

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026.

N° 71

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

David-Karim Yachou

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 SEPTEMBRE 2025

**ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE CHEZ LES TRANSPLANTES CARDIAQUES AU
CHU DE TOURS ENTRE 2018 ET 2023**

JURY

Président :

M. LANOTTE Philippe, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Bactériologie (Tours)

Membres :

Mme CHESNAY Adélaïde, Maîtresse de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de Parasitologie – Mycologie (Tours)

M. JUSTE Matthieu, Maître de Conférences des Universités de Parasitologie (Tours)

M. LAURENT Guillaume, Praticien Hospitalier de Parasitologie – Mycologie (Tours)

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS  MERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

Date : 29 septembre 2025
L'étudiant YACHOU David

Le doyen de la faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Au professeur Philippe Lanotte, pour avoir accepté de présider cette thèse, mais également pour ses enseignements de bactériologie et ses travaux pratiques à la faculté.

Au Docteur Matthieu Juste, pour avoir accepté la co-direction de ce travail et pour sa présence en tant que membre du jury.

Au Docteur Guillaume Laurent, de m'avoir accueilli dans le service de parasitologie-mycologie. Merci pour ton aide et ta confiance qui m'ont permis de commencer sereinement mon externat de pharmacie. Merci également pour ta présence en tant que membre du jury de cette thèse.

Au Docteur Adélaïde Chesnay, sans qui cette thèse n'aurait pas existé. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Je te remercie de toute l'implication que tu as eue pour cette thèse, pour la disponibilité et la réactivité dont tu as fait preuve, ta manière de me motiver et de me fixer des objectifs atteignables tout au long de la rédaction de ce manuscrit, ont été d'une grande aide pour moi. Encore une fois, merci pour tout.

A l'ensemble du service de parasitologie-mycologie du CHU de Tours, pour votre accueil et votre gentillesse durant toute la durée de mon stage. Merci d'avoir entretenu ma gourmandise à chaque fois que la cloche sonnait.

A mes co-tuteurs de pharlamaco, qui avec le temps sont devenus mes amis, merci pour toutes ces années à vous supporter et merci d'avoir accepté toutes mes moqueries sur vous, vos études et votre vie d'externe. Je continuerai à le faire durant votre internat, comptez sur moi !

A mes camarades de promo, avec qui j'ai partagé ces deux dernières années de fac, merci pour les TD endiablés, et merci de m'avoir motivé dans ma quête de la première place

A Mathilde et Charlotte, de m'avoir fait découvrir le tennis, de m'avoir formé puis entraîné avant de rapidement vous dépasser. Merci également pour votre aide durant les dures périodes de révisions, vos fiches et vos questions m'ont souvent permis de me rassurer.

A mon meilleur ami Kendall, pour toutes ces années d'études, nos débats football, nos parties de tennis ou plutôt mes victoires au tennis, nos journées entières passées à la BU. Merci de m'avoir toujours motivé et soutenu. Cette petite rivalité, qui, nous a tous les deux poussés à être les meilleurs possibles que ce soit aux partiels ou dans tous les autres activités que nous avons entreprises.

A mes amis de la console, non pas pour la motivation que vous m'avez apportée mais pour les innombrables heures passées en vocale.

A Léo, pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien.

À mon frère Soufiane, à Nadia ainsi qu'à mes trois neveux et nièces, Salma, Amina et Yasser. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études.

A ma belle-famille, pour tous les moments passés ensemble.

A ma famille.

A ma Nanou, pour ton soutien de chaque instant, ta douceur et ton amour qui m'ont accompagné tout au long de ces années. Merci d'avoir été présente dans les moments de doute comme dans les réussites, de m'avoir encouragé, réconforté et inspiré. Cette thèse n'aurait pas été la même sans toi. Habback.

A mes parents, pour votre amour inconditionnel, votre patience et vos encouragements constants. Vous avez toujours cru en moi, et c'est grâce à vos sacrifices, vos conseils et votre soutien sans faille, que j'ai pu arriver jusqu'ici. Merci Papa, d'avoir été la source de ce travail. Merci Maman, pour les rappels incessants concernant la réalisation de ce manuscrit. Cette thèse est autant la vôtre que la mienne. Merci du fond du cœur.

Table des matières

Remerciements.....	5
Liste des acronymes et abréviations	8
Liste des figures	9
Liste des tableaux	10
1 Introduction	11
2 Aspergilloses pulmonaires invasives	12
2.1 Agent causal principal : <i>Aspergillus fumigatus</i>	12
2.1.1 Écologie	12
2.1.2 Facteurs de virulence	12
2.2 Interactions complexes avec l'hôte humain.....	14
2.2.1 Facteurs de protection liés à l'hôte et réponse physiologique	14
2.2.2 Facteurs de risque et réponse pathologique	16
2.3 Épidémiologie	18
2.4 Manifestations cliniques	19
2.5 Stratégie diagnostique	19
2.5.1 Facteurs liés à l'hôte	21
2.5.2 Arguments d'imagerie	21
2.5.3 Arguments mycologiques	23
2.6 Prise en charge thérapeutique	29
2.6.1 L'arsenal thérapeutique à disposition	29
2.6.2 Les stratégies thérapeutiques	33
3 Matériel et méthodes	35
4 Résultats et discussion.....	36
4.1 Description de la population	36
4.2 Les thérapies inductrices de terrains favorisant le développement d'une API.....	38
4.3 Manifestations cliniques	39
4.4 Diagnostic biologique.....	40
4.4.1 Examen mycologique	40
4.4.2 Biomarqueurs fongiques.....	41
4.4.3 PCR <i>Aspergillus</i>	42
4.5 Prise en charge thérapeutique	42
4.5.1 Les traitements prophylactiques	42
4.5.2 Les traitements curatifs.....	44
4.6 Devenir.....	45
5 L'aspergillose pulmonaire invasive à l'officine.....	47
6 Conclusion.....	48
Bibliographie.....	50

Liste des acronymes et abréviations

ABPA : Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique

AI : Aspergillose Invasive

APC : Aspergillose Pulmonaire Chronique

API : Aspergillose Pulmonaire Invasive

CAPA : *COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*

CNRMA : Centre National de Référence des Mycoses invasives et des Antifongiques

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DPP : Dossier Patient Personnalisé

EORTC/MSG : *European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group*

GAG : Galactosaminogalactane

GM : Galactomannane

IDSA : *Infectious Diseases Society of America*

IAPA : *Influenza-associated pulmonary aspergillosis*

IFI : Infection Fongique Invasive

IL : Interleukine

IV : Intraveineuse

LB : Lymphocytes B

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LT : Lymphocytes T

mTOR : *mechanistic target of rapamycin*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

RESSIF : RÉSeau de Surveillance des Infections Fongiques

ROS : Substances Oxygénées Réactives

TDM : Tomodensitométrie

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TOS : Transplantés d'Organes Solides

USI : Unité de Soins Intensifs

Liste des figures

Figure 1 - Principaux facteurs de virulence chez <i>Aspergillus fumigatus</i>	13
Figure 2 - Interactions d' <i>Aspergillus fumigatus</i> avec les phagocytes	15
Figure 3 - Facteurs de protection de l'hôte lors d'une interaction avec <i>Aspergillus fumigatus</i>	16
Figure 4 - Facteurs de risque d'aspergillose invasive.....	18
Figure 5 - Image tomodensitométrique thoracique montrant un signe du halo pulmonaire	22
Figure 6 - Image tomodensitométrique thoracique montrant un nodule avec croissant gazeux	22
Figure 7 - Examen direct à l'état frais montrant des filaments d' <i>Aspergillus</i> sp.....	24
Figure 8 - Aspects macroscopique et microscopique d'une culture d' <i>Aspergillus fumigatus</i> sur milieu de Sabouraud	25
Figure 9 - Structures et localisation du β -(1,3)-D-glucane et du galactomannane	26
Figure 10 - Structure chimique des antifongiques triazolés utilisés en thérapeutique des aspergilloses pulmonaires invasives	30
Figure 11 - Structure chimique de l'amphotéricine B.....	32
Figure 12 - Structure chimique de l'anidulafungine	33
Figure 13 - Diagramme en flux des cas d'aspergilloses pulmonaires invasives au CHU de Tours entre l'année 2018 et 2023	36
Figure 14 – Diagramme en secteurs représentant la répartition des patients de l'étude selon leur pathologie sous-jacente.....	37
Figure 15 - Diagramme de Venn présentant la triade de symptômes typiques des aspergilloses pulmonaires invasives	40
Figure 16 – Diagramme en barre représentant la répartition des souches fongiques isolées chez les patients inclus dans l'étude.....	41
Figure 17 – Diagramme en secteurs représentant la proportion des différentes molécules utilisées en prophylaxie antifongique	43
Figure 18 – Diagramme en barre présentant la répartition des molécules utilisées dans le traitement curatif des aspergilloses pulmonaires invasives.....	44

Liste des tableaux

Tableau I - Facteurs EORTC/MSG pour le diagnostic des aspergilloses pulmonaires invasives.....	20
Tableau II - Sources de fausse positivité ou de réactivité croisée du dosage de galactomannane.....	28
Tableau III - Caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques triazolés utilisés dans le traitement des aspergilloses pulmonaires invasives	31
Tableau IV - Tableau récapitulatif des principaux traitements disponibles dans le traitement des aspergilloses pulmonaires invasives	34
Tableau V - Tableau récapitulatif des résultats de l'étude.....	46

1 Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) représentent une part importante et parfois sous-estimée des infections diagnostiquées en milieu hospitalier. Les récentes améliorations des techniques de diagnostic et la sensibilisation du corps médical ont participé à une augmentation de leur nombre déclaré durant les vingt dernières années. Malgré les progrès réalisés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique demeure complexe, avec un taux de mortalité avoisinant 36%, toutes infections fongiques invasives confondues (1). Les IFI représentent ainsi un véritable enjeu de santé publique.

Les Aspergilloses Invasives (AI) se placent au troisième rang des diagnostics d'IFI en France (1). À l'échelle mondiale, chaque année, près de 300 000 patients développent une aspergillose invasive (2). Ces infections, opportunistes, menacent particulièrement les individus présentant une immunodépression générale, ou parfois locale notamment au niveau respiratoire.

Cette thèse se concentre sur les Aspergilloses Pulmonaires Invasives (API) chez les personnes ayant reçu une greffe cardiaque. L'observation d'une augmentation récente de l'incidence des API, en particulier chez les patients transplantés cardiaques au CHU de Tours, m'a conduit à m'intéresser spécifiquement à cette population. Concrètement, ce travail de thèse est construit en deux parties. Une première partie s'intéresse à la description d'*Aspergillus fumigatus* (caractéristiques, morphologies et facteurs de virulence) et à la présentation des API (épidémiologie, facteurs de risque, méthodes de diagnostic et arsenal thérapeutique). Les mécanismes immunitaires défaillants lors d'une infection sont traités afin de comprendre qu'une vigilance accrue est nécessaire, notamment lorsque l'immunodépression est profonde, par exemple lors d'une greffe d'organe solide. La deuxième partie de ce travail de thèse s'intéresse aux API diagnostiquées au CHU de Tours entre 2018 et 2023, avec une attention particulière pour les patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque permettant un parallèle entre les épidémiologies tourangelle, nationale et internationale.

Finalement, le recueil de l'ensemble de ces cas cliniques permet de broser un portrait des patients à risque d'API au CHU de Tours et d'identifier les spécificités de la population des patients greffés cardiaques.

2 Aspergilloses pulmonaires invasives

Le terme « aspergilloses » définit l'ensemble des atteintes opportunistes causées par des champignons du genre *Aspergillus*. Le spectre de ces atteintes, qui touchent principalement les voies respiratoires inférieures, est large, et leur développement est directement lié au terrain sous-jacent. Les aspergilloses pulmonaires invasives (API) représentent les formes les plus sévères et redoutées à cause de leur taux de mortalité particulièrement élevé. Les API touchent principalement les patients immunodéprimés et se définissent comme des infections sévères au cours desquelles le champignon envahit le parenchyme pulmonaire (3).

Parmi les 200 espèces d'*Aspergillus* spp. isolées à ce jour, seules une quarantaine sont en cause dans les infections chez l'Humain (4). En France, les API sont très largement causées, pour plus de 80% d'entre elles, par une espèce en particulier : *Aspergillus fumigatus* (3). D'autres espèces telles que *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. versicolor* ou encore *A. terreus* sont beaucoup plus rarement impliquées.

2.1 Agent causal principal : *Aspergillus fumigatus*

2.1.1 Écologie

Les moisissures du genre *Aspergillus* sont des champignons filamenteux ubiquitaires et cosmopolites qui appartiennent aux règnes des Fungi, au phylum des Ascomycota, à la classe des Eurotiomycetes, à l'ordre des Eurotiales et à la famille des Aspergillaceae (5). Ils sont principalement retrouvés au niveau du sol, des végétaux en décomposition, mais également dans les environnements intérieurs, où l'humidité est importante et favorise leur développement. Les lieux de travaux sont également des endroits privilégiés en raison des mouvements permanents des poussières de chantier (6). Entre un et sept pour cent des champignons retrouvés dans l'environnement sont des *Aspergillus* spp., ce qui démontre leur omniprésence. Les conidies, ou spores fongiques, sont mises en suspension dans l'air et inhalées par l'Humain en permanence (7). Ces conidies forment ensuite des hyphes qui sont en partie responsables du pouvoir pathogène d'*A. fumigatus*.

2.1.2 Facteurs de virulence

Aspergillus fumigatus est un pathogène opportuniste, il lui est nécessaire que l'hôte possède un terrain favorisant son développement (voir partie 1.2.2 *Facteurs de risque et réponse pathologique*). Il peut également compter sur certaines de ses caractéristiques, qui, dans des conditions favorables, s'apparentent à des facteurs de virulence et lui permettent d'infecter, se maintenir et de croître dans l'organisme de l'hôte (figure 1).

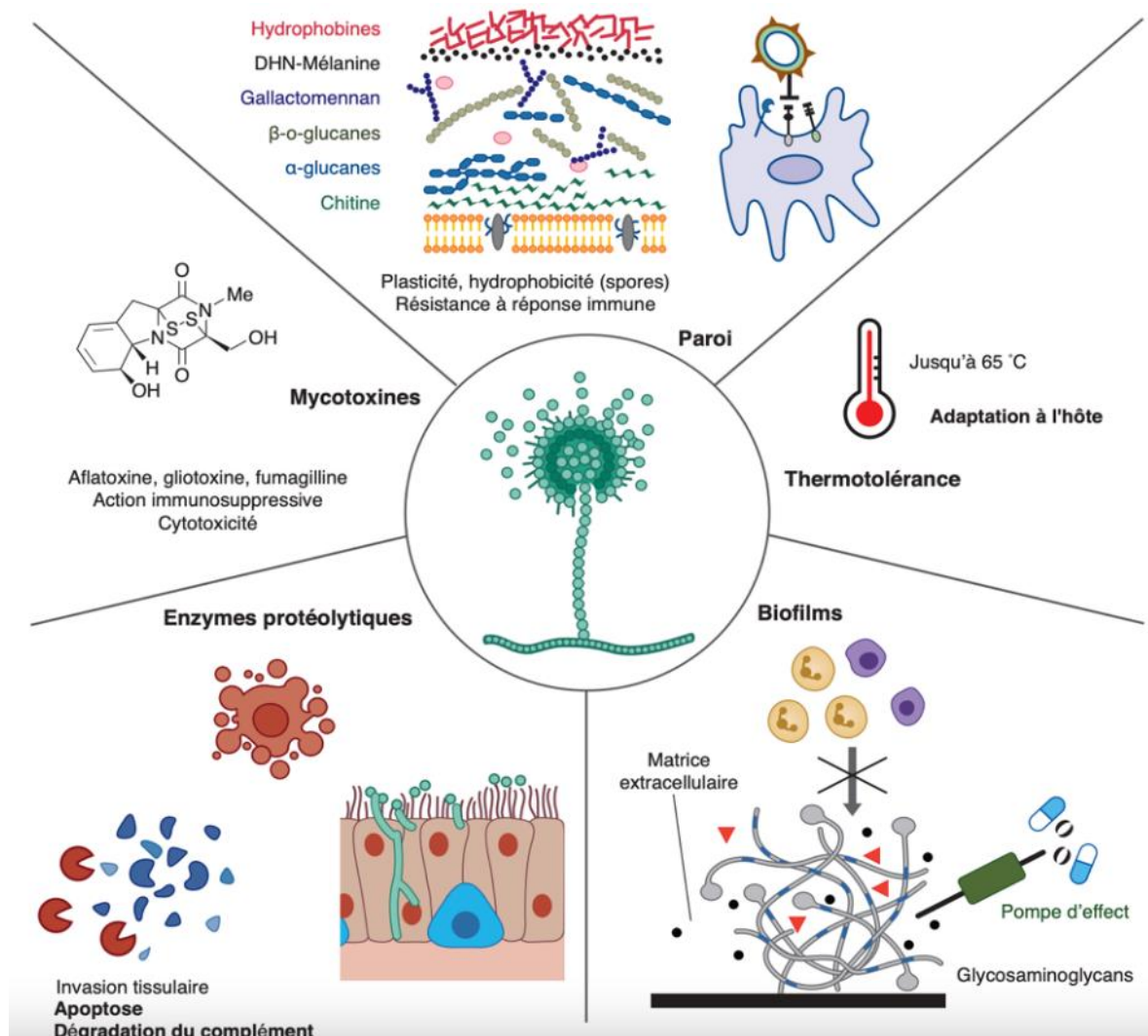


Figure 1 - Principaux facteurs de virulence chez *Aspergillus fumigatus*

D'après Gangneux *et al.* – 2023 (8)

La thermotolérance d'*A. fumigatus* lui permet de se développer à la fois dans la nature et au sein du corps humain. Son développement est optimal à une température comprise entre 37 et 43 °C et un pH allant de trois à huit. Il est également capable de survivre jusqu'à 70 °C (9).

Les conidies d'*A. fumigatus*, de forme globuleuse et de petite taille (deux à trois micromètres de diamètre), sont suffisamment petites pour pénétrer dans les voies respiratoires inférieures. Il est admis qu'en moyenne, un humain peut respirer jusqu'à plusieurs centaines de conidies par jour (10). En plus de ces caractéristiques morphologiques adéquates, la surface des conidies est tapissée de molécules hydrophobes appelées hydrophobines qui favorisent l'adhérence aux cellules du tractus pulmonaire en s'opposant à la reconnaissance des conidies par le système immunitaire (11). La paroi des conidies joue un rôle essentiel dans la pathogénicité de cette moisissure. Elle contient un pigment, la mélanine, et plus particulièrement la dihydroxynaphthalène (DHN)-mélanine qui est impliquée dans la capture des espèces réactives de l'oxygène produites par les cellules immunitaires, les macrophages et les neutrophiles pour

combattre la prolifération fongique. Elle protège également la moisissure des rayons UV et de la lyse enzymatique (12).

Les conidies, après avoir formé des hyphes, se servent de structures protéiques et glucidiques telles que la lectine A et le galactosaminogalactane (GAG) pour se fixer aux cellules épithéliales. Associés à cette capacité d'adhésion, ces composés jouent un rôle dans la signalisation et l'activation du système immunitaire (13,14). La formation d'un biofilm à partir de la germination et du gonflement des conidies constitue une étape importante dans le développement de l'infection. Le GAG contenu dans la matrice extra-cellulaire (MEC) masque l'antigène β -(1,3)-D-glucane présent dans la paroi fongique, ce qui diminue la réponse inflammatoire. De plus, la présence de pompes d'efflux et de pigment de mélanine au sein de la MEC entraîne une forte résistance aux antifongiques (15). Tous ces éléments participent à la maturation du biofilm, qui, une fois sa forme mature atteinte, contribue à la pathogénicité d'*A. fumigatus*.

L'arsenal enzymatique dont dispose *A. fumigatus* lui permet de causer de multiples dégâts sur les structures cellulaires. Parmi elles, les protéases et peptidases dégradent les tissus de l'hôte afin d'obtenir des nutriments tels que le l'azote, le nitrate ou encore le fer, utiles à la croissance du champignon tout en favorisant l'invasion tissulaire (16). En plus de cela, certaines protéases fongiques telles que la sérine protéase alcaline ou la métalloprotéase permettent d'échapper à la phagocytose en dégradant la voie du complément (8).

La pathogénicité d'*A. fumigatus* s'appuie également sur une classe de métabolites secondaires, les toxines (17). L'une des plus étudiées, la gliotoxine, possède des propriétés immunosuppressives et pro-apoptotiques, elle inhibe la phagocytose et l'activité de la NADPH (*nicotinamide adénine dinucléotide phosphate*) oxydase et induit l'apoptose cellulaire (18).

2.2 Interactions complexes avec l'hôte humain

2.2.1 Facteurs de protection liés à l'hôte et réponse physiologique

Les infections liées à *Aspergillus fumigatus* sont rares malgré l'omniprésence des conidies aspergillaires dans l'environnement et les nombreux facteurs de virulence (partie 1.1.2). Les personnes immunocompétentes possèdent des mécanismes de défense efficaces reposant sur les caractéristiques morphologiques des tissus et sur l'immunité innée et adaptative.

L'épithélium bronchique est tapissé de nombreux cils associés à du mucus. Cet ensemble permet de piéger les spores, transportées alors vers le carrefour oropharyngé grâce aux battements des cils, puis dégluties. La clairance mucociliaire constitue le premier rempart contre les conidies d'*A. fumigatus* (17). Associée à ce rôle mécanique, les cellules épithéliales produisent également des peptides et des protéines antimicrobiens (19,20). Toutes les spores ne

sont pas éliminées par cette clairance et certaines réussissent à atteindre les parties plus profondes de l'arbre bronchique.

Une fois cette première barrière franchie, les spores interagissent avec des cellules immunitaires sentinelles qui possèdent des récepteurs spécialisés (PRR) (*Pattern Recognition Receptor*) pour détecter les motifs moléculaires microbiens (PAMP) (*Pathogen Associated Molecular Pattern*). Les premières cellules immunitaires rencontrées par les spores sont les macrophages alvéolaires. Ils assurent la phagocytose des conidies grâce à l'activation de la NADPH oxydase et à la production de substances réactives de l'oxygène (ROS). En complément, ils produisent des cytokines et des chimiokines tels que le TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*), l'IL-6 (*interleukine 6*), l'IL-8, et l'IL-1 β et déclenchent une réponse pro-inflammatoire. Enfin, les macrophages ont pour fonction de recruter les neutrophiles afin d'empêcher la germination des conidies (16,20).

Selon certaines études, les neutrophiles interviendraient sur les conidies avant leur germination. Cependant, leur rôle principal consiste à lutter contre les hyphes nouvellement formés. Tout comme les macrophages, ils génèrent des ROS via l'activité de la NADPH oxydase. Après fixation sur les hyphes, la dégranulation des neutrophiles libère des peptides antimicrobiens dont les protéases, les défensines, le lysozyme ainsi que la lactoferrine, qui elle, séquestre un élément essentiel au développement fongique, le fer. De plus, la mise en place de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) constitue une autre action des neutrophiles (figure 2) (16,17).

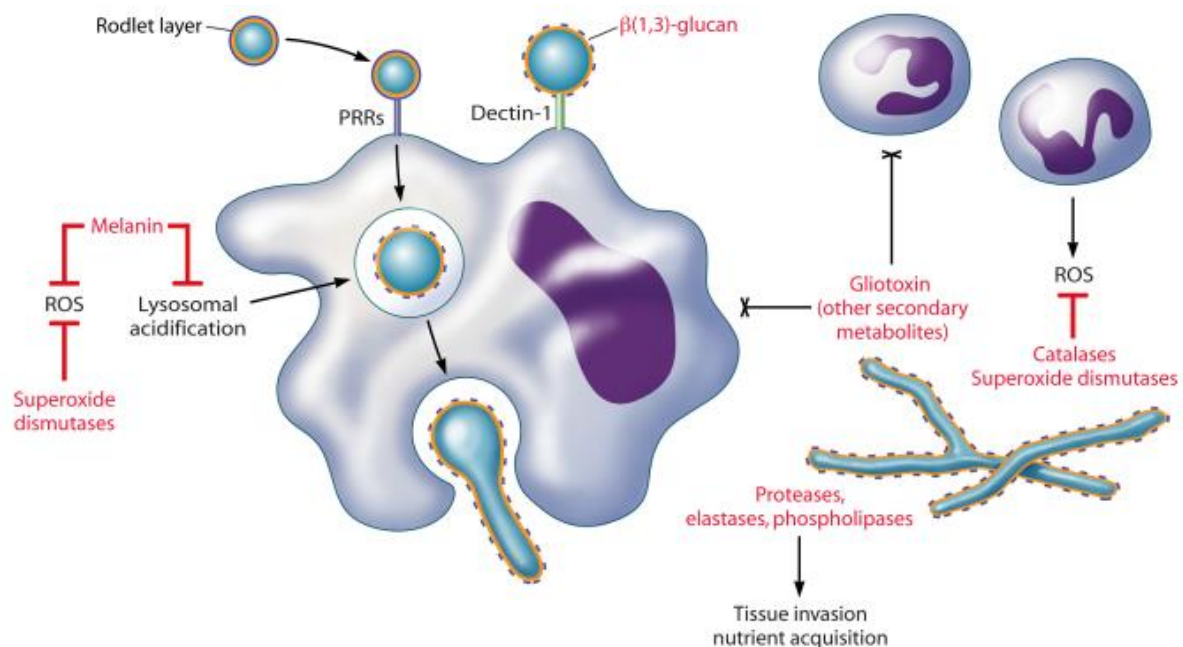


Figure 2 - Interactions d'*Aspergillus fumigatus* avec les phagocytes

D'après Dagenais & Keller – 2009 (16)

Les macrophages alvéolaires phagocytent les conidies inhalées grâce à la reconnaissance de leur PRR. Le gonflement des conidies, qui peut se produire à l'intérieur comme à l'extérieur du macrophage, dénude la couche protectrice des bâtonnets, exposant le β -(1,3)-D-glucane, qui est reconnu par la dectine-1. Cette interaction est

responsable de l'activation des réponses pro-inflammatoires des macrophages, entraînant la destruction des conidies. Les neutrophiles se fixent aux hyphes et libèrent leur contenu granulaire, causant des dommages par des mécanismes oxydatifs et non oxydatifs. Les neutrophiles peuvent également agglutiner les conidies, empêchant ainsi leur germination. Les facteurs de virulence fongiques (représentés en rouge sur le schéma) peuvent contribuer à la pathogénicité fongique chez les hôtes immunodéprimés en échappant aux défenses de l'hôte ou en les modulant.

D'autres cellules entrent en jeu dans la défense anti-aspergillaire, par exemple les cellules dendritiques pulmonaires exercent une action sélective sur les hyphes, libèrent des cytokines pro-inflammatoires (IFN- α et TNF) et inhibent la croissance d'*A. fumigatus*. Les cellules NK (*Natural Killer*) exercent une cytotoxicité directe contre les hyphes d'*Aspergillus* via l'IFN- γ et jouent un rôle crucial dans la défense antifongique de l'hôte, particulièrement en cas de neutropénie (20).

Enfin, les cellules de l'immunité adaptative jouent un rôle essentiel dans la lutte contre *Aspergillus fumigatus* (figure 3). Les lymphocytes T (LT) CD4+, via une réponse de type Th1 notamment, avec la production d'IL-2, IL-12, TNF- α et IFN- γ , ont un rôle important contrairement aux lymphocytes B qui ne semblent pas avoir un impact majeur dans la réponse immunitaire antifongique.

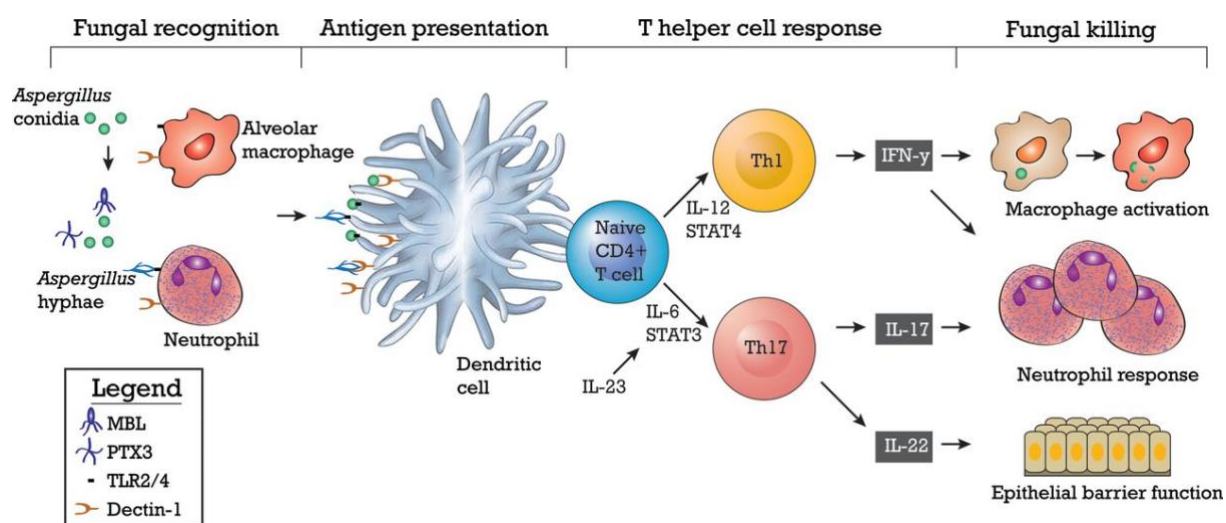


Figure 3 - Facteurs de protection de l'hôte lors d'une interaction avec *Aspergillus fumigatus*

D'après Camargo, & Husain – 2014 (22)

2.2.2 Facteurs de risque et réponse pathologique

Les API sont considérées comme des pathologies opportunistes. La survenue de ces pathologies est souvent liée à des facteurs de risque présents chez le patient, l'immunodépression étant le

principal. Des facteurs locaux, l'utilisation de certains médicaments ou certaines infections virales peuvent participer à cette immunodépression et majorer le risque de survenue de la maladie (figure 4) (23).

Une altération du tapis muco-ciliaire ou une pathologie pulmonaire chronique antérieure favorisent l'installation pulmonaire du champignon (24). Une exposition fongique massive et prolongée, par exemple lors de travaux au sein d'un hôpital ou sur des chantiers, est un risque de développer une API (25).

Les macrophages, les neutrophiles et les différents lymphocytes sont des éléments majeurs dans la défense anti-aspergillaire (partie 1.2.1). Si une de ces catégories de cellules subit une altération qualitative ou quantitative, le développement pulmonaire d'*A. fumigatus* est facilité. Par exemple, la neutropénie est traditionnellement considérée comme le principal facteur de risque pour l'API. Une neutropénie intense et prolongée (< 500 PNN/mm³ depuis plus de 10 jours) constitue d'ailleurs un des critères liés à l'hôte, pour le diagnostic d'API probable selon l'EORTC/MSG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group*) (26). Elle résulte souvent de thérapies fortement cytotoxiques, employées chez les patients atteints de maladies hématologiques ou transplantés (16). Cela inclut, les allogreffes de cellules hématopoïétiques ainsi que certaines déficiences immunitaires génétiques telles que la granulomatose chronique.

L'utilisation de certaines thérapeutiques peuvent être à l'origine de l'altération de l'immunité. C'est le cas des corticothérapies utilisées, par exemple, dans la prise en charge des transplantations d'organe solide ou de la polyarthrite rhumatoïde, avec une dose égale ou supérieure à un mg/kg/j (24). Les corticostéroïdes diminuent la capacité des macrophages alvéolaires à détruire les conidies en plus d'inhiber l'action des neutrophiles sur les filaments mycéliens (27). Parmi les autres traitements utilisés suite aux transplantations d'organe, les immunosuppresseurs occupent une place importante. La ciclosporine A (Neoral®), le tacrolimus (Prograf®) ou encore le mycophénolate mofétil (CellCept®) sont des médicaments très souvent retrouvés dans la prévention du rejet de greffon et qui peuvent augmenter le risque d'aspergillose (28). Par ailleurs, les thérapies anticancéreuses et la radiothérapie diminuent la capacité de phagocytose des cellules immunitaires, réduisent le nombre de neutrophiles et dégradent les barrières muqueuses (23).

Les infections virales constituent un facteur de risque indépendant de ceux mentionnés, mais non négligeable. Plusieurs études démontrent que les patients infectés par le virus de la grippe (virus influenza) ou par le COVID-19 (virus SARS-CoV-2) sont plus sujets à développer une API (29,30) nommée alors IAPA (*Influenza-associated pulmonary aspergillosis*) ou CAPA (*COVID-19-associated pulmonary aspergillosis*) (figure 4). Une diminution de l'intégrité de la barrière épithéliale, la capacité réduite à phagocyter et éliminer les spores d'*Aspergillus* spp., ainsi que la faculté altérée à détruire les hyphes d'*Aspergillus* spp., principalement assurées par les neutrophiles, sont les principales raisons supposées (31).

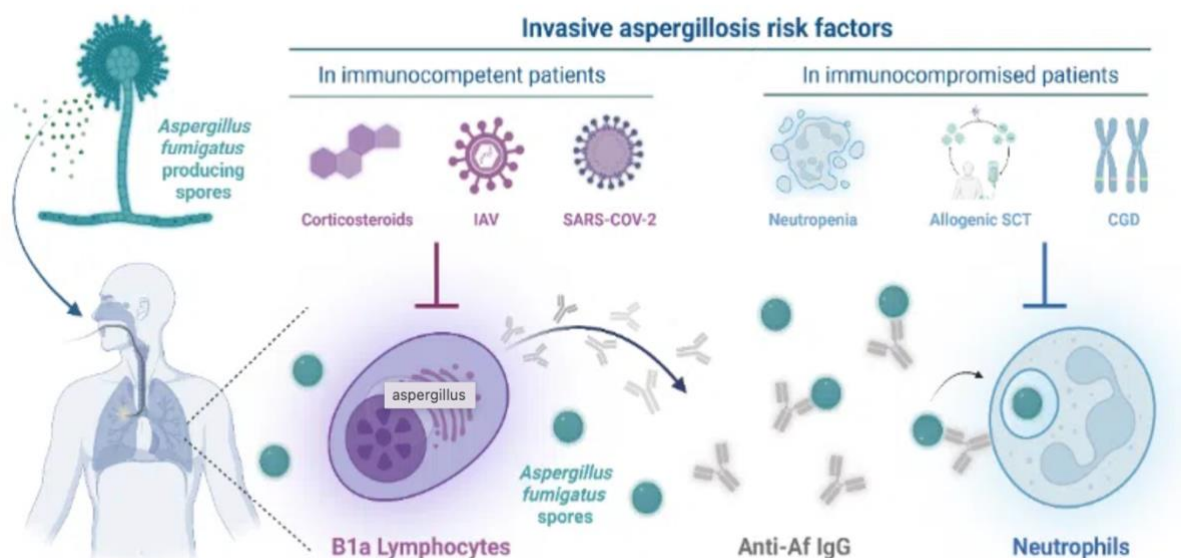


Figure 4 - Facteurs de risque d'aspergillose invasive

D'après Gangneux, Hoenigl & Papon – 2023 (32)

Les facteurs de risque d'infection par *A. fumigatus* sont désormais bien établis et concernent principalement les patients immunodéprimés, tels que ceux souffrant de neutropénie, ayant subi une transplantation de cellules souches allogéniques (SCT), ou atteints de granulomatose chronique (CGD). Cependant, même les patients immunocompétents sous corticothérapie systémique prolongée ou ceux atteints de pneumonie liée au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) ou au virus influenza A (IAV) peuvent développer des infections par *A. fumigatus*.

2.3 Épidémiologie

La prévalence de ces infections est grandissante, cela est dû, en partie, à l'omniprésence des moisissures que l'on retrouve partout dans le monde (7), mais surtout à l'harmonisation des définitions de ces infections, à des méthodes de diagnostic toujours plus efficaces et performantes, et à une sensibilisation accrue du corps médical. En ce qui concerne l'incidence à l'échelle internationale, environ 250 000 nouveaux cas sont recensés chaque année (33), plaçant les aspergilloses invasives au deuxième rang des infections fongiques invasives (IFI). Le Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA) a publié un rapport qui mentionne qu'entre 2012 et 2018, près de 10 886 maladies fongiques invasives ont été notifiées en France (1). Parmi elles, 1 661 étaient des aspergilloses invasives (localisations pulmonaires et extra-pulmonaires) avec un taux de mortalité globale d'environ 34,5% (1). Les derniers chiffres pour l'année 2023, mentionnent que les cas déclarés d'aspergilloses invasives s'élèvent à 540, avec un âge médian de 64 ans et concernent majoritairement les hommes (environ 64%). La répartition des espèces en cause montre une nette supériorité d'*A. fumigatus* à hauteur de 73% des infections. Quarante-six pourcents des aspergilloses invasives surviennent chez des patients traités dans les services d'oncohématologie ; ceux ayant reçu une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques représentent respectivement, environ 18% et 20% des patients recensés (34).

2.4 Manifestations cliniques

Les symptômes de l'infection sont non spécifiques et ressemblent souvent à ceux d'une bronchopneumonie communautaire. Ils peuvent regrouper : une fièvre résistante aux antibiotiques à large spectre, une toux, des expectorations et une dyspnée correspondant à une difficulté respiratoire. Les patients peuvent également ressentir des douleurs thoraciques pleurétiques, qui résultent de l'invasion vasculaire responsable de thromboses, de petits infarctus pulmonaires et d'hémoptyxies, expectorations de sang en provenance des voies respiratoires. Les API sont d'ailleurs l'une des principales causes d'hémoptyxie chez les patients neutropéniques. L'infection peut également se propager par voie hématogène vers d'autres organes, en particulier le cerveau, entraînant de graves complications (convulsions, infarctus cérébraux, des hémorragies intracrâniennes). D'autres organes, tels que la peau, les reins, le cœur, l'œsophage et le foie, peuvent également être affectés, bien que cela soit excessivement rare.

2.5 Stratégie diagnostique

Les symptômes des API étant peu spécifiques, il peut exister un retard de diagnostic, mettant en jeu le pronostic vital des patients (35). Aussi, chez une personne immunodéprimée, qui présente des signes de pneumonie résistante aux antibiotiques, le diagnostic d'API doit rapidement être évoqué (36). Ce diagnostic repose sur des données cliniques, radiologiques et microbiologiques.

La complexité du diagnostic et l'hétérogénéité des définitions existantes ont poussé un comité de scientifiques de l'EORTC et du MSG à établir les bases d'une définition commune et la classification des IFI (37). Une première classification effectuée en 2002, révisée plusieurs fois depuis et ce jusqu'en 2020, permet de classer les API selon trois niveaux de probabilité : « prouvée », « probable » et « possible ». L'harmonisation de ces connaissances permet d'avoir un consensus international sur la gestion des IFI et facilite la prise de décision des cliniciens pour la prise en charge des patients (38).

Une API est prouvée dès lors que l'un de ces trois éléments est présent :

- Une preuve histopathologique avec présence d'hyphes ou d'invasion tissulaire par des champignons filamenteux à partir d'une biopsie ou d'aspiration à l'aiguille.
- Un isolement d'*Aspergillus* spp. par culture d'un échantillon prélevé à partir d'un site habituellement stérile, présentant une anomalie clinique ou radiologique et compatible cliniquement avec l'infection, à l'exclusion du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA).
- Une amplification de l'ADN fongique positive par PCR combinée au séquençage de l'ADN lorsque des moisissures sont observées dans des tissus fixés au formol et inclus en paraffine.

Le diagnostic d'API probable repose sur l'addition de ces trois critères :

- Un critère mycologique direct ou indirect (tableau I)
- Un critère d'hôte (tableau I)
- Un critère clinique et/ou radiologique majeur (tableau I)

Pour finir, l'API est définie comme possible lorsque les critères mycologiques sont absents mais qu'il coexiste :

- Un critère d'hôte
- Un critère clinique et/ou radiologique majeur

La classification des IFI prouvées s'applique à tous les patients, qu'ils soient immunodéprimés ou non. En revanche, les catégories probables et possibles sont réservées aux patients immunodéprimés (38). En raison de cette distinction, les critères ont été réévalués une seconde fois en 2020 afin de prendre en compte les patients pris en charge en service de pédiatrie et en unité de soins intensifs (USI).

Tableau I - Facteurs EORTC/MSG pour le diagnostic des aspergilloses pulmonaires invasives

D'après Donnelly *et al.* – 2020 (39)

Critères liés à l'hôte	- Antécédent récent de neutropénie (< 500 neutrophiles/mm³ pendant plus de 10 jours) - Hémopathie maligne - Réception d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique - Réception d'une transplantation d'organe solide - Utilisation prolongée de corticostéroïdes (à l'exception des patients atteints d'ABPA) à une dose thérapeutique $\geq 0,3$ mg/kg de corticostéroïdes pendant ≥ 3 semaines au cours des 60 derniers jours - Traitement avec d'autres immunosuppresseurs reconnus des lymphocytes T, tels que les inhibiteurs de la calcineurine, les anti-TNF-α, les anticorps monoclonaux spécifiques des lymphocytes ou les analogues nucléosidiques, au cours des 90 derniers jours - Traitement par des immunosuppresseurs de cellules B reconnus, tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, par exemple l'ibrutinib - Déficit immunitaire sévère héréditaire (comme une maladie granulomateuse chronique, un déficit en STAT 3 ou un déficit immunitaire combiné sévère) - Maladie aiguë du greffon contre l'hôte de grade III ou IV impliquant l'intestin, les poumons ou le foie et réfractaire à un traitement de première intention par stéroïdes
--------------------------------------	---

Critères cliniques et radiologiques	- Trachéobronchite avec ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre observés lors d'une analyse bronchoscopique - Présence de l'un des 4 motifs suivants sur le scanner : ○ Lésion(s) dense(s) et bien circonscrite(s) avec ou sans signe de halo (figure 5) ○ Croissant aérien (figure 6) ○ Cavité ○ Consolidation cunéiforme et segmentaire ou lobaire
Critères mycologiques	- Présence d'éléments fongiques à l'examen direct et/ou par culture à partir d'expectoration, d'aspiration, de lavage broncho-alvéolaire (LBA), de brosse bronchique - Diagnostic indirect via l'antigène galactomannane détecté dans le plasma, le sérum ou le LBA - PCR <i>Aspergillus</i> avec l'un des éléments suivants : ○ Plasma, sérum ou sang total : au moins 2 tests PCR consécutifs positifs ○ Liquide de LBA : 2 ou plusieurs tests PCR en double positifs ○ Au moins 1 test PCR positif dans le plasma, le sérum ou le sang total et 1 test PCR positif dans le liquide de LBA

2.5.1 Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs liés à l'hôte sont directement liés aux facteurs de risque (décrits en partie 2.2.2 *Facteurs de risque et réponse pathologique*) et sont exposés dans le tableau I.

2.5.2 Arguments d'imagerie

La radiographie traditionnelle ne présente pas une sensibilité suffisamment élevée pour détecter les formes précoces d'API. Elle devient pertinente, le plus souvent, à un stade tardif de la pathologie. La technique d'imagerie recommandée en première intention dans le diagnostic précoce des API est la tomodensitométrie (TDM) thoracique haute résolution. Chez les patients neutropéniques, les images révèlent dans la grande majorité des cas (environ 90%) un ou plusieurs macronodules pulmonaires (supérieurs ou égal à un centimètre) entourés d'infiltrats en verre dépoli, connus sous le nom de « signe du halo », reflet d'une angio-invasion associée à une hémorragie dans la zone entourant l'infection fongique (figure 5) (40). Ces nodules peuvent se creuser, produisant ainsi le « signe du croissant aérien », généralement associé à la régénération des neutrophiles (figure 6). Ce phénomène reflète le processus de nettoyage de la lésion aspergillaire par les neutrophiles (41). Ces deux signes caractéristiques sont rarement observés chez les patients non neutropéniques. Par ailleurs, d'autres signes radiologiques typiques des API, tels que des nodules solitaires près de la plèvre, ne sont visibles que chez environ 30% des patients non neutropéniques. D'autres signes couramment observés chez les

patients neutropéniques sont les infiltrats, les consolidations non spécifiques, les condensations péri-bronchiques ou les micronodules centro-lobulaires (42,43).

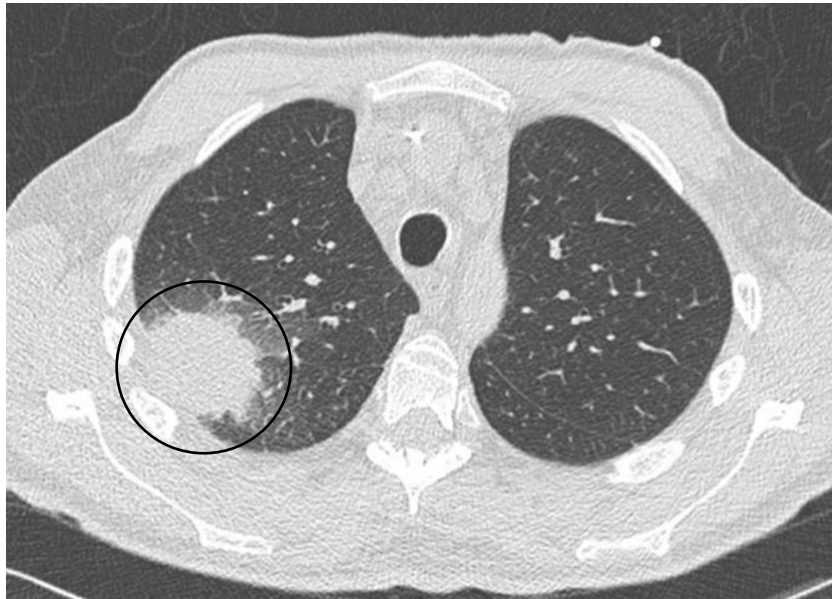


Figure 5 - Image tomodensitométrique thoracique montrant un signe du halo pulmonaire
D'après Blanchard *et al.* – 2018 (42)

Cette image montre un macronodule entouré d'infiltrat en verre dépoli appelé signe du halo chez un patient neutropénique présentant une aspergillose pulmonaire invasive

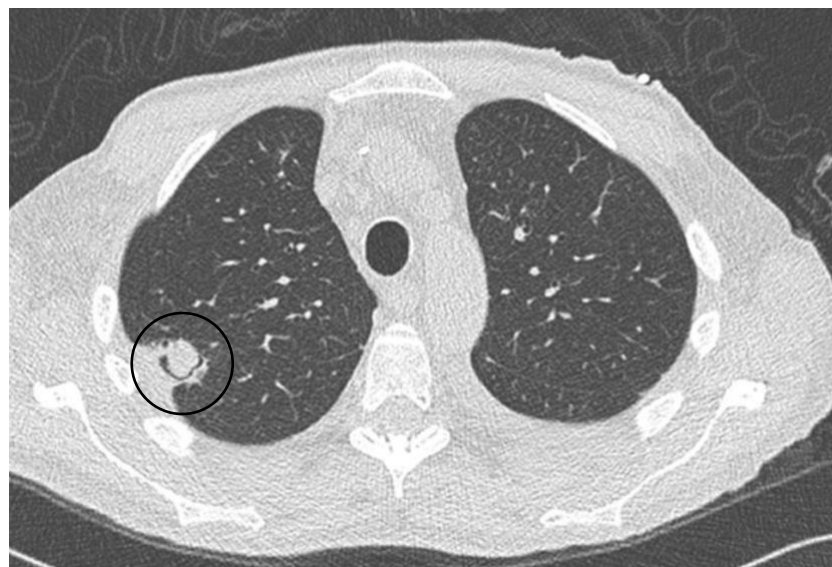


Figure 6 - Image tomodensitométrique thoracique montrant un nodule avec croissant gazeux

D'après Blanchard *et al.* – 2018 (42)

Cette image montre un nodule avec croissant gazeux chez un patient sortant d'aplasie présentant une aspergillose pulmonaire invasive

2.5.3 Arguments mycologiques

2.5.3.1 Importance des prélèvements respiratoires

La fiabilité de l'examen mycologique repose en grande partie sur la nature et la qualité des prélèvements analysés afin de rechercher la présence d'*A. fumigatus*.

Différents prélèvements peuvent être utilisés dans la démarche diagnostique :

- L'expectoration ou le crachat sont des échantillons disponibles facilement, non invasifs, mais qui présentent un risque de contamination important par la flore oropharyngée. Associée à cela, la sensibilité d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* à partir des expectorations est faible.
- Les aspirations endotrachéales et endobronchiques peuvent constituer une option chez les patients à haut risque en soins intensifs ou chez ceux dont l'état clinique est trop instable pour effectuer une bronchoscopie pour la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire (LBA). Ces prélèvements présentent un risque de contamination important étant donné que le site n'est pas stérile.
- Le LBA permet de recueillir des échantillons plus profonds chez les personnes pouvant supporter cette procédure invasive. Cependant, la positivité des analyses réalisées à partir d'un LBA ne suffit pas à affirmer le diagnostic d'API, puisque ce prélèvement n'est pas stérile. Néanmoins, ces examens auront une sensibilité supérieure à celle des expectorations ou aspirations.
- La biopsie pulmonaire transthoracique ou endobronchique constitue le seul prélèvement permettant de prouver le diagnostic, car elle respecte toutes les conditions requises en termes de stérilité et de localisation. En revanche, cette procédure invasive est très souvent contre-indiquée chez les patients gravement malades et donc très rarement effectuée (35,43).

2.5.3.2 Examen mycologique des prélèvements respiratoires

L'examen mycologique est constitué de deux étapes majeures : l'examen direct et la culture.

L'examen direct microscopique de l'échantillon peut être réalisé par différentes techniques. La première d'entre elles, est l'état frais. L'échantillon frais est placé entre lame et lamelle avant d'être observé au microscope optique à lumière blanche (grossissement $\times 100$, $\times 200$ et $\times 400$). En cas de positivité, des filaments mycéliens, ou hyphes, cloisonnés, de 2 à 4 μm de large et hyalins ramifiés à angles aigus sont visibles (figure 7) (8). L'examen direct peut également être réalisé *via* l'utilisation de colorations spécifiques et de techniques d'imprégnation de la paroi cellulaire permettant d'améliorer la sensibilité de l'examen direct. Parmi elles, il existe le noir chlorazole, ou certains marquages fluorescents tels que le calcofluor et l'Uvitex 2B®. En ce qui concerne les colorations utilisées, la coloration argentique Gomori-Grocott, ou celle de May-Grunwald-Giemsa colorent les éléments fongiques. En revanche, les colorations de coupes de

biopsies par Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) ou Acide Périodique de Schiff (PAS) ne peuvent être mises en place que dans le cadre de l'examen anatomopathologique (42).

La rapidité de réalisation de cet examen permet un diagnostic précoce s'il revient positif (44). Cependant, la sensibilité de cette technique est faible, de l'ordre de 20 à 50% environ (45). Il est possible que les filaments d'*Aspergillus* sp. observés, définis de type aspergillaire, puissent être confondus avec des filaments de *Scedosporium* sp., *Pseudallescheria* sp. ou *Fusarium* sp. (46).



Figure 7 - Examen direct à l'état frais montrant des filaments d'*Aspergillus* sp.

En parallèle de l'examen direct, la culture est indispensable au diagnostic et plus particulièrement pour l'identification de l'espèce mise en cause. La réalisation de ces cultures se fait principalement sur un milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques comme le chloramphénicol et la gentamicine qui empêchent la croissance des bactéries pouvant gêner la croissance fongique. Les cultures sont incubées à 30 et 37 °C. Les premières colonies d'*A. fumigatus* apparaissent en 48 à 72 heures (47). L'aspect macroscopique d'*A. fumigatus* se caractérise par des colonies veloutées, gris-bleu-vert typiques à des bordures blanches (figure 8) (48). Afin de procéder à l'observation microscopique, la réalisation d'une empreinte à la cellophane adhésive ou méthode du drapeau est nécessaire. Cette technique consiste à déposer délicatement, un morceau de cellophane adhésive transparente en périphérie de la colonie d'intérêt à l'aide d'une cèse stérile. Ce morceau est apposé sur une lame où une goutte de bleu de lactophénol a été préalablement déposée et une lamelle recouvre ensuite la préparation. Les éléments fongiques caractéristiques d'*Aspergillus* de la section *Fumigati* reconnaissables à l'observation microscopique sont les têtes aspergillaires en colonnes compactes avec des

vésicules en massue au bout d'un conidiophore court, une seule rangée de phialides (lieu de la conidiogénèse), les conidies rondes de petite taille (2,5-3 μm), en chaînettes, échinulées et parallèles à l'axe du conidiophore (Figure 8) (44). La culture reste une technique avec plusieurs limites : sa sensibilité médiocre (environ 50%), la croissance fongique lente et l'absence d'identification jusqu'à l'espèce (49).

Pour identifier plus précisément l'espèce *Aspergillus fumigatus*, deux techniques peuvent être utilisées : la spectrométrie de masse et le séquençage. La spectrométrie de masse combine une source d'ionisation laser assistée par une matrice ou *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization* (MALDI) et un analyseur à temps de vol ou *Time Of Flight* (TOF). Le fonctionnement de ce système commence par le mélange de l'échantillon à analyser avec une matrice donneuse d'électrons spécifiques. Ce complexe est ensuite bombardé par un faisceau laser produisant des ions accélérés au sein d'un champ électrique qui les redirige vers un analyseur qui les sépare en fonction de leur masse et leur charge. Enfin, un détecteur transforme les ions reçus en courant électrique, l'amplifie et le numérise. Un spectre est finalement obtenu, puis comparé à une banque de spectres de référence.

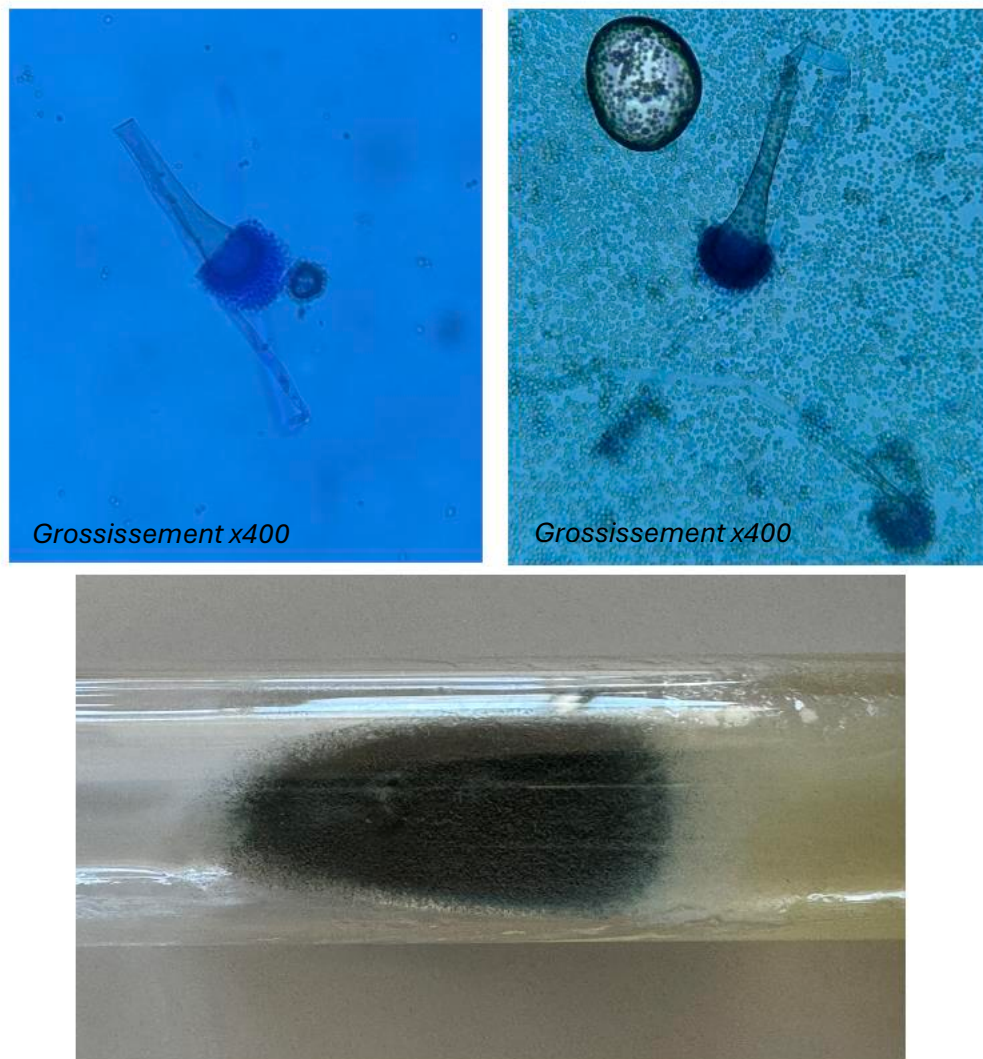


Figure 8 - Aspects macroscopique et microscopique d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu de Sabouraud

Il est alors possible d'identifier l'espèce d'*Aspergillus* (50). L'efficacité de cette technique dépend de plusieurs paramètres, dont la qualité de l'échantillon initial ou encore la densité de spectres de référence contenus dans la banque de données. Aujourd'hui, l'efficacité de la spectrométrie de masse dans l'identification d'*A. fumigatus* est proche de 100% (51).

Le séquençage peut être utilisé pour identifier précisément les espèces d'*Aspergillus* et détecter des mutations de résistance aux antifongiques. Bien qu'il ne soit pas encore une méthode de routine dans tous les laboratoires, son utilisation se développe dans les cas où les méthodes classiques sont insuffisantes pour l'identification fongique, ou pour orienter les traitements de manière personnalisée. Cependant, les banques de données incomplètes, le temps nécessaire à la réalisation et le coût encore relativement élevé constituent les limites de cette méthode.

2.5.3.3 Biomarqueurs fongiques

Les antigènes fongiques sont des substances produites par le champignon et déversées dans les compartiments pulmonaires et/ou sanguins. Ils peuvent être utilisés comme biomarqueurs fongiques pour le diagnostic des API. Ils sont d'ailleurs utilisés, pour l'un d'entre eux, dans les critères de l'EORTC/MSG. La présence de ces marqueurs dans le sang témoigne de l'angio-invasion fongique. En pratique, deux antigènes fongiques sont recherchés pour le diagnostic des API : le β -(1,3)-D-glucane, présent dans la paroi fongique de nombreux champignons dont les Ascomycètes, et le galactomannane (GM), spécifique des champignons du genre *Aspergillus* (figure 9).

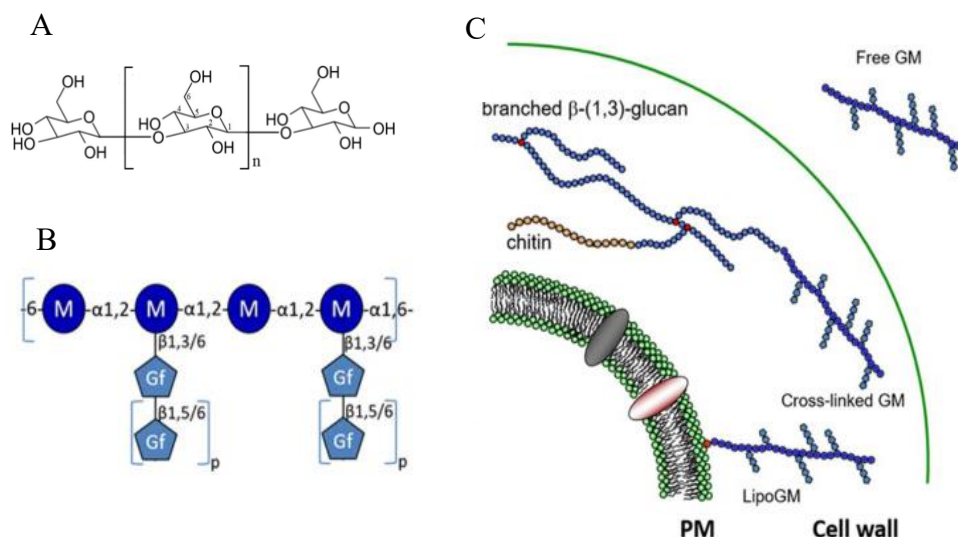


Figure 9 - Structures et localisation du β -(1,3)-D-glucane et du galactomannane

D'après Gieroba et al. – 2020 (61), et Fontaine & Latgé – 2020 (63)

(A) Schéma de la structure chimique du β -(1,3)-D-glucane.

(B) Schéma de la structure chimique du galactomannane.

(C) Le galactomannane existe sous trois formes : une forme liée à la membrane plasmique, une autre forme où le GM est réticulé au β -1,3-glucane sur la paroi cellulaire et enfin une forme libre.

2.5.3.3.1 Le β -(1,3)-D glucane

La paroi cellulaire d'une grande majorité d'espèces fongiques est composée de β -(1,3)-D glucane. Au contraire, les parois fongiques des *Zygomycetes* et *Basidiomycètes* en sont quasiment dépourvues (52,53). Ce biomarqueur est détecté dans le sérum des patients suspectés d'API. En pratique, c'est le kit Fungitell® (Associates of Cape Cod, États-Unis) qui est largement utilisé, dont le seuil de positivité est de 80 pg/mL (54). Le dosage est possible grâce à la capacité du β -(1,3)-D glucane à stimuler une cascade de coagulation dans les amibocytes provenant de l'hémolymphe de limules (55,56).

La spécificité de l'antigène β -(1,3)-D glucane est relativement faible. En effet, cet antigène étant retrouvé chez d'autres champignons qu'*Aspergillus*, il ne permet pas de poser le diagnostic d'API (54). De plus, différentes études ont révélé plusieurs sources de fausses positivités, par des réactions croisées avec divers éléments. Par exemple, la présence de cellulose dans les membranes d'hémodialyse ou dans les compresses chirurgicales peuvent être à l'origine de faux positifs. Les immunoglobulines intraveineuses, l'albumine, ou encore la présence d'une infection bactérienne à *Pseudomonas aeruginosa* peuvent également provoquer de faux positifs (42,57). La tendance actuelle est de privilégier sa valeur prédictive négative afin d'éliminer un diagnostic. De plus, à la vue de ses performances relativement faibles, il n'est pas cité dans les critères de diagnostic de l'EORTC/MSG.

2.5.3.3.2 Le galactomannane

La détection de l'antigène galactomannane (GM) fait, aujourd'hui, partie des examens de référence dans le diagnostic des API. Le GM est un hétéropolysaccharide thermostable composant de la paroi cellulaire de la majorité des espèces d'*Aspergillus* dont *A. fumigatus* (figure 9). Il est produit et libéré lors de la croissance des hyphes et la germination des conidies (43). La recherche de galactomannane se réalise sur sérum ou LBA, par exemple à l'aide du kit Platelia™ *Aspergillus* EIA (BioRad États-Unis), qui constitue le kit de référence international. Le dosage du GM se réalise, après prétraitement, à l'aide d'une technique ELISA de type « sandwich », dans laquelle des anticorps monoclonaux de rat se fixent sur les chaînes latérales galactofuranosides (58). Les résultats s'expriment par un indice de densité optique ou index. Le fabricant du kit recommande une valeur seuil de 0,5 pour définir un test comme positif à partir d'un sérum ou d'un LBA, tandis que l'EORTC/MSG préconise d'utiliser une valeur seuil de 1,0 avec un échantillon seul. En revanche, si le sérum et le LBA sont positifs, il est possible d'utiliser un seuil $\geq 0,7$ pour le sérum et $\geq 0,8$ pour le LBA (52).

Les performances de cet examen sont variables en fonction du terrain immunitaire du patient. La sensibilité globale moyenne est estimée à 73% et la spécificité moyenne à 81% pour les API avérées (59). Les performances de ce biomarqueur sont maximales chez les patients hémopathes. En effet, la sensibilité est de 82% et 85% respectivement chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse et ceux atteints d'hémopathies (52,60). Au contraire, la

sensibilité chute à 22% pour les patients ayant reçu une transplantation d'organe solide (59). Cette baisse des résultats de performance globale s'explique par le fait que les patients non neutropéniques, ainsi que ceux ayant reçu un traitement antifongique avant le test, ont une charge fongique plus faible, faisant ainsi baisser la sensibilité moyenne du test (52).

Le test GM comporte également des limites, avec des sources de faux positifs (tableau II).

Tableau II - Sources de fausse positivité ou de réactivité croisée du dosage de galactomannane

D'après Wheat & Walsh – 2008 (61)

Faux positif (contamination exogène)	Réactivité croisée (parois cellulaires fongiques)
Antibiotiques semi-synthétiques : amoxicilline, amoxicilline-clavulanate, pipéracilline-tazobactam Plasmalyte® (gluconate de sodium) Autres liquides d'hydratation ou de nutrition intraveineux contenant du gluconate de sodium	<i>Penicillium</i> spp. <i>Talaromyces marneffe</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Geotrichum</i> sp. <i>Neosartoria</i> sp.

2.5.3.4 Techniques de biologie moléculaire

L'utilisation de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en temps réel a longtemps été à l'origine de multiples discussions, en partie à cause du fait que les matrices, les techniques ou encore les amorces n'étaient pas harmonisées. Une des questions posées porte sur le choix de matrice entre sang total et sérum. Bien qu'il n'existe pas de différence significative de performance entre les deux matrices, le sérum possède l'avantage d'être plus facile et rapide à réaliser, et permet également de réaliser le dosage du galactomannane à partir du même échantillon (62,63). Les performances des tests PCR sur sang total et sérum ont d'ailleurs été estimées par une méta-analyse en 2014. La sensibilité moyenne s'élevait à 84% et la spécificité moyenne à 76%. L'autre type de prélèvement faisant débat est le LBA, en raison de la différence de méthodes d'extraction, d'amplification et de détection des produits amplifiés (64). Selon Yinling *et al.*, la sensibilité et la spécificité de la PCR sur LBA sont respectivement de 75% et 94% en se basant sur 41 études indépendantes (65). Les tests PCR utilisés pour le diagnostic des API peuvent être conçus de deux manières différentes : la première, utilise des amorces universelles pour des régions communes aux genres *Aspergillus* et permet d'identifier diverses espèces pathogènes dont les espèces rares en cas d'infections atypiques. La deuxième méthode utilise des amorces ciblant spécifiquement des séquences génétiques d'*Aspergillus fumigatus* permettant de détecter sa présence avec une meilleure puissance.

Utilisée en routine depuis deux décennies, la PCR en temps réel ne figurait pas dans les critères de définition d'une API de l'EORTC/MSG jusqu'à leur révision en 2020 (39). Aujourd'hui, la PCR quantitative se positionne comme une technique quasi incontournable dans le diagnostic des API, par sa capacité à détecter la présence d'*Aspergillus fumigatus* avec une meilleure sensibilité que les méthodes diagnostiques classiques, et par la rapidité du diagnostic qu'elle permet et donc une prise en charge plus précoce (57).

2.5.3.5 Sérologie aspergillaire

Les anticorps anti-aspergillaires n'ont pas un intérêt majeur dans le diagnostic des API. La majorité des patients atteints d'API sont en immunodépression sévère, de ce fait, ils n'ont pas la capacité de produire des anticorps. La sérologie aspergillaire, non adaptée au diagnostic des API qui sont des atteintes aiguës, se révèle intéressante dans le cadre des infections chroniques telles que l'aspergillome et l'aspergillose pulmonaire chronique (66).

2.6 Prise en charge thérapeutique

Il existe différentes stratégies de prise en charge thérapeutiques des aspergilloses pulmonaires invasives. Tout d'abord, en ce qui concerne la prévention, afin d'éviter aux personnes à fort risque de développer une API, par exemple chez les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, il est possible d'instaurer un traitement prophylactique. En revanche, une fois le diagnostic d'API confirmé, la mise en place d'un traitement curatif est indispensable. Parmi les autres stratégies thérapeutiques possibles, il existe d'une part, la stratégie empirique qui consiste à initier un traitement antifongique chez les patients neutropéniques avec une fièvre persistante sous antibiothérapie, sans preuves fongiques biologiques. D'autre part, la stratégie préemptive repose sur la mise en place d'un traitement antifongique chez les patients à haut risque et pour qui le diagnostic n'a pas encore été posé. Le choix de la stratégie à appliquer dépend des données cliniques, biologiques et radiologiques (42).

2.6.1 L'arsenal thérapeutique à disposition

2.6.1.1 Les triazolés

Les azolés inhibent la biosynthèse d'un constituant majeur de la membrane fongique : l'ergostérol fongique, en inhibant le cytochrome P450 fongique. Ainsi la déméthylation du 14- α -lanostérol est ineffective, provoquant l'accumulation de 14- α -méthylstérol. La membrane cellulaire fongique étant déficitaire en ergostérol, la croissance du champignon est altérée, tout comme la perméabilité membranaire, la chaîne respiratoire ainsi que la synthèse de chitine sont également atteintes par l'accumulation de lanostérol. Malheureusement, cette action

d'inhibition enzymatique est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses avec, par exemple, les inhibiteurs de protéases, les statines ou encore les immunosuppresseurs (67). De ce fait, une vigilance particulière sera apportée aux associations médicamenteuses.

Les triazolés possèdent des structures chimiques différentes et des caractéristiques pharmacocinétiques variables (figure 10 et tableau III).

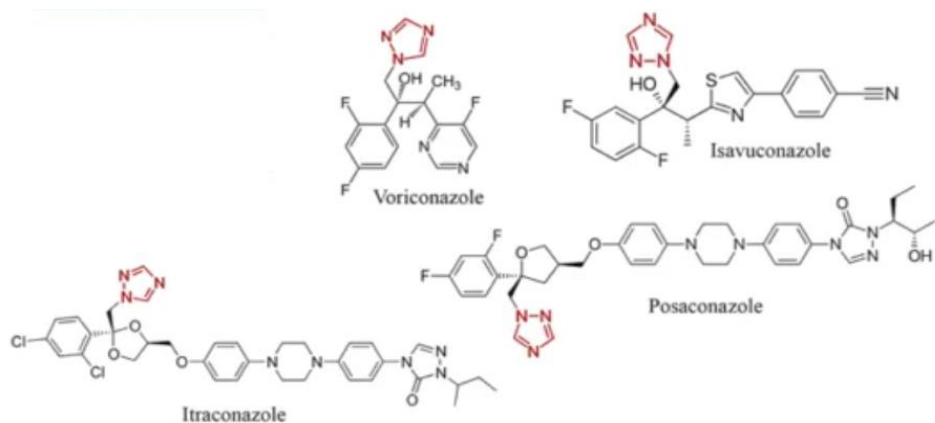


Figure 10 - Structure chimique des antifongiques triazolés utilisés en thérapeutique des aspergilloses pulmonaires invasives

D'après Nonnotte – 2018 (67)

Le suivi des concentrations sériques d'antifongiques triazolés s'avère indispensable pour maximiser l'efficacité du traitement et prévenir les effets indésirables. Parmi eux, sont retrouvés, la toxicité rénale et hépatique, les troubles digestifs, mais également, les troubles cardiaques, visuels et neurologiques (67).

Au cours des dernières années, l'émergence de souches résistantes d'*Aspergillus fumigatus* est apparue, menaçant ainsi l'efficacité des triazolés pour le traitement des API. La mutation dans le gène *Cyp51A* qui code la 14 α -déméthylase, enzyme cible des triazolés, serait à l'origine du mécanisme principal de résistance. Deux théories ont été avancées pour expliquer l'émergence de la résistance aux azolés, d'une part, elle pourrait résulter de traitements prolongés aux triazolés dans le domaine médical, d'autre part, elle pourrait trouver son origine dans l'utilisation soutenue de fongicides azolés en agriculture.

2.6.1.1 Les polyènes

L'amphotéricine B est la seule molécule thérapeutique de la famille des polyènes utilisable dans le traitement des API (figure 11). Elle agit en se fixant sur l'ergostérol de la membrane fongique, induisant la lyse cellulaire du champignon par formation de pores et augmentation de la perméabilité cellulaire (68). Les connaissances concernant la pharmacocinétique de l'amphotéricine B demeurent encore assez limitées. Seule son importante distribution a pu être démontrée. Cette molécule a pour principaux effets indésirables d'être néphrotoxique et d'engendrer des troubles hydroélectrolytiques, hématologiques de type pancytopénie, digestifs ou allergiques. Un suivi biologique par ionogramme doit régulièrement être fait (69).

A l'heure actuelle, l'amphotéricine B existe sous deux formulations différentes utilisées dans le traitement des API :

- La forme liposomale (Ambisome®) par voie intraveineuse (IV) et par voie inhalée sous forme d'aérosols administrés à l'aide d'un nébuliseur.
- Le complexe lipidique (Abelcet®) par voie IV.

Les deux formes sont utilisées en raison de leur néphrotoxicité diminuée par rapport au désoxycholate d'amphotéricine B (70). La prescription d'amphotéricine B est déconseillée 1) chez les patients atteints d'insuffisance rénale, 2) en association avec les autres médicaments néphrotoxiques et 3) en association avec les hypokaliémiants, en raison du risque de torsade de pointe (68,69).

Tableau III - Caractéristiques pharmacocinétiques des antifongiques triazolés utilisés dans le traitement des aspergilloses pulmonaires invasives

D'après Nonnotte – 2018 (67)

Molécule	Demi-vie (en heures)	Biodisponibilité orale	Métabolisme/élimination	Suivi des concentrations sériques et efficacité (mg/L)
Isavuconazole	100	Gélule ≈ 98% Non affectée par le pH gastrique ou le repas Pic : 2-3h	Prodrogue isavuconazonium sulfate activée par estérases plasmatiques Substrat CYP3A4/5 Inhibiteur de CYP3A4	Non systématique Curatif : $C_{res} > 2$
		Formulation IV		
Itraconazole	20-30	Suspension buvable : variable (> gélule) Non affectée par le pH gastrique mais réduite par le repas Pic : 2-3h	Pharmacocinétique non linéaire Métabolite OH-itraconazole actif Substrat CYP3A4 et glycoprotéine P Inhibiteur de CYP3A4	Recommandé Prophylaxie : $C_{res} > 0,5$ Curatif : $C_{res} > 0,5-2,0$
		Gélule : variable ≈ 55% Augmentation si prise pendant le repas Pic : 4h		
Posaconazole	30-48	Suspension buvable : variable, absorption saturable Augmentation si prise pendant le repas Pic : 3h	Élimination par voie biliaire sous forme inchangée majoritaire Pharmacocinétique non linéaire Peu de métabolite CYP-dépendant Inhibiteur de CYP3A4	Recommandé Prophylaxie : $C_{res} > 0,7$ Curatif : $C_{res} > 1,0-1,5$
		Comprimé : variable (> suspension) Pic : 4-5h		
Voriconazole	6-10	Comprimé, suspension buvable, IV : ≈ 85% - 92% pour la forme orale Réduction si administré avec repas Pic : 2h	Non linéaire saturable Auto-induction Inhibiteur de CYP3A4	Recommandé Prophylaxie : $C_{res} > 0,5-1,0$ Curatif : $C_{res} > 1,0-1,5$

C_{res} = Concentration résiduelle correspondant à la concentration du principe actif à un instant défini du profil cinétique

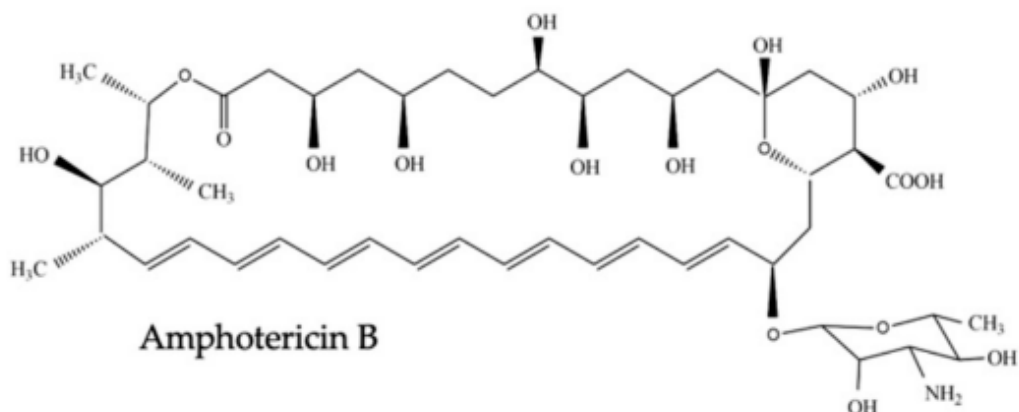


Figure 11 - Structure chimique de l'amphotéricine B

D'après Carolus H et al. – 2020 (71)

L'amphotéricine B est souvent utilisée dans le traitement des API lorsque les triazolés sont contre-indiqués ou qu'un premier traitement par ces molécules a échoué. En effet, l'un des atouts de l'amphotéricine B réside dans l'absence significative de résistance à *A. fumigatus*. Cela est dû au mécanisme d'action de cette molécule qui agit sur la membrane fongique. Il représente une alternative thérapeutique précieuse lorsqu'il s'agit d'une infection à souche résistante.

2.6.1.2 Les échinocandines

L'anidulafongine est l'unique molécule de famille des échinocandines utilisée dans le traitement des API (figure 12). Les échinocandines inhibent la β -1,3-D-glucane synthétase, entraînant une diminution de la synthèse du β -(1,3)-D glucane, élément majeur de la paroi fongique d'*Aspergillus*. Les interactions médicamenteuses en lien avec l'anidulafongine sont rares et ne nécessitent, généralement pas une adaptation des posologies. De plus, la tolérance de l'anidulafongine est relativement bonne puisqu'elle ne provoque que très peu d'effets indésirables, hormis des céphalées, des troubles digestifs (68,72)...

Le dosage sanguin de l'anidulafongine n'est pas recommandé en routine en raison de sa pharmacocinétique relativement linéaire et avec peu de variabilité interindividuelle. En effet, sa biodisponibilité par voie orale étant faible, son administration ne se fait que par voie IV. Ajouté à cela, l'anidulafongine se lie fortement aux protéines plasmatiques et est dégradée en métabolites inactifs dans le foie sans passer par les cytochromes P450, ce qui explique les interactions médicamenteuses peu fréquentes.

Cependant, une résistance acquise de certains champignons, dont *A. fumigatus*, a été décrite par une mutation du gène *FKS* qui code pour les 3 sous-unités de la β -1,3-D-glucane synthétase (72).

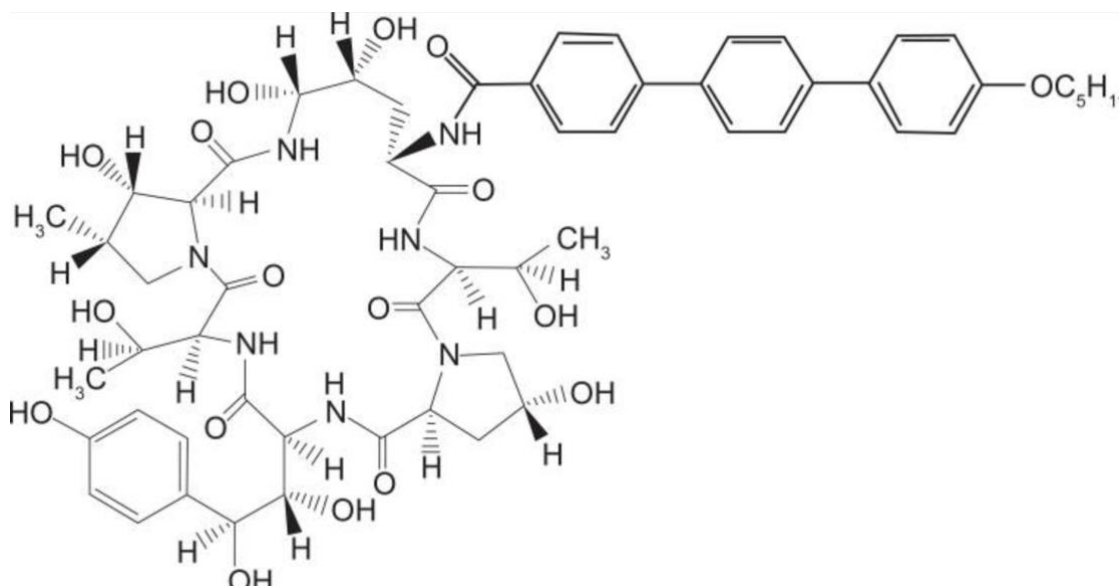


Figure 12 - Structure chimique de l'anidulafungine

D'après Cappelletty DM, Jung R – 2009 (73)

2.6.2 Les stratégies thérapeutiques

Le choix du traitement d'une API dépend de plusieurs facteurs, tels que le terrain pathologique sous-jacent du patient, ses facteurs de risque, mais également le moment du diagnostic (tableau IV) (18,41,73–76). Un traitement antifongique établi le plus précocement possible, participe à l'augmentation des chances de guérison d'un patient atteint d'API (78). Certains patients présentant des lésions aspergillaires proches des gros vaisseaux, du péricarde, ou lorsque l'invasion se situe au niveau de la paroi thoracique, peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale afin d'éviter une extension au péricarde et une invasion vasculaire ou thoracique.

Les patients sous traitement antifongique et en parallèle en immunosuppression par un traitement antirejet doivent, dans la mesure du possible, diminuer le dosage d'immunosuppresseurs afin de faciliter le traitement de l'infection et éviter les interactions médicamenteuses qui pourraient augmenter les concentrations d'immunosuppresseurs induisant ainsi, de multiples effets indésirables. Il est possible d'utiliser des facteurs de croissance granulocytaires chez les patients neutropéniques (79).

La réussite d'une prise en charge antifongique est évaluée par la réponse au traitement. Les recommandations indiquent que la surveillance du GM sérique au cours du traitement, permet l'observation de la réponse du patient. Une diminution de sa valeur est généralement observée après une à deux semaines de traitement efficace et le retour à des valeurs normales peut prendre plusieurs mois (35). La TDM thoracique permet également de surveiller l'efficacité du traitement. Cependant, la réalisation de cet examen ne doit pas se faire avant le 14^{ème} jour de traitement selon les recommandations de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (80).

Il est possible de voir apparaître des cavitations ou des croissants gazeux au cours des sept premiers jours qui se résorberont ensuite, cela signifie une potentielle levée de la neutropénie et donc un marqueur de bon pronostic.

Tableau IV - Tableau récapitulatif des principaux traitements disponibles dans le traitement des aspergilloses pulmonaires invasives

D'après (20,42,74–77)

Patient Traitement	Hémopathe, neutropénique	Non neutropénique et Transplanté d'organe solide (recommandations variables selon organe)
	Traitement prophylactique	
1 ^{ère} intention	Posaconazole Comprimés à libération prolongée ou IV : 300 mg 2 fois par jour le 1 ^{er} jour puis 300 mg 1 fois par jour	Amphotéricine B par voie inhalée 12,5 mg 2 fois par semaine
2 ^{ème} intention	Amphotéricine B par voie inhalée 12,5 mg deux fois par semaine OU Voriconazole 4 mg/kg deux fois par jour Pendant 100 à 150 jours OU Itraconazole par voie orale 400mg par jour	
	Traitement curatif	
1 ^{ère} intention	Voriconazole 6 mg/kg deux fois le premier jour puis 4 mg/kg IV deux fois par jour Relais <i>per os</i> : 4mg/kg deux fois par jour Minimum de 6 à 12 semaines	
2 ^{ème} intention	Amphotéricine B (forme liposomale à privilégier) 3 à 5 mg/kg IV OU Isavuconazole (IV ou oral) 200 mg toutes les 8h pendant 48h puis 200 mg par jour une fois par jour	
Sauvetage	Voriconazole 6 mg/kg deux fois par jour puis 4 mg/kg IV deux fois par jour – + Anidulafungine 200 mg le jour 1, suivis de 100 mg toutes les 24h OU Voriconazole 6 mg/kg IV deux fois par jour puis 4 mg/kg IV deux fois par jour + aérosols d'amphotéricine B 3 à 5 mg/kg	

3 Matériel et méthodes

Cette thèse s'intéresse aux patients atteints d'une aspergillose pulmonaire invasive, et plus particulièrement aux patients transplantés cardiaques, hospitalisés au CHU de Tours entre 2018 et 2023. Dans un premier temps, les données biologiques ont été extraites à partir du logiciel de laboratoire DxLab, utilisé au sein du service de parasitologie – mycologie - médecine tropicale. Nous nous sommes intéressés aux demandes 1) de dosage de galactomannane positive dans le sérum et/ou le LBA, 2) d'examen mycologique positif sur prélèvement respiratoire, 3) de recherche d'ADN d'*Aspergillus* dans le sérum et le LBA. À la suite de cette extraction de données, une analyse des dossiers médicaux des patients a été réalisée, en éliminant les dossiers de patients atteints d'aspergilloses chroniques ou de patients dont les cultures étaient contaminées par l'environnement, ou encore les dossiers insuffisamment fournis. Ce tri nous a permis de relever les dossiers de toutes les personnes ayant contracté une API possible, probable, ou prouvée selon les critères actualisés EORTC/MSG (39). L'objectif était de recueillir, les informations pertinentes sur ces patients pour en brosser le portrait et ressortir les caractéristiques principales. Pour ce faire, c'est le logiciel interne du CHU de Tours, le Dossier Patient Personnalisé (DPP) qui a été utilisé.

4 Résultats et discussion

4.1 Description de la population

L'étude s'est portée sur un total de 66 cas pour lesquels une API a été catégorisée selon les critères de l'EORTC/MSG de 2020, comme possible chez 20 patients, probable chez 42 patients et prouvée chez quatre patients (figure 13). En ce qui concerne le profil de l'intégralité de ces patients avec une API, l'âge moyen est de 60 ans [20-84 ans] ; et au niveau de la répartition des sexes, un ratio H/F de 3,1 indiquant une nette prédominance masculine parmi les patients, en accord avec les données nationales et internationales puisque l'âge au diagnostic se situe entre 56 et 65 ans, avec 62% d'hommes (81,82). En ce qui concerne les transplantés cardiaques, la moyenne d'âge est de 59 ans avec un ratio H/F de 2,8. Cette répartition suit la même tendance que l'ensemble des patients de l'étude.

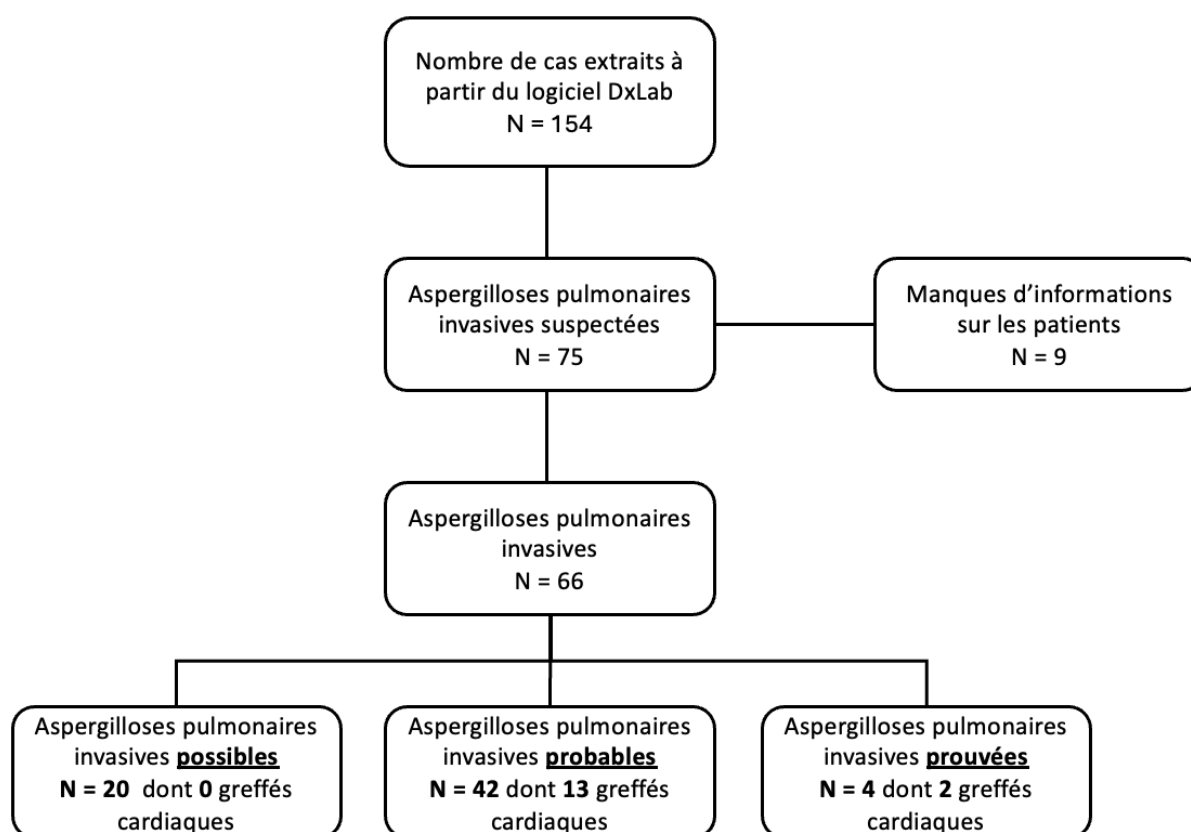


Figure 13 - Diagramme en flux des cas d'aspergilloses pulmonaires invasives au CHU de Tours entre l'année 2018 et 2023

Les pathologies hématologiques représentent un des facteurs de risque majeurs de contracter une API. En effet, 27% des patients de l'étude avaient une hémopathie (figure 14). Parmi les pathologies les plus représentées, il y avait les lymphomes (37%) et les myélomes (26%), les

leucémies aigues myéloïdes et lymphoïdes (21%), ainsi que les leucémies lymphoïdes chroniques (16%). La coexistence API/hémopathies malignes est, malheureusement, souvent signe d'un mauvais pronostic pour le patient et cela à cause de l'état immunitaire fortement dégradé.

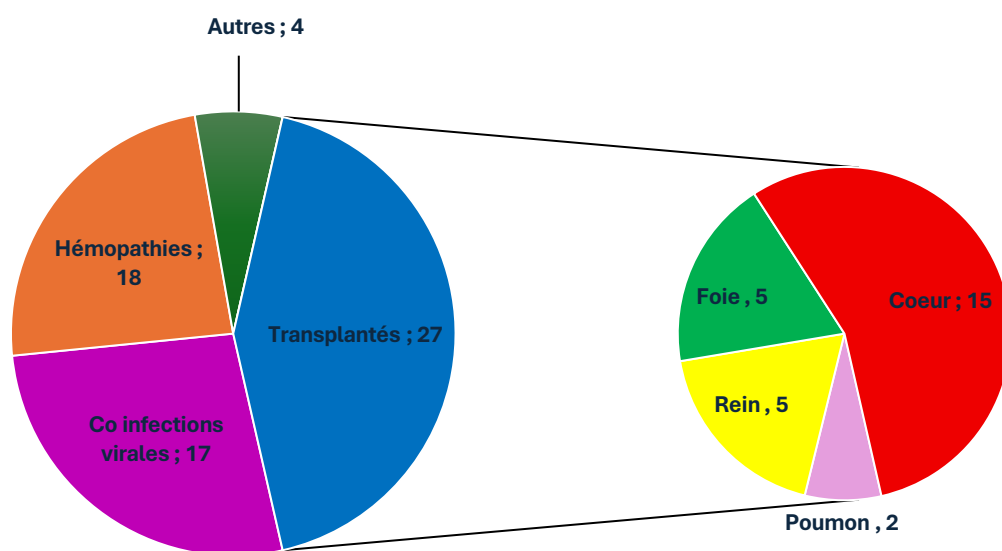


Figure 14 – Diagramme en secteurs représentant la répartition des patients de l'étude selon leur pathologie sous-jacente

Les infections virales, telles que la grippe et le COVID-19, sont des infections couramment associées aux API. En effet, les coinfections avec le virus de la grippe ou celui du SARS-CoV-2 représentaient 26% des cas (figure 14). Ces deux virus, favorisent un environnement propice à la colonisation puis à l'invasion des voies respiratoires par *Aspergillus spp.* La surinfection aspergillaire à la suite d'un épisode grippal a été retrouvée chez six patients de l'étude, soit neuf pour cent d'entre eux. Quant aux données internationales, elles rapportent une co-infection pouvant atteindre jusqu'à 11% chez les patients admis en soins intensifs (83). De façon comparable, les infections par le virus du SARS-CoV-2 sont un important facteur de risque d'API, puisque 16,7% des patients de l'étude étaient infectés. La crise sanitaire du COVID-19 a mis en évidence une augmentation des cas d'API, spécifiquement chez les patients en réanimation. Les données tourangelles sont concordantes avec les chiffres de la littérature qui évoquent une co-infection chez environ 15% des patients admis dans les unités de soins intensifs (84). La survenue de cette co-infection, généralement associée à un taux de mortalité élevé, est souvent favorisée par la présence de lésions pulmonaires et de l'utilisation régulière de corticoïdes induisant une détérioration de la réponse immunitaire.

Enfin, les patients transplantés d'organes solides (TOS) sont les patients les plus représentés dans cette étude. Vingt-sept patients présentaient une API suspectée dans un contexte de greffe d'organe solide, dont 15 étaient des transplantés cardiaques, constituant ainsi la majorité des patients greffés de l'étude (figure 14). Ceci constitue une particularité tourangelles puisque la littérature indique que ce sont principalement les transplantations pulmonaires qui sont associées à l'API (85). Parmi les patients TOS, 18 ont contracté une API au cours des six mois post greffe [quatre jours-180 jours]. Pour les autres, le délai entre ces deux événements pouvait aller jusqu'à plusieurs années [11 mois-37 ans]. En se focalisant sur les transplantés cardiaques, la conclusion reste la même puisque 13 patients sur 15 avaient contracté une API au cours des six mois [21 jours-180 jours]. Pour les deux autres cas de patient greffés cardiaques, le diagnostic de l'infection a été posé 11 mois et 19 ans après la greffe. Le risque de contracter une infection fongique est plus élevée durant les six mois suivant une greffe d'organe (86). Cela est dû majoritairement à la prise d'immunosuppresseurs et de médicaments antirejet qui induisent une baisse massive de l'immunité augmentant ainsi la sensibilité de l'hôte aux infections opportunistes.

4.2 Les thérapies inductrices de terrains favorisant le développement d'une API

Les immunosuppresseurs jouent un rôle majeur dans la survenue des API (voir partie 2.2.2 *Facteurs de risque et réponse pathologique*). L'association entre le tacrolimus et le mycophénolate mofétil a constitué le traitement immunosuppresseur majoritairement retrouvé, puisque 85% des patients TOS inclus au sein de l'étude avaient reçu cette association. Le constat était encore plus net pour les transplantés cardiaques puisque ce chiffre a atteint 93%. Cependant, d'autres thérapeutiques immunosuppressives ont été observées tels que les anticorps monoclonaux avec le Rituximab, ainsi que l'Everolimus, un inhibiteur du système mTOR (*mechanistic target of rapamycin*).

Parmi les thérapies immunosuppressives mises en cause dans la survenue d'infection fongiques invasives, l'utilisation prolongée de corticoïdes constitue un des facteurs de risque prédominant dans le développement de l'API. En effet, 59% des patients de cette étude atteints d'une API prouvée ou probable avaient été soumis à un traitement par corticostéroïdes. Ces données indiquent une association forte entre l'immunosuppression provoquée par les corticostéroïdes et la survenue d'une infection fongique invasive. De plus, l'emploi des corticoïdes peut dissimuler les symptômes cliniques typiques de l'infection en réduisant la réaction inflammatoire, ce qui retarde à la fois le diagnostic et l'instauration du traitement antifongique. Ce constat est encore plus frappant chez les patients transplantés cardiaques, puisque 14 patients sur les 15 avaient été exposés à des corticoïdes de manière prolongée à la suite de leur greffe. Ces données illustrent l'effet notable des traitements prolongés par corticoïdes sur la probabilité des patients à contracter une aspergillose invasive et encourage à une surveillance renforcée lors de leur administration, surtout chez les patients reconnus à risque. L'étude souligne

également l'importance de mettre en place des stratégies de prévention, comme le traitement prophylactique (voir partie 2.6.2 *les stratégies thérapeutiques*) et un dépistage régulier pour les patients soumis à des thérapies corticostéroïdes prolongées.

4.3 Manifestations cliniques

Au cours de l'étude, l'altération de l'état général a été prise en compte comme signe clinique potentiel ; ce terme large désigne classiquement trois symptômes principaux : une asthénie (fatigue intense persistante), une anorexie (perte d'appétit), et un amaigrissement involontaire. Au total, ce signe était présent chez 76% des patients et chez 53% des transplantés cardiaques. À noter également que des douleurs thoraciques ont pu être observées.

Les trois symptômes évoqués dans la figure 15, la toux, la dyspnée et la fièvre constituent la triade traditionnellement décrite au cours de l'API. Dans la cohorte tourangelle, 88% des patients ont développé au moins un de ces trois signes cliniques et 23 patients ont décrit les trois symptômes à la fois. Cependant, comme illustré par le diagramme, rares sont les cas ne présentant qu'un seul des trois symptômes. Par exemple, seulement trois patients présentaient uniquement de la fièvre et six patients, de la toux ou une dyspnée. Cela montre que les manifestations cliniques de l'API sont généralement une association de symptômes qui varient d'un patient à l'autre. L'étude a également permis de montrer que cette triade de symptômes est retrouvée chez 19% des patients transplantés d'organes solides et 40% des patients avec une hémopathie. Les patients atteints d'hémopathies présentent souvent une symptomatologie plus marquée que les patients TOS, justifiant une surveillance renforcée afin de favoriser un diagnostic précoce de l'API. Tous ces signes peuvent être atténués par les traitements reçus, comme déjà mentionné, certains d'entre eux altèrent la réponse inflammatoire, rendant la symptomatologie parfois silencieuse. Il est également possible de retrouver des manifestations atypiques chez les patients co-infectés avec la grippe ou le COVID-19, car leurs symptômes se superposent aux signes cliniques de l'infection virale, compliquant davantage l'identification précoce de l'infection fongique.

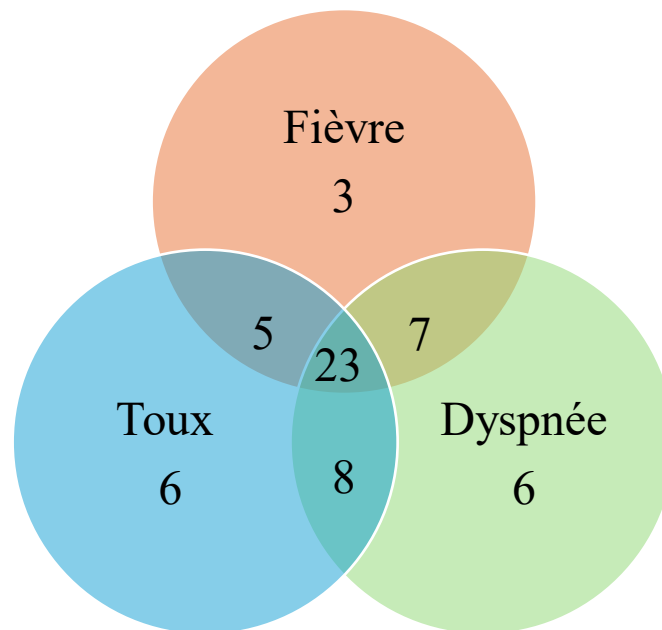


Figure 15 - Diagramme de Venn présentant la triade de symptômes typiques des aspergilloses pulmonaires invasives

4.4 Diagnostic biologique

4.4.1 Examen mycologique

Les examens mycologiques (examen direct et culture) réalisés à partir d'échantillons respiratoires tel que les LBA, les aspirations bronchiques ou encore les biopsies pulmonaires, étaient positifs chez 37/57 patients pour l'examen direct et 55/59 patients pour la culture ainsi que pour 36 cas, lorsque les deux sont combinés. La grande majorité (22/24) des patients TOS avaient eu une culture positive et 18/24 d'entre eux un examen direct concluant. Onze des 15 transplantés cardiaques avait ces deux tests positifs. En ce qui concerne les patients avec une hémopathie, 9/19 avait une culture et un examen direct positifs. A côté de cela, quelques patients (n = 6) n'ont pas bénéficié de ces examens, sans doute car ils n'ont pas eu de prélèvement respiratoire.

Les champignons du genre *Aspergillus* de la section *Fumigati* étaient majoritairement isolés dans les cas d'API de cette étude (figure 16). En effet, ils ont été isolés chez 52 patient au total, dont 19 chez les TOS, 16 chez les patients avec une co-infection virale et 13 pour les patients atteints d'hémopathies. Cette prépondérance reflète l'importance cruciale de cette section, plus spécifiquement de l'espèce *Aspergillus fumigatus*, dans la pathogénie de l'API. Cela s'explique par les nombreuses caractéristiques propre à cette espèce fongique (voir partie 2.1.2 *facteurs de virulence*) qui leur confèrent une capacité accrue de dissémination et d'invasion des tissus.

Il est également important de souligner que dans certaines situations, aucune souche d'*Aspergillus* sp. n'a pu être identifiée. Cela met en évidence les limites des techniques de

diagnostic traditionnelles et renforce l'importance d'avoir recours à des méthodes diagnostiques complémentaires telles que les biomarqueurs fongiques et les techniques de PCR.

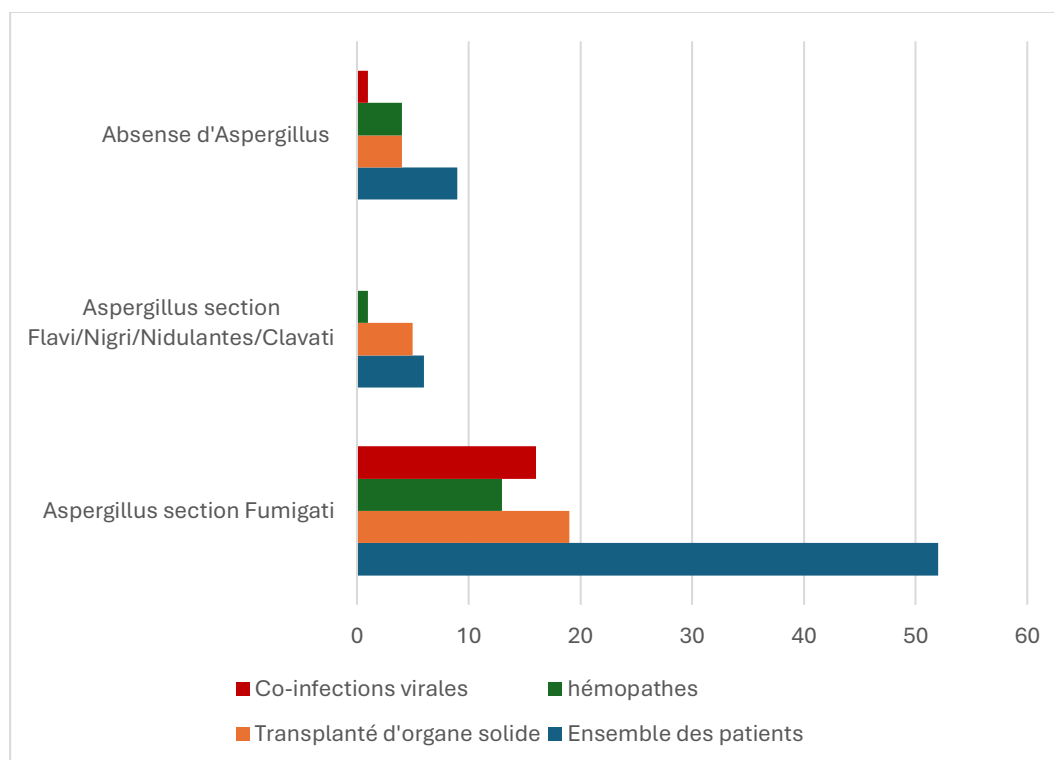


Figure 16 – Diagramme en barre représentant la répartition des souches fongiques isolées chez les patients inclus dans l'étude

4.4.2 Biomarqueurs fongiques

Les tests diagnostiques tels que les galactomannanes et les β -(1,3)-D-glucanes ont été réalisés simultanément chez 61/66 cas à partir d'échantillons sériques. Ils se sont révélés être tous deux positifs dans 35/61 situations, avec 36/61 dosages d'antigène galactomannane positifs et 46/61 détections de β -(1,3)-D-glucanes positifs individuellement (tableau V). Concernant les patients hémopathes, 13/18 avaient ces deux examens positifs. Ces deux tests étaient également positifs chez 15/26 cas d'API survenus chez les patients TOS. Parmi ces TOS, les transplantés cardiaques présentaient un taux de positivité de 10/14 pour ces deux examens, lorsqu'ils sont réalisés simultanément, ainsi qu'un taux de positifs qui atteint 12/15 pour les galactomannanes et 12/14 pour les β -(1,3)-D-glucanes lorsqu'ils sont réalisés séparément. Les données issues de cette étude s'opposent aux données de la littérature, qui indiquent que les performances de ces biomarqueurs fongiques, sont plus élevées chez les patients neutropéniques/hématologiques (87) que chez les patients TOS et ceux avec une co-infection virale (88-92). Parmi les hypothèses pouvant expliquer cette différence, le stade avancé de la maladie au moment du diagnostic chez ces patients TOS et plus particulièrement les transplantés cardiaques favorisent les performances de ces examens.

4.4.3 PCR *Aspergillus*

La PCR sur sérum a été réalisée pour 25 patients, avec un taux de positivité de 17/25. La PCR sur échantillon respiratoire a été réalisée pour seulement onze patients (dont neuf positives). En ce qui concerne les transplantés cardiaques, les chiffres sont semblables puisque sept patients sur huit testés, avaient une PCR positive sur sérum et 5/5 positif sur un LBA. Ces faibles chiffres peuvent s'expliquer par le fait que les autres examens disponibles sont parfois jugés suffisants par les cliniciens pour établir le diagnostic, mais aussi par la relative nouveauté de cette technique, moins connue et intégrée dans les pratiques courantes.

4.5 Prise en charge thérapeutique

4.5.1 Les traitements prophylactiques

La prophylaxie occupe une place à part entière dans la stratégie thérapeutique. Malheureusement, 78% des patients de l'étude n'avaient reçu aucune prophylaxie antifongique, bien que la plupart d'entre eux (environ 50 patients) étaient éligibles à cette prévention. Parmi ceux ayant bénéficié d'une prophylaxie antifongique, plusieurs molécules ont été utilisées, dont certaines qui ne sont pas adaptées à la prévention des API (figure 17). Par exemple, le cotrimoxazole qui a été utilisé chez 10 patients, est dirigé contre *Pneumocystis jirovecii*, et ne couvre pas *Aspergillus*, limitant ainsi son efficacité préventive. La caspofungine quant à elle, utilisée chez trois patients, possède une activité anti-aspergillaire limitée, mais ne détient aucune recommandation dans la prophylaxie contre *Aspergillus*. Le posaconazole, seule molécule normalement efficace n'a été utilisée qu'une seule fois chez un patient hémopathe. Il est pourtant l'antifongique de référence pour la prophylaxie des API chez les patients à haut risque. L'amphotéricine B par voie inhalée, autre molécule indiquée en première intention, n'apparaît pas dans cette étude, de même pour le voriconazole et l'itraconazole utilisables en seconde intention. L'emploi limité des molécules préconisées par les sociétés savantes pour la prophylaxie en cas de neutropénie prolongée ou de post-greffe est ici inquiétant. Les données concernant les patients transplantés cardiaques sont toutes aussi préoccupantes, puisque seuls trois d'entre eux ont reçu une prophylaxie à base de cotrimoxazole, ne correspondant pas à une protection anti-aspergillaire.

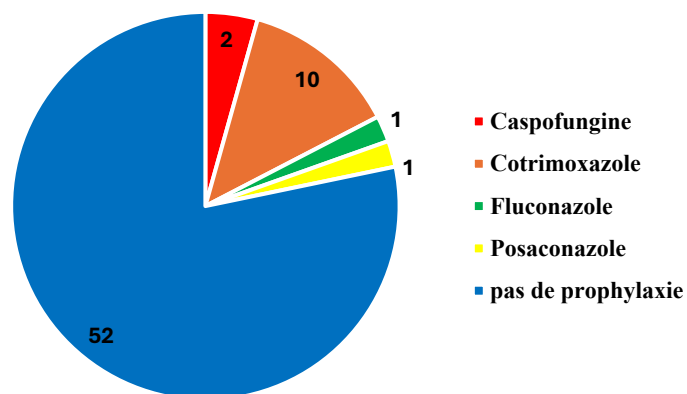


Figure 17 – Diagramme en secteurs représentant la proportion des différentes molécules utilisées en prophylaxie antifongique

Ces données confirment l'importance cruciale de renforcer les stratégies prophylactiques, d'assurer une évaluation rigoureuse des facteurs de risque et de promouvoir la bonne utilisation des antifongiques efficaces, afin de réduire l'incidence de l'aspergillose invasive.

4.5.2 Les traitements curatifs

Dans cette étude, 65% des cas d'API étaient traitées selon les recommandations officielles (voir partie 2.6.2 *les stratégies thérapeutiques*). Les différentes stratégies curatives mises en place sont présentées dans la figure 18. Le voriconazole et l'isavuconazole étaient les thérapies les plus souvent utilisées, puisque 51 patients ont reçu au moins l'une de ces deux molécules au cours de leur prise en charge. L'isavuconazole est également caractérisé par une utilisation significative chez les greffés cardiaques (13 patients sur 15), probablement en raison d'une biodisponibilité plus importante que le voriconazole, d'un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses moindres. Seuls cinq patients ont reçu de l'Ambisome au cours de leur prise en charge, ce qui s'explique par le fait que cette molécule est généralement réservée à une utilisation en seconde intention. Enfin, onze des patients ont reçu plusieurs antifongiques au cours de leur prise en charge, bien que cette stratégie ne soit pas recommandée.

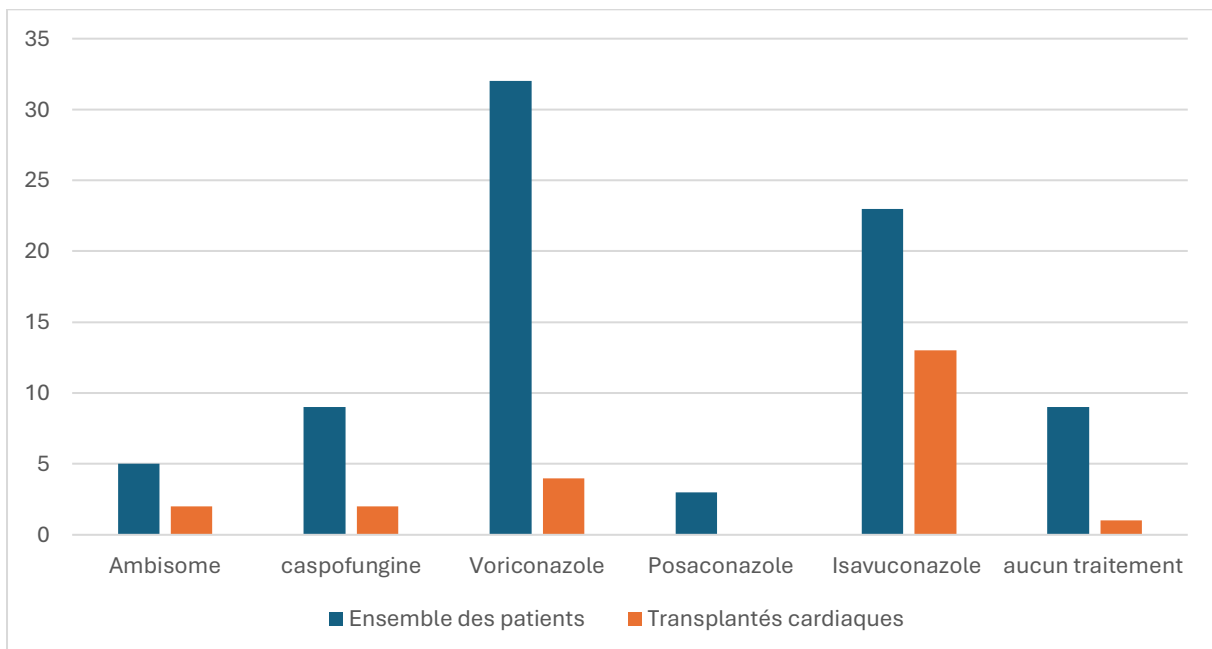


Figure 18 – Diagramme en barre présentant la répartition des molécules utilisées dans le traitement curatif des aspergilloses pulmonaires invasives

Dans certaines situations, les recommandations ne sont pas applicables et cela nécessitent une adaptation de la prise en charge. Par exemple, un des patients avec comme antécédant notable une transplantation rénale, a été traité uniquement avec du posaconazole qui a comme particularité d'être éliminé à 80% par la voie biliaire/fécale. Par ailleurs, trois patients avaient reçu de l'Ambisome en traitement initial, dont deux sans isolement d'*Aspergillus* en culture. Ce choix thérapeutique peut s'expliquer par le large spectre d'activité de l'Ambisome, justifié en cas de doute diagnostique, notamment lorsqu'une mucormycose est aussi suspectée. Pour finir, cinq patients n'avaient bénéficié d'aucune thérapie, à cause d'un diagnostic trop tardif.

4.6 Devenir

Le suivi des patients a été réalisé jusqu'à douze mois après la survenue de l'API. Trente-deux patients sur les 66 étaient encore vivants, cela représente 48% de survie. Le décès survenait majoritairement dans les premières semaines suivant le diagnostic de l'API ; plus de 76% de ces patients, décédés dans les trois premiers mois [1-82 jours]. La mortalité globale durant cette période était de 39%. Les chiffres nationaux datant de 2009 et de 2022 indiquent une mortalité à trois mois de 42% (93,94) tandis que les statistiques internationales de 2016 présentent un taux de 39% (95). Ainsi, les chiffres de l'étude concordent avec ceux de la littérature.

La rechute correspond à la réapparition des différents signes de l'API après un traitement initial jugé efficace et ayant permis une rémission. La proportion de rechute au sein de l'étude est relativement faible, seulement trois patients sur les 66 en ont été victimes, aucun parmi les patients transplantés cardiaques. Cependant, ce chiffre est à considérer avec précaution car certains de ces patients ont été perdus de vue. Les rechutes sont souvent favorisées par un arrêt prématuré du traitement, une immunité incomplète ou une mauvaise observance thérapeutique. En ce qui concerne les patients de l'étude, deux d'entre eux étaient atteints d'une hémopathie et le troisième était sous traitement immunosuppresseur à la suite d'une greffe pulmonaire. Ainsi, la gestion des rechutes d'API représente un enjeu certain dans la prise en charge des patients et repose sur la reprise d'un traitement antifongique, avec une possible adaptation de celui-ci, une surveillance renforcée du patient et une recherche des causes de cette rechute.

Tableau V - Tableau récapitulatif des résultats de l'étude

			<i>Tranplantation d'organe solide</i>					<i>Hémopathies</i>					<i>Cancers solides</i>	<i>Co infections</i>		<i>Autres</i>
			<i>cœur</i>	<i>poumon</i>	<i>rein</i>	<i>foie</i>	<i>Total</i>	<i>Leucémies aiguës</i>	<i>Lymphomes</i>	<i>Myélomes</i>	<i>LLC *</i>	<i>Total</i>		<i>Grippe</i>	<i>SARS - CoV - 2</i>	
Informations patients	Nombre, n		15	2	5	5	27	4	6	4	4	18	4	6	11	13
	Age moyen		53,7	61,0	68,2	53,6	56,9	63,7	58,7	60,5	68	62,2	63,3	54	64,3	61,92
	Ratio H/F		11/4	2/0	3/2	5/0	21/6	2/2	5/1	2/2	4/0	13/5	3/4	4/2	9/2	12/1
API	prouvées, n		2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2
	Probables, n		13	1	2	3	19	4	4	1	1	10	2	1	2	10
	Possibles, n		0	1	3	2	6	0	2	3	3	8	1	5	8	1
Diagnostic biologique	Prélèvement respiratoire	Biopsie	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	3
		LBA	13	2	2	5	22	1	2	3	3	9	2	6	10	9
		Aspiration bronchique	6	0	3	2	11	1	2	4	2	9	1	4	6	4
	Examen direct positif, n (%)		11/14 (78,6)	1/2 (50)	2/3 (66,7)	4/5 (80)	18/24 (75)	2/3 (66,7)	3/4 (75)	2/4 (50)	1/3 (33,3)	8/14 (57,1)	2/4 (50)	5/6 (83,3)	4/10 (40)	09/12 (75)
	Culture positive à <i>Aspergillus</i> sp., n (%)		12/14 (85,7)	2/2 (100)	3/3 (100)	5/5 (100)	22/24 (91,7)	3/3 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/4 (75)	14/15 (93,3)	4/4 (100)	6/6 (100)	10/11 (90,9)	11/12 (91,6)
	PCR positive à <i>Aspergillus</i> sp. (prélèvement respiratoire), n (%)		5/5 (100)	1/1 (100)	/	/	6/6 (100)	/	/	/	1/2 (50)	1/2 (50)	/	0 (0)	0 (0)	2/2 (100)
	Antigène galactomannane positif (prélèvement respiratoire), n (%)		2/2 (100)	1/1 (100)	/	1/2 (50)	4/5 (80)	/	1/1 (100)	1/1 (100)	/	2/2 (100)	/	0 (0)	2/2 (100)	2/2 (100)
	(1→3)-β-D-glucane positif		12/14 (85,7)	2/2 (100)	4/5 (80)	4/5 (80)	22/26 (84,6)	4/4 (100)	4/5 (80)	2/4 (50)	3/4 (75)	13/17 (76,5)	3/4 (75)	3/6 (50)	6/9 (66,7)	8/11 (72,7)
	Antigène galactomannane positif (sérum), n (%)		12/15 (80)	1/2 (50)	2/5 (40)	2/4 (50)	17/26 (53,8)	3/4 (75)	5/6 (83,3)	2/4 (50)	3/4 (75)	13/18 (72,2)	0 (0)	4/6 (66,7)	5/11 (45,4)	8/12 (75)
	PCR positive à <i>Aspergillus</i> sp. (sérum), n (%)		7/8 (87,5)	/	1/1 (100)	1/2 (50)	9/11 (81,1)	2/4 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50)	7/10 (70)	0 (0)	0 (0)	1/3 (33,3)	2/4 (50)
Traitement et devenir	Prophylactique, n (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1/4 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1/18 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Curatif de première intention, n (%)		13/15 (86,7)	2/2 (100)	3/5 (60)	4/5 (80)	22/27 (81,4)	2/4 (50)	3/6 (50)	3/4 (75)	3/4 (75)	11/18 (61,1)	3/4 (75)	6/6 (100)	9/11 (81,8)	6/13 (46,1)
	Décès dans les 90 jours, n (%)		1/15 (6,7)	1/2 (50)	1/5 (20)	1/5 (20)	4/27 (14,8)	3/4 (75)	5/6 (83,3)	1/4 (25)	2/4 (50)	11/18 (61,1)	0 (0)	2/6 (33,3)	5/11 (45,4)	8/8 (100)

* Leucémie Lymphoïde chronique

Autres = patients n'ayant aucune des pathologies indiquées dans les colonnes du tableau.

Le nombre total de patients dans ce tableau est de 79 et non de 66, comme mentionné dans la partie 4.1 *Description de la population*. Cela s'explique par le fait que certains patients figurent dans deux voire trois colonnes. En effet, six patients présentaient une hémopathie associée à une co-infection virale. Trois patients avaient à la fois une transplantation d'organe solide et une hémopathie. Deux patients étaient des TOS avec des co-infections virales. Enfin, un patient présentait un cancer solide, une co-infection et une transplantation d'organe solide.

5 L'aspergillose pulmonaire invasive à l'officine

L'officine représente un lieu médical différent du milieu hospitalier. La délivrance de traitement contre l'aspergillose y est extrêmement rare et l'usage de ces antifongiques est réservé à la pratique hospitalière. Le rôle du pharmacien d'officine sera donc plutôt tourné vers la prévention avec les patients sortant de l'hôpital après une greffe ou après une chimiothérapie par exemple. En effet, ces mêmes personnes seront amenées à se rendre dans une officine pour venir récupérer leur traitement et c'est au moment de la délivrance que le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important, en apportant des conseils par rapport à la prise des médicaments, les contre-indications et interactions médicamenteuses. Il peut également, rappeler les risques augmentés de contracter des infections fongiques dans les mois suivant les transplantations, prodiguer des conseils pour limiter au maximum les expositions aux pathogènes. Par exemple, éviter les environnements riches en spores tels que les chantiers, les jardins ou les caves, insister sur l'hygiène personnelle et domestique en expliquant l'importance de se laver régulièrement les mains et d'aérer souvent son habitation. En cas d'aggravation de l'état clinique d'un patient, le pharmacien d'officine peut potentiellement être le premier à s'en rendre compte et aura donc pour mission d'orienter immédiatement la personne vers un médecin ou un service d'urgence si la situation l'impose.

6 Conclusion

L'aspergillose pulmonaire invasive reste encore aujourd'hui, une complication rare mais particulièrement grave surtout suite à une transplantation cardiaque. Cette étude rétrospective menée au CHU de Tours entre 2018 et 2023 a permis de recenser 66 cas d'API, dont 15 concernaient des patients transplantés cardiaques, confirmant la vulnérabilité spécifique de cette population. Ces chiffres peuvent être comparés au même travail effectué sur la période de 2012 et 2017 dans ce même CHU de Tours, dans laquelle 27 API ont été recensées, dont 4 TOS et 11 hémopathes. L'augmentation du nombre de cas détectés, quelles que soient les pathologies associées, suggère que l'API fait désormais l'objet d'une recherche plus systématique et que son diagnostic s'est progressivement facilité au fil des années (96). Par ailleurs, le recueil des cas pour la période 2012-2017 a été effectué à partir de la seule base de notification RESSIF (RESeau de Surveillance des Infections Fongiques), limitant le nombre de cas recensés.

Au sein de l'étude, l'âge moyen au diagnostic était de 60 ans, avec une prédominance masculine marquée. En plus des patients TOS, d'autres pathologies sous-jacentes telles que les hémopathies, les co-infections par la grippe ou le COVID-19, étaient également un fort risque de contracter une API. Sans oublier, l'exposition prolongée aux corticoïdes, aux chimiothérapies ou aux immunosuppresseurs qui représentaient eux aussi des facteurs de risque majeurs. La majorité des cas d'API sont survenus dans les six premiers mois post-greffe, période identifiée comme la plus critique pour le développement de cette infection opportuniste. La mortalité à trois mois demeurait particulièrement élevée, avoisinant 76% parmi les patients décédés de l'étude confirmant la sévérité persistante de l'API malgré les progrès récents en termes de diagnostic et de thérapeutique.

Sur le plan diagnostique, l'examen mycologique occupe toujours une place importante. Les galactomannanes et les β -(1,3)-D-glucanes étaient les biomarqueurs les plus utilisés et réalisés conjointement dans 91% des cas. Toutefois, leur double positivité n'a été retrouvée que dans 53% des situations, illustrant à la fois leur rôle central en pratique clinique et leurs limites, notamment liées à leur sensibilité et spécificité imparfaites. Malgré son intérêt démontré, la PCR *Aspergillus* est restée peu utilisée, traduisant un recours encore limité aux outils moléculaires malgré des bonnes performances sur sérum et LBA.

Concernant la prise en charge thérapeutique, le voriconazole et l'isavuconazole représentaient les traitements de première intention prescrits chez 65% des patients, conformément aux recommandations actuelles. Néanmoins, 17% des patients avaient reçu successivement plusieurs antifongiques, reflétant une approche souvent probabiliste face à l'incertitude diagnostique. Enfin, la prophylaxie antifongique adéquate était absente soulignant un recours insuffisant à une stratégie préventive pourtant cruciale dans certaines situations à haut risque.

Ces résultats appellent à plusieurs pistes d'amélioration. Premièrement, le risque majoré dans les six premiers mois post-greffe a été constaté et cela doit justifier la mise en place d'une surveillance accrue au cours de cette période de vulnérabilité, ainsi qu'une réflexion sur l'indication d'une prophylaxie antifongique mieux ciblée et plus largement déployée.

Deuxièmement, sur le plan diagnostique, l'intégration de la PCR *Aspergillus* de manière plus systématique, combinée aux biomarqueurs sériques et aux données radiologiques, permettrait d'améliorer la précocité et la fiabilité du diagnostic, limitant ainsi les prescriptions probabilistes. Tout cela, convergeant vers un seul et même objectif, celui de diminuer l'incidence et la mortalité encore trop élevées de cette infection fongique.

En définitive, cette étude met en lumière les enjeux actuels liés à l'aspergillose pulmonaire invasive dans le contexte de la transplantation cardiaque au CHU de Tours. Elle souligne la nécessité de renforcer la prévention, d'optimiser le diagnostic et d'harmoniser les pratiques thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic vital de ces patients particulièrement vulnérables.

Bibliographie

1. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Letscher-Bru V, Cassaing S, et al. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). *mBio*. 13(3):e00920-22.
2. Desoubeaux G, Chesnay A. Health threat caused by fungi of medical interest: where are we in 2021? *Front Biosci-Landmark*. 2021;26(9):409-12.
3. Institut Pasteur. Aspergillose. 2015. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/aspergillose>
4. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Aspergillus* spp. 2011
5. Houbroken J, Kocsubé S, Visagie CM, Yilmaz N, Wang XC, Meijer M, et al. Classification of *Aspergillus*, *Penicillium*, *Talaromyces* and related genera (Eurotiales): An overview of families, genera, subgenera, sections, series and species. *Stud Mycol*. 2020;95:5-169.
6. Duréault A. Actualités sur la prise en charge des aspergilloses invasives. 2018. Présentation PowerPoint
7. Bioforma. Les moisissures d'intérêt médical. 2002. N°25
8. J.-P. Gangneux, H. Guegan, N. Papon, J.-P. Bouchara. Biologie et diagnostic des infections à *Aspergillus*. 2023. Volume 40. n°3
9. Marie-Alix d'Halewyn, Pierre Chevalier institut national de santé publique du Québec. *Aspergillus fumigatus*. 2023
10. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):310-50.
11. Valsecchi I, Dupres V, Stephen-Victor E, Guijarro JI, Gibbons J, Beau R, et al. Role of Hydrophobins in *Aspergillus fumigatus*. *J Fungi*. 2017;4(1):2.
12. Brakhage AA, Liebmann B. *Aspergillus fumigatus* conidial pigment and cAMP signal transduction: significance for virulence. *Med Mycol*. 2005;43(Supplement_1):S75-82.
13. Sakai K, Hiemori K, Tateno H, Hirabayashi J, Gonoï T. Fucose-specific lectin of *Aspergillus fumigatus*: binding properties and effects on immune response stimulation. *Med Mycol*. 2019;57(1):71-83.
14. Speth C, Rambach G, Lass-Flörl C, Howell PL, Sheppard DC. Galactosaminogalactan (GAG) and its multiple roles in *Aspergillus* pathogenesis. *Virulence*. 10(1):976-83.
15. Morelli KA, Kerkaert JD, Cramer RA. *Aspergillus fumigatus* biofilms: Toward understanding how growth as a multicellular network increases antifungal resistance and disease progression. *PLoS Pathog*. 2021;17(8):e1009794.
16. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):447-65.
17. GU X, HUA YH, ZHANG YD, BAO D, LV J, HU HF. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, Host Defense Mechanisms, and the Development of AFMP4 Antigen as a Vaccine. *Pol J Microbiol*. 2021;70(1):3-11.
18. Sugui JA, Pardo J, Chang YC, Zarembek KA, Nardone G, Galvez EM, et al. Gliotoxin Is a Virulence Factor of *Aspergillus fumigatus*: gliP Deletion Attenuates Virulence in Mice Immunosuppressed with Hydrocortisone. *Eukaryot Cell*. 2007;6(9):1562-9.
19. Latgé JP. La pathobiologie d' *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol*. 2001;9(8):382-9.
20. Latgé JP, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* et l'aspergillose en 2019. 2019
21. Philippe B, Ibrahim-Granet O, Prévost MC, Gougerot-Pocidalo MA, Sanchez Perez M, Van der Meeren A, et al. Killing of *Aspergillus fumigatus* by Alveolar Macrophages Is

Mediated by Reactive Oxidant Intermediates. *Infect Immun*. 2003;71(6):3034-42.

22. Camargo JF, Husain S. Immune Correlates of Protection in Human Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(4):569-77.

23. Desoubeaux G, Chandenier J. Biological diagnosis of an aspergillus infection. *Feuill Biol*. 2010;51:33-40.

24. Gangneux JP, Camus C, Philippe B. Épidémiologie et facteurs de risque de l'aspergillose invasive du sujet non neutropénique. *Rev Mal Respir*. 2008;25(2):139-53.

25. Jacques Fabry et al. Risque-fongique-et-travaux. 2011, Volume XIX - N° 1

26. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 2021;72(Supplement_2):S121-7.

27. Roilides E, Uhlig K, Venzon D, Pizzo PA, Walsh TJ. Enhancement of oxidative response and damage caused by human neutrophils to *Aspergillus fumigatus* hyphae by granulocyte colony-stimulating factor and gamma interferon. *Infect Immun*. 1993;61(4):1185-93.

28. Martin Hertl. Médicaments utilisés pour prévenir le rejet du greffon. 2022. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/m%C3%A9dicamentsutilis%C3%A9s-pour-pr%C3%A9venir-le-rejet-du-greffon>

29. Kwon OK, Lee MG, Kim HS, Park MS, Kwak KM, Park SY. Invasive Pulmonary Aspergillosis after Influenza A Infection in an Immunocompetent Patient. *Tuberc Respir Dis*. 2013;75(6):260-3.

30. Khan AA, Farooq F, Jain SK, Golinska P, Rai M. Comparative Host–Pathogen Interaction Analyses of SARS-CoV2 and *Aspergillus fumigatus*, and Pathogenesis of COVID-19-Associated Aspergillosis. *Microb Ecol*. 2022;84(4):1236-44.

31. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, Choi S, Boeckx B, Chatelain D, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2022

32. Gangneux JP, Hoenigl M, Papon N. Comment perdre sa résistance aux infections à *Aspergillus*. *Trends Microbiol*. 2023;31(3):222-4.

33. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *J Fungi*. 2017;3(4):57.

34. Fekkar, Gangneux, Delahes, Lanternier. RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2024. CNR Mycoses invasives et antifongiques. 2024

35. Véronique DAURAT, Denis Jean DAVID. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des infections à *Aspergillus*. Haute Autorité de santé. 2017

36. Bertholom C. Diagnostic des aspergilloses invasives. *Option/Bio*. 2023;34(665):26-7.

37. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis*. 2002;34(1):7-14.

38. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;46(12):1813-21.

39. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.

40. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al.

Imaging Findings in Acute Invasive Pulmonary Aspergillosis: Clinical Significance of the Halo Sign. Clin Infect Dis. 2007;44(3):373-9.

41. D. Caillot, M.-L. Chretien a, C. Legouge et al. Aspergilloses invasives. Mars 2014
42. Blanchard E, Gabriel F, Jeanne-Leroy C, Servant V, Dumas PY. Aspergillose pulmonaire invasive. Rev Mal Respir. 2018;35(2):171-87.
43. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. Mycoses. 2021;64(9):1002-14.
44. J. MASLIN, J.J. MORAND, G. MENARD et al. Médecine Tropicale. 2004. 64. 1
45. Lamothe F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. Eur Respir Rev. 2022
46. Panackal AA, Marr KA. Scedosporium/Pseudallescheria infections. Semin Respir Crit Care Med. 2004;25(2):171-81.
47. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes. 2014
48. McClenny N. Laboratory detection and identification of Aspergillus species by microscopic observation and culture: the traditional approach. Med Mycol. 2005;43(Supplement_1):S125-8.
49. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruellner F, Raggam RB, et al. Performance of Galactomannan, Beta-d-Glucan, Aspergillus Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. J Clin Microbiol. 2014;52(6):2039-45.
50. Courcol R. Quelles utilisations de la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF en microbiologie médicale ? Rev Francoph Lab. 2009;2009(416):61-4.
51. Carolis ED, Posteraro B, Lass-Flörl C, Vella A, Florio AR, Torelli R, et al. Species identification of Aspergillus, Fusarium and Mucorales with direct surface analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Clin Microbiol Infect. 2012;18(5):475-84.
52. Yoo IY, Park YJ. Culture-independent diagnostic approaches for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients. Korean J Transplant. 2023;37(3):155-64.
53. Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, Chen E, McGinnis MR, Ostrosky-Zeichner L. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. Med Mycol. 2006;44(3):267-72.
54. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Détection de l'aspergillose pulmonaire invasive chez les patients gravement malades par l'utilisation combinée de la culture conventionnelle, du galactomannane, du 1-3-bêta-D-glucane et de la réaction en chaîne par polymérase imbriquée spécifique d'*Aspergillus* dans une étude pilote prospective. J Crit Care. 2018; 47:198-203.
55. Hope W, Walsh T, Denning D. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis. 2005;5(10):609-22.
56. Marty FM, Koo S. Role of (1→3)-β-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. Med Mycol. 2009;47(Supplement_1):S233-40.
57. Ostrosky-Zeichner L. Invasive Mycoses: Diagnostic Challenges. Am J Med. 2012;125(1):S14-24.
58. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. J Clin Microbiol. 1995;33(2):497-500.
59. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1417-727.
60. Mennink-Kersten MASH, Verweij PE. Non-Culture-Based Diagnostics for Opportunistic Fungi. Infect Dis Clin North Am. 2006;20(3):711-27.

61. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(4):245-51.
62. Springer J, Morton CO, Perry M, Heinz WJ, Paholcsek M, Alzheimer M, et al. Multicenter Comparison of Serum and Whole-Blood Specimens for Detection of Aspergillus DNA in High-Risk Hematological Patients. *J Clin Microbiol*. 2013;51(5):1445-50.
63. Bernal-Martínez L, Gago S, Buitrago MJ, Gomez-Lopez A, Rodríguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Analysis of Performance of a PCR-Based Assay To Detect DNA of Aspergillus fumigatus in Whole Blood and Serum: a Comparative Study with Clinical Samples. *J Clin Microbiol*. 2011;49(10):3596.
64. Bretagne S, Costa JM. Towards a molecular diagnosis of invasive aspergillosis and disseminated candidosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2005;45(3):361-8.
65. Han Y, Wu X, Jiang G, Guo A, Jin Z, Ying Y, et al. Bronchoalveolar lavage fluid polymerase chain reaction for invasive pulmonary aspergillosis among high-risk patients: a diagnostic meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023;23:58.
66. Persat F. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain. *J Mycol Médicale*. 2012;22(1):72-82.
67. Nonotte AC. Antifongiques azolés : Pharmacologie. Chapitre 14 de l'ouvrage : Pharmacologie des anti-infectieux. 2018
68. Delaunay P, Fissore C. Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. *J Mycol Médicale*. 2006;16(3):152-8.
69. Collège National de Pharmacologie Médicale. Amphotéricine B. 2018. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/amphotericine-b>
70. Allen U. Les antifongiques pour le traitement des infections fongiques systémiques chez les enfants. *Paediatr Child Health*. 2010;15(9):609-15.
71. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. Amphotericin B and Other Polyenes—Discovery, Clinical Use, Mode of Action and Drug Resistance. *J Fungi*. 2020;6(4):321.
72. Collège National de Pharmacologie Médicale. Echinocandines. 2023
73. Cappelletty DM, Jung R. Anidulafungin and its role in candida infections. *Infect Drug Resist*. 2009;2:51-60.
74. Fanny LANTERNIER et al. Recommandations sur le bon usage des antifongiques. 2018
75. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1256158.
76. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 2010;95(10):1762.
77. Cerner Multum. Posaconazole Dosage Guide + Max Dose, Adjustments. 2025
78. Caillot D, Bernard A, Couaillier JF, Casanovas O, Cuisenier B, Mannone L, et al. Stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans les aspergilloses pulmonaires invasives des patients atteints d'hémopathies malignes *. *Médecine Mal Infect*. 1998;28(5, Supplement 1):474-84.
79. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.
80. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(4):e1-60.
81. Shi C, Shan Q, Xia J, Wang L, Wang L, Qiu L, et al. Incidence, risk factors and mortality of invasive pulmonary aspergillosis in patients with influenza: A systematic review and meta-

analysis. *Mycoses*. 2022;65(2):152-63.

82. Desmedt L, Raymond M, Le Thuaut A, Asfar P, Darreau C, Reizine F, et al. Covid-19-associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients: incidence and outcome in a French multicenter observational cohort (APICOVID). *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):17.

83. Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wendel Garcia PD, Flury D, Notter J, et al. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients—a retrospective bicentric cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(10):1915-23.

84. Gangneux JP, Dannaoui E, Fekkar A, Luyt CE, Botterel F, Prost ND, et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):180-90.

85. Minari A et al. Incidence de l'aspergillose invasive chez les receveurs de greffes d'organes solides et implications pour la prophylaxie des transplantations pulmonaires. 2002

86. Walti L, Crone C, Bitterman R, Nadeem R, Helleberg M, Perch M, et al. Early and Late Invasive Aspergillosis in the First Year Post Lung Transplant (LT) - A Multicentre Study. *J Heart Lung Transplant*. 2024;43(4):S71.

87. Park SY, Lee SO, Choi SH, Jeong JY, Sung H, Kim MN, et al. Serum and Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan Assays in Patients with Pulmonary Aspergilloma. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):e149-52.

88. Singh N, Husain S. Invasive Aspergillosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S180-91.

89. Salehi M, Salmanton-García J, Abdollahi A, Albaji M, Davoudi-Monfared E, Siami Z, et al. The Value of the Galactomannan Test in Diagnosing COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis: A Review. *Iran J Pathol*. 2025;20(2):142-51.

90. Theel ES, Doern CD. β -d-Glucan Testing Is Important for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3478-83.

91. Chambon-Pautas C, Costa JM, Chaumette MT, Cordonnier C, Bretagne S. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Primary Digestive Aspergillosis in a Patient with Acute Myeloid Leukaemia. *J Infect*. 2001;43(3):213-4.

92. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52(6):750-70.

93. Nicolle MC, Bénet T, Thiebaut A, Bienvenu AL, Voirin N, Duclos A, et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: incidence and description of 127 cases enrolled in a single institution prospective survey from 2004 to 2009. *Haematologica*. 2011;96(11):1685-91.

94. Fanny Lanternier. RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2023. CNR Mycoses invasives et antifongiques. 2023

95. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3220-34.

96. Chesnay Adélaïde. L'aspergillose pulmonaire invasive au CHRU de Tours de 2012 à 2017. Perspective thérapeutique par « antibody drug conjugates » (ADC). Mémoire de Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Nantes, 2018, , 2002, 88 p.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...YACHOU David.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21801982

N° Thèse : 71

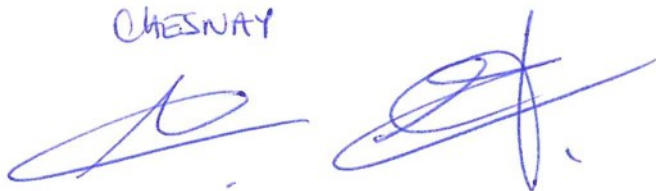
Nom et Prénom : Yachou David

Sujet : Aspergillose pulmonaire invasive chez les transplantés cardiaques au CHU
de Tours entre 2018 et 2023

Tours, le : 29 septembre 2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

CHESNAY



**Vu et Transmis :
Le Doyen**



POUR LE PRÉSIDENT
et par délégation
Le directeur de la Faculté

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : YACHOU David

N° 71

ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE CHEZ LES TRANSPLANTES CARDIAQUES AU CHU DE TOURS ENTRE 2018 ET 2023

RESUME DE LA THESE

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection fongique opportuniste grave, principalement observée chez les patients immunodéprimés. Les patients transplantés cardiaques constituent une population particulièrement à risque en raison de l'immunosuppression prolongée et des comorbidités associées. L'objectif de ce manuscrit est de décrire les caractéristiques cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des cas d'API survenus chez les patients transplantés cardiaques au CHU de Tours entre 2018 et 2023. Pour ce faire, une étude rétrospective incluant l'ensemble des patients du CHU ayant développé une API prouvée, possible ou probable selon les critères de l'EORTC/MSG a été réalisée. Les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Sur cette période, 66 patients atteints d'API ont été recensés, dont 15 transplantés cardiaques. L'API reste une complication rare, mais sévère après une transplantation d'organe solide. Son diagnostic repose sur un panel d'examens, et le pronostic demeure souvent défavorable, soulignant l'importance de la prévention, du dépistage précoce et d'une prise en charge antifongique optimale.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Aspergillus fumigatus ; Aspergilloses pulmonaires invasives ; Transplantés cardiaques
Transplantés d'organes solides ; Diagnostic ; stratégies thérapeutiques

JURY

Président :

M. LANOTTE Philippe, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier de Bactériologie (Tours)

Membres :

Mme CHESNAY Adélaïde, Maîtresse de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de Parasitologie – Mycologie (Tours)

M. JUSTE Matthieu, Maître de Conférences des Universités de Parasitologie (Tours)

M. LAURENT Guillaume, Praticien Hospitalier de Parasitologie – Mycologie (Tours)

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 29 septembre 2025 ; Université de Tours, Faculté de pharmacie