

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

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)

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

MedWiki-DZ :

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:infections_respiratoires_des_immunodeprimes

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:34** - Imprimé le : **2026/02/22 02:03**



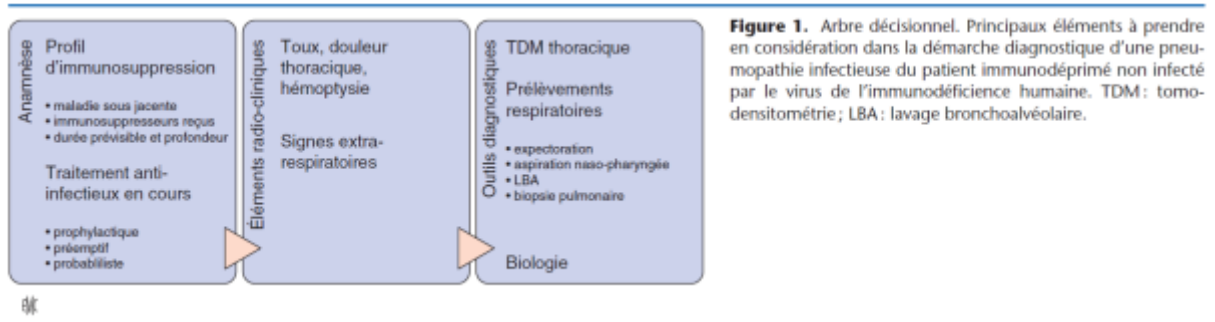
Table des matières

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)	1
Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)	3
1. Introduction	3
2. Stratégie diagnostique	3
2.1. Évaluation du risque infectieux	3
2.1.1. Profils d'immunosuppression	3
2.1.2. Risque infectieux selon les pathologies	4
2.2. Présentation clinique	5
2.3. Outils diagnostiques	5
2.3.1. TDM thoracique	6
2.3.2. Examens microbiologiques non invasifs	6
2.3.3. Endoscopie : LBA et aspiration bronchique	7
2.3.4. Biologie moléculaire	7
2.3.5. Biopsie pulmonaire	7
3. Caractéristiques et prise en charge des différents types de pneumonies	7
3.1. Pneumonies bactériennes et mycobactériennes	7
3.1.1. Pneumonies bactériennes	8
3.1.2. Pneumonies à mycobactéries	8
3.2. Pneumonies virales	9
3.2.1. Virus respiratoires communautaires	9
3.2.2. Rhinovirus et coronavirus	9
3.2.3. Cytomégalovirus	9
3.2.4. Herpes	10
3.2.5. Adénovirus	10
3.3. Pneumonies fongiques	10
3.3.1. Pneumocystose	10
3.3.2. Aspergillose pulmonaire invasive	11
3.3.3. Aspergillose pulmonaire chronique	13
3.3.4. Candida	15
3.3.5. Maladies fongiques émergentes	15
3.4. Pneumonies parasitaires	15
4. Conclusion	16

Infections respiratoires de l'immunodéprimé (hors VIH)

1. Introduction

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



2. Stratégie diagnostique

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

2.1. Évaluation du risque infectieux

2.1.1. Profils d'immunosuppression

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

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

2.1.2. Risque infectieux selon les pathologies

1. Tumeurs solides :

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

2. Hémopathies malignes :

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

3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

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

4. Transplantation d'organes :

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

5. Maladies de système et biothérapies :

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

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

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

2.2. Présentation clinique

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

2.3. Outils diagnostiques

2.3.1. TDM thoracique

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

2.3.2. Examens microbiologiques non invasifs

2.3.2.1. Directs

1. Expectoration :

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

2. Aspiration naso-pharyngée :

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

2.3.2.2. Indirects

1. Antigènes urinaires :

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

2. Antigène galactomannane :

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

3. Antigène bêta-D glucane

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

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

2.3.3. Endoscopie : LBA et aspiration bronchique

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

2.3.4. Biologie moléculaire

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

2.3.5. Biopsie pulmonaire

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

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

3.1. Pneumonies bactériennes et mycobactériennes

3.1.1. Pneumonies bactériennes

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

1. Légionellose :

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

2. Nocardiose :

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

3.1.2. Pneumonies à mycobactéries

1. Tuberculose :

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

2. Mycobactéries non tuberculeuses :

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

3.2. Pneumonies virales

3.2.1. Virus respiratoires communautaires

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

3.2.2. Rhinovirus et coronavirus

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

3.2.3. Cytomégalovirus

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

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

3.2.4. Herpes

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

3.2.5. Adénovirus

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

3.3. Pneumonies fongiques

3.3.1. Pneumocystose

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

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

3.3.2. Aspergillose pulmonaire invasive

- Nécessite une immunodépression profond
- Plus fréquente des infections fongiques invasives dans la greffe de CSH, juste après Candida dans la transplantation d'organe solide
- Morbidité et mortalité importante
- Populations à risque : hémopathie maligne, allogreffe de CSH, transplantation dans l'année
- Facteurs de risque : neutropénie profonde et prolongée, déficit de la fonction phagocytaire, déficit de l'immunité cellulaire
- Le poumon est une localisation quasi-constante
- Clinique : non spécifique (fièvre, douleur thoracique, toux, hémoptysie)
- Imagerie : intérêt de la TDM HR +++
 - Phase précoce : nodules (chez un patient neutropénique ou allogreffé CSH)
 - Puis, signe le plus évocateur (VPP 80-90% chez un patient avec hémopathie maligne, neutropénie et symptômes évocateur(*)) = **signe du Halo** (macro-nodule entouré de verre dépoli ⇒ caractère angio-invasif et hémorragique de la lésion) ; a tendance à disparaître au fil des jours (96% des patients(*) l'ont au début, puis seulement 20% à J14)
 - Ensuite, rétraction du poumon nécrotique ⇒ **signe du croissant aérique** (visible dans 60% des cas à J14)
 - Le halo n'est spécifique que dans un contexte de neutropénie profonde et de clinique compatible (peut se retrouver dans d'autres situations : pathogènes envahissant les vaisseaux (pseudomonas, zygomycètes), néoplasies, vascularites...)
 - Autres aspects possibles : plages de condensations alvéolaires nécrotiques, épanchement, micronodules centro-lobulaires, verre dépoli, condensations alvéolaires non nécrotiques
- Examens para-cliniques :
 - Isolement du champignon dans le LBA dans seulement 50% des cas
 - Mais, une simple colonisation est fréquente (25 à 30% des transplantés)

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

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

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

Traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive :

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

3.3.3. Aspergillose pulmonaire chronique

- Infection à développement plus sournois, avec perte pondérale, toux productive et

hémoptysies

- Se développe chez des patients sans immunosuppression majeur, avec souvent des altérations pré-existantes du parenchyme (séquelles de TP (15%), de mycobactériose atypique (14%), asthme (15%), BPCO (12%), pneumothorax (12%), néoplasie, sarcoïdose, PR...)
- Classification : basé sur l'imagerie essentiellement
 - **Aspergillome** : mycétome (boule fongique) dans une cavité préexistante ; souvent asymptomatique, ou hémoptysies (pronostic vital)
 - **Aspergillose pulmonaire chronique caverneuse** : caractérisée par la présence de plusieurs cavités, pouvant être habitées par des mycétomes ; avec (à la différence de l'aspergillome) évolutivité des cavités, infiltrat para-caverneux et état inflammatoire ; en évoluant, peut causer une fibrose ⇒ *APC fibrosante*
 - **Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante ou semi-invasive** : implique une invasion tissulaire avec destruction du parenchyme ; se rapproche grandement de l'API, mais évolution beaucoup moins rapide ; souvent associée à une immunodépression de faible intensité (cachexie, diabète...)
- Critères diagnostiques :
 - IgG anti-Aspergillus (précipitines) suffit comme critère microbiologique, mais ne sont positives que chez 60% des patients remplissant tous les autres critères ⇒ aide au diagnostic sans être décisif
 - Antigène galactomannane inutile dans l'APC
- Traitement :
 - *Aspergillome* :
 - Ne nécessite pas de traitement en principe, sauf si hémoptysie massive ou récidivante ⇒ chirurgie
 - Complications les plus redoutées : épanchement pleural aspergillaire, fistule broncho-pleurale
 - Embolisation possible, mais seulement si chirurgie prévue (car fréquence des récurrences due à la néovascularisation)
 - *APC caverneuse et APC nécrosante* : littérature pauvre
 - Même si évolution lente, mortalité globale de 50% à 5 ans ⇒ traitement et suivi +++
 - Voriconazole : amélioration clinique et radiologique dans 60% des cas ⇒ traitement de choix

Critères diagnostiques de l'aspergillose pulmonaire chronique :

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

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

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

3.3.4. Candida

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

3.3.5. Maladies fongiques émergentes

1. Mucorales :

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

2. Autres :

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

3.4. Pneumonies parasitaires

1. Toxoplasmose : *Toxoplasma gondii*

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

- **Diagnostic** : mise en évidence de tachyzoïtes de *T. gondii* dans le LBA ou sur biopsie (coloration Giemsa) ; immunofluorescence directe ou PCR dans le sang

2. **Autres parasites** : très rare ; contexte géographique endémique +++

4. Conclusion

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

— Résumé basé sur :

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

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