</p>		

Chapitre II : Epidémiologie

2.3.Répartition géographique

Le genre *Aspergillus* est cosmopolite et ubiquitaire il représente 12% des champignons en suspension dans l'air [14]. Nous le retrouvons aussi bien en milieu urbain qu'en milieu rural. Les conidies sont présentes à l'extérieur des habitations ainsi qu'à l'intérieur avec des concentrations variables entre 1 à 100 conidies par m³ mais qui peuvent atteindre 10⁸ conidies par m³ selon l'environnement [19].

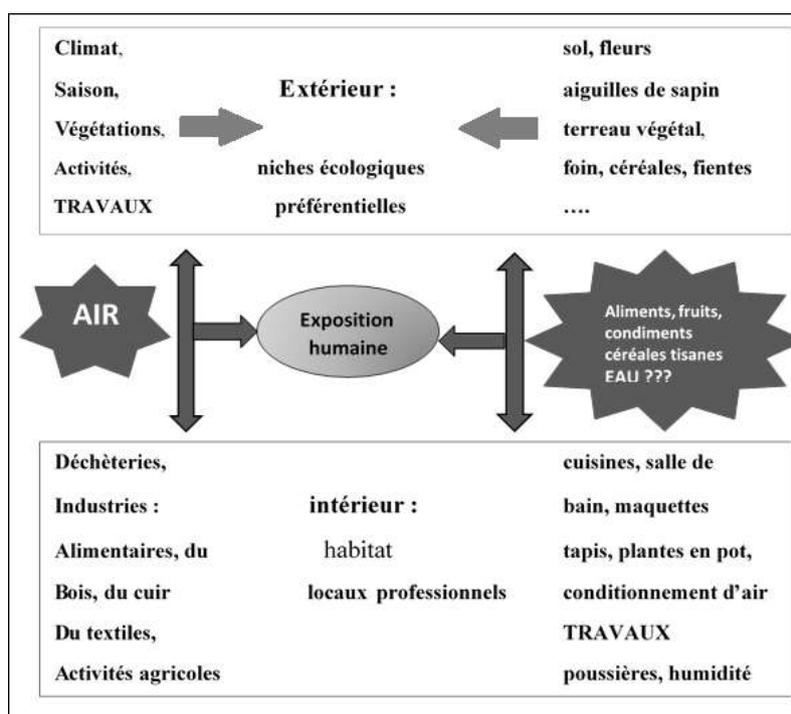


Figure 3 : Répartition des spores aspergillaires et exposition humaine [20].

Sa principale niche écologique est la matière organique en décomposition [21]. Ce sont des espèces mésophiles, avec une croissance optimale à 37°C mais cela n'empêche que l'on peut retrouver le genre *Aspergillus* dans des climats extrêmes. En effet, les espèces d'*Aspergillus* peuvent représenter jusqu'à 20% du total des espèces isolées dans le désert à travers le monde. Dans le désert d'Algérie, Tunisie et Maroc, environ 327 colonies de champignons ont été isolées, la plus abondante étant la colonie aspergillaire [22].

Dans un autre climat d'extrême froid les espèces *A. flavus*, *A. niger* et *A. aculeatus* ont été retrouvées dans l'archipel du Svalbard, en Norvège [22]. L'humidité et la présence d'eau favorisent la survie et le développement des *Aspergillus*, ce qui explique l'isolement de *A.*

Chapitre II : Epidémiologie

fumigatus, *A. flavus*, *A. candidus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. sydowii*, *A. repens*, *A. ochraceous*, et *A. wentii* dans le lac d'EL GOLEA en Algérie [22]. (Figure 03)

2.4. Mode de contamination

La principale porte d'entrée est aérienne par l'inhalation des spores, il existe également d'autres portes d'entrées comme la voie cutanée ou digestive mais beaucoup plus rares et non impliquées dans l'aspergillose pulmonaire chronique [23]. L'humain inhale 100 à 1000 conidies d'*Aspergillus fumigatus* chaque jour et à l'aide de leur petite taille qui est entre 2 et 3µm elles peuvent atteindre l'alvéole pulmonaire [24].

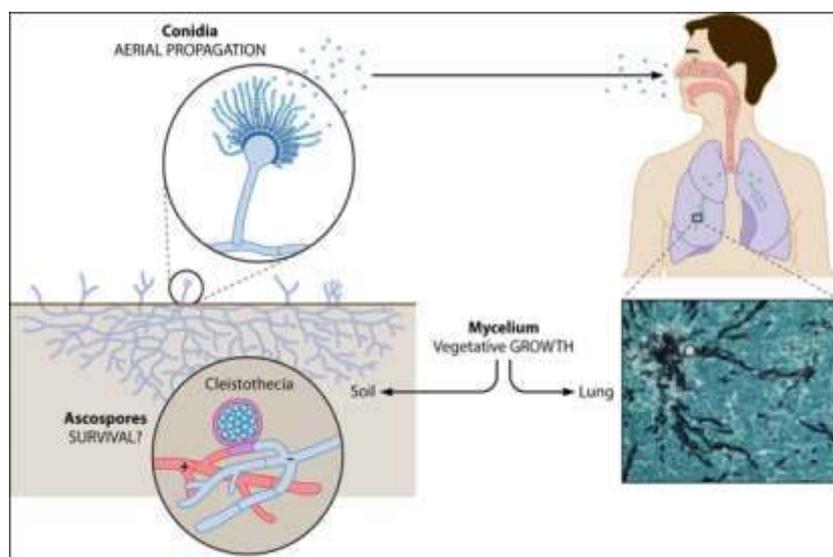


Figure 4 : Cycle de vie d' *A. fumigatus* [19].

Le cycle de reproduction de l'espèce *A. fumigatus* a longtemps été considéré comme asexué cependant jusqu'en 2009 la présence d'un cycle reproductif sexué a été élucidé. Cette découverte a donné naissance, en plus de la forme anamorphe, à la forme téléomorphe du champignon appelée *Neosartorya fumigata*. Ce type de reproduction n'apparaît que dans des conditions de survie défavorables et est absent lors des colonisations et infections humaines aboutissant à la formation de *Cleistothèces* hébergeant de nombreuses ascospores [25]. (Figure 04)

Chapitre II : Epidémiologie

2.5. Estimation et prévalence

L'APC est souvent la séquelle d'une autre maladie ou survient en présence d'une maladie sous-jacente. La plus commune étant la tuberculose suivie d'ABPA, la BPCO, la pneumonie, la sarcoïdose, le pneumothorax, le cancer du poumon, la chirurgie thoracique et la polyarthrite rhumatoïde [26].

2.5.1. En Algérie

La prévalence d'APC est de 897 cas (2.2/100 000), la tuberculose pulmonaire est la première cause d'APC, il est estimé que selon les 5 418 patients ayant survécu à la TB en 2014, 228 nouveaux cas d'APC seront recensés chaque année, avec la prévalence sur 5 ans atteignant les 717 cas. Si on assume que 80% des cas surviennent après une TB il y aurait 900 cas d'APC en Algérie en 2016. Depuis 1999 à 2009, 39 cas d'aspergillome ont été diagnostiqués avec une moyenne d'âge de 49.5 et une incidence annuelle de 3.9 [27].

2.5.2. Dans le monde

Environ 03 millions de personnes dans le monde sont atteints d'APC, il est estimé que 80% des patients souffrant d'APC meurent en 05 ans en absence de traitement [26].

En Egypte, la prévalence totale en 2016 était de 3 015 cas avec 319 nouveaux cas chaque année. La BPCO et la TB sont les maladies causant la plupart des cas d'APC, selon le nombre de patients ayant survécu à la TB en 2012 un tiers des cas d'APC serait liés à cette dernière, ainsi la prévalence des cas post tuberculeux est de 1 005 cas [28].

Au Cameroun, l'incidence annuelle d'APC est de 1 265 cas et la prévalence sur 5 ans est de 4 983 cas en assumant que 80% des cas sont dues à une TB. Dans la période entre 2012 et 2015, 20 cas d'aspergillome complexe ont été recensé chez des patients immunocompétents mais avec des antécédents tuberculeux et ayant subis un traitement chirurgical. La charge totale est de 4 983 cas [29].

Au Royaume-Uni, plus de 100 patients atteints d'APC sont référés au National Aspergillosis Center chaque année [30]. Au Portugal, la prévalence de l'APC est de 776 cas dont 194 cas sont post tuberculeux [31].

En Corée, la prévalence d'APC est 22.4/100 000, chaque année 2 324 nouveaux cas sont liés à une tuberculose donc une prévalence sur cinq ans de 7 324 cas [28].

Chapitre II : Epidémiologie

En Colombie, la prévalence de l'APC est de 4949/100 000. Environ 2000 cas post tuberculeux avec une incidence annuelle de 458 cas (par 100 000) [32].

3. Physiopathologie Réponse immunitaire

L'APC survient chez les patients ayant un poumon altéré, la présence d'une cavité et la petite taille des spores (2 μ m) [33] permettent à *A. fumigatus* d'atteindre l'alvéole, de proliférer et de causer une réaction inflammatoire chronique locale. L'aspergillome simple est l'une des formes de l'APC au cours de laquelle la croissance des hyphes est limitée dans la cavité pulmonaire sans endommager le parenchyme environnant donnant l'aspect d'une boule fongique. Cependant l'aspergillose chronique cavitaire ou aspergillome complexe est une forme lentement évolutive caractérisée par une cavitation progressive, l'évolution peut se faire vers la destruction progressive du poumon ou la formation de fibrose (aspergillose fibrosante). Les aspergilloses chroniques nécrosantes sont des infections du parenchyme pulmonaire avec nécrose sans envahissement vasculaire dont certaines sont rapidement évolutives (moins de 3 mois) [34, 35, 36].

Caractéristiques antigéniques et facteurs de virulence d'*Aspergillus*

Dans l'organisme souffrant d'une immunodépression modérée, les spores dépassent la barrière épithéliale et muco-ciliaire et se logent dans l'alvéole où elles passent par un développement isotopique puis par un développement polarisé, après 4 à 5h dans le poumon, elles gonflent par absorption d'eau et une diminution de la micro viscosité du cytoplasme, puis elles germent donnant naissance à un hyphe après 12 à 15h de leur arrivée dans le poumon [24, 34, 37].

Les conidies matures perdent leur couche protéique superficielle hydrophobe composée de mélanine et de protéine RodA, exposant ainsi la paroi cellulaire interne. Cette paroi est composée de polysaccharides essentiels à la reconnaissance immunitaire mais qui confèrent un pouvoir pathogène au champignon. Le α -glucane, le β -glucane, la chitine et les galactomannanes sont les plus importants, ce sont des pathogen associated molecular patterns (PAMPs) qui servent à la reconnaissance par les cellules épithéliales et les cellules phagocytaires grâce aux récepteurs spécifiques appelés Pattern Recognition Receptors (PRRs). Les récepteurs les plus importants sont les récepteurs lectine type C (CLRs) et les Toll-like récepteurs (TLRs) [37, 38, 39].

Chapitre II : Epidémiologie

Barrières immunitaires et interactions avec l'organisme hôte

Une fois inhalées, les spores rencontrent plusieurs barrières immunitaires physiques et/ou chimiques au cours de leur trajet vers l'alvéole. La première barrière de l'immunité innée est la barrière muco-ciliaire [40]. Cette barrière est constituée des cils qui par leur mouvement permettent d'éliminer les microorganismes et les toxines, le mucus sécrété par les cellules caliciformes contient des b-défensines, de la mucine, la lactoferrine et des IgA sécrétées qui permettent de neutraliser les pathogènes [39].

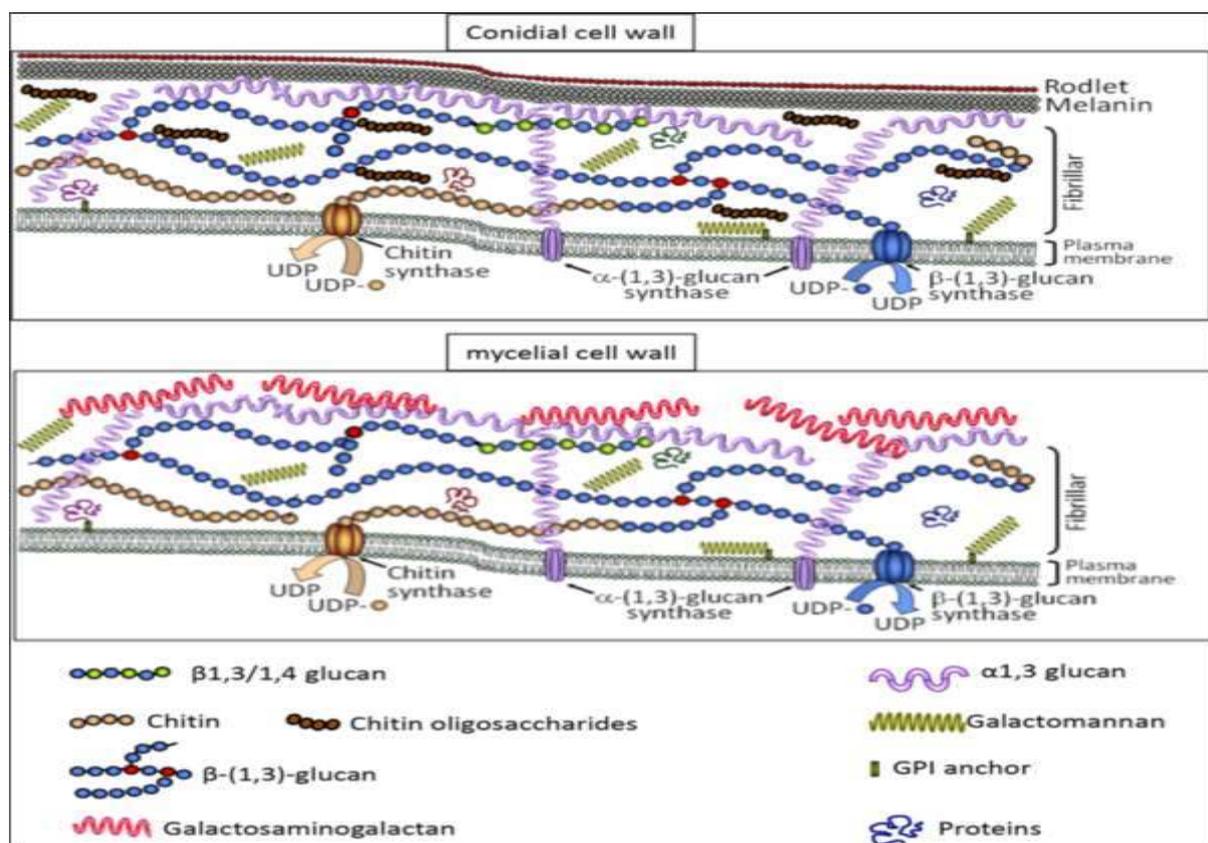


Figure 5 : Représentation schématique de la composition de la paroi des conidies et des filaments mycéliens [38].

Le β -glucane constituant la paroi des conidies et de l'hyphe aspergillaire se lie aux CRLs de type Dectin-1 ainsi qu'aux TLR1/TLR2 hétérodimère [41], la chitine est reconnue par les cellules épithéliales et les macrophages [39]. Le galactomannane se lie au récepteur CRLs type Dectin-2, au récepteur DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule 3 Grabbing Nonintegrin) et au MR (Mannan Receptor) [41]. (Figure 05)

Chapitre II : Epidémiologie

Ces interactions impliquent l'intervention des cellules immunitaires, les macrophages alvéolaires sont stimulés par le β -glucane et la chitine via les récepteurs CRLs et TLRs ce qui induit la libération des cytokines pro-inflammatoires et la phagocytose par les lysozymes et les chitinase/chitinase-like protéine conduisant à la destruction des conidies [35, 34, 39].

Les cellules dendritiques reconnaissent le galactomannane grâce au DC-SIGN cependant la reconnaissance β -glucan dépendante est nécessaire pour une réponse optimale. Cette dernière sécrète des cytokines pro-inflammatoires et induit la phagocytose des spores et crée l'équilibre entre l'inflammation physiologique nécessaire à la destruction des conidies et l'inflammation pathogène. Une fois mature elle devient présentatrice d'antigène et active les LT CD 4+ menant à leur différenciation en LTh1, LTh2, LTh17, LTh9, LT cytotoxiques et les Treg [37, 39, 42, 43].

Les monocytes CCR2+ (C-Chemokine Receptor 2) provoquent la libération des cytokines essentielles à la destruction des conidies, elle contribue aussi à la formation des Monocytes-derived macrophages et libère le Monocyte-derived Factor responsable de l'activation et le recrutement des neutrophiles [42].

Les polynucléaires neutrophiles inhibent la germination des conidies par l'activité NADPH oxydase et la lactoferrine contenue dans leurs granules. Ces granules contiennent des ERO qui empêchent le développement de l'API. Les neutrophiles ont une action optimale en présence des cytokines CXCL1 CXCL5, elles détruisent les conidies par phagocytose tandis que les hyphes sont détruits grâce à des pièges nucléaires extracellulaires (NET : Nuclear Extracellular Traps) au cours un processus appelé NETosis [41, 42].

Echappement au système immunitaire et mécanisme physiopathologique

Aspergillus a la capacité de masquer les PAMPs, ainsi il contourne la réponse inflammatoire. La stimulation des cellules phagocytaires par le récepteur DC-SIGN est inhibée par l'*Aspergillus*-derived galactomannane [39].

La mélanine et la protéine RodA retrouvées dans les conidies en dormance permettent à ces dernières d'échapper à la reconnaissance immunitaire, la protéine RodA n'induit pas l'activation et la maturation des CD et des macrophages in vitro et l'activation des lymphocytes Th in vivo [38]. Le macrophage enferme la conidie mais est incapable de l'attaquer car la mélanine inhibe les ATPases empêchant ainsi la synthèse des enzymes du phagosome [44].

Chapitre II : Epidémiologie

Aspergillus peut également utiliser les catalases et les oxydases qui protègent les cellules fongiques des ERO libérées lors de l'attaque oxydative par les phagosomes [44].

L'espèce *A. fumigatus* empêche la fixation du complément C3 et l'activation des neutrophiles d'une part et lie le facteur H, le FHL-1 et le C4BP responsables d'une down-regulation de la cascade du système complément [33].

La Gliotoxine est la toxine la plus produite par le champignon, c'est un puissant immunosuppresseur qui inhibe la phagocytose par les macrophages ainsi que la prolifération des cellules T induite par le facteur mitogène, elle induit des dommages au niveau des cellules épithéliales et provoque le phénomène d'apoptose à l'origine de la forme nécrosante de l'APC [33]. (Annexe 04 : Figure 06)

4. Facteurs de risques

Facteurs liés au pathogène et à l'environnement

La répartition ubiquitaire du champignon joue un rôle primordial dans sa pathogénicité, de ce fait l'humain est constamment exposé à l'inhalation des spores à l'intérieur des habitations qu'à l'extérieur. Les spores sont de petite taille et hydrophobes en conséquent elles sont véhiculées par l'air, résistent aux oxydants, aux UV et aux températures élevées avec une croissance optimale à 37°C cette dernière étant la température du corps humain [45, 46].

Facteurs liés à l'organisme hôte

L'espèce *A. fumigatus* est opportuniste et rarement pathogène chez l'hôte immunocompétent, cependant certaines conditions qui mettent en jeu l'immunité, comme les thérapies immunosuppressives, déclenchent le développement de l'APC [44].

Plusieurs maladies peuvent être à l'origine d'une APC, on distingue : la tuberculose pulmonaire [7], la sarcoïdose [9], l'infection à la mycobactérie non tuberculeuse [47], le cancer du poumon [48] et la BPCO [49].

D'autres facteurs de risques liés à l'hôte ont été décrits, la majorité des cas d'APC étaient des hommes âgés avec un IMC diminué [50].

CHAPITRE III

CLINIQUE

5. Aspergilloses pulmonaires chroniques

Les aspergilloses non invasives représentent un groupe d'affections, dues à des champignons très répandus dans l'environnement, du genre *Aspergillus* [51, 52]. L'état anatomique et fonctionnel du poumon et celui du système immunitaire sont les déterminants essentiels du développement qui fait suite à l'interaction entre l'épithélium respiratoire et les spores aspergillaires inhalées [53]. (Figure 07)

Sur un plan évolutif, il est possible de distinguer deux entités principales : l'aspergillome simple et les autres formes d'aspergilloses pulmonaires chroniques (APC) qui peuvent établir un continuum évolutif et dont la prise en charge diffère [53].

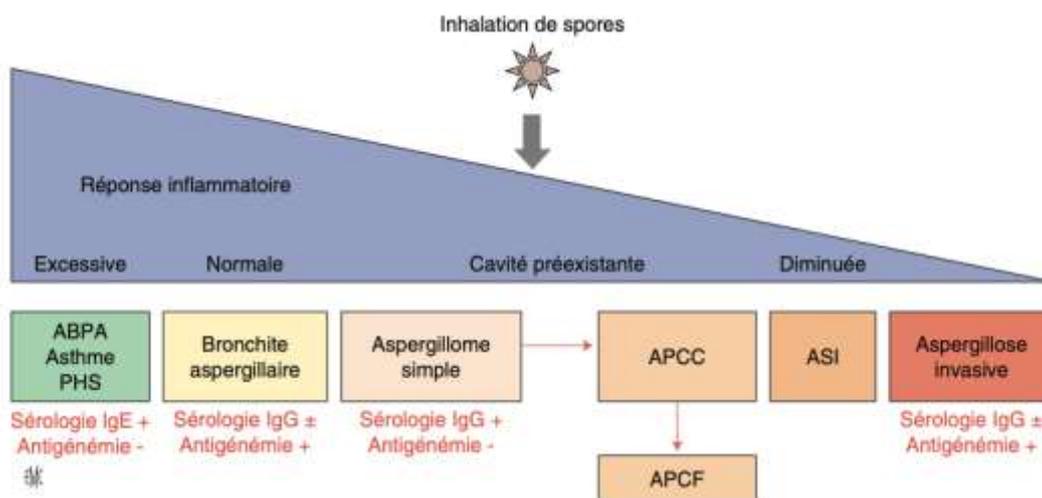


Figure 07 : Représentation schématique des différentes formes d'aspergilloses broncho-pulmonaires [53].

5.1. Aspergillome simple

5.1.1. Définition

L'aspergillome pulmonaire est une infection saprophyte due à *Aspergillus*, dans la plupart des cas à l'espèce *Aspergillus fumigatus*. Il se caractérise par la formation d'une balle fongique composée d'hyphes aspergillaires et de matrice extra cellulaire siégeant dans une cavité secondaire à une pathologie sous-jacente telle que la tuberculose, la bronchectasie... [54,55].

5.1.2. Diagnostic

A/ Clinique

Le symptôme le plus courant est l'hémoptysie, qui varie de saignements légers à abondants [56].

B/ Radiologique

Dans le diagnostic de l'aspergillome pulmonaire, l'imagerie notamment la tomodensitométrie thoracique, reste un examen indispensable, elle permet de démontrer l'image typique de l'aspergillome, il s'agit d'une opacité arrondie intra cavitaire homogène ou non, de taille variable, entourée d'un croissant clair gazeux polaire supérieur [54].

La fibroscopie bronchique est un examen essentiel, elle permet de mettre en évidence l'origine de l'hémoptysie et de réaliser un éventuel geste hémostatique, faire des biopsies et rechercher des BAAR (bacilles acido-alcool-résistants) dans le liquide de la fibroaspiration, puisque la tuberculose est la pathologie sous-jacente la plus fréquente [57].

5.1.3. Traitement

La chirurgie est la meilleure option thérapeutique pour l'aspergillome pulmonaire [58].

Le traitement chirurgical est utile non seulement pour réduire les symptômes mais aussi pour prolonger la survie des patients atteints d'aspergillome pulmonaire [59].

Le traitement antifongique est choisi pour ceux qui sont hors indication d'opération, mais l'efficacité du traitement antifongique contre l'aspergillome est controversée [60].

5.2. Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire

5.2.1. Définition

L'APCC anciennement appelée aspergillome complexe, se développe sur des lésions séquelaires de pathologies pulmonaires préexistantes tel que la broncho-pneumopathie chronique obstructive, mycobactérioses, DDB, sarcoïdose ...

L'APCC se distingue de l'aspergillome simple par une progression clinique, radiologique ou biologique sur 3 mois d'observation [61].

Elle survient chez des patients ayant des facteurs d'immunosuppression modérés comme la malnutrition, l'alcoolisme, le diabète, un âge élevé, une corticothérapie au long cours (orale ou inhalée) ou chez des patients ayant une maladie bronchopulmonaire chronique, comme une

Chapitre III : Clinique

bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), des séquelles de tuberculose ou de mycobactériose non tuberculeuse, une pneumopathie radique, ou une connectivite [62, 63].

5.2.2. Diagnostic

A/ Clinique

L'hémoptysie reste la principale circonstance de découverte et la complication la plus fréquente des aspergillomes et des APC. Elle survient dans 58 % des cas comme complication évolutive des APCC dans la série publiée par D. Denning en 2003 [61].

B/ Radiologique

L'APCC se présente sous forme de condensation du parenchyme pulmonaire autour d'une ou plusieurs cavités à parois épaissies pouvant contenir du matériel endocavitaire [64]. Les anomalies radiologiques se situent préférentiellement dans les zones déjà atteintes par la pathologie pulmonaire sous-jacente [61]. (Figures 08, 09)

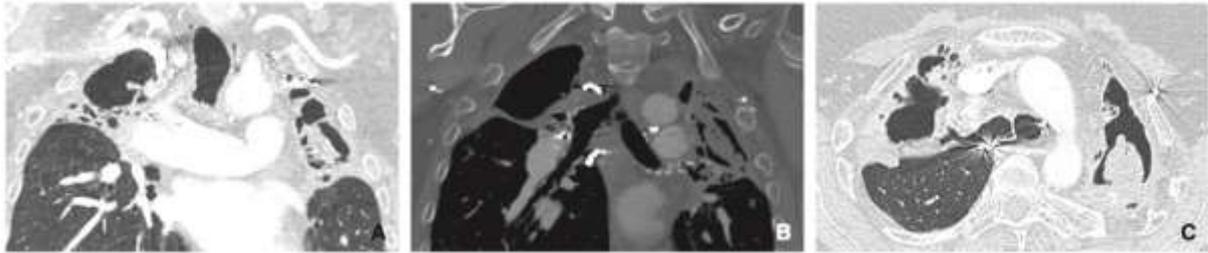


Figure 08 : Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire révélée par une hémoptysie [53]



Figure 09 : Vue macroscopique d'une aspergillose pulmonaire chronique cavitaire [53].

5.2.3. Traitement

Le vrai traitement curatif de cette forme d'aspergillose serait la résection chirurgicale qui permet la disparition de l'aspergillose et l'évitement des rechutes, toutefois, ce traitement demeure très lourd et doit faire l'objet de discussion au cas par cas en fonction du terrain, des fonctions respiratoires du patient et de la radiologie. Lors d'une série chirurgicale, la mortalité des patients opérés d'un aspergillome complexe était supérieure à celle des patients opérés d'un aspergillome simple (33% versus 25%). Cette forte mortalité péri-opératoire était notamment liée à l'importante hypervascularisation des lésions, aux risques hémorragiques associés et aux risques de surinfection... [65]. De ce point de vue le traitement antifongique systémique correspond donc plutôt à un traitement palliatif. Des informations récentes mettent en évidence l'importance du VORICONAZOLE dans le traitement des APC notamment des APCC [66, 67].

Parallèlement à cette prise en charge médicochirurgicale, le traitement des comorbidités demeure fondamental, à savoir la diminution et/ou l'arrêt des corticoïdes, la renutrition et une éventuellement la réhabilitation respiratoire de ces patients.

5.3. Aspergillose pulmonaire chronique fibrosante

5.3.1. Définition

L'APCF survient sur une cavité pleurale résiduelle, c'est l'évolution possible d'une APCC qui n'est pas ou insuffisamment soignée [67].

5.3.2. Diagnostic

A/Clinique

Les symptômes cliniques ne sont pas spécifiques : toux, perte de poids, expectoration purulente et l'hémoptysie qui est le principal signe révélateur [68].

B/Radiologique

L'aspect habituel est un simple épaissement de la paroi de la cavité [69].

L'APCF se manifeste par un remodelage fibrotique dense tant sur la tomodensitométrie thoracique que sur la radiographie [61].

L'aspect de fibrose peut intéresser l'ensemble du poumon avec des atélectasies, donnant quelquefois un aspect de poumon détruit [61]. (Figure 10)

5.3.3. Traitement

Le traitement repose sur l'administration d'antifongiques.



Figure 10 : Image d'APCF compliquant une APCC secondaire à une tuberculose : opacification totale de l'hémithorax gauche [53].

5.4. Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante

5.4.1. Définition

Appelée aussi aspergillose semi-invasive. L'APCN survient chez les patients qui présentent une immunodépression renforcée en rapport avec un diabète, un alcoolisme, une hépatopathie chronique, une corticothérapie à faible dose, une malnutrition ou une connectivite.

Elle survient sur le même terrain que l'APCC mais aussi sur des poumons exempts de toute anomalie [70, 71]. (Figure 12)

5.4.2. Diagnostic

A/Clinique

L'évolution clinique se fait en moyenne sur 30 à 40 jours et associe hémoptysie, fièvre importante, toux, douleurs thoraciques et perte de poids progressive [70].

B/Radiologique

Excavation d'un foyer de condensation parenchymateux qui apparait en quelques jours.

Des épaissements pleuraux, des pneumothorax, des pleurésies, ou des balles fongiques peuvent s'associer aux ASI [62, 72].

Le foyer d'ASI peut se nécroser et former un croissant gazeux identique à ceux décrits dans l'aspergillose invasive [73]. (Figure 11)

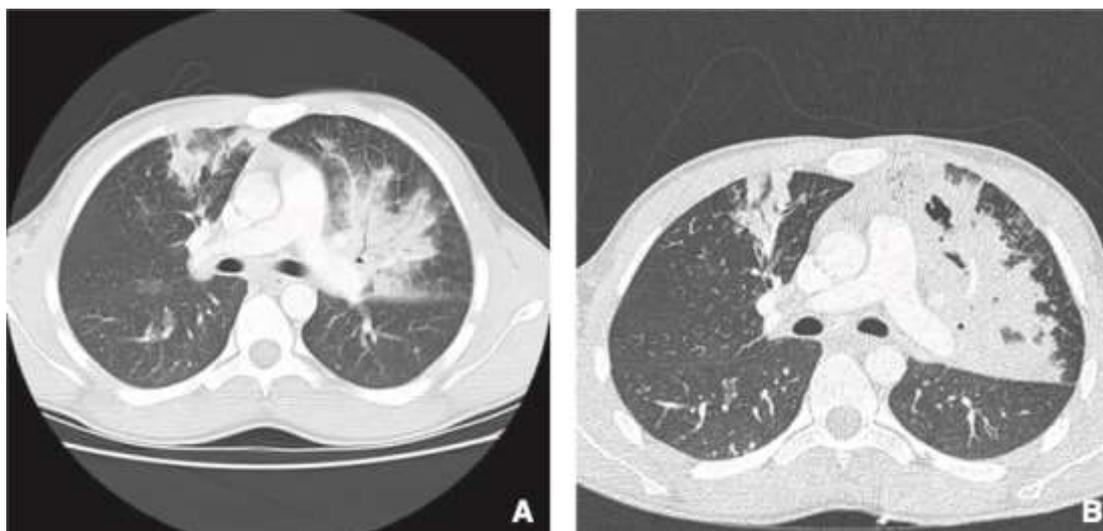


Figure 11 : Aspergillose semi-invasive chez un patient diabétique.

A. Condensation alvéolaire du lobe supérieur gauche. **B.** Nécrose centrale sur un scanner réalisé 12 jours plus tard [53].

5.4.3. Traitement

Lors d'aspergillose pulmonaire chronique nécrosante, un traitement antifongique de longue durée paraît nécessaire.

Un traitement chirurgical mérite d'être associé étant donné la faible pénétration des anti-mycosiques dans les tissus contaminés [74], il réduira l'inoculum et améliorera ainsi l'efficacité des antifongiques [75].

La chirurgie reste toutefois réservée aux patients dont l'état général le permet [76].

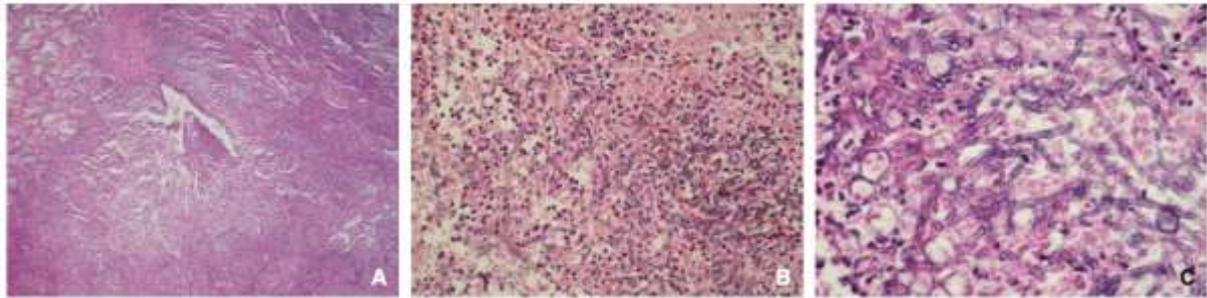


Figure 12 : Aspergillose chronique pulmonaire semi-invasive chez un patient diabétique. **A.** Cette coloration à l'hématéine-éosine-safran en grossissement $\times 10$ met en évidence une nécrose tissulaire en bordure de bronche. **B.** En grossissement $\times 20$, on observe la nécrose associée à des filaments. **C.** En grossissement $\times 40$, des filaments septés et ramifiés sont visualisés [53].

5.5. Nodule aspergillaire

5.5.1. Définition

La forme nodulaire d'aspergillose pulmonaire chronique fait l'objet d'une description récente [77].

En général, un ou plusieurs nodules de tailles variables, sont observés sur les images de tomodensitométrie.

Yuhei Ito et al suggèrent que les nodules d'*Aspergillus* peuvent se manifester suivant une évolution lente et progressive selon leur étude d'un cas d'aspergillose pulmonaire nodulaire multiple chronique chez un homme de 59 ans souffrant de polyarthrite rhumatoïde [78]. (Figure 13)

5.5.2. Diagnostic

Les caractéristiques histologiques des nodules d'*Aspergillus* comprennent une absence d'invasion tissulaire, ce qui les distingue de l'aspergillose invasive subaigüe [78].

La sémiologie radiologique des nodules aspergillaires est proche de celle des maladies néoplasiques, d'une mycobactériose non tuberculeuse [79], d'une actinomycose pulmonaire ou des nodules rhumatoïdes [80].

Les nodules aspergillaires peuvent augmenter de taille, devenir des masses et s'excaver [81].



Figure 13 : Nodule lobaire supérieur droit partiellement excavé [53].

5.5.3. Traitement

Si les nodules ne s'améliorent pas sous un traitement antifongique (Voriconazole), une investigation approfondie comprenant l'examen de cultures et d'échantillons de biopsie pulmonaire obtenus par bronchoscopie ou biopsie guidée par tomодensitométrie est à considérer. Si un diagnostic définitif ne peut être obtenu par de telles procédures, une biopsie pulmonaire chirurgicale peut être envisagée, elle peut aussi être utilisée pour l'évaluation pathologique de l'activité de la maladie (c'est-à-dire l'invasion tissulaire dans l'échantillon pathologique).

6. Autres mycoses broncho-pulmonaires

6.1. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

L'ABPA est une maladie inflammatoire d'hypersensibilité liée à une réponse immunologique de type allergique à *Aspergillus* qui se manifeste presque exclusivement chez le patient asthmatique ou, moins fréquemment, mucoviscidosique [82].

L'inhalation de spores à partir de l'environnement est suivie du développement d'hyphes aspergillaires dans le mucus bronchique et induit une réponse lymphocytaire T (Th2 CD4⁺) et la

Chapitre III : Clinique

production d'anticorps. Ceci est responsable d'épisodes d'inflammation et d'obstruction bronchique sévères pouvant mener à terme à une destruction tissulaire avec l'apparition de bronchectasies, voire l'évolution vers des lésions de fibrose pulmonaire.

L'ABPA se traduit cliniquement par une aggravation sévère d'asthme, des expectorations souvent de couleur marron voire une hémoptysie [83].

Le bilan complémentaire confirme le diagnostic, la numération formule sanguine (NFS) retrouve une hyperéosinophilie majeure avec élévation de taux des immunoglobulines E (IgE). La recherche d'anticorps anti-*Aspergillus fumigatus* est favorable, Il existe également un syndrome inflammatoire majeur avec une CRP élevée [84].

La radiographie pulmonaire et le scanner thoracique à haute résolution peuvent montrer : opacités parenchymateuses pulmonaires transitoires, bronchectasie centrale, des impactions mucoïdes constituées de mucus, de filaments fongiques non invasifs et de cellules inflammatoires à prédominance d'éosinophiles et nodules centrobulaires. Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent révéler une obstruction des voies respiratoires [84].

Le traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire repose sur la corticothérapie orale associé à l'itraconazole [85].

Le diagnostic d'aspergillose broncho-pulmonaire allergique reste difficile compte tenu du grand nombre de présentations cliniques possibles. Son diagnostic précoce est nécessaire afin d'instaurer un traitement et de limiter la destruction broncho-pulmonaire

6.2. Aspergillose pulmonaire invasive

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une pathologie sévère avec une forte morbi-mortalité et représente l'infection fongique la plus fréquente chez les patients fortement immunodéprimés ; principalement les neutropéniques. Cependant, les patients transplantés d'organe solide et greffés de moelle osseuse, sous corticothérapie ou hospitalisés en réanimation sont également à risque [86].

La mortalité attribuable à l'API reste élevée et variable selon le terrain et la rapidité d'initiation d'un traitement antifongique adapté [86].

L'agent responsable est un champignon filamenteux ubiquitaire et saprophyte du genre *Aspergillus* présents notamment dans les sols et les végétaux en décomposition. L'espèce la plus fréquemment impliquée dans les API est *Aspergillus fumigatus* puis les espèces des sections *Terrei*, *Flavi* ou *Nigri*. [86].

Chapitre III : Clinique

L'infection invasive apparaît habituellement après l'inhalation des spores d'*Aspergillus* sp. Qui atteignent les alvéoles pulmonaires et qui vont être éliminées par clairance mucociliaire chez un individu immunocompétent avec l'implication de la barrière immunitaire innée.

En cas d'immunodépression, on assistera à la germination de conidies en filaments mycéliens qui va déclencher la cascade de réaction immunitaire avec des anomalies dans les voies de reconnaissances d'origine génétique (absence de *PTX3*, polymorphisme du *TLR4*, etc.) ou induites par des médicaments (stéroïdes, tacrolimus, ciclosporine, etc.) conduisent à une augmentation du risque de développer une AI [87]. (Figure 14)

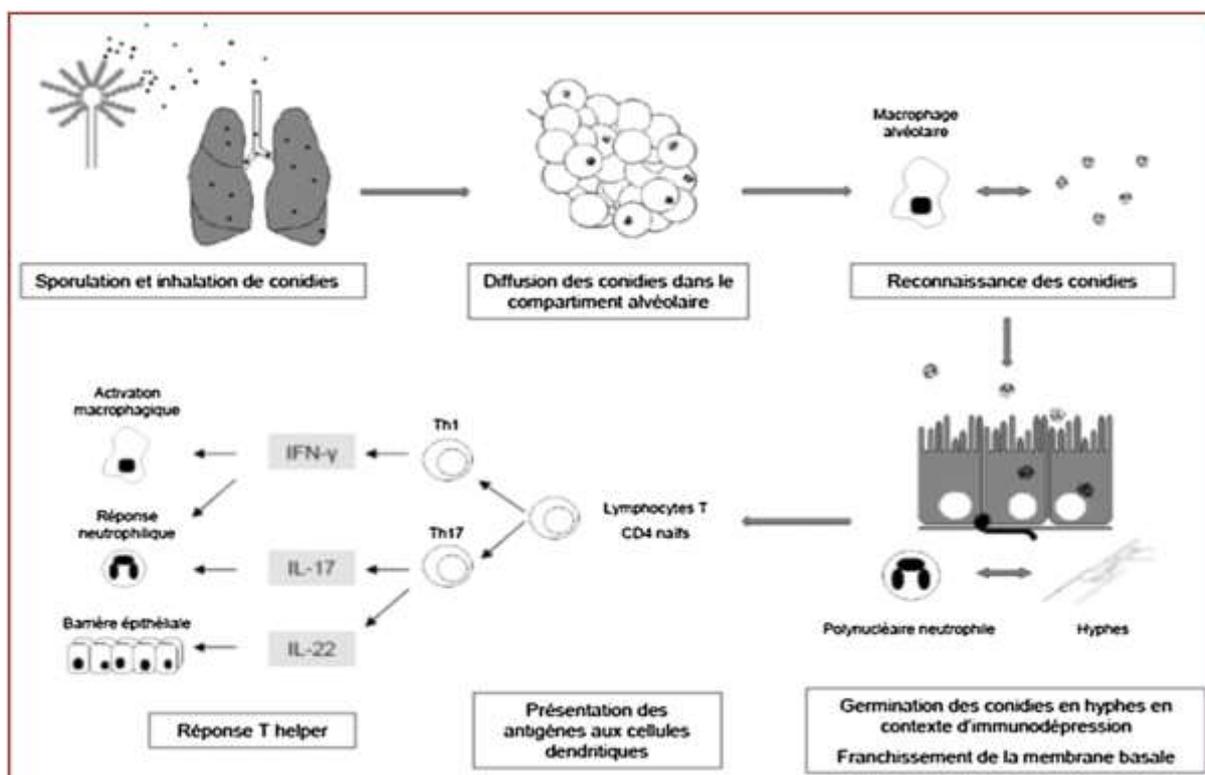


Figure 14 : Physiopathologie et réponse immunitaire au cours de l'infection aspergillaire pulmonaire. D'après Camargo et Hussain (Th : T helper ; IFN- : interféron gamma ; IL : interleukine.)

Le diagnostic est évoqué devant un faisceau d'arguments : facteurs liés à l'hôte, critères radiologiques, cliniques et mycologiques.

La présentation clinique d'API comporte généralement une fièvre, évocatrice si elle persiste sous antibiothérapie à large spectre chez un patient neutropénique (<500 PNN/mm³ depuis plus de 10 jours), une toux et une dyspnée. Le stade ultime de l'invasion vasculaire peut se manifester par des complications révélatrices avec des douleurs pleurales liées à un infarctus pulmonaire ou par une hémoptysie de gravité variable [86].

La TDM est l'examen clé pour le diagnostic précoce de l'API [88].

Chapitre III : Clinique

L'imagerie thoracique montre un macro nodule d'autant plus évocateur qu'il est entouré d'un halo de verre dépoli témoin d'une hémorragie alvéolaire de contiguïté [88] (figure 15)

L'évolution du macro-nodule avec halo liée à la rétraction du parenchyme pulmonaire nécrosé, témoigne une lésion tardive observée sur scanner sous forme de croissant gazeux.



Figure 15 : Image tomodensitométrique (TDM) sans injection en coupe axiale : macro nodule avec halo de verre dépoli chez un patient neutropénique présentant une aspergillose pulmonaire invasive [88].

La mise en évidence d'*Aspergillus sp.* dans un prélèvement respiratoire (expectoration, LBA, aspiration bronchique) est réalisée par des tests directs (cytologie, examen microscopique ou culture mycologique) et des tests indirects par des biomarqueurs à savoir la détection d'un antigène ou de constituants de la paroi fongique dans le plasma, le sérum ou le LBA [88].

Les dernières recommandations IDSA, rappelant que l'intérêt de l'utilisation de la PCR dans le sang en screening est toujours débattu, suggèrent son utilisation au cas par cas mais il est cependant probable que les prochaines recommandations EORTC/MSG à paraître intègrent la PCR dans les critères mycologiques [88].

Le traitement doit être instauré le plus précocement possible dès la suspicion diagnostique, le traitement de première ligne est le voriconazole [89].

L'association voriconazole échinocandine n'est à envisager qu'en cas de forme sévère et/ou de neutropénie profonde et prolongée chez des patients dont l'API a été documentée [90].

La chirurgie doit être envisagée en cas de lésion menaçant les gros vaisseaux ou dans des situations cliniques particulières (allogreffe de CSH à venir par exemple) [88].

6.3. Cryptococcose pulmonaire

La cryptococcose est une infection fongique grave due à une levure encapsulée *Cryptococcus neoformans*, dont il existe deux variétés et quatre sérotypes différents en fonction des épitopes capsulaires [91].

Le champignon *Cryptococcus neoformans* est présent dans l'environnement et donc c'est par inhalation qu'a lieu la contamination. Il n'existe pas de transmission interhumaine [92].

Cette infection qualifiée d'opportuniste, survient préférentiellement chez des patients atteints : d'un déficit de l'immunité cellulaire (SIDA, transplantés d'organes, les hémopathies malignes...etc.). On la retrouve plus rarement chez le sujet immunocompétent [93].

La cryptococcose pulmonaire chez l'immunocompétent est dans la plupart de cas de découverte fortuite, elle peut être isolée de manière répétée pendant des mois ou voire des années.

Il peut s'agir aussi, lors d'un examen radiologique systématique chez un sujet sans déficit immunitaire connu, de la découverte d'un nodule pulmonaire isolé dont l'exérèse permet le diagnostic [94].

La symptomatologie dans ce cas est peu ou pas apparente. La présentation radiologique est caractérisée par un éventail de signes comprenant des nodules solitaires ou multiples, une consolidation segmentaire ou lobaire, des lésions cavitaires et un motif interstitiel diffus. L'épanchement pleural est relativement rare [95].

Lors d'une immunodépression, le patient peut présenter des signes de pneumonie évolutifs en quelques jours : fièvre, dyspnée, douleurs thoraciques pleurétiques, une hémoptysie et des malaises avec un taux de mortalité estimée à 25% [96].

Le diagnostic de la cryptococcose pulmonaire est généralement basé sur une combinaison de suspicion clinique et radiologique et de confirmation en laboratoire [97].

Les méthodes utilisées pour confirmer l'infection sont l'examen direct, la culture sur la gélose au sang ou de la gélose au dextrose de Sabouraud, l'histopathologie et la détection moléculaire d'antigènes, à partir du LBA, sérum et LCR [98].

Le traitement varie selon la clinique, la radiologie et surtout le statut immunitaire de l'hôte. Cependant, les objectifs du traitement sont doubles : prévenir la propagation de la maladie au système nerveux central (SNC) et contrôler les signes et symptômes des patients symptomatiques [99].

Chapitre III : Clinique

Cependant, la chirurgie peut être nécessaire devant des lésions parenchymateuses localisées en absence d'amélioration par un traitement antifongique [99].

6.4. Blastomycose pulmonaire

Connue aussi sous le nom de maladie de Gilchrist, est une infection fongique endémique dans certaines régions de l'Amérique du nord [100], plus rare au Moyen-Orient et en Afrique et survient souvent sous formes de cas sporadiques, même chez les personnes immunodéprimées [101].

La Blastomycose pulmonaire est causée par l'inhalation des spores d'un champignon dimorphique le *Blastomyces dermatitidis* qui existe sous forme mycélienne dans l'environnement (25°C) et sous forme de levure dans les tissus humains (37°C). Dans les poumons, les spores inhalées se transforment en levures invasives et forment des bourgeons caractéristiques à base large. L'infection peut rester au niveau des poumons, donnant une pneumonie, ou disséminer par voie hématogène et être à l'origine de localisations extra-pulmonaires : tissus sous cutanés, cerveau, os... [102].

La clinique est souvent d'évolution insidieuse, au début elle est caractérisée par une toux sèche ou productive, une fièvre, des sueurs nocturnes et amaigrissement ; la dyspnée et la douleur thoracique sont rares [100].

Chez les immunodéprimés notamment sidéens, le début est souvent foudroyant avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et l'évolution est mortelle le plus souvent [100].

Les données de l'imagerie thoracique ne sont pas spécifiques, on peut décrire d'infiltrat ou d'opacités alvéolaires et interstitielles bilatérales locales ou diffuses. Un aspect de bronchopneumonie bilatérale ou d'opacité suspecte de malignité ont été aussi décrits [103].

Les résultats de la culture mycologique et l'examen histopathologique permettent de confirmer le diagnostic [100].

Le traitement dépend de la gravité de la maladie, ainsi que le statut immunitaire du patient. L'itraconazole est réservé aux formes légères à modérées et l'amphotéricine B est indiquée dans les infections graves avec mise en jeu du pronostic vital [101].

6.5. Histoplasmosse pulmonaire

Histoplasmosse est une infection fongique pulmonaire aigue souvent chez les immunocompétents et disséminée progressivement chez les immunodéprimés. Elle est liée à *Histoplasma capsulatum*, champignon saprophyte dimorphique : il présente une phase mycélienne à température ambiante, qui seule produit les spores infestantes, et une phase levurique à température corporelle. Il n'y a donc pas de transmission d'homme à homme, mais essentiellement par

Chapitre III : Clinique

inhalation de poussières riches en spores (zones rurales, déjections d'oiseaux et de chauve-souris, visite de grottes) [104].

La gravité de l'infection est définie selon la taille de l'inoculum, l'intensité de l'exposition aux facteurs de risque et surtout selon le statut immunitaire de l'hôte [105].

Chez un immunocompétent, l'histoplasmosse est le plus souvent asymptomatique ou légère d'évolution aiguë avec un tableau clinique variable comprenant : fièvre, asthénie, hémoptysie, douleur rétrosternale, toux sèche et hépatosplénomégalie, avec possibilité de manifestations extra-pulmonaires (une péricardite, des atteintes rhumatologiques avec arthralgies...) [104].

En cas d'immunodépression, l'histoplasmosse prend une forme disséminée de la maladie qui est la plus grave [106].

L'imagerie montre une opacité nodulaire parenchymateuse ronde associée à un ganglion médiastinal, réalisant un complexe primaire pulmonaire pseudo-tuberculeux ou simulant à un cancer [106].

Le diagnostic se fait par examen mycologique direct, la culture qui est plus sensible néanmoins elle nécessite de délais très longs (2 à 6 semaines) [98, 104].

L'orientation se base sur le tableau biologique, clinique et la notion de voyage ou exposition en zone endémique [98].

Le traitement aussi dépend de la clinique, la forme pulmonaire aiguë de l'immunocompétent est généralement d'évolution favorable donc ne nécessite pas de traitement. Par contre les patients qui restent symptomatiques ou présentent une forme sévère doivent être traités, tout comme les formes disséminées, l'histoplasmosse pulmonaire cavitaire chronique et la médiastinite granulomateuse. Le traitement de référence est l'itraconazole 200 mg mais en cas de forme disséminée on a recours à l'administration en intraveineuse d'amphotéricine B suivi d'un relai par itraconazole après amélioration clinique [104].

La durée de traitement varie de 6 semaines lors de formes symptomatiques de l'immunocompétent à 18 mois pour les formes disséminées de l'immunodéprimé [106].

6.6. Scédosporiose pulmonaire

La scédosporiose est une infection fongique rare causée par des champignons filamenteux du genre *Scedosporium* ; *Scedosporium prolificans* et *Scedosporium apiospermum*. Il s'agit de champignons saprophytes, cosmopolites et opportunistes présents en grande quantité dans la nature, le sol et surtout dans les eaux polluées ou boueuses.

Chapitre III : Clinique

La porte d'entrée est essentiellement par inhalation des spores, inhalation des eaux lors d'une baignade en eau douce comme elle peut être par inoculation traumatique (plaie : peau, œil, articulation ...) [92].

Les *Scedosporium* sont capables de provoquer un large éventail d'infections, à la fois chez les individus immunodéprimés et immunocompétents (après inoculation massive lors de noyade). Les infections qui en découlent peuvent être à la fois localisées et disséminées (avec localisation cérébrale, thyroïdienne articulaire ou cardiaque).

Il a été rapporté que les patients transplantés d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques représentent une proportion significative des patients à risque de mycoses à *Scedosporium* [107].

Lors de l'atteinte pulmonaire, *Scedosporium* est responsable de lésions arrondies, d'infiltrats mal systématisés unilatéraux ou bilatéraux, pouvant évoluer vers la nécrose ou l'image en croissant gazeux, avec une présentation clinique proche de celle de l'aspergillose invasive aiguë. Ce sont les cultures fongiques de prélèvements respiratoires qui permettent l'identification du *Scedosporium* [91].

Les infections disséminées présentent un défi important à gérer et entraînent une mortalité constamment élevée jusqu'à 75 % [108].

Dans les infections causées par *S. apiospermum*, le traitement de référence est le voriconazole [109].

Le traitement de *S. prolificans* présente un défi plus important, en raison de sa large résistance aux antifongiques. Cependant des progrès médicaux plus récents ont montré l'espoir de thérapies antifongiques plus efficaces, comme Ibrexafungerp - un inhibiteur de la glucane synthase - et Fosmanogepix, un autre inhibiteur d'enzyme fongique [110].

Le traitement doit être complété par une diminution de l'immunodépression, lorsque cela est possible, et par la résection chirurgicale des lésions.

6.7. Infection à *Talaromyces marneffi*

Infection fongique causée par l'inhalation de conidies d'un champignon thermiquement dimorphe *Talaromyces marneffi* anciennement appelé *Penicillium marneffi*.

Elle est répandue dans les pays tropicaux d'Asie du sud et du sud-est [111] et les réservoirs naturels de *T. marneffi* sont les rats de bambou. Dans ces régions, il y a environ 50 000 nouveaux cas et 5 000 décès par an [112].

Chapitre III : Clinique

Ce champignon est rarement pathogène chez les patients immunocompétents, il affecte surtout des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), ou des hôtes immunosuppresseurs [113].

La gravité de la clinique dépend de l'état de l'immunodépression sous-jacente et le moment du diagnostic. Généralement, la talaromyose se présente soit comme une infection locale ou disséminée. Les infections locales étaient rares, n'impliquant que des organes uniques, tels que les cornées ou les poumons. Cliniquement, ils ne présentent que des symptômes locaux sans atteinte systémique.

La culture de liquide broncho-alvéolaire se fait sur gélose Sabouraud, à 25°C les colonies sont blanches en périphérie et bleues ou vertes au centre avec un pigment rouge diffusible. *Talaromyces marneffei* présente une phase mycélienne visible au microscope optique. A 37°C, *T. marneffei* prend un aspect de levures avec des colonies non pigmentées [114].

Des tests basés sur la PCR tels que la PCR nichée, TaqMan en temps réel PCR, ciblant l'ADN ribosomal (ITS1-5.8SITS2,18S), ou le gène MP1 ont été développés pour détecter *T. marneffei* dans des échantillons cliniques, y compris sang, plasma ou tissu inclus en paraffine [91].

Le traitement des formes pulmonaires est identique à celui des pénicillioses disséminées des patients immunodéprimés. Il repose sur une phase d'attaque à l'amphotéricine B suivi d'itraconazole. En l'absence de restauration immunitaire, il est parfois nécessaire de poursuivre ce traitement par une dose d'entretien d'itraconazole. Le fluconazole n'a pas d'activité sur *Talaromyces* sp. [115].

6.8. Coccidiomyose

La coccidioïdomyose est une mycose endémique dans le sud-ouest des États-Unis et du nord-ouest du Mexique.

L'infection résulte de l'inhalation d'arthrospores des *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii*, présentes dans les poussières des sols arides [116].

La majorité des infections à *Coccidioides* sp. sont absolument respiratoires, cependant, la maladie peut également se répandre en dehors du poumon notamment au système nerveux central (SNC) complication la plus à craindre qui peut mettre en péril le pronostic vital et fonctionnel [117].

L'incidence annuelle des coccidioïdomycoses est évaluée à 150 000 cas aux États-Unis [118].

Chapitre III : Clinique

Cette infection est asymptomatique chez 60% des patients [119], quand elle présente des symptômes, la coccidioïdomycose est responsable de tous les autres tableaux cliniques, il peut s'agir d'un tableau général associant asthénie, sueurs nocturnes ou érythème noueux et une hyperéosinophilie sanguine, soit d'un tableau de pneumonie aiguë (parfois avec adénopathie hilare) résistante aux antibiotiques [81].

Les formes compliquées de cette infection, sont désignées par la forme pulmonaire chronique avec destruction progressive du parenchyme pulmonaire ou les formes disséminées avec atteintes extrapulmonaires (SNC). Ces dernières surviennent surtout (30 à 50 % des cas) chez les patients immunodéprimés : contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine [120], transplantés d'organe [121], diabétiques, atteints d'hémopathies malignes [122].

Le diagnostic de coccidioïdomycose est basé sur la culture à partir des expectorations ou autres exsudats, sur l'histologie et la sérologie [123].

La croissance est aisée en cinq à sept jours sur milieu de Sabouraud et à 30°C [123].

Le délai de positivité des cultures est de quatre semaines. Comme les autres champignons dimorphiques, *Coccidioides sp* prend divers aspects selon la température du milieu de culture. À 27°C, les colonies sont beiges ou blanches, laineuses et des filaments mycéliens sont visualisés en microscopie [81]

La sérologie représente un élément de surveillance de la maladie sous traitement [124].

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients immunocompétents, les formes non compliquées et sans comorbidités se résolvent de façon spontanée [119, 125].

Toutefois un traitement doit être proposé d'emblée lorsque l'infection respiratoire est chronique, disséminée ou en cas d'indices de sévérité de la maladie [119, 126].

Ce traitement est fondé sur l'amphotéricine B jusqu'à progression clinique suivi d'un traitement d'entretien par fluconazole ou itraconazole à 400 mg par jour pendant au moins un an [127].

La chirurgie a également une place dans le traitement des coccidioïdomycoses, une intervention chirurgicale peut, donc être recommandée dans les formes localisées, en particulier les pneumonies excavées [124].

6.9. Paracoccidioidomycose

La paracoccidioidomycose est une infection endémique en Amérique centrale et Amérique du Sud, due à l'inhalation des spores du champignon dimorphique *Paracoccidioides brasiliensis* [128].

L'incidence annuelle est estimée de 1 à 3,7/100 000 habitants au Brésil [128].

La primo-infection est pulmonaire, néanmoins une diffusion à d'autres organes par voie lymphaticosanguine est possible [129].

Les cultures sont faites sur milieu Sabouraud dans un environnement sécurisé (laboratoire P3) étant donné le risque de contamination du personnel de laboratoire par l'inhalation des spores. Comme les autres champignons dimorphiques, *Paracoccidioides* prend divers aspects en fonction de la température du milieu de culture.

À 27 °C, les colonies sont beiges, roses ou blanches, et des filaments mycéliens sont visualisés en microscopie.

À 37 °C, *Paracoccidioides sp.* prend un aspect de levures à bourgeonnement multiple.

Les sérologies sont utiles au diagnostic et à la surveillance sous traitement. Précisément pour la recherche d'antigène gp43 et gp70 dans le LBA qui est une aide au diagnostic des formes pulmonaires [81].

La prise en charge thérapeutique d'un malade atteint de paracoccidioidomycose doit tenir compte de l'état immunitaire du patient, un patient immunodéprimé aura un traitement d'emblée plus incisif. La prise en compte du type de la maladie (isolée ou systémique), des traitements associés ainsi que d'éventuelles hypersensibilités à des médicaments est aussi nécessaire. Après la notification de tous ces critères, divers choix s'offrent alors au clinicien. La durée du traitement dépend de la molécule utilisée, de son dosage et de l'observance du traitement par le patient [130].

CHAPITRE IV

DIAGNOSTIC

Chapitre IV : Diagnostic

7. Outils du diagnostic mycologique

7.1. Fiche de renseignements

C'est la première étape de l'examen clinique qui permet d'orienter le diagnostic mycologique en recherchant des facteurs de risque favorables notamment : la notion d'antécédents tuberculique, maladies associées comme ; hydatidose pulmonaire, cancer pulmonaire, BPCO, sarcoïdose, bronchectasie (DDB), la notion de diabète, éthylisme.

7.2.Examen mycologique

L'examen mycologique doit être effectué dans un laboratoire performant par la réalisation d'un examen direct et d'une mise en culture obligatoirement. Ces examens se font sur des prélèvements pulmonaires.

Cet examen est décrit comme difficile notamment du fait du risque de contaminations lors du prélèvement vue le caractère ubiquitaire du champignon et la difficulté de discriminer dans certaines circonstances une colonisation [130].

7.2.1. Prélèvements

1) Expectorations (crachats) : il s'agit d'actes non invasifs, de réalisation facile par un recueil matinal après un rinçage buccal à l'eau distillée dans un récipient stérile. Ils peuvent se produire lors d'effort de toux, volontaires ou réflexes.

L'inconvénient avec ces actes c'est que la possibilité de risque de contaminations oro-pharyngées est plus de 50% [131].

2) Expectorations induites : c'est la stimulation de la toux par l'accélération de flux bronchique avec l'aide d'une kinésithérapie précédée d'une nébulisation de sérum salé hypertonique (Na Cl 5%) durant 20 minutes [131].

3) Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) : c'est une procédure médicale réalisée à partir d'une fibroscopie bronchique en injectant dans les bronches et les alvéoles pulmonaires une solution de liquide physiologique (solution de sérum salé isotonique NaCl 0.9%) stérile à 37°C ou un agent mucolytique, le liquide est ensuite aspiré doucement et récupéré. Le délai entre le prélèvement et la réalisation des examens d'identifications ne doit pas dépasser les 2h. Le LBA est un outil qui aide le diagnostic médical, cependant il présente des avantages comme la réduction du risque de contamination oro-pharyngée et environnementale, aussi permet la récupération de grande quantité de sécrétions alvéolaires et bronchiques [132, 133].

Chapitre IV : Diagnostic

4) Aspiration endotrachéale (AET) et endo-bronchique (AEB)

Ce sont des méthodes alternatives lorsque les méthodes invasives sont contre indiquées à cause d'une trop profonde thrombocytopénie ou impossibles à effectuer, le recueil des sécrétions broncho-pulmonaires est réalisé à l'aide d'une sonde d'intubation [131].

7.2.2. Examen direct

- **Etat frais** : il a pour but de visualiser et confirmer la présence de champignon dans le produit de prélèvement pulmonaire. Il se fait par examination sous microscope optique au grossissement 40x10 du prélèvement sur une lame porte objet mis entre lame et lamelle sans addition d'agents dissociants comme l'hydroxyde de potassium KOH ou mieux avec le noir Chlorazol facilitant ainsi l'examen des éléments fongiques. Un léger chauffage de lame au bec bunsen est souvent nécessaire [130, 135].
- **Examen après coloration** : des méthodes de colorations spécifiques comme la coloration MGG, Gomori Grocott, Musto (imprégnation argentique) [136] ainsi que des techniques de marquage (calcofluor, Uvitex 2B) sont utilisées [137]. Le calcofluor donne de très bons résultats, mais cette technique nécessite une visualisation au microscope à fluorescence [130].
- **Résultats** : l'examen direct permet la mise en évidence des filaments mycéliens type aspergillaire mesurant de 2 à 4 micromètres de diamètre, hyalins, septés et ramifiés (dichotomie avec angles aigus à 45°) associés ou non à des têtes aspergillaires [138, 130]. Ce test a une valeur prédictive positive avec un rendu de résultats rapide mais avec une faible sensibilité [138].

7.2.3. Culture

En analyse de routine, la culture est complémentaire et indispensable car l'examen direct seul n'est pas déterminant et moins informatif et dans le but d'identifier l'espèce en cause.

L'isolement des têtes aspergillaires se fait sur plusieurs milieux spécifiques de mycologie.

Les colonies d'*Aspergillus sp* poussent en moyenne en 2 à 5 jours à 25°C et à 37°C en tenant compte de la température optimale de culture de chaque espèce [140,139].

Chapitre IV : Diagnostic

A) Milieux d'isolement

-Milieu Sabouraud Dextrose Agar (SDA)

Le milieu SDA (glucose, peptone, agar, cycloheximide, chloramphénicol) a été traditionnellement utilisé, il permet l'isolement pratiquement de tous les champignons responsables de mycoses.

Le milieu Sabouraud chloramphénicol et /ou gentamicine est utilisé pour inhiber la pousse des bactéries dans le milieu.

Le milieu Sabouraud chloramphénicol – cycloheximide (Actidione®) est à proscrire lorsqu'on cherche à isoler des *Aspergillus sp*, car ce produit inhibe la croissance des moisissures [130].

- Milieu Czapek

Le milieu Czapek est utilisé pour la culture de routine des champignons, en particulier *Aspergillus*, *Penicillium*, et des moisissures non sporulantes. Le milieu Czapek Dox Agar est utilisé pour la culture des champignons et des bactéries qui sont capables d'utiliser le nitrate de sodium comme seule source d'azote [130].

- **Milieu Malt** : c'est un milieu très utile pour l'étude et l'identification des moisissures [130].

B) Techniques d'ensemencement

Il faut ensemer en abondance et stérilement. L'idéal est de disposer d'une hotte à flux laminaire. Sinon, travailler devant un Bec Bunsen. Ensemer d'abord le milieu Sabouraud-chloramphénicol et faire l'examen direct avec le reste du produit. En cas de prélèvement type expectorations, prélever avec une pipette Pasteur recourbée, ensemer largement sur toute la surface.

C) Identification

L'aspect macroscopique est poudreux, velouté parfois cotonneux, et de couleur variée en fonction de l'espèce [141]. (Figure 16)

L'aspect microscopique met en évidence la tête aspergillaire dont les caractéristiques affineront l'identification [141]. Cette forme asexuée (stade dit « anamorphe ») du champignon est composée d'une vésicule située à l'apex d'un fragment de filament appelé « stipe » [141,130].

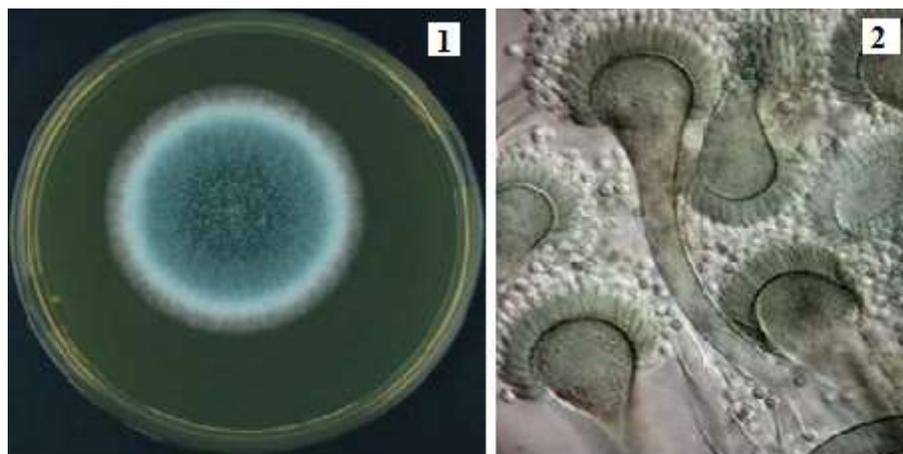


Figure 16 : (1) Aspect macroscopique d'une colonie d'*Aspergillus fumigatus* dans le milieu Sabouraud (2) Aspect microscopique de têtes aspergillaires d'*Aspergillus fumigatus* [156].

7.3. Diagnostic sérologique

La recherche d'anticorps est essentielle au diagnostic des aspergilloses pulmonaires chroniques [142]. Cependant, c'est un outil de choix pour le suivi thérapeutique [136].

7.3.1. Prélèvements sanguins

La détection des anticorps anti-*Aspergillus sp* est faite sur le sérum du patient.

7.3.2. Outils de diagnostic sérologique

La détection des marqueurs indirects de la pathologie APC nécessite la mise en œuvre de différentes techniques sérologiques performantes qui diffèrent en termes de sensibilité et de spécificité [143].

Ces techniques nous permettent de détecter des anticorps anti *Aspergillus* :

- Des anticorps précipitants (précipitines) détectés par des techniques de type immunoélectrophorèse (IEP) avec possibilité de mise en évidence de précipitines porteuses d'activité enzymatique : chymotrypsine ou catalase
- Les précipitines sériques ont une spécificité proche de 100 % dans le diagnostic d'APC [150]. Leur valeur prédictive positive (VPP) est proche de 100 % pour le diagnostic d'APC chez les patients ayant une culture des expectorations positive à *Aspergillus* [151].

Chapitre IV : Diagnostic

- Un taux de précipitine élevé est habituellement observé dans les aspergillomes. Les principales limites de ces techniques sont leur durée de mise en œuvre et leur manque de sensibilité. Cependant la sensibilité des tests Elisa reste meilleure que celle des précipitines [150]
- Des anti corps anti *Aspergillus fumigatus* type IgG circulants spécifiques par technique Immunoenzymatique de type ELISA (Enzyme linked Immuno Assay) voire Hémagglutination indirect (HAI) [136]. La méthode ELISA a pour principal intérêt d'augmenter la sensibilité du diagnostic sérologique [144], ce gain de sensibilité est au prix de faux positifs surtout chez les patients qui présentent une colonisation aspergillaire [145], Contrairement aux précipitines, le taux d'IgG spécifiques n'est pas toujours un bon marqueur de réponse au traitement anti-aspergillaire [145, 146, 147]. La sérologie peut rester positive même plusieurs années après la guérison. Des faux négatifs sont possibles lors du diagnostic ainsi quand la détection des igG spécifiques et négative avec une forte suspicion d'APC, l'idéal c'est de répéter l'examen [148].
- Un test commercial Western Blot basé sur la technique d'Immuno-empreinte et qui est indiqué comme un test de confirmation.
- Des études ont montré que le WB *Aspergillus* est au moins aussi performant que l'IEP pour le diagnostic sérologique de confirmation des APC. Ainsi dans la plupart des cas, le WB peut remplacer l'IEP avec un gain en termes de délai, de résultat et de service rendu au patient [152].

7.3.3. Interprétation

L'interprétation des sérologies nécessite la connaissance de l'ensemble du contexte bioclinique (la clinique, la radiologie) et la coopération avec les résultats de diagnostic mycologique.

Ceci est d'autant plus important que les seuils d'interprétation des techniques peuvent être revus dans chaque laboratoire afin d'optimiser les performances des trousse commerciales utilisées [153,154].

7.4. Anatomopathologie

L'examen histopathologique contribue au même objectif que l'examen direct :

Chapitre IV : Diagnostic

Objectiver la présence de champignon au niveau des lésions, mais l'histologie apporte une donnée supplémentaire vis-à-vis du champignon, il doit donc être effectué en parallèle à l'étude mycologique, qui seule permet l'identification définitive de l'agent fongique en cause [130].

Le produit pathologique ou la biopsie est fixé dans du formol ou de Bouin et coloré par des colorations [130, 155,156] :

-Spécifiques : PAS [Periodic Acid Schiff] ; techniques d'imprégnation argentique : Gomori Grocott, Musto).

-Non spécifique : HES [Hémalun éosine safran]

A) Aspects anatomopathologiques

L'examen histologique peut montrer des filaments mycéliens septés « de type aspergillaire » et peut objectiver un processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire. Une inflammation nécrosante et purulente est souvent notée. Les hyphes, plus ou moins réguliers, font 2,5-4,5 μm de diamètre et sont à embranchements dichotomiques, formant des angles à 45°. Des têtes aspergillaires sont occasionnellement observées [130]. (Figure 17 ; Figure 18 : Annexe 05)

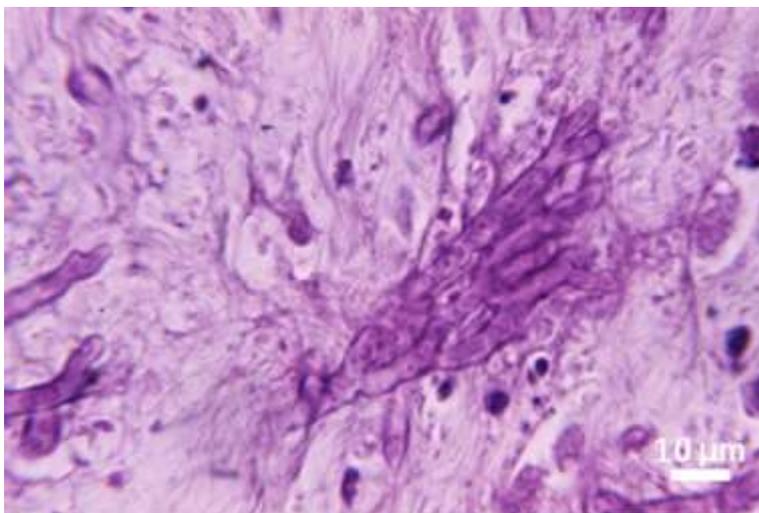


Figure 17 : Coloration à l'acide périodique Schiff (PAS) d'une coupe histologique. Les filaments fongiques apparaissent en mauve [156].

7.5. Biologie moléculaire

La détection d'ADN d'*Aspergillus* par PCR offre des résultats vis-à-vis du diagnostic d'APC, qui se fait à partir des prélèvements sanguins (sérum) mais idéalement à partir des prélèvements pulmonaires ou de biopsie [136].

Chapitre IV : Diagnostic

La biologie moléculaire reste encore du domaine expérimental et ne constitue qu'un outil d'adjonction dans le cadre du diagnostic de la maladie aspergillaire [130].

CHAPITRE V
TRAITEMENT

Chapitre V : Traitement

L'objectif du traitement est d'éviter la progression et l'aggravation de la maladie vers le processus invasif, de prévenir l'hémoptysie, d'améliorer les symptômes et le mode de vie du patient. Vu que c'est une maladie de survenue chronique, le traitement n'aboutit pas à la guérison complète [140].

8. Principales molécules antifongiques utilisées

La thérapie antifongique dépend du type d'APC, terrain du patient et la possibilité de réaliser un traitement chirurgical [140, 155].

La toxicité de la thérapie est significative ainsi que les résistances sont courantes. L'efficacité du traitement réside dans l'amélioration des symptômes.

Classes antifongiques

On cite quelques molécules qui ont été jugées efficaces pour APC :

- Les Azolés (Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole, l'Isavuconazole ...etc)
- Les Polyènes (Amphotéricine B)
- Les Echinocandines

Ces antifongiques présentent des mécanismes d'action, résistances, interactions médicamenteuses et caractéristiques propres à chaque classe [155].

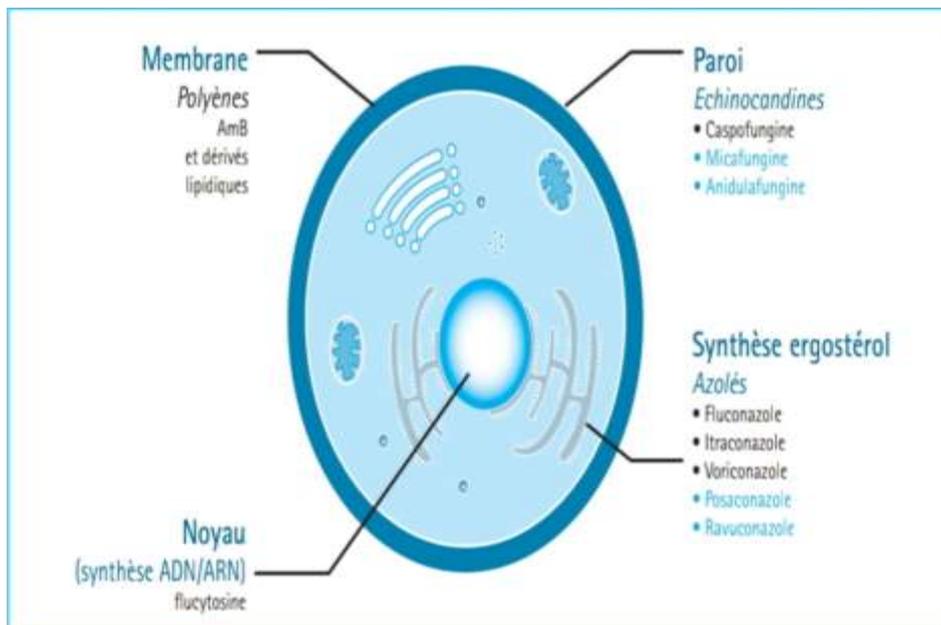


Figure 19 : Mécanismes d'action des principaux antifongiques [20].

Chapitre V : Traitement

9. Traitement des aspergilloses pulmonaires chroniques

Le traitement de première intention est l'itraconazole compte tenu de son efficacité et faible toxicité, utilisé pour le traitement ou la prévention des hémoptysies.

En cas d'échec ou de contre-indication à l'Itraconazole, le Voriconazole est indiqué en deuxième intention.

La forme orale du Posaconazole est une alternative en cas d'intolérance ou d'échec à l'itraconazole ou au Voriconazole.

Après un délai de traitement de 6 mois qu'on peut estimer l'efficacité ou pas de la thérapie.

L'amélioration clinique et radiologique estime la bonne conduite de la cure.

Si la thérapie stabilise l'APC, la durée de cure peut être allongée au delà de 6 mois, cela permet de prévenir l'hémoptysie, les rechutes, et le risque de fibrose.

En cas d'échec aux azolés, il est légitime de proposer une thérapie en IV à base d'Echinocandines ou d'Amphotéricine B, l'Amphotéricine B est indiqué en dernier intention vu sa toxicité rénale.

La chirurgie est évoquée en cas d'aspergillome simple et APCC, et comme thérapie de dernière ligne d'hémoptysie sur APC. Le traitement est réalisé après une artério-embolisation.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on cite :

- La chirurgie en période d'hémoptysie.
- La dénutrition.
- L'âge
- Le degré d'altération du volume expiratoire maximal second (VEMS)

10. Traitement d'hémoptysie sur APC

L'hémoptysie est la complication d'APCC et des aspergillomes simples cependant :

- Un traitement systémique par l'Acide tranexamique à 500 mg est indiqué trois fois par jour si l'abondance est inférieure à 200ml.
- Une artério-embolisation est indiquée en cas de forte abondance

Chapitre V : Traitement

- Il est préférable d'arrêter le traitement par l'amphotéricine B 24h ou 48h après artériom-
 embolisation afin d'éviter la toxicité rénale sévère.

Tableau 02 : schéma thérapeutique pour le traitement des types d'APC [140]

Situations	Types de Traitement	Molécules
Aspergillome simple + APCC réfractaires aux antifongiques	Traitement chirurgical	/
APC	Traitement antifongique per OS (pour une durée de 6 mois)	<ul style="list-style-type: none"> • 1^{ère} intention : Itraconazole (200mg - 2/j) • 2^{ème} intention : Voriconazole (150-200 mg -2/j) • 3^{ème} intention : Posaconazole 400 mg × 2/j (solution liquide) 300 mg × 1/j (comprimé)
APC avec échec/résistance aux azolés	Traitement antifongique (IV)	Micafungin (150mg/j) Caspofungine (50-70 mg/j) Amphotéricine B liposomale (3mg/kg/j) Amphotéricine B Désoxycholate (0.7- 10 mg/kg/j)

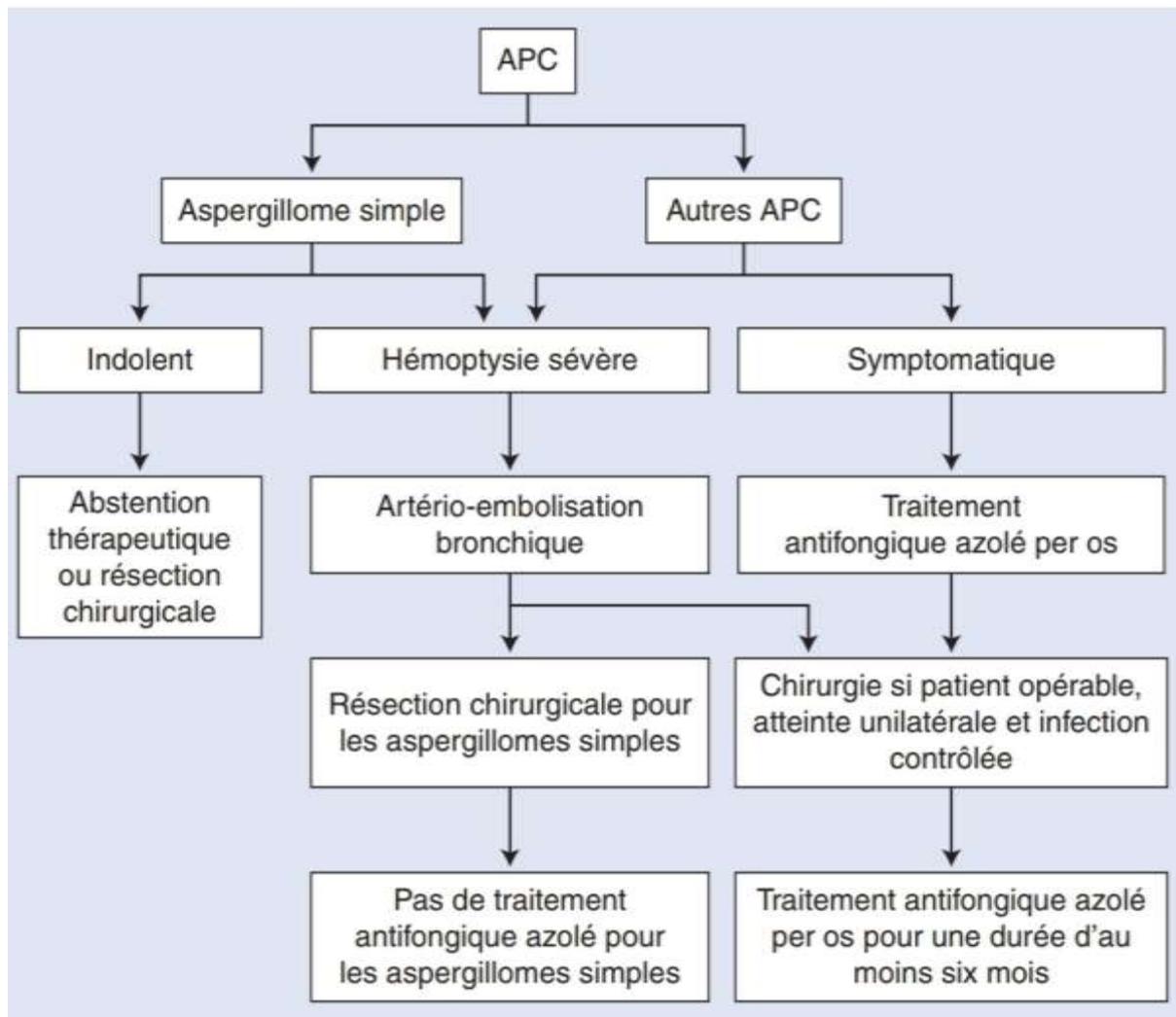


Figure 20 : Arbre décisionnel algorithmique de prise en charge des aspergilloses pulmonaires chroniques [140].

11. Prophylaxie

La prévention consiste essentiellement à préserver le patient à risque d'une source environnementale importante de spores fongiques aspergillaires.

1. Sensibiliser les patients à risque ;
2. Il est recommandé d'avoir un environnement exempt d'aspergillus (pas de plantes vertes, de fruits, de poivre en sachet, de sachets de tisanes ... etc) ;
3. Surveillance épidémiologique, clinique et radiologique des patients.

PARTIE PRATIQUE

1. Rappel des objectifs

1.1. Objectif principal

Décrire la démarche diagnostique des Aspergilloses Pulmonaires Chroniques au niveau du service de Parasitologie-Mycologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou.

1.2. Objectifs secondaires

Identifier le champignon en cause.

Déterminer l'importance de la sérologie dans la démarche diagnostique.

2. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptif du diagnostic des Aspergilloses Pulmonaires Chroniques.

3. Lieu et période de l'étude

Le traitement et l'analyse des prélèvements mycologique, et sanguin, sont assurés au niveau du Laboratoire de Parasitologie Mycologie médicale du CHU Tizi-Ouzou en collaboration avec le Laboratoire de Parasitologie Mycologie médicale du CHU Mustapha.

Les prélèvements pulmonaires (excrétions induites et/ou LBA) et prélèvements sanguins proviennent des patients pris en charge au niveau du service de Pneumo-phtisiologie du CHU Tizi-Ouzou, durant la période allant du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

4. Population de l'étude

L'étude concerne tous les patients suspects d'Aspergillose Pulmonaire Chronique au niveau du service de Pneumo-phtisiologie du CHU Tizi-Ouzou durant la période de l'étude (20 Mars 2022 au 30 Juin 2022).

5. Critère d'inclusion

Tout sujet, hospitalisé ou suivi en consultation présentant des signes cliniques et/ou radiologiques en faveur du développement d'une Aspergillose Pulmonaire Chronique, de tout âge confondu, des deux sexes, n'ayant ou pas bénéficié d'une sérologie aspergillaire.

6. Critère de non inclusion

- Sujets ayant une maladie pulmonaire autre que l'Aspergillose Pulmonaire Chronique.
- Population pédiatrique.

7. Matériel et moyens humains

Cette étude est menée par quatre étudiantes en 6ème année pharmacie en fin de cycle, sur la base d'un questionnaire préétabli.

7.1. Matériels

- Lames et lamelles ;
- Micropipettes et embouts ;
- Portoir
- Tubes de prélèvement héparinés et secs ;
- Boîtes stériles ;
- Gants ;
- Milieux de culture Sabouraud Chloramphénicol sans Actidione ;
- Bec bunsen ;
- Pipette Pasteur en verre ;
- Poire pour pipette Pasteur ;
- Conteneur de déchets contaminés ;
- Eau physiologique stérile ;
- Microplaque ELISA .

Matériel et Méthodes



Figure 21 : Matériel pour l'examen direct à l'état frais et la culture. (CHU Tizi Ouzou, 2022).

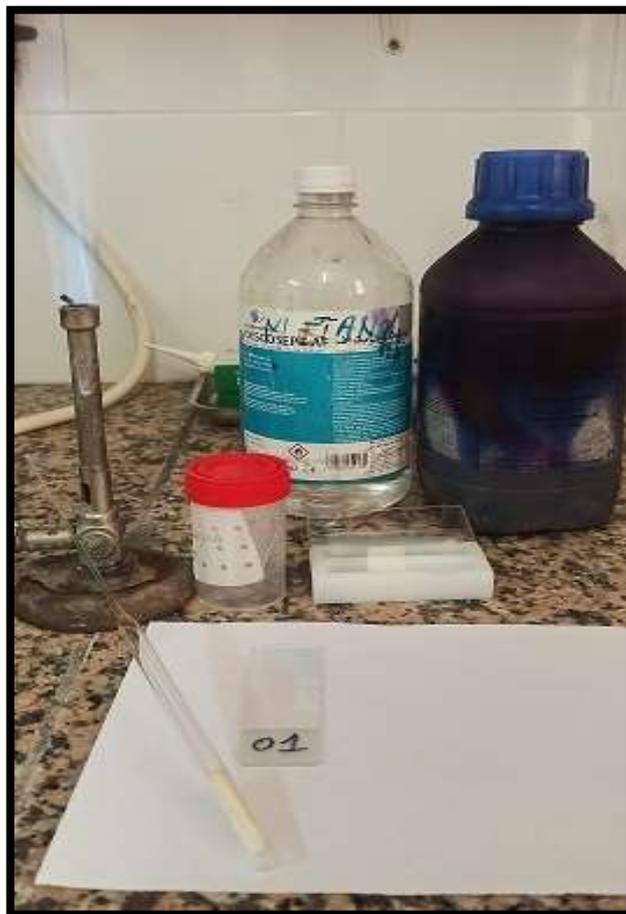


Figure 22 : Matériel pour l'examen direct après coloration au Giemsa. (CHU Tizi Ouzou 2022).



Figure 23 : Matériel utilisé pour la sérologie ELISA
(CHU Mustapha, 2022)

7.2.Appareils

- Centrifugeuse ;
- Etuve à 37°C ;
- Congélateur ;
- Microscope optique ;
- Automate de coloration Hematek ;
- Spectrophotomètre lecteur de microplaques ;
- Agitateur type Vortex ;
- Incubateur à 37°C.

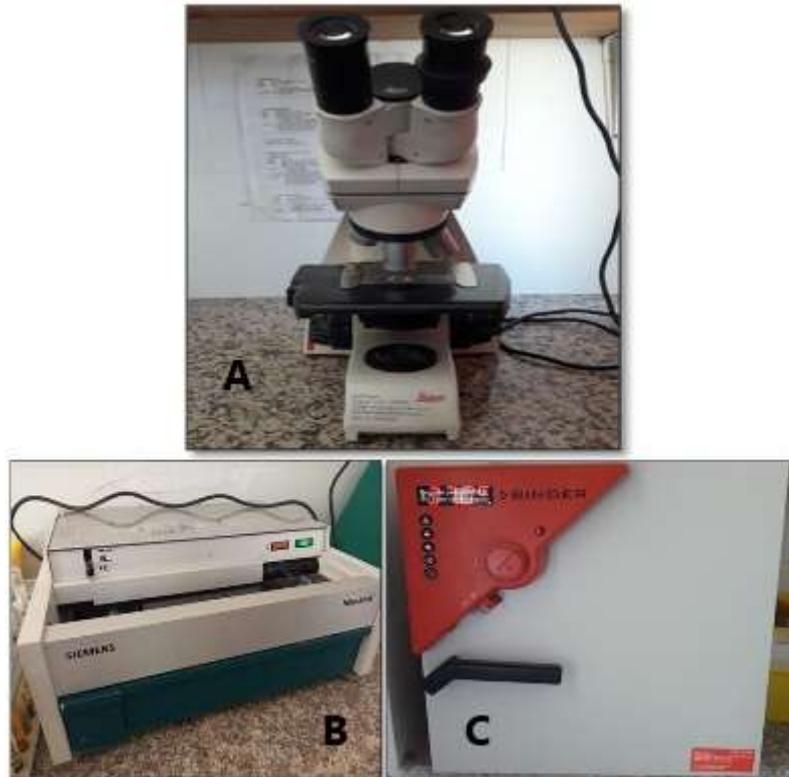


Figure 24 : (A) Microscope optique, (B) Automate de coloration Hematek, (C) Etuve à 37°C. (CHU Tizi Ouzou, 2022).

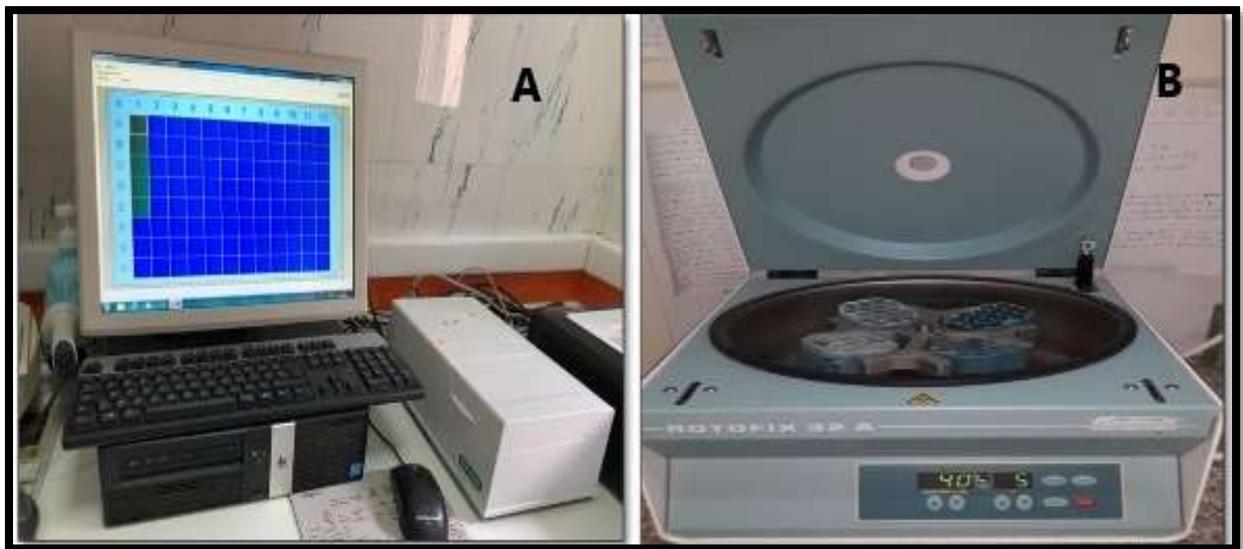


Figure 25 : (A) Spectrophotomètre UV/Visible lecteur de microplaque et Micro-ordinateur CHU Mustapha 2022, (B) Centrifugeuse (CHU Tizi Ouzou, 2022).

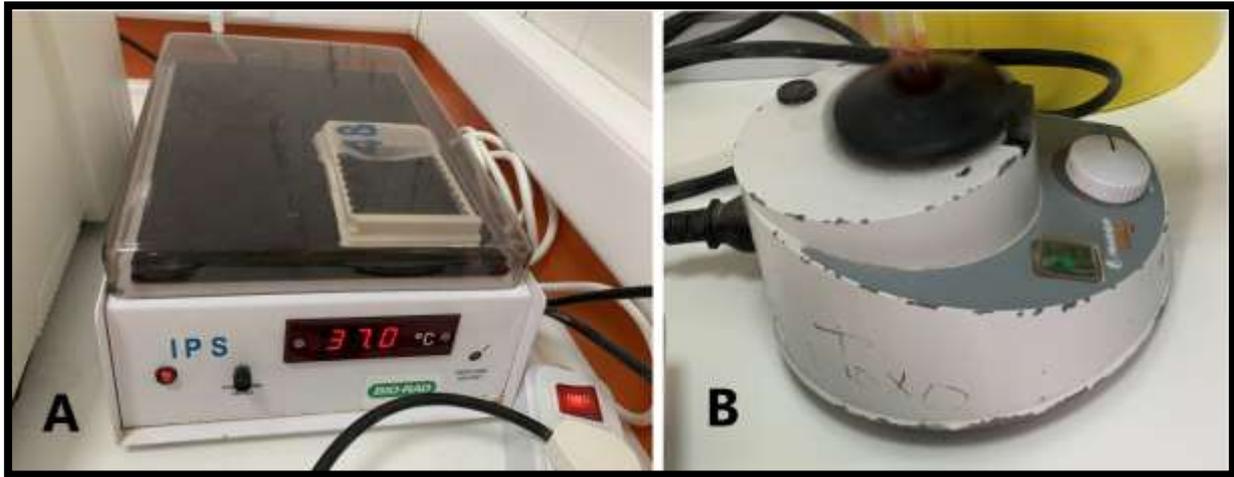


Figure 26 : (A) Incubateur à 37°C, (B) Agitateur type Vortex.

(CHU Mustapha, 2022).

7.3. Produits et réactifs

- Colorant Giemsa ;
- Eau distillée ;
- Alcool ;
- Huile d'immersion ;
- Réactifs ELISA ;



Figure 27 : Réactifs ELISA.

(CHU Mustapha, 2022).

8. Méthode

8.1. Déroulement de l'étude

Après, autorisation écrite déposée auprès du chef de service concerné. La collecte de données s'est effectuée durant des jours ouvrables pendant la durée de l'étude, elle s'est intéressée à :

- La consultation des dossiers des patients ;
- La consultation des médecins traitant en cas de données non comprises et complément d'information.

8.2. Collecte des données

Les données sont colligées sur un questionnaire (Annexe 01) préétabli, à partir des dossiers des malades hospitalisés et par interrogatoire des patients et en collaboration avec les médecins traitants.

Le questionnaire est subdivisé en plusieurs volets :

- Volet identification ;
- Volet facteurs de risque et comorbidités ;
- Volet clinique ;
- Volet examens radiologiques ;
- Volet diagnostic.

8.3. Considérations éthiques

Le recueil des données à partir des dossiers cliniques des malades ainsi que l'interrogatoire ont été réalisés en toute confidentialité.

Les prélèvements pulmonaires ainsi que les prélèvements sanguins n'ont été effectués qu'après consentement volontaire et éclairé des patients.

8.4. Recueil des prélèvements

8.4.1. Prélèvements pulmonaires

Liquide de Lavage Broncho-Alvéolaire

Le LBA est une procédure médicale principalement à visée diagnostique, peu invasive, visant à échantillonner l'espace alvéolaire et bronchiolaire distal.

Technique

- Le LBA consiste à injecter dans une bronche segmentaire ou sous-segmentaire une solution de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) par l'intermédiaire d'un fibroscope souple.
- Le liquide doit ensuite être réaspiré avec une pression d'aspiration modérée pour éviter le collapsus bronchique.
- Le volume instillé varie entre 50 et 200ml pour être représentatif de la cellularité de l'alvéole.
- Prélèvement à recueillir dans un pot stérile préalablement étiqueté de l'identité du patient.
- Acheminement au laboratoire dans un délai < 2h à température ambiante

Expectations Induites

Elle consiste à utiliser une solution hypertonique qui irrite les voies respiratoires ce qui engendre une augmentation des sécrétions, une induction de toux et résulte en une production d'expectations.

L'expectation est adressée au laboratoire de parasito-mycologie pour examen direct et culture.

Technique

- Évaluer la respiration de l'utilisateur (fréquence, amplitude, rythme et bruits respiratoires audibles).
- Le patient doit rincer sa bouche avec de l'eau+ antiseptique local (DAKIN) ;
- Nébulisation de la solution hypertonique (NaCl 5%) durant 20 minutes pour stimuler la toux ;
- L'expectation est ensuite récupérée dans un pot stérile ;
- Fermer le contenant et l'identifier avec l'étiquette appropriée ;
- Acheminement du prélèvement au laboratoire (garder au frigo à 4°C, et à l'abri de la lumière).

8.4.2. Prélèvements sanguins

Le prélèvement sanguin consiste en une prise de sang pour rechercher la présence d'anticorps de type IgG anti-*Aspergillus* dans le sérum.

Technique

- Préparer le matériel de ponction (aiguille et corps de prélèvement) ainsi que le tube nécessaire (tube sec) pour l'analyse.
- Installer le patient en décubitus dorsal
- Serrer le garrot environ dix centimètres au-dessus du site de ponction.
- Maintenir le bras incliné vers le bas.
- Demander au patient de serrer le poing.
- Identifier le site de ponction à l'aide de l'index ou du pouce. Tapoter avec deux doigts si les veines ne sont pas apparentes.
- Désinfecter le site de ponction et mettre une paire de gants.
- Tendre la peau pour immobiliser la veine, introduire l'aiguille dans la veine d'environ un centimètre de manière à ce que l'aiguille ne la traverse pas. L'aiguille doit faire un angle de 15° avec le bras.
- Introduire le tube.
- Une fois le premier tube rempli, desserrer modérément le garrot.
- Homogénéiser le tube précédemment prélevé par retournements lents 6 à 8 fois.
- Desserrer complètement le garrot.
- Retirer l'aiguille puis comprimer le site de ponction à l'aide d'un coton.
- Demander au patient d'appuyer sur le coton et de ne pas plier son bras.
- Eliminer immédiatement l'aiguille dans un conteneur adapté.
- Etiqueter le tube.
- Mettre un pansement sur le point de ponction après avoir vérifié que le saignement se soit arrêté.
- Transmettre au laboratoire le plus rapidement possible les prélèvements pour effectuer la centrifugation et récupérer le sérum qui sera conservé au congélateur.

8.5. Traitement des prélèvements

8.5.1. Traitement des prélèvements pulmonaires

Une fois que les prélèvements pulmonaires parviennent au laboratoire d'analyses parasito-mycologiques, différents types d'examens sont effectués :

8.5.1.1. Examen direct

L'examen direct entre lame et lamelle permet de mettre en évidence les filaments mycéliens hyalins dichotomiques de type aspergillaire. Rarement, les têtes aspergillaires peuvent être observées.

a. Examen direct à l'état frais

Technique de l'état frais

- Préparer le plan de travail et le matériel nécessaire ;
- Travailler dans la zone stérile à un rayon de 20cm du bec Bunsen ;
- Flamber la lame microscopique et la pipette Pasteur ;
- Prélever avec la pipette Pasteur quelques gouttes de la suspension du prélèvement pulmonaire ;
- Mettre une goutte de la suspension sur une lame ;
- Recouvrir d'une lamelle en appuyant légèrement ;
- Observer les lames sous microscope optique, d'abord au faible grossissement (10 x10) puis au grossissement moyen (10 x 40)

Résultats

Filaments mycéliens dichotomiques (angle de 45°), caractéristique du genre *Aspergillus* observé au microscope optique au grossissement (10 x40).



Figure 28 : Filaments mycélien dichotomique d'*Aspergillus* sp. Examen à l'état frais, Objective 10 ×40.

(CHU Tizi Ouzou, 2022).

b. Examen direct après coloration

La coloration se fait soit manuellement après préparation du colorant Giemsa ou automatiquement avec l'appareil Hematek.

➤ **Coloration du frottis manuellement :**

- Préparation de 500mL du réactif Giemsa

Matériels et réactifs utilisés

- Poudre ou colorant de Giemsa, 3,8 g ;
- Méthanol absolu, pur, de haute qualité, sans acétone, 250 ml ;
- Glycérol, de haute qualité, pur, 250 ml ;
- Billes de verre solides nettoyées au méthanol, de 3 à 5 mm de diamètre, 50 à 100 pièces ;
- Une spatule ou une cuillère doseuse ;

Matériel et Méthodes

- Papier de pesée ;
- Une éprouvette graduée ;
- Un entonnoir en verre ou en plastique ;
- Un flacon en verre foncé ou ombré à bouchon vissé, propre et sec, capacité de 500 ml
(Si non disponible, une bouteille en verre dur ou en polyéthylène chimiquement propre, sèche et transparente de taille appropriée peut être utilisée, mais doit être enveloppée dans du papier foncé) ;
- Une balance analytique capable de peser jusqu'à 0,01 g ;
- Un mélangeur, si disponible.

Protocole de préparation du Giemsa

- 1) Placer environ 50 billes de verre nettoyées au méthanol dans une bouteille foncée ou ombrée.
- 2) Peser 3,8 g de poudre du colorant Giemsa sur une balance analytique et les verser dans le flacon contenant les billes à travers un entonnoir.
- 3) Verser doucement environ 100 ml de méthanol, en assurant que tout le colorant sec est lavé dans la bouteille.
- 4) Serrer le bouchon à vis sur la bouteille et le secouer dans un mouvement circulaire pendant 2 à 3 minutes pour commencer à dissoudre les cristaux du colorant.
- 5) Ajouter 250 ml de glycérol au mélange via l'entonnoir et agiter à nouveau pendant 3 à 5 minutes.
- 6) Ajouter les 150 ml de méthanol restants au mélange à travers l'entonnoir, en s'assurant que le dernier du méthanol lave le dernier du glycérol de l'entonnoir dans le mélange de colorant.
- 7) Serrer le bouchon à vis sur le flacon.
- 8) Continuer à agiter pendant 2 à 3 minutes environ six fois le premier jour.
- 9) Secouer chaque jour pendant 2 à 3 minutes environ six fois pendant au moins 7 jours.
Un mélangeur peut être utilisé, si disponible.
- 10) Étiqueter clairement le flacon en mentionnant la date de préparation et la date de péremption.
- 11) Serrer le bouchon à vis sur la bouteille pour empêcher l'absorption de vapeur d'eau de l'air et la conserver dans un endroit frais à l'abri de la lumière directe du soleil.

Technique de la coloration manuelle

- Préparer le plan de travail avec le matériel nécessaire
- Prendre avec une pipette Pasteur quelques gouttes de la suspension de la suspension prélevement pulmonaire, l'étaler et laisser bien sécher le frottis ;
- Fixer le frottis au méthanol pendant 5 mn ;
- Préparer une solution de Giemsa diluée à 10% pour recouvrir la lame pendant 15 à 30 mn ;
- Procéder au lavage à l'eau de robinet puis sécher ;
- Ajouter une goutte de l'huile d'émersion sur la lame ;

Passer à la lecture microscopique au grossissement (10 x100)

➤ **Coloration du frottis automatiquement**

Technique de la coloration automatisée

- Après avoir préparé les frottis comme dans la Technique de la coloration manuelle ;
- Allumer et purger l'appareil avant utilisation à l'aide d'une compresse ;
- Déposer la lame verticalement sur l'encoche de roue hélicoïdale de l'Hematek ;
- Attendre que la coloration soit faite ;
- Récupérer les lames colorées dans les tiroirs ;
- Ajouter une goutte de l'huile d'émersion ;
- Passer à la lecture microscopique au grossissement (x100) ;

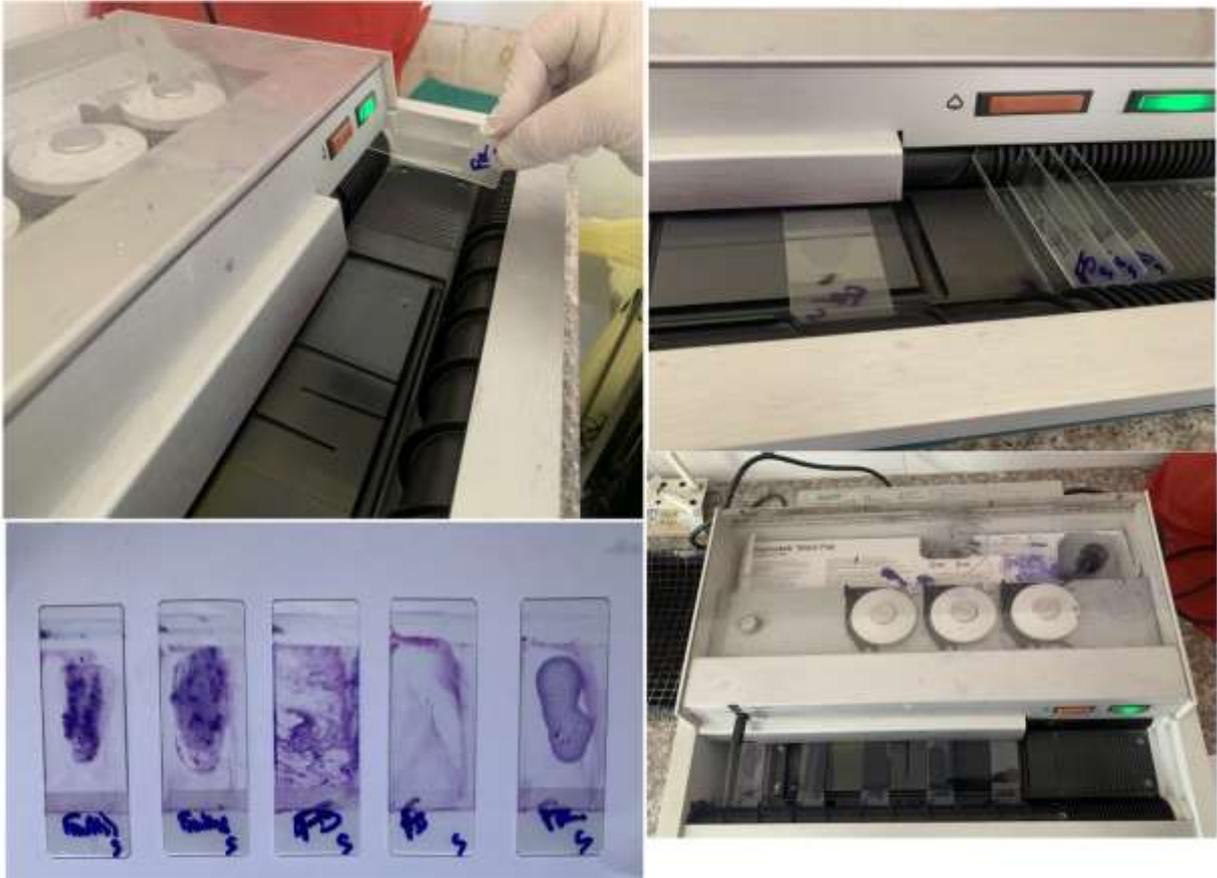


Figure 29 : Coloration automatique des frottis de prélèvements pulmonaires.
(CHU Tizi Ouzou, 2022).

Résultats

Filaments mycéliens dichotomiques (angle de 45°), caractéristique du genre *Aspergillus* après coloration au Giemsa, observé au microscope optique au grossissement $\times 100$.

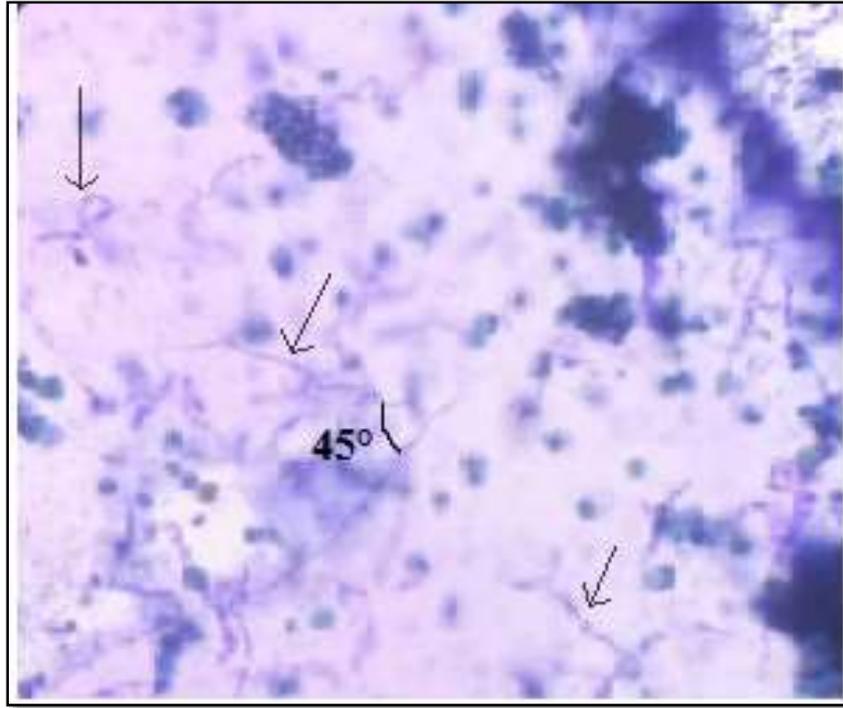


Figure 30 : Filaments mycéliens dichotomiques d'*Aspergillus* sp. Examen direct après coloration, Objective 10 ×100.

(CHU Tizi Ouzou, 2022).

8.5.1.2. Culture

Technique

- A l'aide d'une pipette Pasteur stérile aspirer une quantité suffisante du LBA ou de l'EI.
- Flamber l'ouverture des tubes contenant les milieux de cultures Sabouraud Chloramphénicol Actidione et Sabouraud Chloramphénicol sans Actidione.
- Introduire la pipette Pasteur, la décharger et la faire sortir avec des mouvements en zigzag sur le milieu de culture.
- Flamber l'ouverture du tube puis le refermer sans trop le serrer.
- Incuber à 37°C pendant une semaine, effectuer des observations à 24 heures ; 48 heures ; 72 heures et après une semaine.

Identification

L'identification de l'espèce aspergillaire se fait par l'analyse des critères macroscopiques et microscopiques du champignon.

8.5.2. Traitement des prélèvements sanguins

Sérologie aspergillaire par ELISA (Platelia™ Aspergillus IgG)

8.5.2.1. But de l'examen

ELISA (Platelia™ Aspergillus IgG) (Annexe 02) est une technique immuno-enzymatique indirecte en microplaque pour la détection des anticorps IgG anti- *Aspergillus* dans le sérum ou le plasma humain.

8.5.2.2. Principe de la procédure

- Les échantillons de sérums préalablement dilués sont distribués dans des puits de la microplaque sensibilisés avec un antigène recombinant purifié d'*Aspergillus*.
- Ajouter le conjugué R6 (anticorps monoclonal de souris anti-IgG humaines marqué à la peroxydase) dans chaque puits de la microplaque.
- En présence d'IgG anti-*Aspergillus* dans l'échantillon humain, il se forme un complexe : Ag *Aspergillus* - IgG humaine anti-*Aspergillus* - Ac de souris anti-IgG humaine/ peroxydase.
- Révélation des complexes éventuellement formés par l'addition de chromogène contenant le substrat de peroxydase.
- La lecture de la densité optique est effectuée avec un spectrophotomètre réglé à 450/620nm dans les 30 minutes suivant l'addition de la solution d'arrêt.

8.5.2.3. Calibration et contrôle de qualité

Il est nécessaire d'étalonner la méthode de dosage, en utilisant des solutions de calibration (R3, R4a, R4b, R4c et R4d).

Afin de valider le test, les critères suivants devront être respectés :

• Valeur de densité optique : $DO\ R4a > 0,200$

• Ratios:

$DO\ R4a / DO\ R3 > 3,00$

$DO\ R4b / DO\ R4a > 1,20$

$DO\ R4c / DO\ R4b > 1,20$

$DO\ R4d / DO\ R4c > 1,00$

Matériel et Méthodes

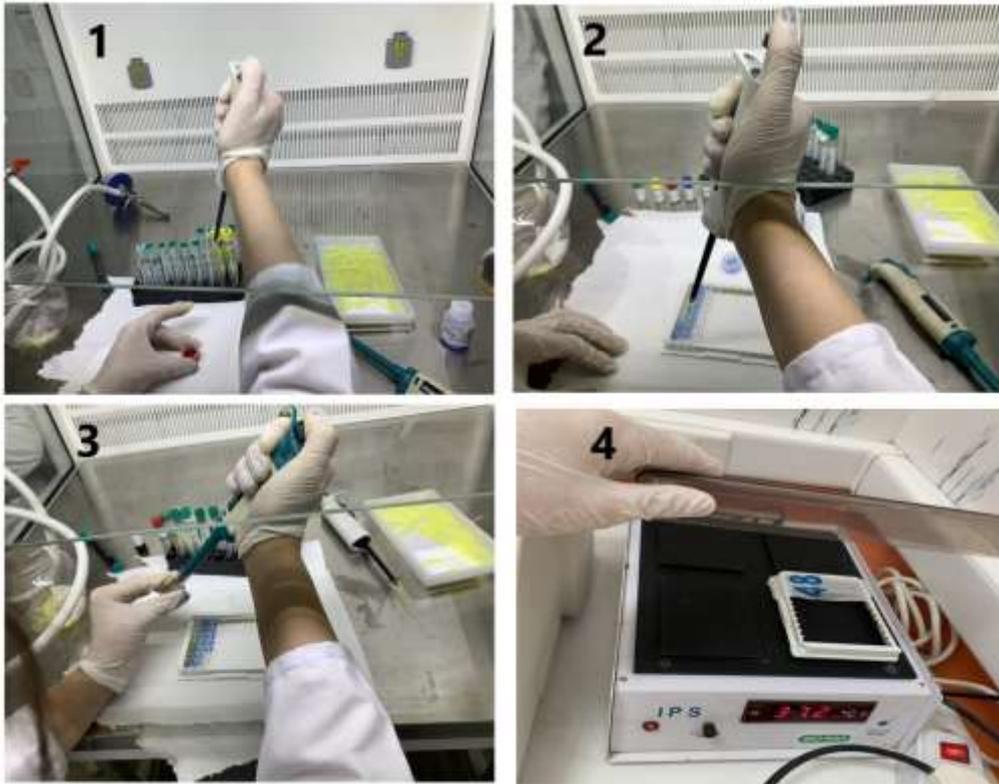


Figure 31 : (1) Dilution des sérums par le diluant R7a, (2) Sensibilisation de la microplaque avec l'antigène recombinant purifié d'*Aspergillus* R7b, (3) Distribution des échantillons sur la microplaque, (4) Incubation pendant 60min à 37°C.

(CHU Mustapha, 2022).



Figure 32 : Lavage de la microplaque.

(CHU Mustapha, 2022).

Matériel et Méthodes

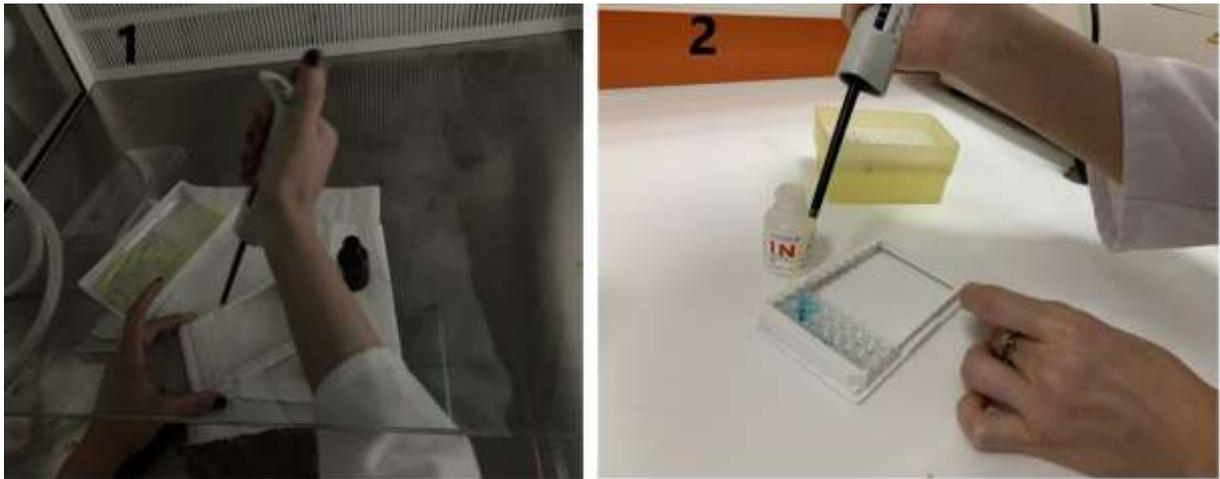


Figure 33 : (1) Introduction du chromogène, (2) Introduction de la solution d'arrêt.
(CHU Mustapha, 2022).

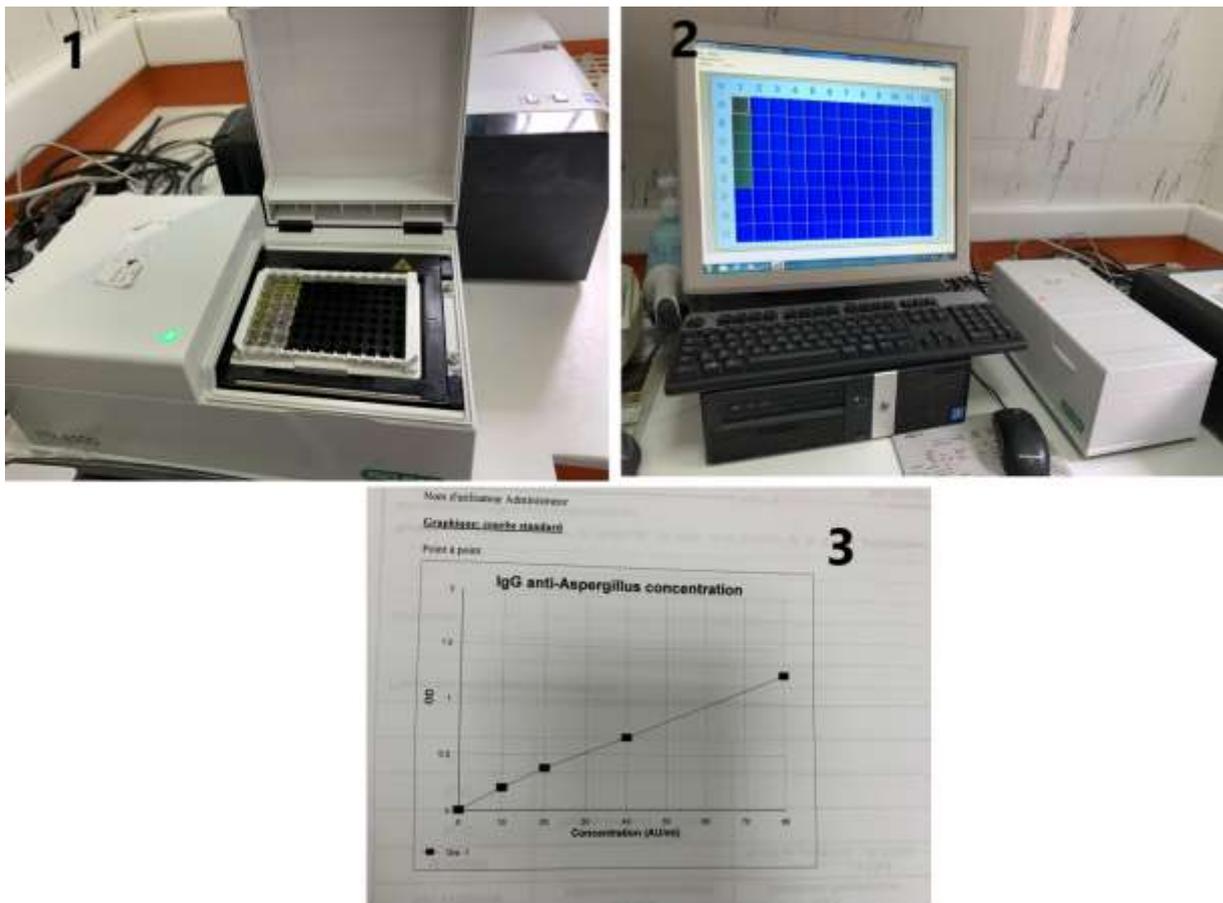


Figure 34 : (1 ;2) Lecture de la microplaque au spectrophotomètre UV/Visible 450/620nm,
(3) Courbe d'étalonnage
(CHU Mustapha, 2022).

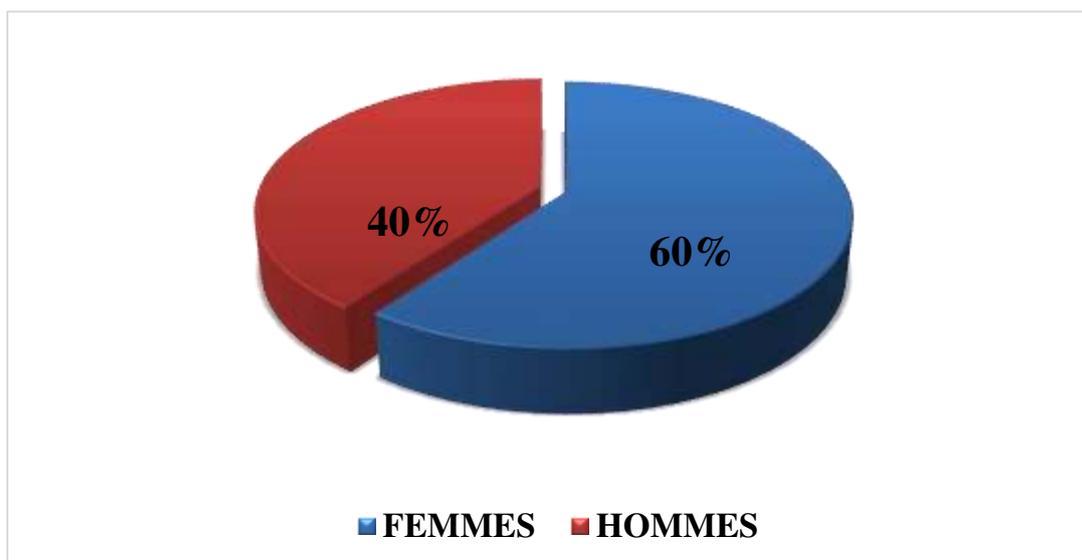
Résultats

1. Caractéristiques de la population d'étude

Un total de 15 patients suspectés d'APC ont été admis au niveau du service de pneumo-phtisiologie du CHU de Tizi Ouzou durant la période allant du 20 mars 2022 au 30 juin 2022.

1.1.Répartition des patients selon le sexe

Prédominance du genre féminin (09 cas) soit 60% de la population d'étude, avec un sexe ratio (F/H) de 1.5 (**Grappe 1**)

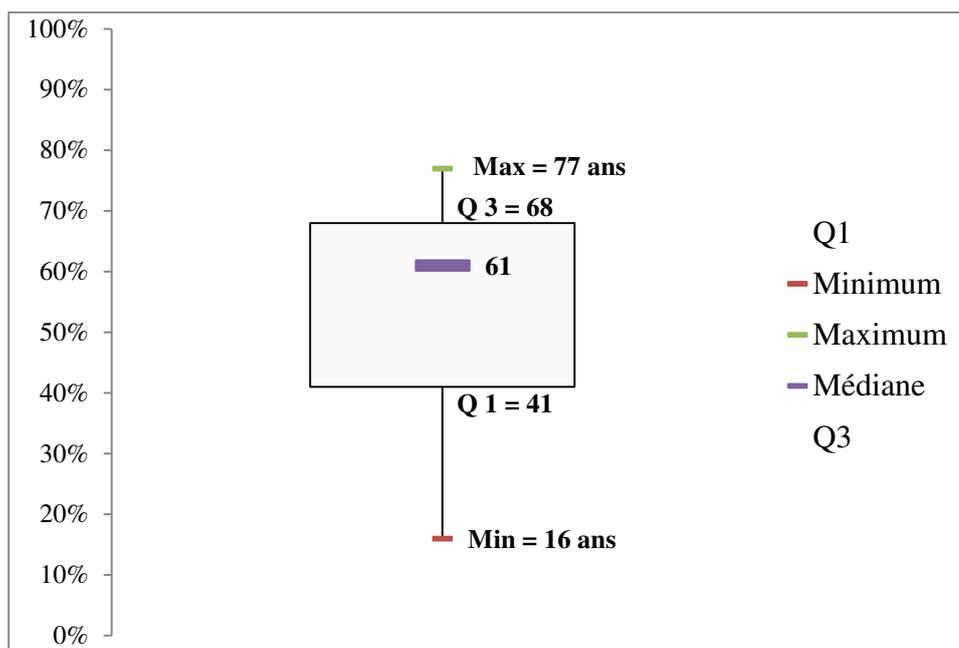


Grappe 1 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon le sexe au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.2.Répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge pour les patients est de 56.2 ± 17.82 ans allant de 16 ans à 77 ans, 75 % des patients sont âgés de moins de 68 ans. (**Grappe 2**)

Résultats



Graph 2 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon l'âge au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.3. Répartition des patients selon les comorbidités

Tous les patients présentent des comorbidités, la quasi-totalité présente au moins une à deux pathologies pulmonaires associées.

L'antécédent de tuberculose est présent chez 05 patients soit 33,3% dont 01 patient est tuberculeux actif.

La bronchectasie (DDB) est présente chez 07 patients (46,6%).

La BPCO est retrouvée chez 01 patient soit (6,6 %).

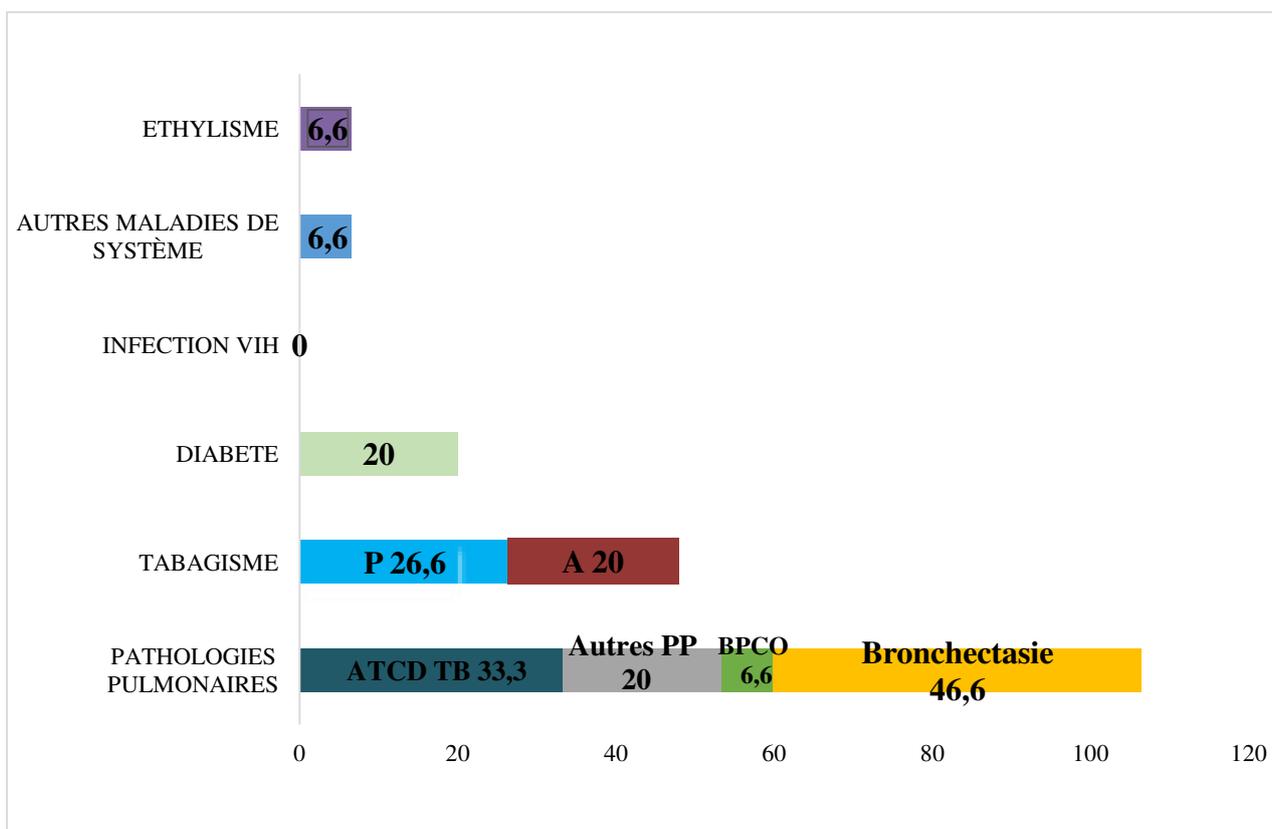
D'autres maladies pulmonaires (bronchite) sont retrouvées chez 03 patients (20%).

La notion de tabagisme actif a été retrouvée chez 03 patients (20%), tandis que la notion de tabagisme passif est retrouvée chez 04 patients (26,6%).

Le diabète est retrouvé chez 03 patients (20%), 01 patient présente d'autres maladies de système (6,6%), le facteur de risque éthylisme est retrouvé chez 01 patient (6,6%).

Résultats

Aucun cas d'infection VIH, d'hydatidose pulmonaire, de cancer pulmonaire ou de sarcoïdose n'a été recensé. (**Grappe3**)

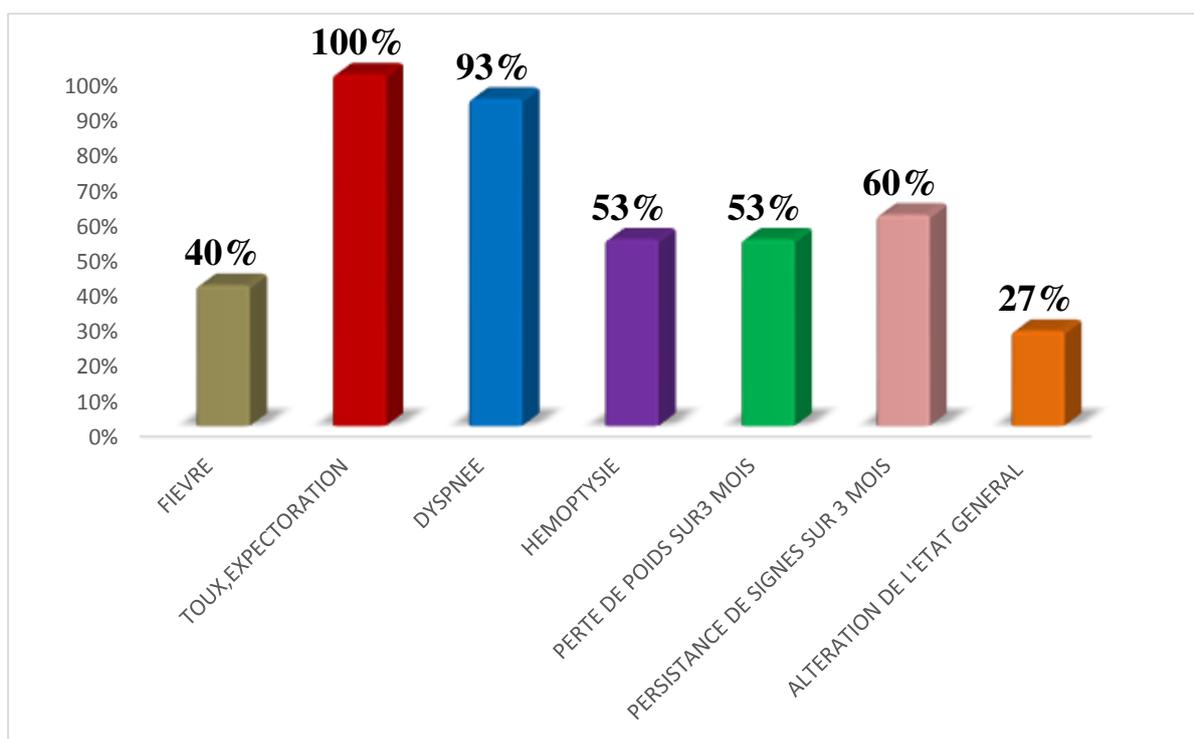


Grappe3 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les comorbidités au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.4. Répartition de la population selon les signes cliniques

La toux et les expectorations sont présentes chez toute la population étudiée (100%). La dyspnée est retrouvée chez 14 patients (93%). La persistance des symptômes est notée chez 09 patients (60%). Les hémoptysies sont présentes chez 08 patients (53%). La perte de poids est remarquée chez 08 patients (53%). La fièvre est présente chez 06 patients (40%) et l'altération de l'état général est noté chez 04 patients (27%). (**Grappe 4**)

Résultats



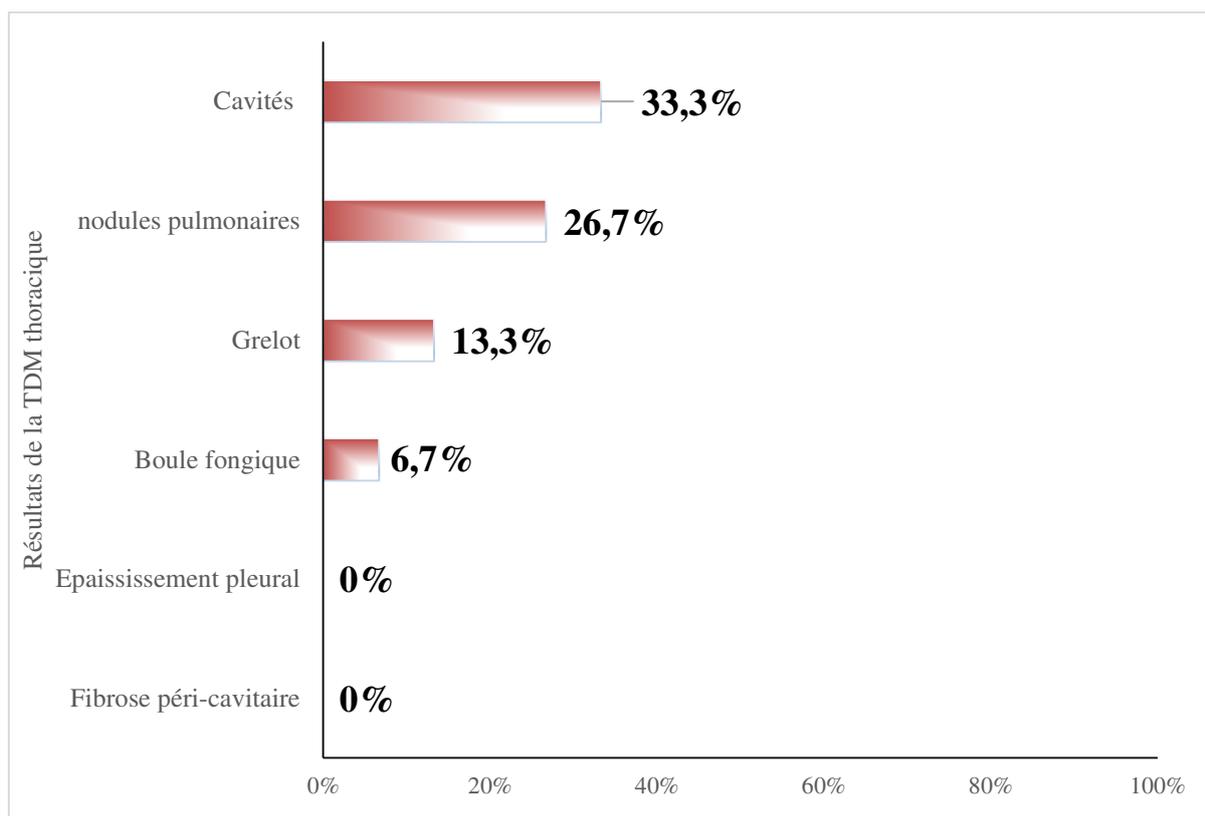
Graphe 4 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-phtisiologie selon les signes cliniques au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.5. Répartition des patients selon les résultats de la TDM thoracique

Les résultats des TDM thoraciques n'ont été retrouvés que chez 12 patients soit 80% de la population étudiée.

Les cavités pulmonaires sont présentes chez 05 patients (33,3%). Les nodules pulmonaires sont présents chez 04 patients (26,7%). Le signe du Grelot est retrouvé chez 02 patients (13,3%). La boule fongique est retrouvée chez 01 patient (6,7%). Tandis qu'aucun patient n'a présenté de fibrose péricavitaire et d'épaississement pleural. **(Graphe 5)**

Résultats



Graph 5 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon les résultats de la TDM thoracique au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

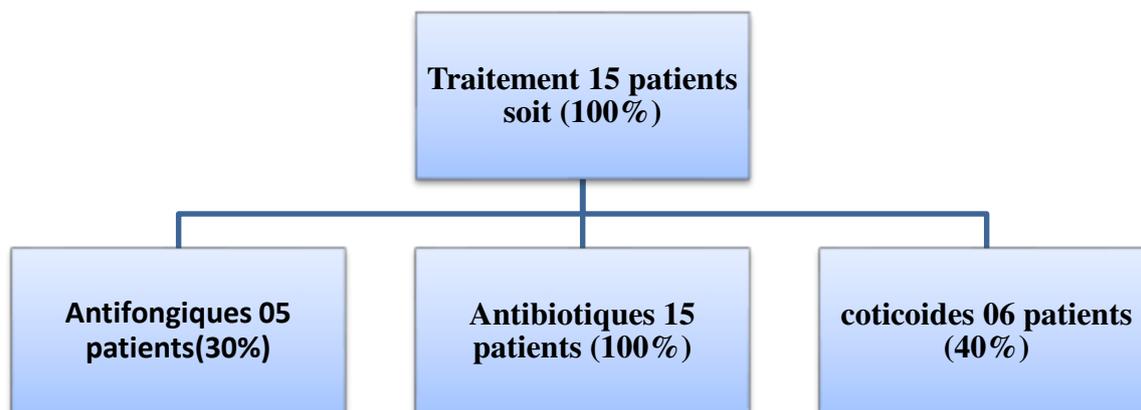
1.6. Répartition des patients selon la prise de traitement

Les traitements ont été divisés en trois catégories, la prise d'antibiotiques, d'antifongiques et de corticoïdes.

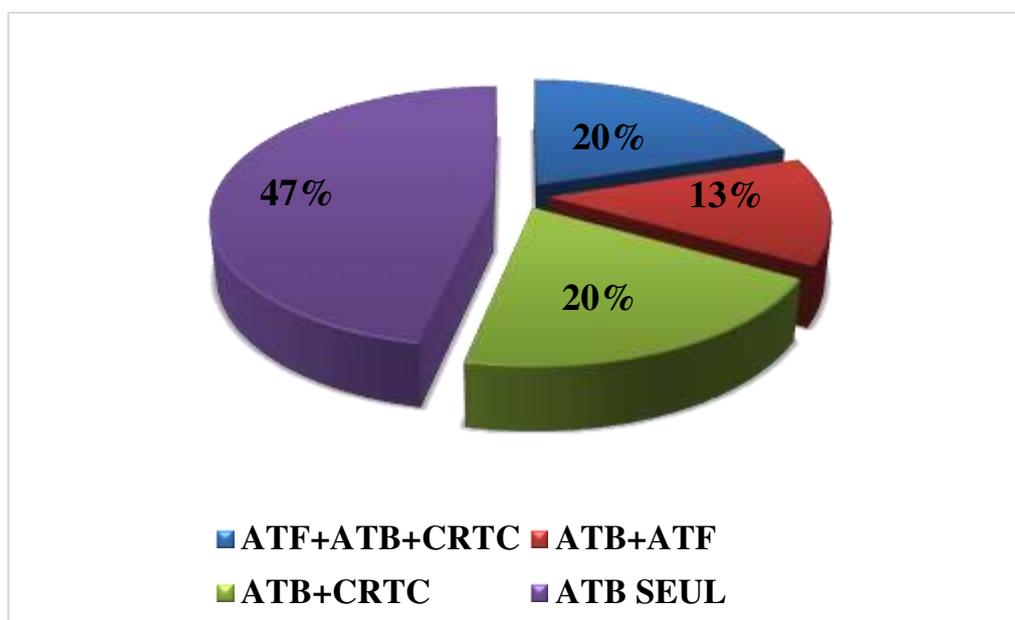
Toute la population était sous traitement, les ATB ont été administrés chez toute la population tandis que les antifongiques ont été administrés chez 05 patients (30%) et les corticoïdes ont été administrés chez 06 patients (40%). **(Organigramme 1)**

La prise d'ATB seuls était siter 07 patients soit 47% de la population, l'association ATB et ATF était présente chez 03 patients soit 20% de la population, l'association ATB et CRTC a concerné 03 patients soit 20% de la population et la prise concomitante d'ATB, ATF et de CRTC était présente chez 02 patients soit 13% de la population. **(Graph 6)**

Résultats



Organigramme 1 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon la prise de traitement au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

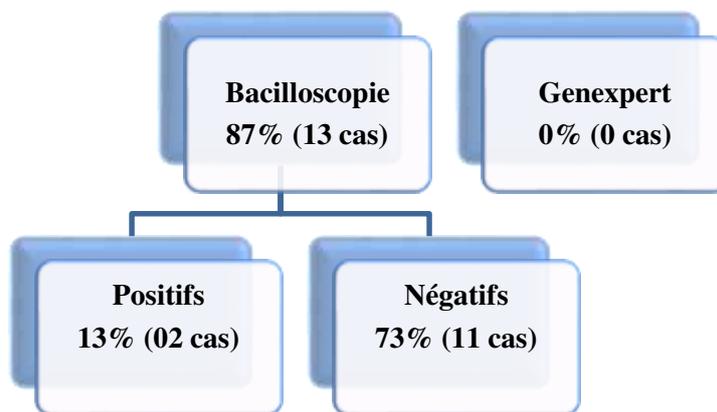


Grphe 6 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon la prise de traitement au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.7. Répartition de la population selon les résultats du diagnostic tuberculeux

Le diagnostic tuberculeux a été réalisé chez 13 patients soit 87% de la population. La bacilloscopie (comptage tuberculeux) est la seule technique utilisée. Au cours de l'étude 02 patients soit 13% sont positifs et donc sont toujours tuberculeux actifs tandis que 11 patients soit 73% sont négatifs. (**Organigramme 2**)

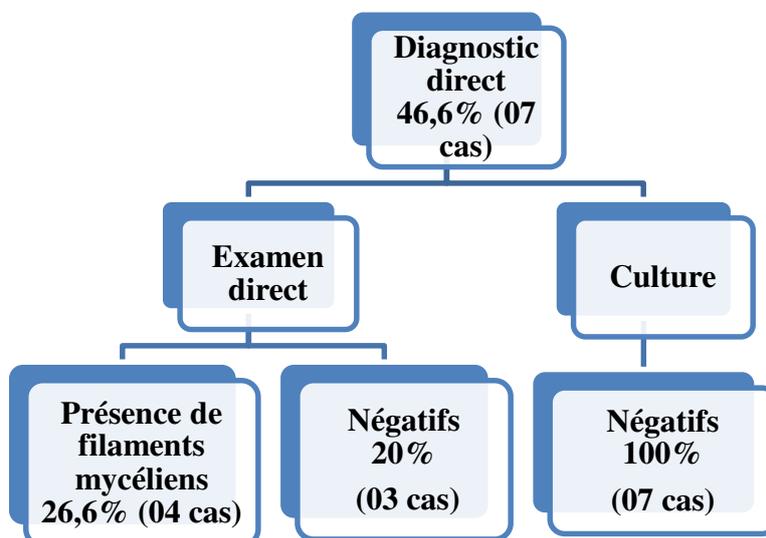
Résultats



Organigramme 2 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon les résultats du diagnostic tuberculeux au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

1.8. Répartition de la population selon les résultats des méthodes de diagnostic direct

Les techniques de diagnostic direct sont appliquées pour 07 patients soit 46,6%, la présence de filaments mycéliens de type aspergillaire à l'examen direct est positif chez 04 patients soit 26,6% et les colonies aspergillaires en culture sont absentes chez tous les patients. (**Organigramme 3**)

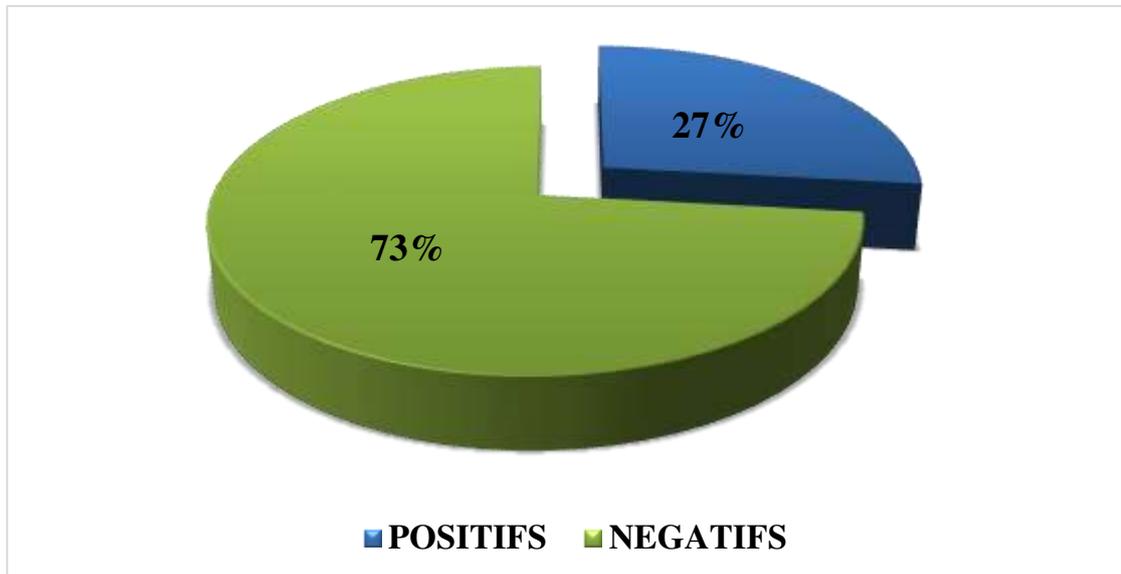


Organigramme 3 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumo-physiologie selon les résultats des méthodes de diagnostic direct au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

Résultats

1.9. Répartition de la population selon les résultats du diagnostic indirect (sérologie)

La sérologie est réalisée chez tous les 15 patients, 04 cas sont positifs soit 27% de la population étudiée. (Graphe 7)



Grappe 7 : Répartition des patients suspects d'APC hospitalisés dans le service de pneumophtisiologie selon les résultats des méthodes de diagnostic indirect (sérologie) au CHU de Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin 2022.

Résultats

2. Caractéristiques de la population positive

Etude des cas positifs

Parmi les 15 patients étudiés, la recherche des anticorps anti-Aspergillus de type IgG est revenue positive pour 04 patients.

Nous étudions les caractéristiques de ces patients y compris les comorbidités, les signes cliniques, les résultats de l'imagerie médicale, le traitement et les résultats de l'examen mycologique.

2.1.Répartition des cas positifs selon les comorbidités

L'infection par le VIH, l'hydatidose pulmonaire, le cancer pulmonaire, la sarcoïdose, les maladies systémiques, le tabagisme actif et l'éthylisme n'ont été retrouvés chez aucun de ces patients. (Tableau 03)

Tableau 03 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les comorbidités au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.

Comorbidités	ATCD TB	Bronchectasie	BPCO	Autres maladies pulmonaires	Diabète	Tabagisme passif
(%)	75	75	25	100	25	50

2.2.Répartition des cas positifs selon les signes cliniques

Tableau 04 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les signes cliniques au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.

Signes cliniques	Fièvre	Toux et expectoration	Dyspnée	Hémoptysie	Perte de poids / 03 mois	Persistance des signes / 03 mois	Altération de l'état général
(%)	50	100	100	100	50	50	25

Résultats

2.3.Répartition des cas positifs selon les résultats de la TDM thoracique

Les résultats de la TDM thoracique n'ont été retrouvés que pour 03 patients de la population positive.

Les nodules pulmonaires, la fibrose péri-cavitaire et l'épaississement pleural ne sont présents chez aucun des patients positifs.

L'existence concomitante de cavité et de signe de grelot est remarquée chez deux patients, dont un cas présentant la boule fongique. Cependant, les résultats de la TDM du troisième patient ne montrent aucun de ces signes (**Tableau 05**).

Tableau 05 : Répartition des cas positifs à l'APC selon les résultats de la TDM thoracique au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.

Résultats TDM	Gretot	Cavité	Boule fongique
(%)	50	50	25

2.4.Répartition des cas positifs selon la prise de traitement

Tableau 06 : Répartition des cas positifs à l'APC selon la prise de traitement au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.

Traitement	ATB	ATF	CRTC	ATB+ CRTC	ATB+ ATF	ATB+ ATF+ CRTC
(%)	100	50	75	25	00	50

2.5.Répartition des cas positifs selon les résultats des méthodes de diagnostic direct

L'examen mycologique direct et la culture n'ont été réalisés que pour deux patients de la population positive. La présence de filaments mycéliens caractéristiques de l'*Aspergillus* est observée chez un seul patient et la culture est négative chez les deux patients.

Les deux patients étaient sous traitement antifongique ce qui a interféré avec les résultats de l'examen mycologique. Cependant, l'imagerie médicale montre des signes caractéristiques de la maladie. (**Tableau 07**)

Résultats

Tableau 07 : Répartition des cas positifs à l'APC ayant effectué l'examen mycologique selon la prise de traitement et les résultats de la TDM au CHU Tizi Ouzou du 20 Mars 2022 au 30 Juin2022.

	Examen direct	Culture	Traitement	Résultats TDM
Patient 1	Positif	Négative	ATB(ROXID®) ATF(VFEND®) CRTC(SYMBICORT®)	Grelot Cavité Boule fongique
Patient 2	Négatif	Négative	ATB(CLAFORAN®) ATF(VFEND®) CRTC(SYMBICORT®)	Grelot Cavité

Cas clinique : Prise en charge d'un aspergillome simple.

Il s'agit de S. S. une femme de 43 ans originaire de BOUIRA, traitée pour tuberculose pulmonaire à l'âge de 09 ans, qui a rechuté en 2011 avec une toux sèche et dyspnée évoluant depuis plusieurs années et mise sous traitement symptomatique durant cette période.

Il y a 05 mois, la patiente présente un tableau clinique alarmant de fièvre, asthénie, perte de poids remarquable, dyspnée, douleurs thoraciques, toux nocturne et expectorations hémoptysique, avec persistance de ces signes pendant 03 mois d'où sa consultation chez son médecin traitant. Une série d'examen complémentaire a été faite objectivant l'aspergillome d'où son admission à l'hôpital pour une prise en charge chirurgicale.

La tomodensitométrie thoracique à l'admission montre une rétraction pulmonaire gauche, une condensation pulmonaire apicale gauche, la présence d'une collection aérique antérieure en forme de croissant qui change de position en décubitus ventral, quelques petites rares plages en verre dépoli ; en faveur de l'aspect d'un aspergillome pulmonaire apical gauche. (Figure 36)

La recherche de mycobactéries était négative ; l'examen mycologique (Figure 35) comprenant l'examen direct qui était positif et la culture qui était négatif par défaut de prise d'un traitement antifongique (Voriconazole). La sérologie aspergillaire était positive à 50 UA / ml.

Une lobectomie apicale gauche est réalisée après une exploration médicale et confirmation du diagnostic. A l'issue de la chirurgie, une biopsie a été effectuée pour un compte rendu anatomopathologique qui est en cours.

La patiente poursuit le traitement post-opératoire avec une tolérance satisfaisante et une amélioration de l'état général avec disparition des symptômes.

Résultats



Figure 35 : (A) Filaments mycéliens vu au microscope optique, objective 10 x40 (B) Culture sur milieu Sabouraud Chloramphénicol et milieu Sabouraud Chloramphénicol Actidione négatifs.

(CHU Tizi Ouzou, 2022).

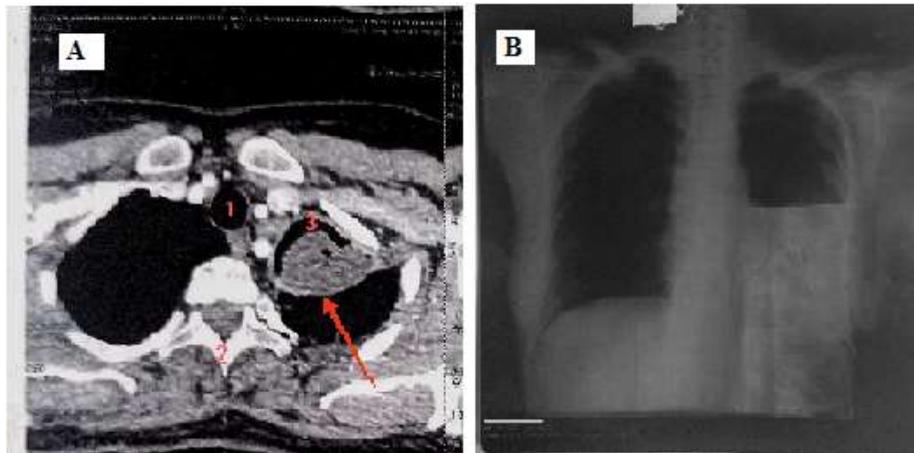


Figure 36 : (A) Scanner thoracique, coupe axiale en préopératoire. (1) Trachée, (2) Corps vertébral, (3) Croissant gazeux, Flèche : Aspergillome. (B) Radio standard du poulmon en post opératoire

Discussion

Discussion

Les études sérologiques représentent l'examen complémentaire fondamental pour le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire chronique. La sérologie aspergillaire correspond à la détection des anticorps dans le sérum des patients. Dans notre étude toute la population a bénéficié d'une sérologie aspergillaire, la technique utilisée était le test ELISA, avec un résultat de 4 sujets sur 15 soit 27% qui sont atteints d'aspergillose pulmonaire chronique. Ces taux sont inférieurs à ceux qui ont été trouvés dans l'étude faite au MAROC de janvier 2003 à décembre 2017 où la sérologie aspergillaire était positive dans 72% des cas et ceci peut être dû aux circonstances de temps [156].

Facteurs de risque

L'antécédent de tuberculose était retrouvé dans 33,3 % des cas, ce résultat est proche de celui obtenu au CAMBODGE qui est de 46 % des cas [157] et celui obtenu en TUNISIE qui est de 45% des cas [158], et différent du résultat du MAROC, de la CHINE et celui obtenu en ALGÉRIE selon M. Chekiri-Talbi et al. où 91% et 89% et 79,4% des patients, respectivement avaient un antécédent de tuberculose [27,156, 159]. Cette non concordance peut s'expliquer par la forte charge de la maladie en Chine (zone endémique, selon le site de l'OMS).

D'autre part, le tabagisme actif et l'éthylisme sont des habitudes toxiques dont les effets nocifs sur la santé sont connus et les professionnels de santé déconseillent vivement ce genre de fléau, de ce fait, ils sont potentiellement soumis à un biais de prévarication, les patients ont tendance à ne pas avouer être des fumeurs ou consommateurs d'alcool en particulier les femmes. Nos résultats montrent que 20% de la population sont des fumeurs actifs et 6,6% des consommateurs d'alcool, cela coïncide avec les résultats trouvés dans l'étude chinoise faite entre janvier 2014 et décembre 2017 avec un taux de 26,1% [159].

Discussion

Tableau 08 : Fréquence des antécédents de tuberculose pulmonaire selon les auteurs.

[161]

Auteur	Année	Nombre de patients	ATCD de tuberculose	%	Pays, Zone
J.G.LEE	2009	240	152	63	Seoul, Corée du Sud
S.S.ADE	2011	35	35	100	Dakar
H. ZAIT	2011	39	31	79,4	CHU Mustapha d'Alger
Q_K CHEN	2012	256	182	71	Chine
A. MUNIAPPAN	2014	60	19	31,3	Amérique du nord
H. BENJELLOUN	2015	81	78	96,3	Maroc

Age

Dans notre étude la moyenne d'âge pour les patients est de 56.2 ans ce qui concorde avec le résultat obtenu au CAMBODGE en 2018 qui est de 57 ans [157], et en TUNISIE qui est de 51 ans [158], légèrement supérieur au résultat retrouvé dans l'étude faite en ALGERIE selon M. Chekiri Talbi et al. (1999-2009) qui est de 49,5 ans [27], et au MAROC durant la période Janvier 2003 à Décembre 2017 qui est de 48,6 ans [156] et inférieur à celle trouvée en FRANCE de 2009 à 2018 qui est de 65 ans [160].

Discussion

Sexe

L'évaluation de l'infection en fonction du sexe montre que la pathologie est plus forte chez les femmes que chez les hommes avec un taux de 60% alors que Y. Caron et al. rapportent une prédominance masculine au CAMBODGE avec un sex-ratio homme/femme 1,6 [157] H.BAKKAL et al. rapportent un pourcentage de 66% au MAROC et de 66,7% en TUNISIE d'après l'article de Amina Abdelekbir. [158]. Quant à T. Maitre et al. rapportent un pourcentage de 63% en France. [160] Ces données sont quelque peu différentes de celles trouvées dans la littérature, cela est dû aux circonstances de temps (courte durée de l'étude) et à la difficulté de recrutements des patients.

Signes Cliniques

Concernant l'aspect clinique, 100 % de nos patients souffrent d'une toux chronique, presque le même résultat a été retrouvé au CAMBODGE à 97 % des cas [157], cependant un pourcentage de 35% a été retrouvé en TUNISIE [158].

Les hémoptysies étaient présentes chez 53% de notre population, cette valeur est proche de celle rapportée par l'étude faite au CAMBODGE [157] qui est de 65%, mais qui est inférieure en TUNISIE et au MAROC qui est de 80% et de 92,5% respectivement. [156,158]

La dyspnée est évaluée à 93 % des cas légèrement supérieur au taux retrouvé au CAMBODGE qui est de 78 % [157] et nettement supérieur au taux retrouvé en TUNISIE qui est de 10% [158].

Dans notre étude 40% des patients ont une fièvre, ce chiffre est inférieur à celui de l'étude tunisienne et chinoise où respectivement 10% et 13% [158,159] des patients présentaient une fièvre. Cet écart de résultat peut s'expliquer par la méfiance des malades qui ne disent pas la vérité par peur de ne pas recevoir les soins nécessaires pour sa prise en charge.

La perte de poids concerne 53% de notre population, un chiffre légèrement inférieur à celui de l'étude cambodgienne où 77% des patients présentaient une perte de poids [157]. Effectivement la perte de poids fait partie des signes d'appel de l'APC

Discussion

Radiologie

La tomodensitométrie thoracique est un examen d'un grand apport diagnostique en matière d'aspergillose pulmonaire chronique. Elle permet une analyse détaillée de l'image en grelot et un bilan précis des lésions en appréciant le nombre, la localisation, le degré d'extension et le risque d'atteinte vasculaire. La TDM a été réalisée chez 86,6% de notre population, l'imagerie médicale concordait dans la majeure partie des cas avec le diagnostic de l'APC.

Les cavités pré existantes étaient le signe radiologique le plus dominant ce qui concorde avec l'étude qui a été faite en TUNISIE [158].

Tableau 09 : Résultats radiologiques des patients selon différentes études.

	Images en grelot	Images cavitaires	Nodules pulmonaires	Dilatation des bronches (DDB)
Population étudiée %	17	42	33	46,6
Maroc % [156]	52	27,5	/	
Tunisie % [158]	33	52	14	
Cambodge % [157]	76	/	/	76

Diagnostic

Examen mycologique

La mise en évidence de l'*Aspergillus*, se fait dans des prélèvements pulmonaires caractéristiques (liquide de lavage broncho alvéolaire, expectoration induite), son isolement est rare.

Discussion

À l'examen direct, il s'agit de filaments hyalins septés, de 2 à 4 microns de diamètre, avec des ramifications à angles aigus de 45°. Dans notre étude, l'examen direct était positif chez 4 sur 7 patients soit 26,6% de la population.

La culture est réalisée à 37°C sur milieux Sabouraud chloramphénicol sans actidione.

Dans notre étude, l'*Aspergillus* sp n'a été détecté dans aucun prélèvement, contrairement aux résultats décrit par Takahiro Takazono et al. en 2018 qui ont trouvé 16,4% de cultures positives [159].

Ces résultats on peut les expliquer par la difficulté de cultiver les *Aspergillus* qui se trouvent en souffrance dans les cavités ainsi que la prise de traitement par les malades.

Discussion

Biais

Les aspergilloses pulmonaires chroniques ont un mode d'évolution insidieux qui pourraient être confondues avec d'autres maladies pulmonaires, ce qui rend leur diagnostic difficile.

Cette infection fongique est diagnostiquée par un examen direct des prélèvements pulmonaires, et une mise en culture de ces derniers sur des milieux Sabouraud chloramphénicol sans actidione ainsi que la sérologie aspergillaire basée sur la recherche d'anticorps dans le sang.

Pendant notre étude, nous avons rencontré un certain nombre d'obstacles qui ont entravé la réalisation de notre travail et qui sont :

- Biais de sélection, en effet nous n'avons pas pu inclure exclusivement de nouveaux cas (cas incidents) du fait de l'impossibilité de situer le début de la maladie dans le temps, car cette pathologie est souvent d'évolution lente
- Manque de données dû à des interrogatoires difficiles : patient non coopérant par peur ou par oubli. Le biais de prévarication ou de mensonge dans notre étude concerne en particulier les variables relatives au tabagisme actif, éthylisme actif ...
- Absence d'imageries médicales pour certains patients (soit elles ont été perdues ou non faites).
- Dossiers non retrouvés dans les archives et souvent mal remplis.
- Difficultés de réalisation des prélèvements pulmonaires pour la totalité de la population par contre-indication majeure ou absence de consentement éclairé de certains patients ou d'autres perdus de vue.
- Absence d'une hotte qui est très importante pour la réalisation d'examen mycologiques directs ainsi que les cultures des prélèvements des tuberculeux actifs.
- Patients sous traitement antifongique avant la réalisation de prélèvements pulmonaires, ce qui a pu rendre les résultats de cultures négatives.
- Retard d'autorisation d'accès au service de Pneumologie, ce qui a écourté la durée d'étude.
- Indisponibilité des réactifs dédiés à la sérologie aspergillaire (ELISA, WESTERN BLOT, Tests de diagnostic rapides TDR) au niveau du Laboratoire de Parasitologie Mycologie Médicale du CHU Tizi-Ouzou.

Conclusion

L'Aspergillose Pulmonaire Chronique est une pathologie redoutable du fait qu'elle survienne sur des terrains particuliers faisant office de facteurs de risque. Ainsi la connaissance précoce de cette maladie est souvent emmêlée par des symptômes et une radiologie non spécifique et donc souvent le diagnostic est tardif, ce qui la confond avec d'autres pathologies pulmonaires.

Cependant, l'Aspergillose Pulmonaire Chronique reste une infection pulmonaire à faible fréquence dans le monde.

La révélation de cette affection est dominée par un signe clinique particulier qui est l'hémoptysie, qui est parfois massive, pouvant engager le pronostic vital du patient.

Les méthodes de diagnostic biologiques les plus couramment utilisées sont : le diagnostic mycologique direct qui repose sur l'examen direct à la recherche de filaments mycéliens de l'*Aspergillus sp*, suivi par la culture pour identifier l'espèce. Ces techniques doivent toujours être conjuguées au diagnostic sérologique afin de finaliser le diagnostic, c'est pour cela la sérologie aspergillaire doit être un examen de routine.

La séroprévalence aspergillaire obtenue lors de notre étude est de 27%, l'antécédent tuberculeux est présent chez 75% de la population positive, et l'hémoptysie est notée chez toute cette population.

L'analyse des résultats obtenus, nous permet de tirer la conclusion suivante :

- L'examen mycologique direct est une étape importante du diagnostic mais à lui seul, il peut être insuffisant et manquer de sensibilité et on peut facilement passer à côté d'une atteinte aspergillaire probable, c'est pour cela que la sérologie trouve toute sa place dans cette pathologie.

Cette étude étant la première au niveau de la Wilaya de Tizi-Ouzou, on a pu constater une difficulté de diagnostic de la maladie.

Au terme de notre étude, nous avons pu avoir une meilleure connaissance des aspergilloses pulmonaires chroniques malgré les difficultés rencontrées lors de la recherche bibliographique par manque d'articles dédiés au domaine de l'APC au niveau National ou au Maghreb.

Cette étude nous permet de souligner l'importance du diagnostic précoce de la maladie, le réflexe d'un clinicien par rapport au développement d'une éventuelle APC sur un terrain déficient surtout une ancienne tuberculose lors de consultations de routine est un élément clé dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie.

Conclusion

Le développement insidieux et chronique de la maladie accompagné du retard du diagnostic dans la région de Tizi-Ouzou incite à investir dans les méthodes diagnostiques et ceci en : équipant le laboratoire de parasitologie d'une hotte à flux laminaire, faire de la sérologie aspergillaire un examen de routine et idéalement élargir les recherches par des méthodes plus performantes pour une meilleure prise en charge du patient grâce à une collaboration pluridisciplinaire entre Cliniciens, Radiologues et Biologistes.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

1. [Molecular Evolution of *Aspergillus*. A.C. Flores-Gallegos, F. Veana-Hernandez, M. Michel-Michel, F. Lara-Victoriano and R. Rodríguez-Herrera Universidad Autónoma de Coahuila, Saltillo, Coahuila, México. 2016].
2. [Chronic pulmonary aspergillosis update : A year in review Aleksandra Barac, Chris Kosmidis, Ana Alastruey-Izquierdo and Helmut J. F. Salzer on behalf of CPAnet. 2019].
3. Actualités sur les aspergilloses, les infections pulmonaires et la tuberculose au CPLF J.P. Madiou. 2010
4. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interaction, 2017
5. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus), P. Germaud, D. Boutoille, F. Gay-Andrieu. 2010.
6. [Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease by Sara Gago, David W. Denning and Paul Bowyer. 2019]
7. [Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. 2011]
8. [Molecular Epidemiology of *Aspergillus fumigatus* in Chronic Pulmonary Aspergillosis Patients by Mireille H. van der Torre, Hongwei Shen, Riina Rautemaa - Richardson Malcolm D. Richardson and Lilyann Novak-Frazer – 2021]
9. [Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis by David W. Denning, Alex Pleuvry and Donald C. Cole. 2012]
10. Evolving moldy murderers: *Aspergillus* section *Fumigati* as a model for studying the repeated evolution of fungal pathogenicity, Antonis Rokas, Matthew E. Mead, Jacob L. Steenwyk, Nicholas H. Oberlies, Gustavo H. Goldman. 2020
11. [CRYPTIC SPECIATION IN THE COSMOPOLITAN AND CLONAL HUMAN PATHOGENIC FUNGUS *ASPERGILLUS FUMIGATUS* - A. PRINGLE, D. M. BAKER, J. L. PLATT, J. P. WARES, J. P. LATGE, J. W. TAYLOR. 2005.
12. [A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention – Cendrine Godet, Ana Alastruey-Izquierdo, Holger Flick, Christophe Hennequin, Rihards Mikilps-Mikgelbs, Oxana Munteanu, Iain Page, Danila Seidel and Helmut J. F. Salzer on behalf of CPAnet 2017]
13. [The Pathology of Pulmonary Disorders Due to *Aspergillus* spp - Richard L. Kradin, MD; Eugene J. Mark, MD. 2008]
14. [Pulmonary Aspergillosis diagnosis and cases - Chen Qiu • Pu-Xuan Lu • Shi-Ping Wu. 2019]
15. [*Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis : Jean-Paul Latgé - Unité des Aspergillus, Institut Pasteur Paris, France. 2009.
16. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus* section *Fumigati* and its teleomorph *Neosartorya*. R.A. Samson, S. Hong, S.W. Peterson, J.C. Frisvad and J. Varga. 2007
17. [Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention - Prof. Alessandro C. Pasqualotto, MD PhD, Santa Casa – Complexo Hospitalar and Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)Molecular Diagnostics Laboratory Hospital Dom Vicente Scherer. 2010].
18. Identification Key for *Aspergillus* Species Isolated from Maize and Soil of Nandi County, Kenya Beatrice Wabusya Nyongesa, Sheila Okoth, Vincent Ayugi. 2015
19. [*Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019 Jean-Paul Latgé,a Georgios Chamilosa,b. 2019]
20. Aspergillose : du portage à la maladie GROUPE ECRIR. 2004
21. [Global Population Genetic Analysis of *Aspergillus fumigates* Eta Ebasi Ashu, Ferry Hagen, Anuradha Chowdhary, Jacques F. Meis, Jianping Xua. 2017]

Bibliographie

22. [New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering Aspergillus System Properties and Applications. 2016]
23. [Aspergilloses broncho-pulmonaires : les nouveaux enjeux P. GERMAUD, K. RENAUDIN, I. DANNER, O. MORIN, A.-Y. DE LAJARTRE. 2001]
24. [Molecular Mechanisms of Conidial Germination in *Aspergillus* spp. Tim J. H. Baltussen, Jan Zoll, Paul E. Verweij, Willem J. G. Melchersa. 2019].
25. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*, Celine M. O’Gorman, Hubert T. Fuller & Paul S. Dyer. 2009
26. [Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma- N.L. Smith and D.W. Denning. 2010]
27. Burden of fungal infections in Algeria - M. Chekiri-Talbi & D. W. Denning 2016]
28. [Serious fungal infections in Egypt - S. M. Zaki & D. W. Denning 2016]
29. [The Burden of Serious Fungal Infections in Cameroon - Christine E. Mandengue, and David W. Denning 2018]
30. [Estimating the burden of invasive and serious fungal disease in the United Kingdom - M. Pegorie, D.W. Denning, W. Welfare. 2016]
31. [Serious fungal infections in Portugal R. Sabino & C. Veríssimo & J. Brandão & C. Martins & D. Alves & C. Pais & D. W. Denning. 2017]
32. [Burden of Fungal Infections in Colombia - Carlos Arturo Alvarez-Moreno, Jorge Alberto Cortes and David W. Denning. 2018]
33. What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis Ana Abad, Jimena Victoria Fernandez-Molina, Joseba Bikandi, Andoni Ramirez, Javier Margareto, Javier Sendino, Fernando Luis Hernando, Jose Ponton, Javier Garaizar and Aitor Rementeria. 2010
34. Pathophysiological aspects of *Aspergillus* colonization in disease Sara Gago, David W. Denning, and Paul Bowyer. 2019
35. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. W. W. HOPE, T. J. WALSH & D. W. DENNING. 2005
36. [Actualités sur les aspergilloses, les infections pulmonaires et la tuberculose au CPLF J.P. Madiou. 2010. Lettre d’un pneumologue.]
37. Innate Immunity to *Aspergillus* Species Stacy J. Park and Borna Mehrad. 2009
38. *Aspergillus* Cell Wall and Biofilm, Anne Beauvais, Thierry Fontaine, Vishukumar Aimaniana, Jean-Paul Latgé, 2014
39. Immune responses to airborne fungi and non-invasive airway diseases Gaëlle Vacher & Hélène Niculita-Hirzel & Thierry Roger. 2014
40. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways Michael R. Knowles and Richard C. Boucher. 2002
41. Innate and adaptive immune responses to fungi in the airway Kathleen R. Bartemes, PhD, and Hirohito Kita, MD. 2018
42. Host Response to Pulmonary Fungal Infections: a Highlight on Cell-Driven Immunity to *Cryptococcus* Species and *Aspergillus fumigatus*. Orchi Dutta & Jorge A. Masso-Silva & Keyi Wang & Amariliz Rivera. 2017
43. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions, Frank L. van de Veerdonk, Mark S. Gresnigt, Luigina Romani, Mihai G. Netea and Jean-Paul Latgé. 2017
44. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species, Caroline Paulussen, John E. Hallsworth, Sergio Alvarez Perez, William C. Nierman, Philip G. Hamill, David Blain, Hans Rieders and Bart Lievens. 2016

Bibliographie

45. [Distribution and impact of yeast thermal tolerance permissive for mammalian infection 2015
46. [Evolving moldy murderers: *Aspergillus* section *Fumigati* as a model for studying the repeated evolution of fungal pathogenicity Antonis RokasID, Matthew E. MeadID, Jacob L. SteenwykID, Nicholas H. OberliesID, Gustavo H. GoldmanID 2020]
47. [Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with non tuberculous mycobacterial lung disease by Byung Woo Jhun¹, Woo Jin Jung¹, Na Young Hwang, Hye Yun Park, Kyeongman Jeon, Eun-Suk Kang, Won-Jung Koh. 2017]
48. [Incidence and Risk Factors of Chronic Pulmonary Aspergillosis Development during Long-Term Follow-Up after Lung Cancer Surgery by Sun Hye Shin,^y Bo-Guen Kim, Jiyeon Kang, Sang-Won Um, Hojoong Kim, Hong Kwan Kim, Jhingook Kim, Young Mog Shim, Yong Soo Choi and Byeong-Ho Jeong. 2020]
49. [Semiinvasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Radiologic and Pathologic Findings in Nine Patients. 2000]
50. [Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis by David Lowes, Khaled Al-Shair, Pippa J. Newton, Julie Morris, Chris Harris, Riina Rautemaa-Richardson and David W. Denning. 2017]
51. Germaud P. « *Aspergillus* » et système respiratoire. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos. 2005 ; 2 : 585–595

52. Frank L van de Veerdonk, Mark S Gresnigt, Luigina Romani, Mihai G Netea, Jean-Paul Latgé. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions 2017 Nov. ;15(11) :661-674.
53. T. Maitre, C. Hennequin, S. Tavoraro, M. Antoine, M.-F. Carette, C. Godet, J. Cadranel aspergilloses pulmonaires chroniques Et autres mycoses bronchopulmonaires non invasives (aspects immunoallergiques exclus) 2010
54. Ba M, Ciss G, Diarra O, et al. Aspects chirurgicaux des aspergillomes à propos de 24 malades. Dakar Médical 2000; 45 :144—6
55. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. Chest 2014 ;146 :1358-68
56. C. Hadidi, A. Chafik. L'aspergillome pulmonaire : expérience du service de chirurgie thoracique de l'hôpital militaire Avicenne. Marrakech
57. Fajraoui N, Beji M, Louzir B, Mehiri N, Cherif J, Hajji S et al. Pseudo-tumoral aspergilloma. Rev Pneumol Clin. 2001 ;57 (6) :431-3
58. Toty L. Les aspergillomes pulmonaires. Opinions et attitudes chirurgicales. Rev Pneumol Clin. 1998 ; 44 : 163-5
59. [Jin Gu Lee](#) ¹, [Chang Young Lee](#), [Dans le parc Kyu](#), [Dae Joon Kim](#), [Joon Chang](#), [Se Kyu Kim](#), [Kyung Young Chung](#) Aspergillome pulmonaire : analyse du pronostic en fonction des symptômes et du traitement 2009 octobre ;138(4):820-5.
60. [Shigeru Kohno](#) ¹, [Tsutomu Kobayashi](#), [Hiroshi Kakeya](#), [Yoshitsugu Miyazaki](#). La revue Aspergillome pulmonaire, diagnostic et traitement Kekkaku 2003 Déc. ;78(12) :757-63.
61. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic
 - a. cavitory and brosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. Clin Infect Dis 2003;37 Suppl 3: S265-80.
62. Kobashi Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Oka M. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir ology 2006; 11:809–13.

Bibliographie

63. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, Norris S, Edelstein H, Stevens DA. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:654–62.
64. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015 ;70 :270–7.
65. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in no immunocompromised patients. *Chest* 2007 ;31 :1435-41.
66. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C, Bergeron A, Bergot E,
 - a. Bourdin A, et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012 ;31 :3231-9.
67. Camuset J, Nunes H, Dombret MC, Bergeron A, Henno P, Philippe B, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in no immunocompromised patients. *Chest* 2007 ;131 :1435-41.
68. Drouet E. Et Dupont D. Les mycoses pulmonaires. EMC, Pneumologie III-1999
69. Kreymborg KG, Seyfarth HJ, Gessner C, Schutz A, Hammer Schmidt S, Eichfeld U, Borte G, Wirtz H. Diagnosis of aspergilloma in a pleural cavity (persistent pneumothorax) using classic imaging methods. *Mycoses*. 2006 May ;49 :210-5
70. [Ghita Yahyaoui](#) , [Imane Tlamçani](#) , [Salma Benjelloun](#) , [Mohamed Atwani](#) , [Mohamed Errami](#) Aspergillose pulmonaire nécrosante chronique à *Aspergillus niger* chez un fumeur et ancien patient tuberculeux
71. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121:1988–99.
72. Rajalingam S, Anshar FM. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6:62
73. Schweer KE, Wittersheim M, Bangard C, Frank KF, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. Four exemplary clinical cases and literature overview. *Dtsch Med Wochenschr* 2014 ;139 :2242–7
74. Massard J. Place de la chirurgie dans le traitement des aspergilloses thoraciques. *Rev Mal Respir*. 2005 ; 22 (3) :466–472. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Paganin F, Poubeau P, Lugagne N, Bourdin A, Arvin-Berod C. Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante fatale chez un homme diabétique et éthylique. *Med Mal Infect*. 2003
76. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Aspergillose pulmonaire : une revue clinique. *Eur Respir Rev*. 2011; 20 (121):156–174. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Kang MS, Noh GY, Choe DH, Kim CH, Lee JC. A newly developed lung nodule during chemotherapy for small cell lung cancer. Chronic necrotising pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2009 ;64 :682–97.
78. [Yuhei Ito](#) , [Motoaki Tanigawa](#) , [Tamiko Takemura](#) , [Keisuke Iwamoto](#) , [Akina Nigi](#) , [Hajime Sasano](#) , [Hidetoshi Itani](#) , [Shigeto Kondo](#) , [Toshiya Tokui](#) , [Shigeki Nakamura](#) , et [Yoshitsugu Miyazaki](#) Aspergillose pulmonaire nodulaire chronique chez un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde 1 avril 2019
79. Jhun BW, Jung WJ, Hwang NY, Park HY, Jeon K, Kang E-S, et al. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *PLoS One* 2017;12: e0188716.
80. Cavazza A, Paci M, Turrini E, Dallari R, Rossi G. Fungus colonisation of pulmonary rheumatoid nodule. *J Clin Pathol* 2003; 56:636–7.
81. Vallabhaneni S, Mody RK, Walker T, Chiller T. The global burden of fungal diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30:1–11.

Bibliographie

82. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43(8):850–73
83. Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016 ;8(4) :282–97
84. Monge E, et al. Une aspergillose broncho-pulmonaire allergique de présentation paucisymptomatique. *Rev Pneumol Clin* (2015)
85. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):703–8.
86. [Revue des Maladies Respiratoires Volume 35, Issue 2](#), February 2018, Pages 171-187
87. Camargo JF, Hussain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2014 ;59 :569—77.].
88. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis:2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *CLIN Infect Dis* 2016 ;63 : e1—60.)
89. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and Mucor-mycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Hematological* 2017; 102:433—44
90. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination anti-fungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015 ; 162 :81—9

91. T. Maitre, C. Hennequin, S. Tavolaro, M. Antoine, M.-F. Carette, C. Godet, J. Cadranel Aspergilloses pulmonaires chroniques et autres mycoses bronchopulmonaires non invasives (aspects immunoallergiques exclus) EMC - Pneumologie 1 Volume 31 > n°2 > avril 2020
92. Germaud P., Bouteille D., Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-003-J-10, 2010.
93. Chang CC, Sorrell TC, Chen SCA. Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36: 681–691.

94. Kanjanapradit K, Kosjerina Z, Tanomkiat W, Keeratichananont W, Puntuwong
a. S. Pulmonary cryptococcosis presenting with lung mass: report of 7 cases and
b. review of literature. *Clin Med Insights Pathol*. 2017 ; 10 : 1–5.
95. Qu Y, Liu G, Ghimire P et al. Primary pulmonary cryptococcosis: evaluation of CT
a. characteristics in 26 immunocompetent Chinese patients. *Acta Radiol*. 2012;
b. 53: 668–674.
96. Wei-Chou Chang, Ching Tzao, Hsian-He Hsu et al. Pulmonary cryptococcosis
a. * Comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and
b. immunocompromised patients. *Chest*. 2006; 129: 333–340.
97. Riha RL, Pataka AD. BMJ best practice: cryptococcosis. *Br Med Journals*. 2014
98. Lachaud L, Gangneux JP. Examens mycologiques et parasitologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires* (2017)
99. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA et al. An official American Thoracic Society
a. statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care
b. patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 96–128.
100. Bariola JR, Vyas KS. Pulmonary blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(6): 745-53.

Bibliographie

101. McBride JA, Gauthier GM, Klein BS. Clinical manifestations and treatment of Blastomycosis. *Clin Chest Med*. 2017;38(3): 435-49
102. Rozovsky K, Bunge M, Higgins R, Consunji-Araneta R, Alqublan L, Fanella S. Imaging
a. patterns of pediatric pulmonary Blastomycosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(4): 905-1.
103. Hussaini SMQ, Madut D, Tong BC, Pavlisko EN, Schell WA, Perfect JR et al. Pulmonary blastomycosis presenting as primary lung cancer. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 336.
104. Fernandez C, et al. Histoplasmose : aspects Clinic pathologiques chez l'immunocompétent et l'immunodéprimé. À propos de deux cas d'infection à *Histoplasma capsulatum* sur l'Île de la Réunion. *Revue des Maladies Respiratoires* (2013),
105. L. Nyffenegger M. Abbas G. Gex, E. Boffi J. Schrenzel K. Bouchuiguir-Wafa B. Hirschel *Rev Med Suisse* 2009 ; 5 : 2418-23
106. M. Chaptala, *, J.-C. Gallois a, N. Étiennea, G. Mathonb, M. Nicolasc, G. Cadelisa Histoplasmose pulmonaire chez un patient immunocompétent avec nodules pulmonaires multiples évoluant vers la nécrose. *Revue des Maladies Respiratoires* (2020) 37, 422—426
107. Ramirez-Garcia A, Pellon A, Rementeria A, Buldain I, Barreto-Bergter E, Rollin Pinheiro-R, et al. (Avril 2018). "Scedosporium et Lomentospora : un aperçu mis à jour des opportunistes sous-estimés ». *Mycologie médicale*. 56 (suppl_1) : 102–125
108. Martin-Vicente A, Guarro J, González GM, Lass-Flörl C, Lackner M, Capilla J (avril 2017). "Les CMI du voriconazole sont prédictives de l'issue de la scedosporiose disséminée expérimentale “. *Le Journal de la chimiothérapie antimicrobienne*. 72 (4) : 1118-1122
109. Boîte H, Negri C, Livermore J, Whalley S, Johnson A, McEntee L, et al. (Mai 2018). "Pharmacodynamique du voriconazole pour la scédosporiose pulmonaire invasive ». *Agents antimicrobiens et chimiothérapie*. 62 (5) : e02516-17
110. Rauseo AM, Coler-Reilly A, Larson L, Spec A (février 2020). « L'espoir à l'horizon : nouveaux traitements fongiques en développement ». *Forum ouvert sur les maladies infectieuses*. 7 (2)
111. Tsang CC, Lau SKP, Woo PCY. Sixty years from Segretain's description: what have we learned and should learn about the basic mycology of *Talaromyces marneffei*? *Mycopathologia*. 2019
112. P. Bourée. Élévation de l'incidence de *Talaromyces marneffei*. *Médecine et Santé Tropicales*. 2018
113. Xu X, Ran X, Pradhan S, Lei S, Ran Y. Dermoscopic manifestations of *Talaromyces (Penicillium) marneffei* infection in an AIDS patient. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2019 ;85 :348
114. De Monte A, Risso K, Normand AC, Boyer G, L'Ollivier C, Marty P, et al. Pénicilliose pulmonaire chronique à *Penicillium marneffei*: présentation tardive chez un voyageur français. *J Voyage Med*. 2014 ;21(4) :292–4
115. Hien HTA, Thanh TT, Thu NTM, Nguyen A, Thanh NT, Lan NPH, et al. Development and evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the rapid detection of *Talaromyces marneffei* MP 1 gene in human plasma. *Mycoses*. 2016;59(12):773–80
116. Johnson RH, Einstein HE. Coccidioidal meningitis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:103–7.

Bibliographie

117. Tamerius JD, Comrie AC. Coccidioidomycosis incidence in Arizona predicted by seasonal precipitation. *PLoS One* 2011 ;6 : e21009.
118. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005 ;41 :1217–23
119. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005 ;41 :1174–8.
120. Braddy CM, Heilman RL, Blair JE. Coccidioidomycosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2006; 6:340–5.
121. Glenn TJ, Blair JE, Adams RH. Coccidioidomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol* 2005; 43:705–10.
122. Bialek R, Gonzalez GM, Begerow D, Zelck UE. Coccidioidomycosis and blastomycosis: advances in molecular diagnosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005 ;45 :355–60.
123. M.-O. Chandesris a, A. Hot a, E. Dannaoui b, c, M.-E. Bounoux d, J.-P. Viard a, B. Dupont a, O. Lortholary a, b, * Coccidioïdomycose : une maladie d'importation d'actualité en France
 - a. *Médecine et maladies infectieuses* 38 (2008) 336–342
124. Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis – A fungal disease of the Americas. *PLoS Med* 2005;2: e2.
125. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000 ;30 :658–61.
126. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:96–128.
127. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol* 2011 ;49 :785–98.
128. Pradinaud R, Marques SA, Raccurt C. Paracoccidioidomycose. In : *Encycl. Med. Chir. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Paris, 1995. Maladies infectieuses 8-610-A-10.*
129. Maslin J, Develoux M. Actualités thérapeutiques des mycoses rares en
 - a. *Dehors des mycoses opportunistes. Encycl. Med. Chir. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Paris, 2004. Maladies infectieuses 8-603-A- 20.*
130. Diagnostic biologique d'une infection aspergillaire G. DESOUBEAUX (*), J. CHANDENIER (*)
131. Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. *E Pilly trop. Maladies infectieuses tropicales. Paris: CMIT; Alinéa Plus; 2016. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/epilly-trop/epillytrop2016.pdf>*
132. Botterel F, Lachaud L, Pozzetto B, Toro A, Wallet F. Infections broncho-pulmonaires (hors tuberculose et mucoviscidose). Dans: *Société française de microbiologie, ed. Remic 2015. Paris: SFM; 2015.*
133. Dorfmueller P, Ghigna MR. Lavage bronchioalvéolaire. *Encyclop Med Chir Pneumologie* 2011;6-000-M-50.
134. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360(18):1870-84
135. -[http://refhub.elsevier.com/S0761-8425\(17\)30225-5/sbref0145](http://refhub.elsevier.com/S0761-8425(17)30225-5/sbref0145)

Bibliographie

136. Lachaud L, Gangneux JP. Examens mycologiques et parasitologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2017.08.001>
137. Rùchel R, Schaffrinski M. Versatile fluorescent staining of fungi in clinical specimens by using the optical brightener Blankophor. *J Clin Microbiol.* 1999 Aug ; 37 (8) : 2694-6.
138. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005 Oct ; 5 (10) : 609-22.
139. Persat F. Aspergillus serology, from yesterday to today for tomorrow. *J Mycol Med* 2012;22:72—82.
140. Maitre T, Hennequin C, Tavolaro S, Antoine M, Carette MF, Godet C, et al. Aspergilloses pulmonaires chroniques et autres mycoses bronchopulmonaires non invasives (aspects immunoallergiques exclus). *EMC - Pneumologie* 2020;31(2):1-17 [Article 6-003-J-10
141. Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six Aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* 2016;72:240–9
142. Guitard J, Sendid B, Thorez S, Gits M, Hennequin C. Evaluation of a recombinant antigen-based enzyme immunoassay for the diagnosis of noninvasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2012;50:762–5.
143. Jhun BW, Jung WJ, Hwang NY, Park HY, Jeon K, Kang E-S, et al. Risk factors for the development of chronic pulmonary aspergillosis in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *PLoS One* 2017;12:e0188716
144. Felton TW, Baxter C, Moore CB, Roberts SA, Hope WW, Denning DW. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2010;51:1383–91
145. Cadranel J, Philippe B, Hennequin C, Bergeron A, Bergot E, Bourdin A, et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3231–9.
146. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl. 3):S265–80
147. Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six Aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* 2016;72:240–9
148. Uffredi ML, Mangiapan G, Cadranel J, Kac G. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:457–62.
149. Sophie Brun a,*, Zakia Bekhechi a , Yurdagül Uzunhan b , Stéphane Mantelet a , Pascale Suzanne a , Patrick Nicolas , Arezki Izri <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2015.02.031>
150. Page ID, Richardson MD, Denning DW. Comparison of six Aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA). *J Infect* 2016;72:240—9.
151. Persat F, Hennequin C, Gangneux JP, et al. Aspergillus antibody detection: diagnostic strategy and technical considerations from the Société française de mycologie médicale (French Society for Medical Mycology) expert committee. *Med Mycol* 2017;55:302—7
152. Gangneux JP, Bouchara JP, Chabasse D. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. *Encyclop Méd Chir maladies infectieuses* 2013;8-600-A-10.

Bibliographie

153. Germaud P, Boutoille D, Gay-Andrieu F. Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus). *Encyclop Med Chir Pneumologie* 2010;6-003-J-10
154. Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhédin N, Rieux C, Cordonnier C. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998 Jun ; 26 (6) : 1407-12
155. Ana Alastruey-Izquierdo Jacques Cadranelb, c Holger Flickd Cendrine Godete Christophe Hennequinf, g Martin Hoenigh, i Chris Kosmidisj Christoph Langek–n Oxana Munteanu Iain Pagej Helmut J.F. Salzerk, l on behalf of CPAnet
156. L'aspergillome pulmonaires : une pathologie pulmonaires fréquente et potentiellement grave ; H.Bakkal , H. Benjelloun , N.Zaghba , N.Yassine , Casablanca , Maroc 2018
157. Aspergillose pulmonaire chronique (APC) à l'hôpital de l'Amitié Khmero-Soviétique au Cambodge Y. Caron, M. Vann Pasteur, Phnom Penh, Cambodge 2 Hôpital Amitié Khmer-Soviétique, Phnom Penh, Cambodge
158. La chirurgie de l'aspergillose pulmonaire , Amina abdelkbir , Abdessalam Hentati , Zied Charri , Walide Abid , Nizar Elleuch , Imed Frikha ,International Military congress of Tropical Medicine and Sub Saharn Diseases
159. Niu Y, et al. Clinical features and outcome of patients with chronic pulmonary aspergillosis in China: A retrospective, observational study. *Journal De Mycologie Me´dicale* (2020),
160. T. Maitre a, J. Cottenet , C. Godetf , P. Bonniaud g , J. Cadranel h , C. Quantin Aspergilloses pulmonaires chroniques en France : prévalence, pronostic et pathologies pulmonaires préexistantes sur la base nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information de 2009 a` 2018
161. Quelle résection pour l'aspergillome pulmonaire, thèse présentée par Mme. EL ATRACH SARA Le 16/052019 pour l'obtention du doctorat en médecine à l'université Sidi Mohamed Ben Abdellah

ANNEXES

Annexe 01

ETUDE DE L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

1) IDENTIFICATION DU PATIENT :

Nom : Prénom : Age :

N° :

Région : Profession :

Sexe : Homme Femme :

2) TERRAIN :

- Infection par le VIH. OUI NON

Sous ARV ?

Date de l'infection :

- Antécédents de tuberculose. OUI NON

» » » Séquelles pulmonaires. OUI NON

- Autres maladies pulmonaires : OUI NON

Hydatidose pulmonaire. OUI NON

Cancer pulmonaire. OUI NON

BPCO OUI NON

Sarcoïdose OUI NON

Bronchectasie(DDB) OUI NON

- Autres maladies du système : OUI NON

Diabète OUI NON

- Tabagisme OUI NON

ACTIF PASSIF

- Éthylisme OUI NON

- Traitement(s) ATF / ATB / CRTC OUI NON

3) Clinique:

Fièvre. OUI NON

Toux, expectorations. OUI NON

Dyspnée. OUI NON

Hémoptysie. OUI NON

Perte de poids sur 3 mois. OUI NON

Persistance des signes depuis 3 mois. OUI NON

Annexes

Altération de l'état général. OUI NON

4) RADIOLOGIE :

Radio standard Scanner thoracique Date:

Résultat du TDM :

Signe radiologique du grelot. OUI NON

Cavité (s) OUI NON

Fibrose péri-cavitaire OUI NON

Nombre de cavité(s) :

Épaississement pleural OUI NON

Boule fongique OUI NON

Nodules pulmonaires OUI NON

5) DIAGNOSTIC :

Examen Mycologique. FAIT NON FAIT

Si fait date :

Examen direct FAIT NON FAIT

Présence de FM aspergillaires OUI NON

Culture FAITE NON FAITE

- Si oui présence de colonie(s) d'Aspergillus OUI NON

- Si oui identification morphologique :

Anatomo-pathologie. FAITE NON FAITE

Si faite date :

Résultat :

Sérologie : FAITE NON FAITE Si faite date :

Méthode :

Résultat : POSITIVE NÉGATIVE

Diagnostic de tuberculose (Bacilloscopie ou GeneExpert)

Date de la dernière recherche :

Résultat : POSTIVE NÉGATIVE

Annexe 02

Composition des milieux de culture: Czapek et extrait de Malt:

- Composition du milieu de Czapek :

NaNO₃	2g
K ₂ HPO ₄	1g
MgSO₄,7H₂O	0,5g
KCl	0,5g
FeSO₄,7H₂O	0,01g
Saccharose	30g
Gélose	15g
Eaudistillée	1000mL

Autoclaver à 121°C pendant 15 minutes.

Ce milieu existe également tout préparé dans le commerce.

- Composition du milieu à l'extrait de malt :

Extraitdemalt	25g
Gélose	20g
Eaudistillée	1000mL

Autoclaver.

Ce milieu existe tout prêt dans le commerce et contient généralement du glycérol et 1g/L de peptone.

Annexe03

PLATELIA™ *Aspergillus* IgG

1 plaque - ∇ 96

REF 62783

DETECTION DES ANTICORPS IgG
ANTI-ASPERGILLUS DANS LE SÉRUM OU
LE PLASMA HUMAIN PAR MÉTHODE
IMMUNO-ENZYMATIQUE



881123 - 2013/11

BIO-RAD

Annexe 04

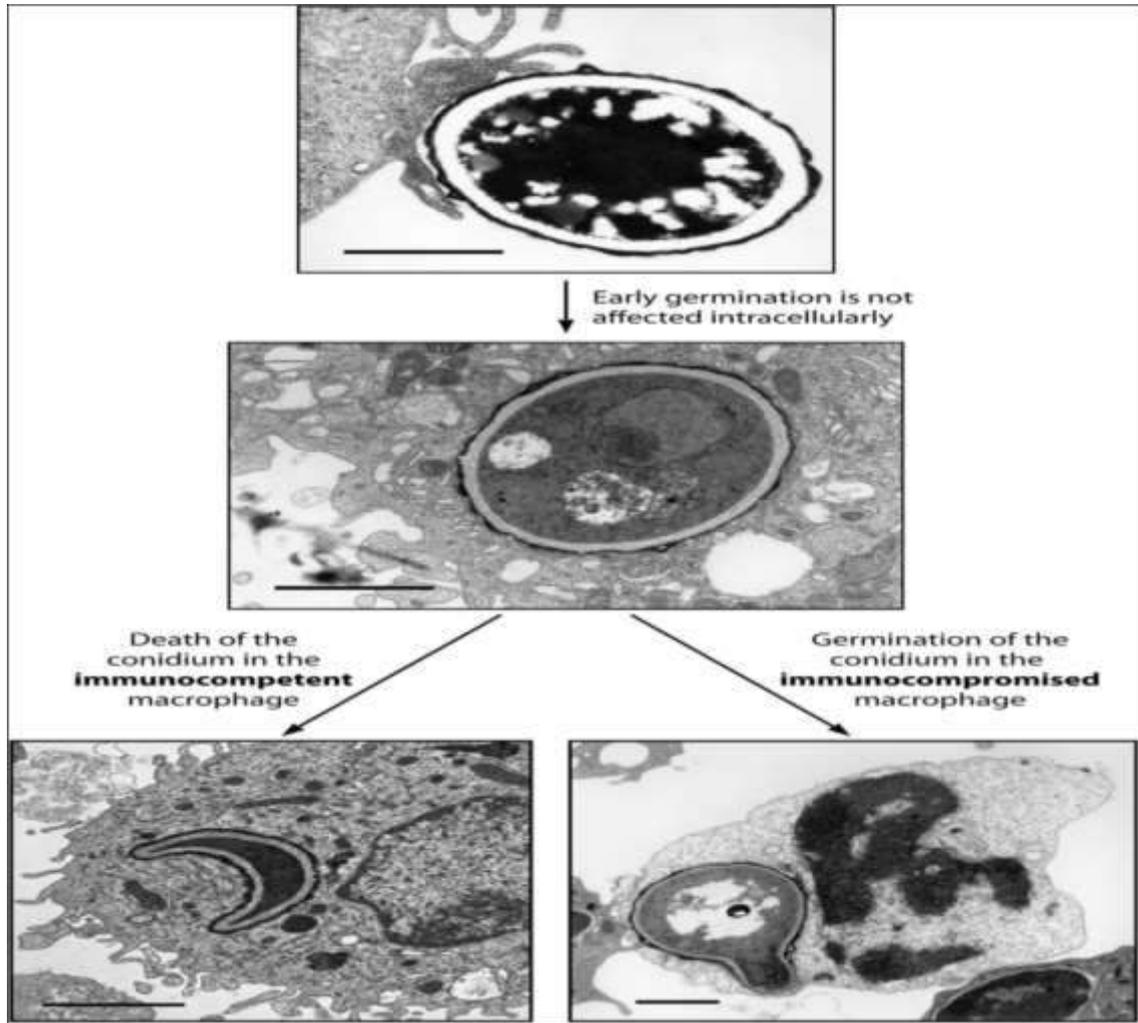


Figure 6 : Interaction entre la conidie et le macrophage alvéolaire chez l'hôte immunocompétent et l'hôte Immun- compromis [19].

ANNEXE 05

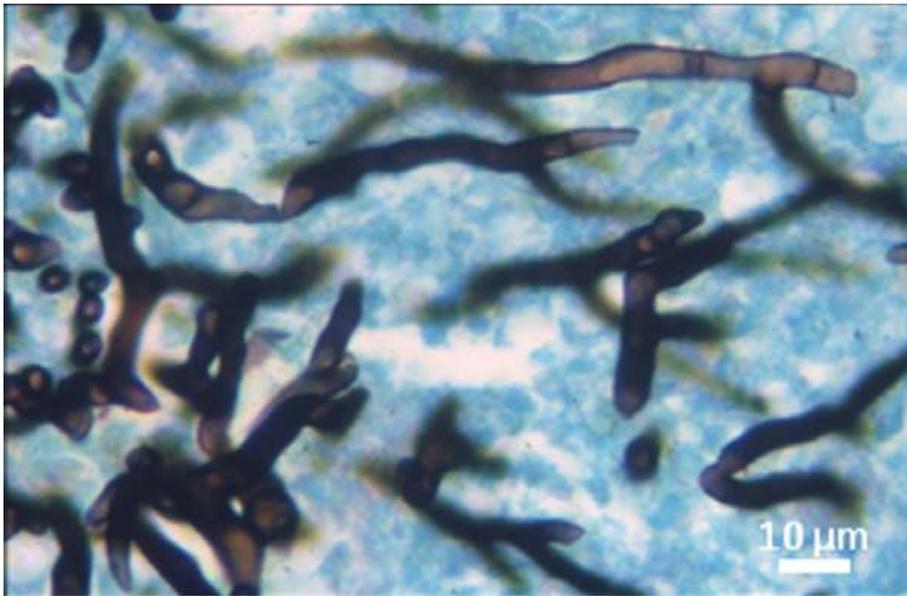


Figure 18 : Coloration argentique d'une coupe histologique.
Les filaments fongiques apparaissent en brun sombre [156]

Résumé

Titre : Études des aspergilloses pulmonaires chroniques.

Mots clé : *Aspergillus* sp, aspergillose pulmonaire chronique, sérologie aspergillaire, diagnostic.

L'aspergillose pulmonaire chronique est une pathologie redoutable qui se développe surtout sur des lésions préexistantes de la cavité pulmonaire dont l'étiologie la plus importante demeure la tuberculose. Aucun symptôme n'est pathognomonique de cette maladie, ce qui rend son diagnostic complexe rajoutant à cela un large éventail de diagnostics différentiels. Notre étude s'est étalée sur une période de 03 mois allant de Mars à Juin 2022. Nous avons collecté les informations concernant les malades suspects d'aspergillose pulmonaire chronique sur une fiche de renseignements, aussi nous avons effectué des examens directs et des cultures de différents prélèvements pulmonaires et enfin nous avons lancé des sérologies aspergillaires qui ont révélé 04 cas positifs sur un total de 15 patients soit 27%. À l'issue de cette étude, nous avons constaté une grande importance de la sérologie aspergillaire, examen simple et peu coûteux qui garde un intérêt particulier dans l'arsenal diagnostique de l'APC dans notre contexte.

Abstract

Title : Study of the chronic pulmonary aspergillosis

Keywords : *Aspergillus* sp, chronic pulmonary aspergillosis, serological test, diagnosis.

Chronic pulmonary aspergillosis is a saprophytic infection of the preexisting cavity, according to our study tuberculosis is the main etiology. The establishment of a differential diagnosis remains hard in the absence of pathognomonic signs that characterize the disease. Our study was conducted in a period of 03 months from March to June 2022, during which information of patients suspected with CPA were collected according to an information sheet. Mycological tests including direct microscopic examination and fungal culture adding to that serological tests were performed for diagnosis, results revealed 04 positive cases out of 15 patients the equivalence of 27%. This study emphasizes on the importance of the serological tests as a simple and inexpensive tool for the diagnosis of CPA.