

Aspergillose Pulmonaire Chronique (APC)

Jean-François BERVAR

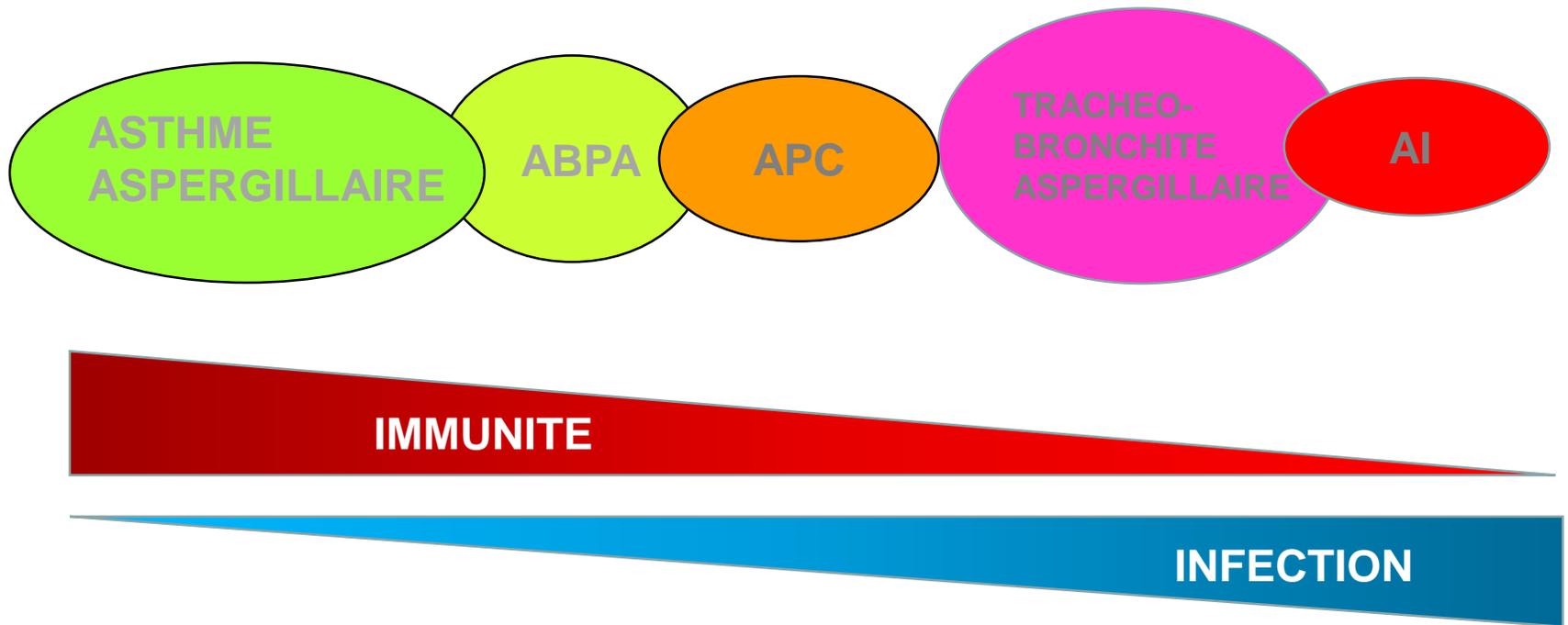
Pneumologie et Immuno-allergologie

Institut Cœur-Poumon

CHU Lille

jean-francois.bervar@chru-lille.fr

APC au sein des Pathologies Aspergillaires



APC : Définition

- Aspergillose à développement lent (> 3 mois)
- Maladie pulmonaire destructrice liée à une infection à un champignon du genre *Aspergillus*
- *A. fumigatus* presque constamment en cause
- 1938 : 1ere description d'un aspergillome (1)
- 1959 : « Mycétome »
- 1981 : Gefter et al. : « Aspergillose semi-invasive » (2)
- 1982 : Binder et al. : APCN (3)
- 2003 : Classification « actuelle » (4)

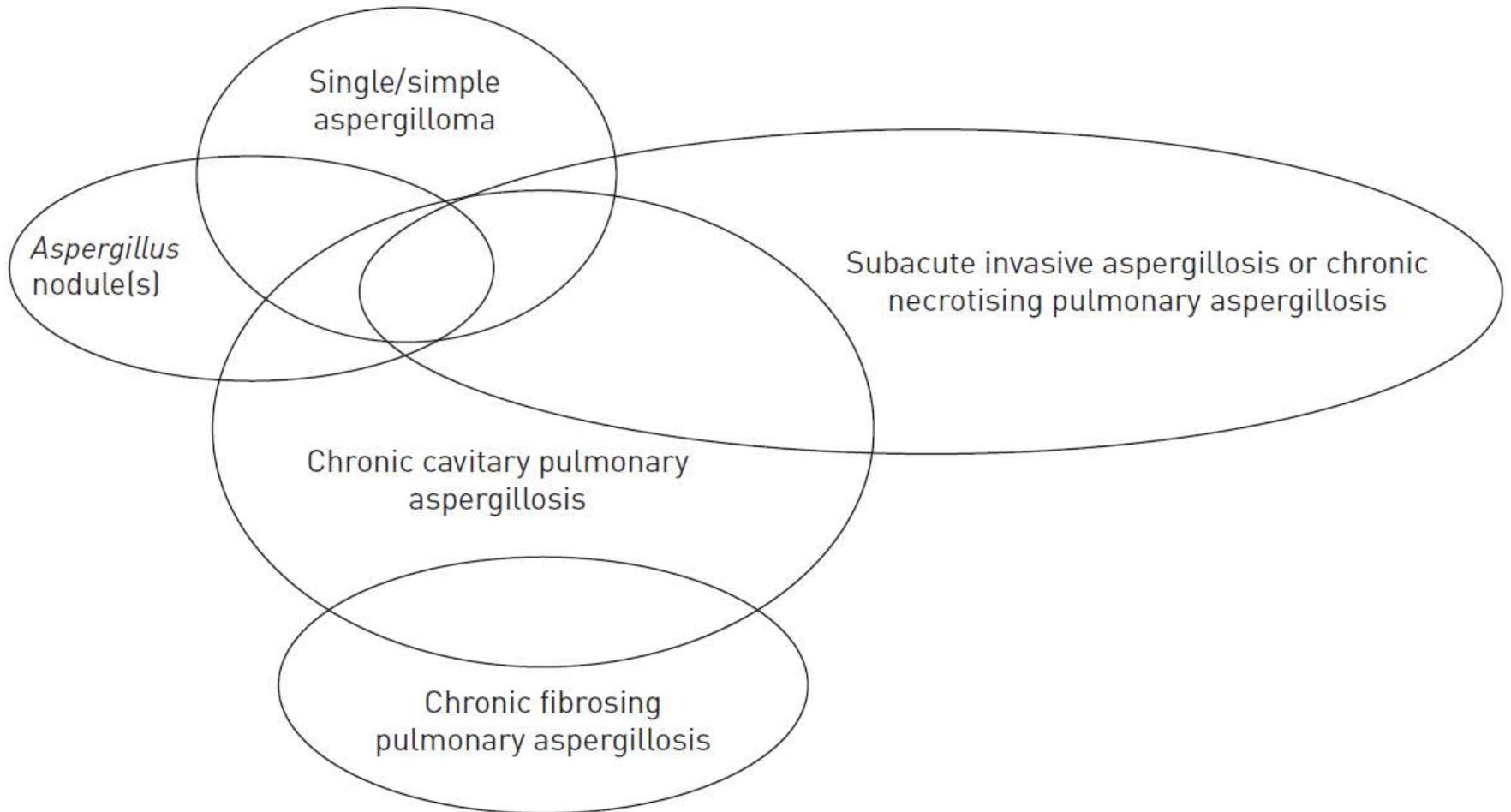
(1) DEVE F Arch Med Chir Appar Respir 1938

(2) GEFTER WB et al. Radiology 1981

(3) BINDER RE et al. Medicine 1982

(4) DENNING DW et al. Clin Infect Dis 2003

Les différents types d'APC



APC : Critères diagnostiques

- **Aspergillome simple** : Cavité pulmonaire contenant une « fungal ball » avec mise en évidence immunologique ou microbiologique d'*Aspergillus* spp. Chez un patient non immunodéprimé sans ou avec des symptômes mineurs, sans progression radiologique sur au moins 3 mois de surveillance.



APC : Critères diagnostiques

- **Aspergillome simple** : Cavité pulmonaire contenant une « fungal ball » avec mise en évidence immunologique ou microbiologique d'*Aspergillus* spp. Chez un patient non immunodéprimé sans ou avec des symptômes mineurs, sans progression radiologique sur au moins 3 mois de surveillance.
- **APC Cavitaire** : Une ou plusieurs cavités pulmonaires (à parois fines ou épaisses) contenant un ou plusieurs aspergillomes ou du matériel intraluminal irrégulier avec mise en évidence immunologique ou microbiologique d'*Aspergillus* spp avec des symptômes respiratoires ou systémiques significatifs et une progression radiologique (nouvelles cavités, augmentation des infiltrats péricavitaire ou majoration de la fibrose) sur au moins 3 mois.

011-2007

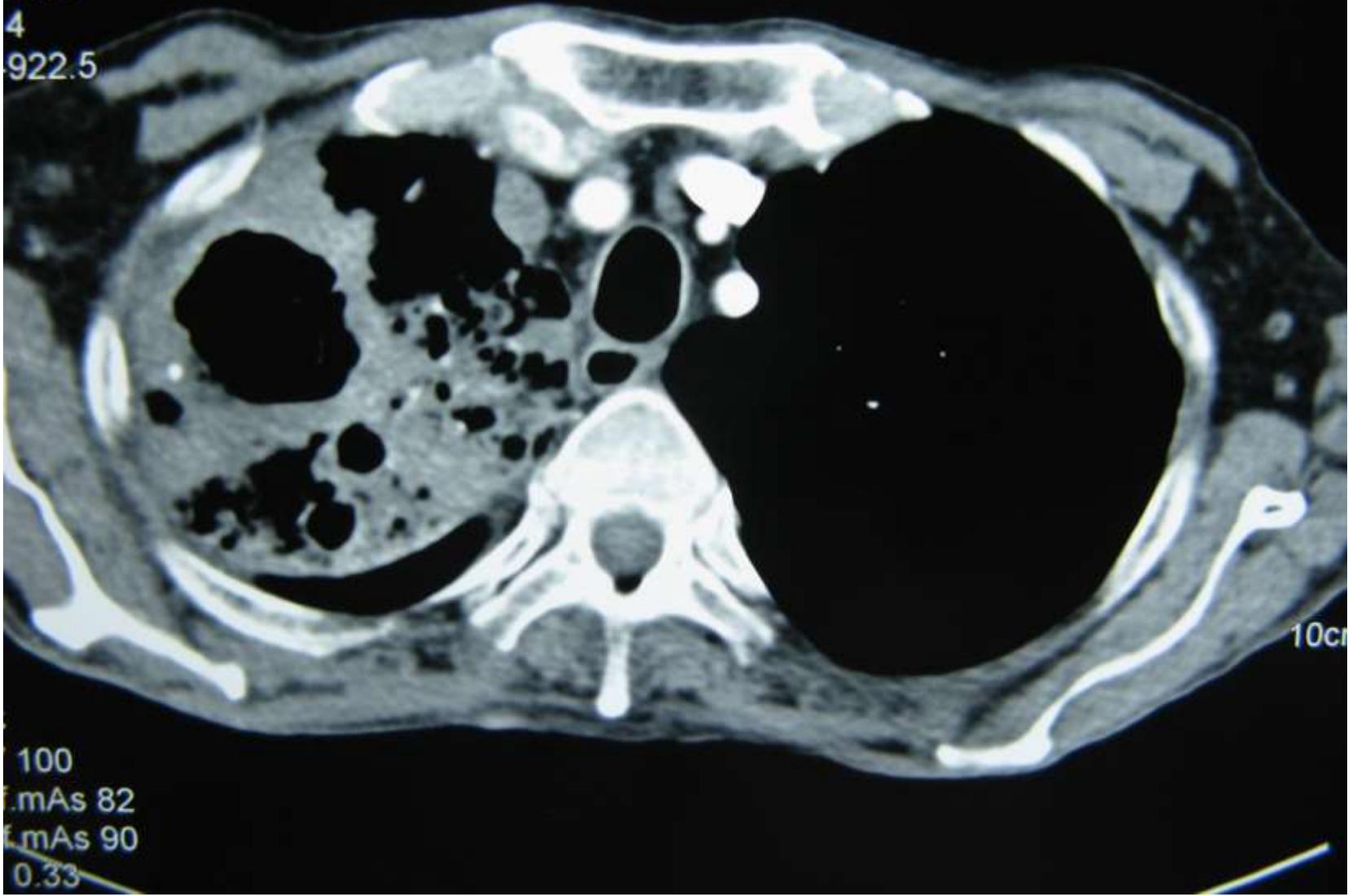
7:48.39

A 16

4

922.5

TFSP-



10cm

100

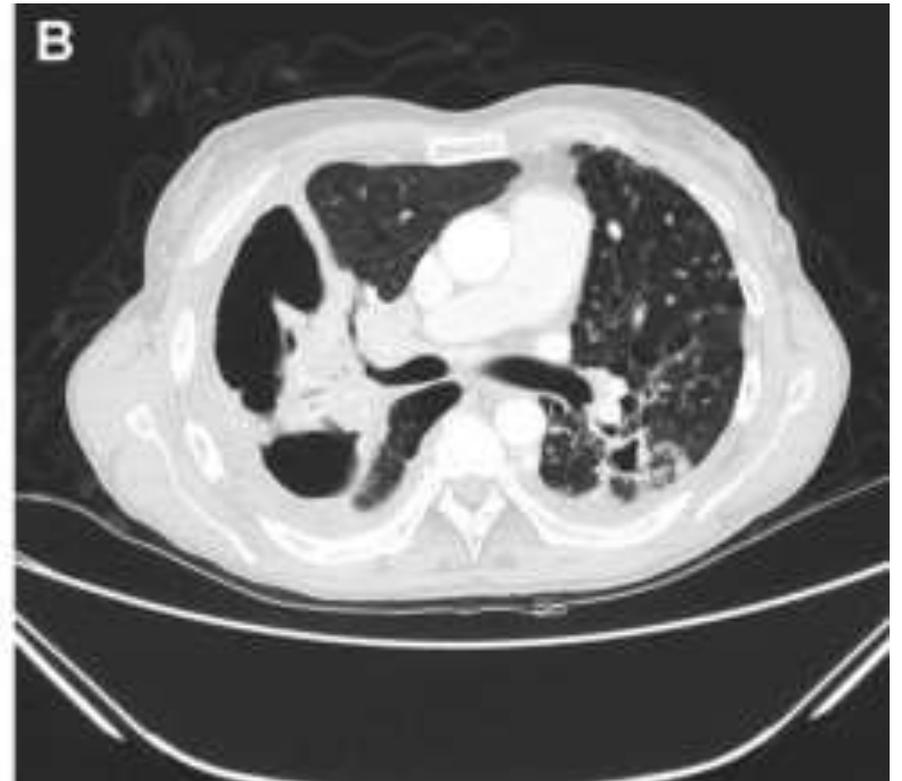
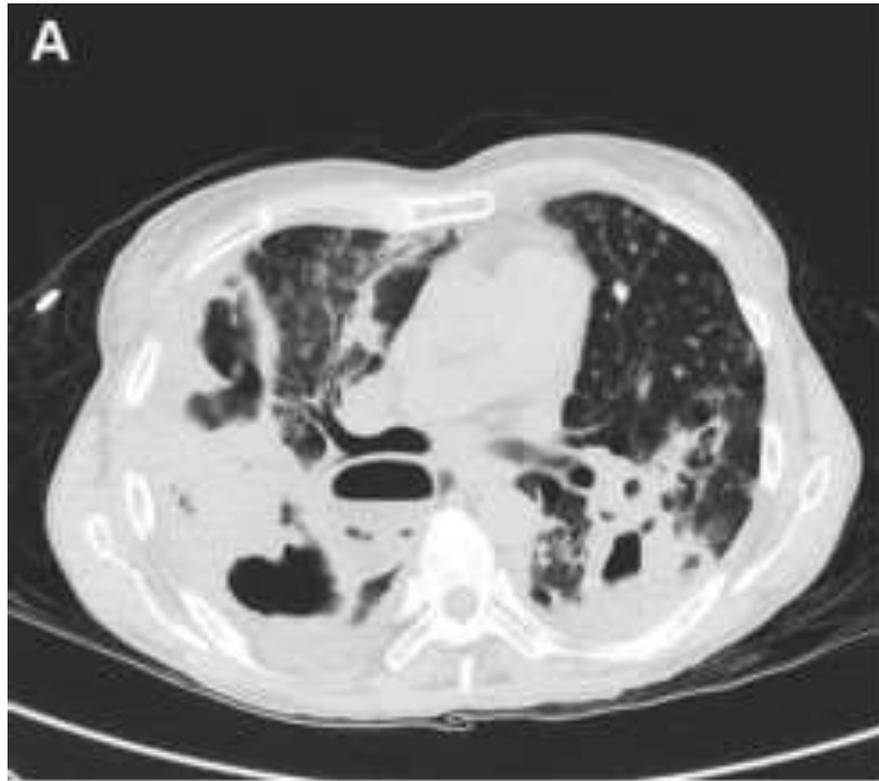
.mAs 82

f mAs 90

0.33

APC : Critères diagnostiques

- **APC fibrosantes** : Destruction fibrotique sévère d'au moins 2 lobes, compliquant une APCC avec perte majeure de la fonction respiratoire. La fibrose se manifeste habituellement par des condensations mais peut aussi être une grande cavité entourée de fibrose



APC : Critères diagnostiques

- **APC fibrosantes** : Destruction fibrotique sévère d'au moins 2 lobes, compliquant une APCC avec perte majeure de la fonction respiratoire. La fibrose se manifeste habituellement par des condensations mais peut aussi être une grande cavité entourée de fibrose
- **Nodule Aspergillaire** : Un ou plusieurs nodules qui peuvent ou non s'excaver. Une forme inhabituelle de CPA. Ils peuvent mimer un autre diagnostic (infectieux ou cancéreux). Ne peut être définitivement diagnostiqué que sur l'histologie. L'invasion tissulaire n'est pas démontrée, bien que la nécrose soit fréquente.



APC : Critères diagnostiques

- **AP semi-invasive (ou subaiguë ou chronique nécrosante)** : Aspergillose invasive, généralement chez les patients légèrement immunodéprimés, survenant sur 1 à 3 mois, avec des caractéristiques radiologiques variables dont la cavitation, nodules, consolidation progressive avec « formation d'abcédée ». La biopsie montre des hyphes dans les tissus pulmonaires et les investigations microbiologiques reflètent celles des aspergilloses invasives (notamment antigène galactomannane positif dans le sang et/ou les prélèvements respiratoires).

APC : Facteurs de risque

- Patients souvent âgé
- Immunodépression pulmonaire locale
 - BPCO
 - Séquelles de tuberculose
 - ATCD de radiothérapie thoracique
 - Pneumoconiose
 - Mucoviscidose
 - Séquelles d'infarctus pulmonaire
 - Sarcoïdose, fibrose pulmonaire,...
- Immunodépression générale modérée
 - Diabète
 - Alcoolisme chronique
 - Hépatopathie chronique
 - Corticothérapie à faible dose
 - Dénutrition
 - Certaines connectivites (P.R., spondylarthrite ankylosante)

APC : Clinique

- Aspergillome : aucun signe habituellement
- Signes généraux
 - Fièvre (68%)
 - Amaigrissement évoluant depuis plus de 1 mois (64%)
 - Fatigue
- Signes respiratoires
 - Dyspnée
 - Toux chronique (58%), productive
 - Douleurs thoraciques (25%)
 - Hémoptysie (7%) svt de faible abondance, parfois sévères (mise en jeu du pronostic vital)

APC : radiologie

- Localisation lobaire supérieure (73%) ; S6 (12%)
- Evolution lente (mois)
- Foyer de condensation mal systématisé, parfois cavités
- TDM :
 - Condensations
 - plages hétérogènes évoquant des zones de nécrose parenchymateuse (81%)
 - Cavités à parois le plus souvent épaisses
 - aspects de mycétome (47%) : croissant aérique
 - moins fréquent et moins spécifique
 - Epaissements pleuraux,
 - atteinte pariétale par contigüité

ALM0743023

Feb-2007

05.75

11

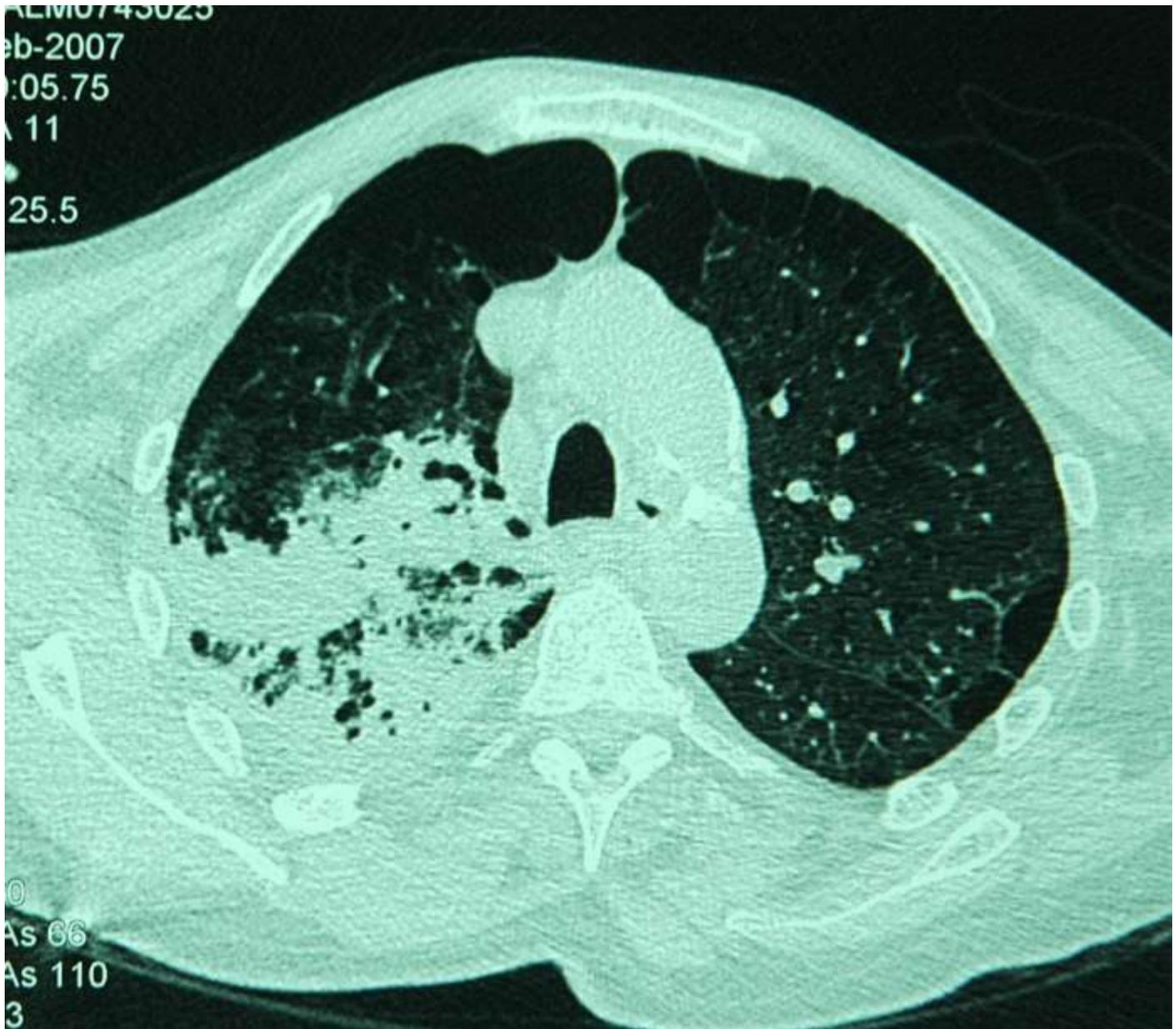
25.5

0

As 66

As 110

3



APC : Biologie

- Bilan standard :
 - Numération-Formule sanguine : éosinophilie
 - CRP (peut-être augmentée)
 - Electrophorèse des protéines
 - IgG, IgA, IgM
 - IgE totales
 - IgE spécifiques *Aspergillus*
- Validation des sérodiagnostics

APC : Biologie

- Antigène sérique
- B-D-glucane sérique
- PCR *Aspergillus* sérique (immunodépression sévère)
- Mycologie de l'expectoration
- Mycologie sur aspiration bronchique : le plus sensible pour la culture et la PCR
- L.B.A.
 - Mycologie examen direct et culture
 - Antigène aspergillaire
 - PCR *Aspergillus*

APC : Biologie

- Répéter les prélèvements mycologiques respiratoires
- Donner des prélèvements de grand volumes au laboratoire
 - parfois positifs à l'examen direct
 - souvent positifs en culture
 - pratiquement toujours *Aspergillus*
 - Pratiquement toujours *A. fumigatus*
 - Antifongogramme +++
 - Gènes de résistance aux azolés par PCR

APC : Biologie

- Sérodiagnostic aspergillaire : mise en évidence d'IgG anti-*Aspergillus*
 - IgG par technique ELISA : sensibilité +++
 - Précipitine par technique de double immunodiffusion : moins sensible
 - Western Blot : peu de données
 - *Test rapide* (« *Lateral Flow Assay* ») : non quantitatif

APC : Biologie

Table 2 Diagnostic sensitivity of rapid tests for aspergillosis (all figures are rounded for ease of comprehension)

Test	Turnaround time (hours)	Acute invasive (%)	Sub-acute invasive (%)	Chronic cavitary (%)	<i>Aspergillus</i> nodule (%)	Allergic (%)	<i>Aspergillus</i> bronchitis (%)
Culture on respiratory samples	48–96	<30*	<30*	<30	<10	<30	~80 [†]
Microscopy on respiratory samples	<6	<10	<10	<10	<5	<25 [‡]	? 10–25
Antigen on BAL	2–48 [§]	70–95 [†]	70–90 [†]	~75 [†]	ND	ND	ND
Antigen on serum	2–48 [§]	20–80 ^{†¶}	2–20–30	10–65	ND	ND	ND
IgG antibody	48–96	<25	?30–60	80–90 [†]	65	80–90 [†]	60–80 [†]
IgE antibody	48–96	ND	ND	60–70	ND	90–100 [†]	ND
Beta-D-glucan on serum	2–48 [¶]	50–75	ND	~20–75	ND	<5	
<i>Aspergillus</i> PCR on respiratory samples	24–72	75–90 [†]	75–90 [†]	~60	ND	~60	~75 [†]
<i>Aspergillus</i> PCR on serum/blood	24–72	60–80 ^{†¶}	ND	<20	ND	ND	ND

* Yield may be higher in COPD patients with invasive aspergillosis– not carefully studied.

[†] Best tests to request in these clinical circumstances.

[‡] Sputum plugs from ABPA usually show fungal hyphae, eosinophils and Charcot-Leyden crystals.

[§] Lateral flow antigen tests are quick. Single-sample *Aspergillus* ELISA is <2 hours, other ELISA assays are batched.

[¶] Highest sensitivity in profoundly neutropenic patients without mould-active prophylaxis.

[#] Single-sample assays are quicker, otherwise batch tested.

BAL = bronchoalveolar lavage; ND = no data; Ig = immunoglobulin; PCR = polymerase chain reaction; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay.

APC : Biologie

Test	Invasive	Chronic	Allergic	<i>Aspergillus</i> bronchitis
Respiratory samples				
Fungal culture	✓	✓✓	✓✓	✓✓✓
Microscopy	✓	✓	✓	✓
Antigen	✓✓✓	✓✓✓	—	—
<i>Aspergillus</i> PCR	✓✓✓	✓✓	✓✓	✓✓✓
Blood				
Antigen	✓✓	✓	—	—
IgG antibody	✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓
IgE antibody	—	✓✓	✓✓✓	-
Beta-D-glucan	✓✓	✓✓	—	—

Figure 3 Summary of diagnostic tests for pulmonary aspergillosis and their overall utility, excluding imaging and histopathology.* ✓ = <35% sensitive; ✓✓ = 35–75% sensitive; and ✓✓✓ = >75% sensitive. PCR = polymerase chain reaction; Ig = immunoglobulin.

APC : Biologie

Diagnostic différentiel

- **Bactériologie standard** : *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, anaérobies.
- **Recherche de mycobactéries sur prélèvements respiratoires** :
 - BK : souvent précède l'APC, plus rarement contemporain.
 - MNT : assez fréquemment associées à l'APC.
- **Recherche d'autres agents fongiques sur prélèvements respiratoires (en fonction de l'origine géographique)** :
 - Histoplasmosse
 - Paracoccidioidomycose
 - Coccidioidomycose
- **ANCA (vascularites à ANCA)**

APC : Pathologie

- Affirme le diagnostic
- Biopsie rarement possible (svt inutile) car patients souvent fragiles, IRC, risque hémorragique,...
- Les lésions associent :
 - Hyphes fongiques à l'examen microscopique (*Aspergillus* en culture)
 - Développement aspergillaire au sein d'une cavité
 - Nécrose tissulaire
 - Inflammation aiguë et/ou chronique dans la paroi de la (des) cavité(s)
 - En cas d'invasion du parenchyme pulmonaire par des hyphes : Aspergillose sub-aiguë ou aiguë

APC : diagnostic pratique

- Repose sur un faisceau d'arguments
 - Cliniques
 - Symptômes évoluant > 3 mois (> 1 mois si A. semi-invasive)
 - Pas d'immunodépression sévère
 - Pas de signe de dissémination
 - Radiologiques
 - Lésion pulmonaire cavitaire (nouvelle ou augmentant progressivement de taille)
 - Infiltration péricavitaire
 - Cavité préexistante avec matériel endocavitaire (aspergillome)
 - Biologiques
 - Syndrome inflammatoire
 - Isolement d'Aspergillus d'un prélèvement pulm. ou pleural
 - Ou Sérodiagnostic aspergillaire positif
 - Absence d'autre micro-organisme pouvant être associé à des manifestations analogues (mais association possible)

APC : diagnostic pratique

	Chronic pulmonary aspergillosis	Fungal asthma
Clinical clues	Fatigue, persistent cough, haemoptysis, breathlessness, chest discomfort, weight loss; TB tests negative; symptoms persist despite anti-TB or antibiotic therapy	Breathlessness, persistent productive cough, thick mucus or plugs, poorly controlled asthma, despite high-dose inhaled steroids and antibiotics
Imaging clues	Cavitation (especially, of upper lobe), pleural thickening, pericavitary infiltrates; on CT, irregular interior cavity wall, fungal ball; evolving changes over weeks or months; unilateral or bilateral; bronchiectasis common	Normal (SAFS), bronchiectasis (ABPA), focal infiltrate similar to pneumonia (ABPA), pleural thickening (fungal asthma and CPA); occasionally a 'mass' or cavitation (ABPA)
Diagnostic test clues	TB tests negative, inflammatory markers sometimes increased, bacteria often cultured	TB tests negative, inflammatory markers sometimes increased, bacteria often cultured
Key initial tests	<i>Aspergillus</i> IgG, sputum fungal culture, CT scan	<i>Aspergillus</i> IgE or skin prick test, <i>Aspergillus</i> IgG, sputum fungal culture

Figure 4 Diagnosis of CPA and fungal asthma. CT = computed tomography; SAFS = severe asthma with fungal sensitisation; ABPA = allergic bronchopulmonary aspergillosis; CPA = chronic pulmonary aspergillosis; Ig = immunoglobulin.

APC : Traitement

- 3 volets :
 - Traitement symptomatique :
 - hémoptysies
 - Traitements antifongiques :
 - Peu d'études fiables
 - Traitement chirurgical :
 - Concerne principalement les aspergillomes

APC : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Hémoptysie :
 - Faible ou moyenne abondance
 - Surveillance
 - Acide tranexamique (EXACYL®) :
 - 500mg x 3 par jour *per os*
 - 500mg x 3 par jour sur aérosol pneumatique
 - Grande abondance, menaçant la vie
 - Embolisation des artères bronchiques par cathétérisme sélectif en radio-interventionnelle

APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- C'est le pilier principal du traitement des APC
- Peu d'études cliniques fiables

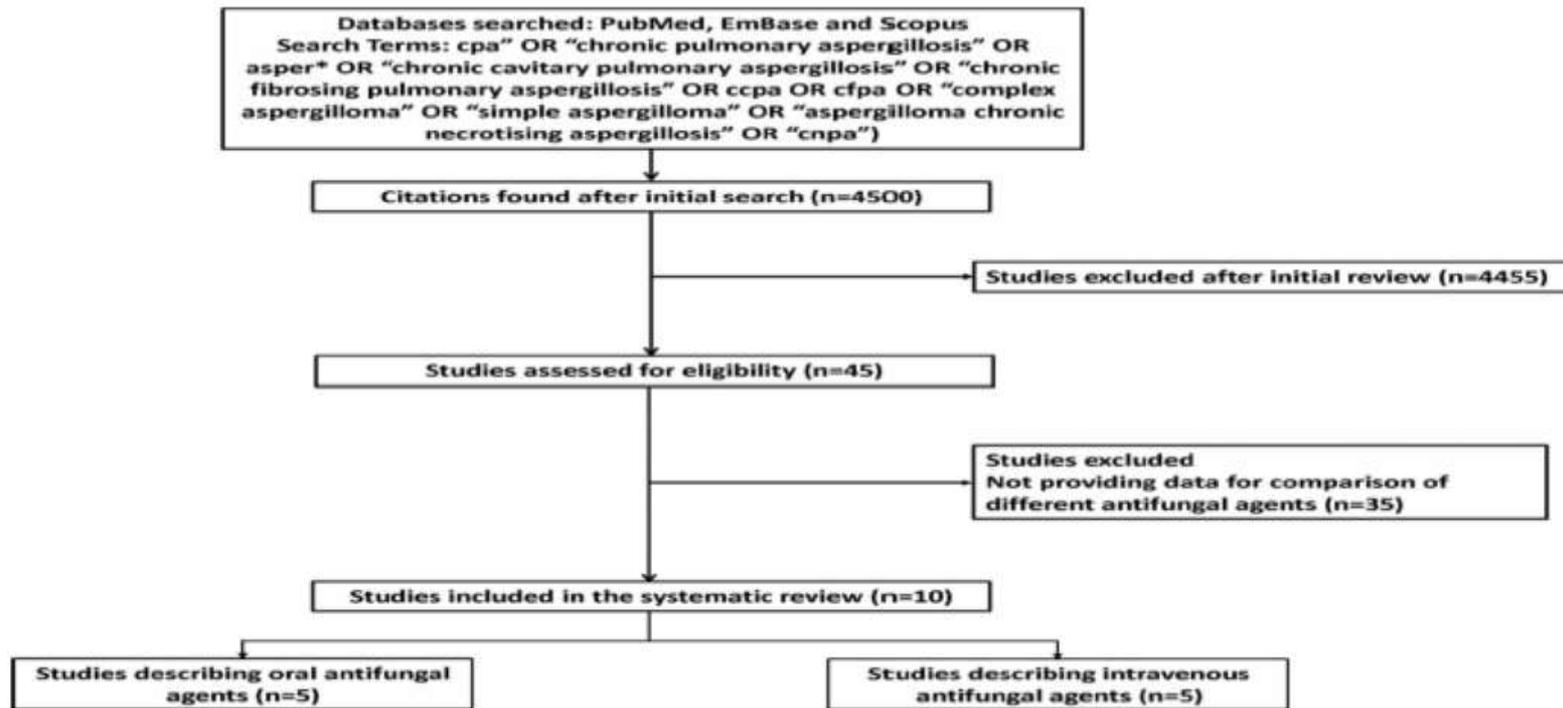
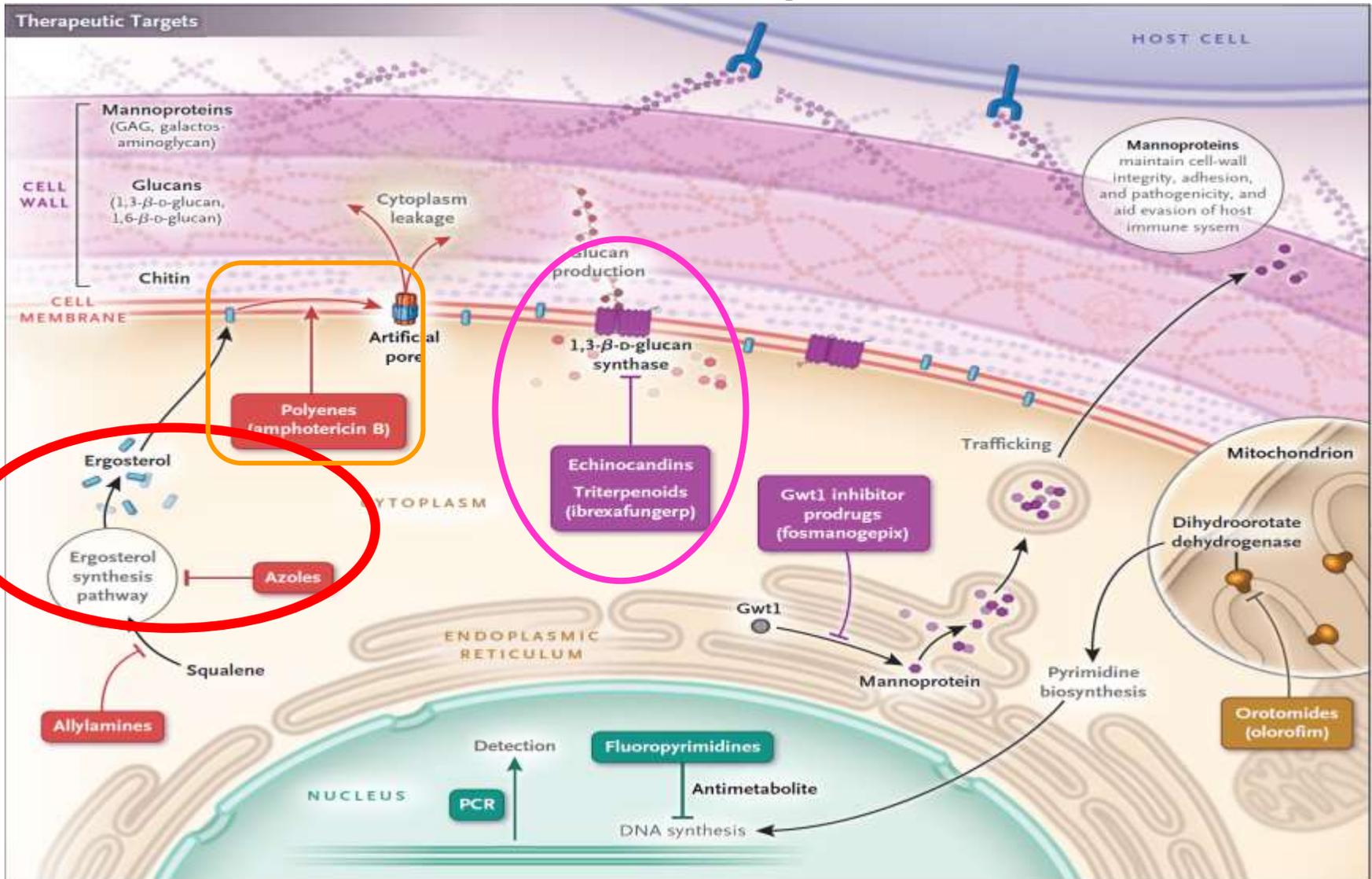


FIGURE 1 Study selection process for the systematic review

Les antifongiques



APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- Les azolés :
 - Traitement par voie orale en 1^{ère} intention
 - L'Itraconazole est l'azolé de 1^{ère} intention
 - Posologie : en gélules 200mg par jour
 - Soit au cours du principal repas (1 prise par jour)
 - Soit en 2 prises par jour avec du Coca-Cola® ou avec un encas gras
 - Adaptation de la posologie pour un dosage en résiduel entre 1 et 2 mg/L (somme itraconazole et hydroxyitraconazole)
 - ATTENTION : Interractions médicamenteuses (CYP3A4) / Toxicité hépatique / Allongement du QTc
 - Possibilité d'utiliser la solution si mauvaise absorption (se prend à jeun)

APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- Les azolés :
 - Traitement par voie orale en 1^{ère} intention
 - L'Itraconazole est l'azolé de 1^{ère} intention
 - Le Voriconazole en 2^{ème} intention :
 - Posologie : 200mg x 2 par jour
 - Adaptation de la posologie au dosage résiduel entre 1 et 4 mg/L
 - ATTENTION :
 - Interractions médicamenteuses (CYP2C19/2C9/3A4)
 - Toxicité : troubles visuels, **phototoxicité**, **cancers cutanés**, cytolyse hépatique, allongement du QTc
 - Posaconazole et Isavuconazole en 3^{ème} ligne

APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- Antifongiques par voie IV
 - Indiqués en 4^{ème} ligne en cas de progression sous azolés, intolérance aux azolés, résistance de l'*Aspergillus* à tous les azolés
 - Efficacité identique de Caspofungine ou Micafungine
 - Amphotéricine B liposomale :
 - En dernière intention
 - Cures répétées de 2 à 3 semaines à 3mg/Kg/j
 - Toxicité rénale +++

APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

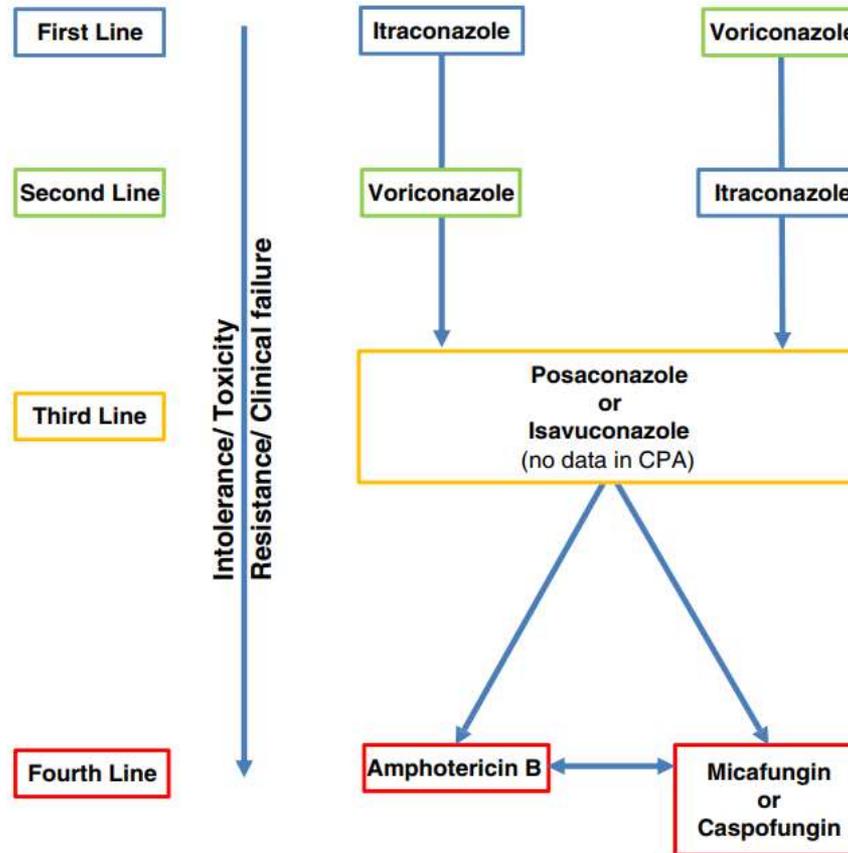


Figure 2 Medical treatment algorithm for CPA

APC : TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

- Cas particuliers :
 - L'aspergillome ou le nodule aspergillaire isolé, sans aucun signe clinique ne nécessite pas de traitement et doit être surveillé;
 - L'AP semi-invasive se traite comme une aspergillose invasive.
- But du traitement :
 - Pour l'aspergillome ou le nodule aspergillaire : peut-être curatif.
 - Pour les autres formes d'APC : réduction des symptômes (hémoptysies), amélioration de la qualité de vie
- Durée du traitement :
 - Minimum 6 mois de traitement
 - Puis... plusieurs années (jusqu'à disparition des lésions, pour maintenir l'amélioration obtenue)

APCN : Evaluation de la réponse au traitement

- Etat général et respiratoire
 - Disparition de la fièvre
 - Prise de poids
 - Amélioration de la toux, des expectorations
- Radiologique (TDM tous les 3 à 6 mois initialement)
 - Diminution de l'infiltration parenchymateuse
 - Réduction (inconstante) de la cavité
- Biologie
 - Amélioration des paramètres inflammatoires
 - Amélioration (parfois négativation) de la sérologie
- Microbiologique
 - Négativation des cultures aspergillaires

APC : traitement chirurgical

- Traitement de référence pour l'aspergillome
- Exérèse diagnostique et thérapeutique pour le nodule aspergillaire.
- Indications souvent limitées par la fonction respiratoire des patients
- Traitement des formes ne répondant pas au traitement médical mais :
 - Limité par l'état général et respiratoire des patients
 - Chirurgie très difficile nécessitant une équipe chirurgicale rodée à ce type de chirurgie
 - Morbi-mortalité élevée du geste