



La Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

La Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse
organise
en partenariat avec la **SPILF**



La Société de Pathologie
Infectieuse de Langue Française

33^{ème} Congrès National de la Société
Tunisienne de Pathologie Infectieuse
9-10-11 Mai 2024 Hôtel Le Russelior
Hammamet

Aspergillus:
de la contamination à la clinique

Sonia Trabelsi
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, HCN. FMT

Déclaration de conflits d'intérêt

Je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt relatif à
cette présentation



Aspergillus

- Micromycètes
- Champignon filamenteux



Aspergillus

- Micromycètes
- Champignon filamenteux
- Moisissures



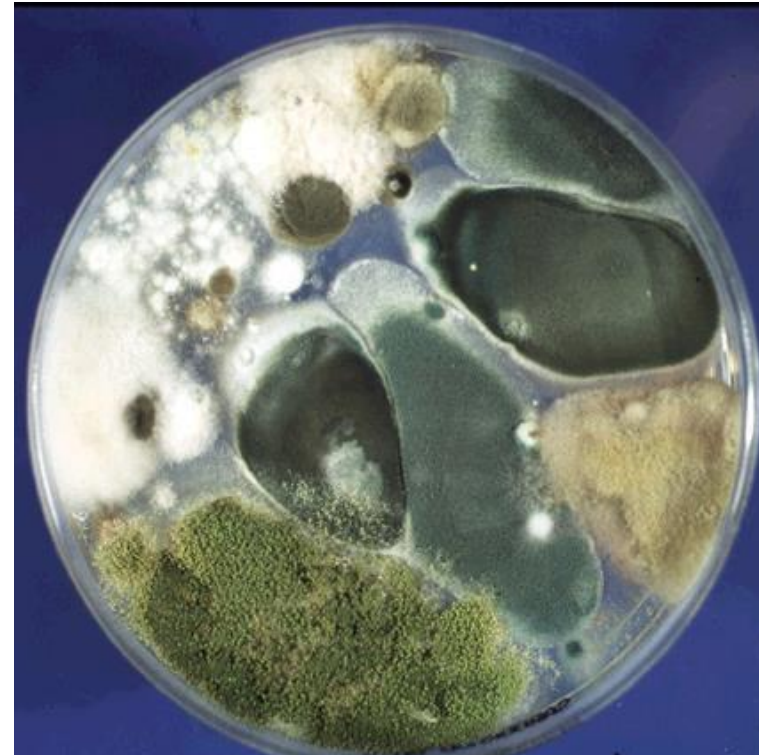
Aspergillus

- Micromycètes
- Champignon filamenteux
- Moisissures
- Omniprésents dans l'environnement:
 - Air, sol, céréales, légumes, fruits moisissés, matières organiques en décomposition ...
 - Régions humides +++



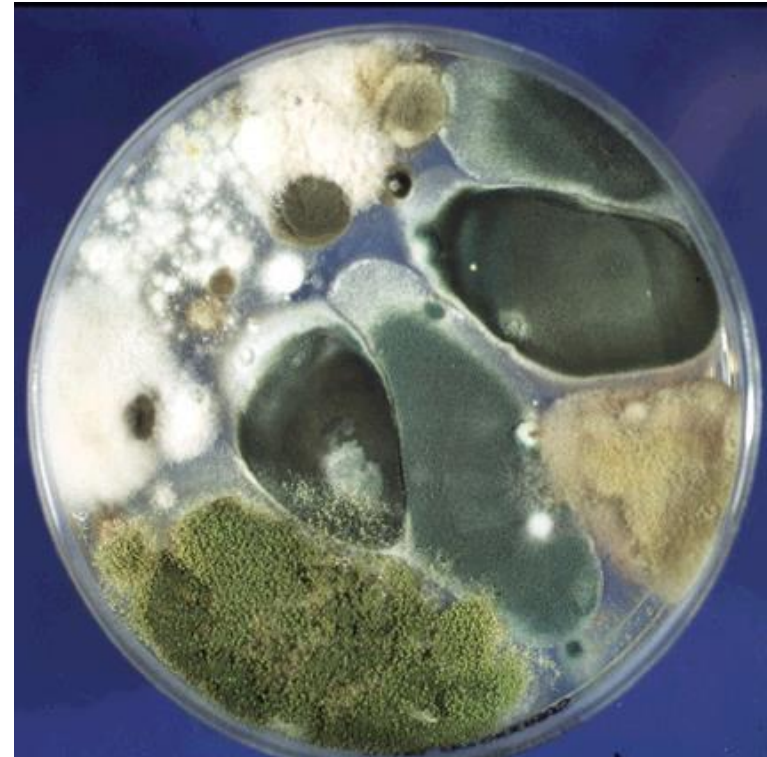
Aspergillus

- Micromycètes
 - Champignons filamenteux
 - Moisissures
 - Omniprésents dans l'environnement
- contaminants

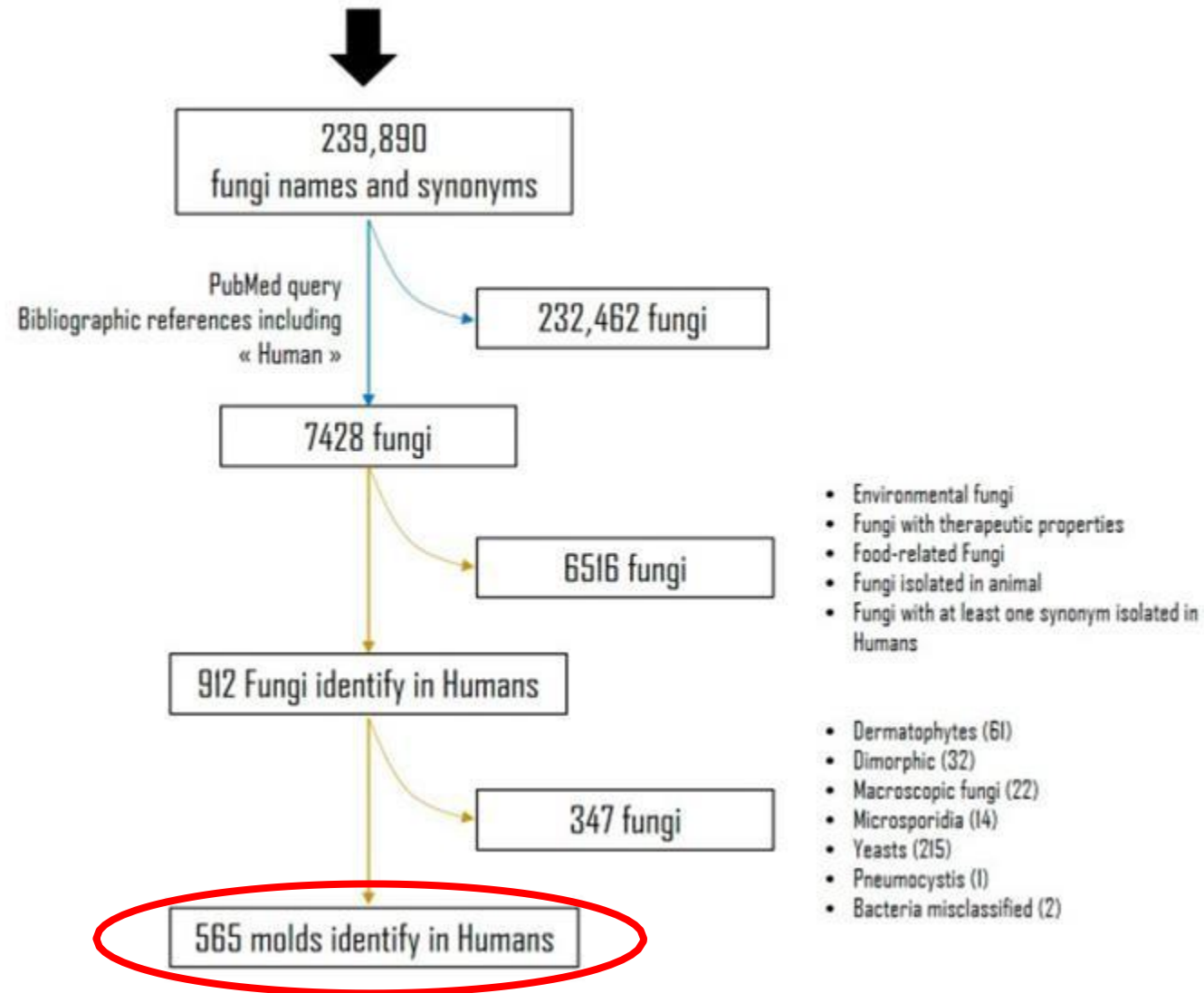


Aspergillus

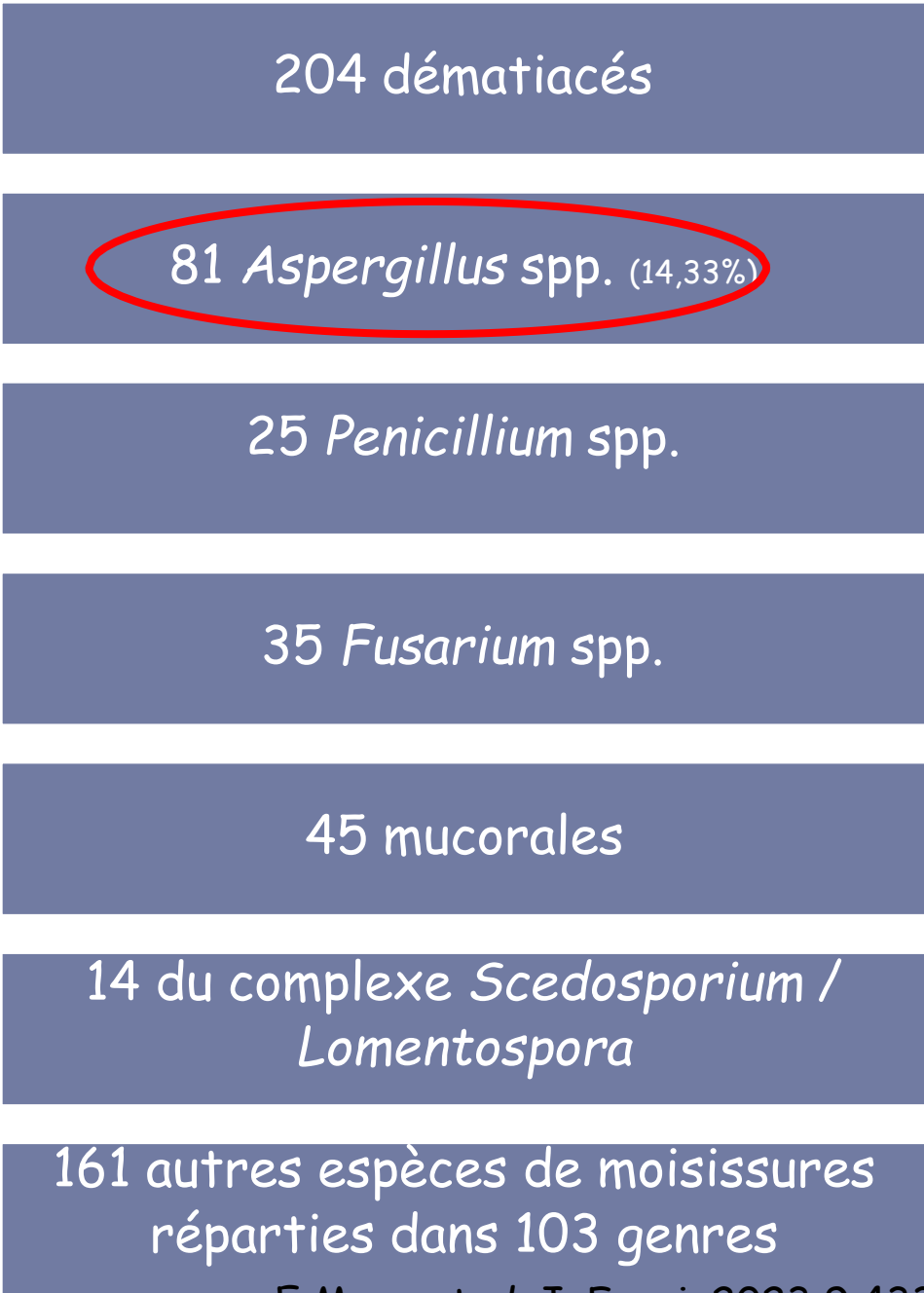
- Micromycète
- Champignon filamenteux
- Moisissures
- Omniprésents dans l'environnement
- Responsables de maladies dont la gravité et l'évolution dépendent du terrain



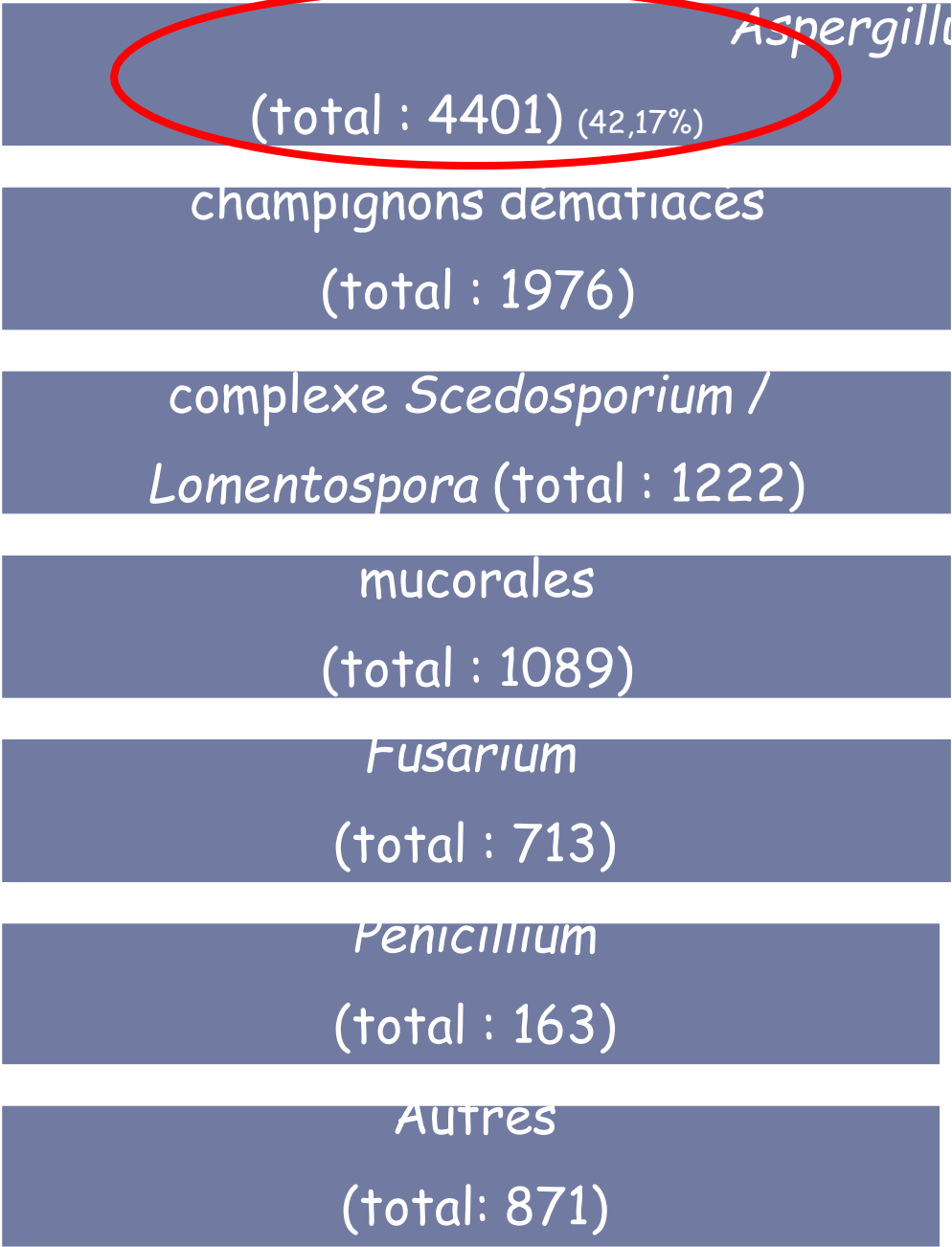
Mycobank and NCBI Taxonomy



565 espèces des 192 genres impliquées en pathologie humaine



10435 espèces isolées sur divers prélèvements



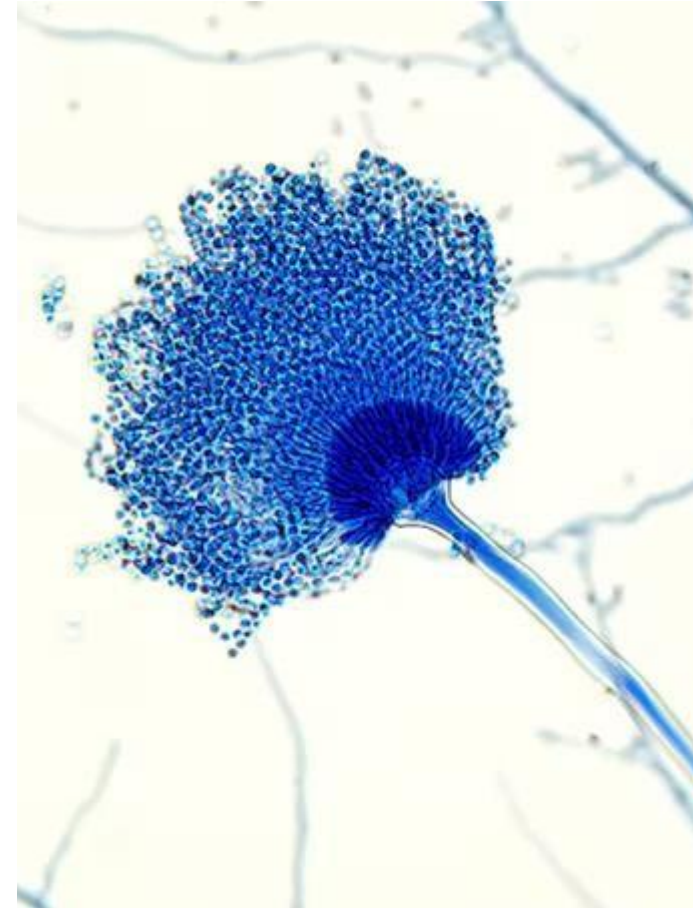
Pourquoi *Aspergillus* est la moisissure la plus incriminée en pathologie humaine?



Propriétés

Caractéristiques physiques:

- Spores légères de petite taille
 - \varnothing 2 à 3,5 μm



Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Adhérence	<i>aspf2</i>	Liaison laminine
	<i>cspA</i>	Liaison à la matrice extracellulaire
	<i>AfCalAp</i>	Liaison laminine
	GAG	Formation de biofilm à liaison multi-substrat

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Thermotolérance	<i>afmnt1</i>	Mannosyltransférase (modification de la paroi cellulaire)
	<i>cgrA</i> /	Biogenèse des ribosomes

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Nutrition/métabolisme	<i>alp/aspf13</i>	Sérine protéase, dégradation des protéines de l'hôte
	<i>creA</i>	Régulation de la répression des catabolites du carbone
	<i>rhbA</i>	Régulation de la signalisation de l'azote
	<i>cpcA</i>	Maître régulateur de la biosynthèse des acides aminés

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
	<i>hapX</i>	Régulation de l'homéostasie du fer
	<i>zrfC</i>	Absorption du zinc
	<i>zafA</i>	Régulation de l'homéostasie du zinc
	<i>mcsA</i>	Détoxification des métabolites fongiques
	<i>pabaA</i>	Biosynthèse du folate

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Intégrité de la paroi cellulaire	<i>chsG</i>	Biosynthèse de la chitine
	<i>glfA</i>	Biosynthèse du galactomannane
	<i>afmnt1</i>	Mannosyltransférase (modification de la paroi cellulaire)

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Interaction avec le système immunitaire de l'hôte	<i>pksP</i>	Biosynthèse de la mélanine
	<i>cat1/cat2/sod1/sod2/sod3</i>	Désintoxication des ROS
	<i>GLIP</i>	Biosynthèse des gliotoxine
	<i>rglT</i>	Régulation de la biosynthèse des gliotoxines et autoprotection
	<i>BIR1 Af</i>	Régulation de la mort cellulaire programmée

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Réponse au stress	<i>pkaC1</i>	Détection du stress et de la source de carbone
	<i>pkaR</i>	Régulation de la PKA
	<i>mkk2</i>	Détection des dommages à la paroi cellulaire
	<i>sskB</i>	Détection du stress osmotique
	<i>ptcB</i>	Régulation de la réponse au stress osmotique
	<i>SchA</i>	Régulation de la réponse au stress osmotique
	<i>cna</i>	Signalisation calcique
	<i>crzA</i>	Signalisation calcique

Propriétés

Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
	<i>ZipD</i>	Signalisation calcique
	<i>srbA</i>	Capteur d'oxygène
	<i>sskA</i>	Régulation du stress osmotique
	<i>GRH</i>	Induction du phénotype hypoxique
	<i>HIF-1α</i>	Activation des cellules immunitaires
	<i>Irlande</i>	Méiateur du stress des urgences via la voie UPR
	<i>hacA</i>	Méiateur du stress des urgences via la voie UPR
	<i>pacC</i>	Réponse au pH alcalin



Propriétés

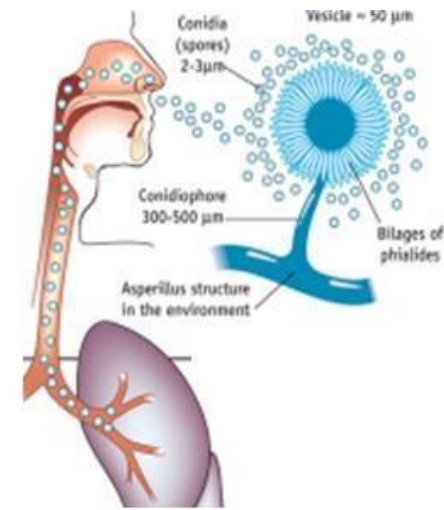
Facteurs de virulence:

PROCESSUS	GÈNE/MOLÉCULE	FONCTION
Croissance des hyphes	<i>rasB</i>	Germination et croissance des hyphes

Mécanismes de défense



Mécanismes de défense



MECANIQUE:

Tapis muco-ciliaire

CELLULAIRES:

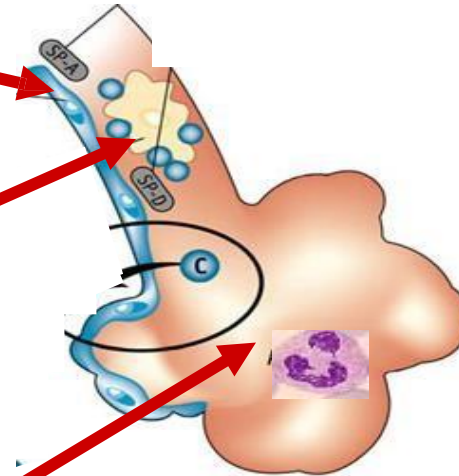
Cellules épithéliales,

Macrophages alvéolaires

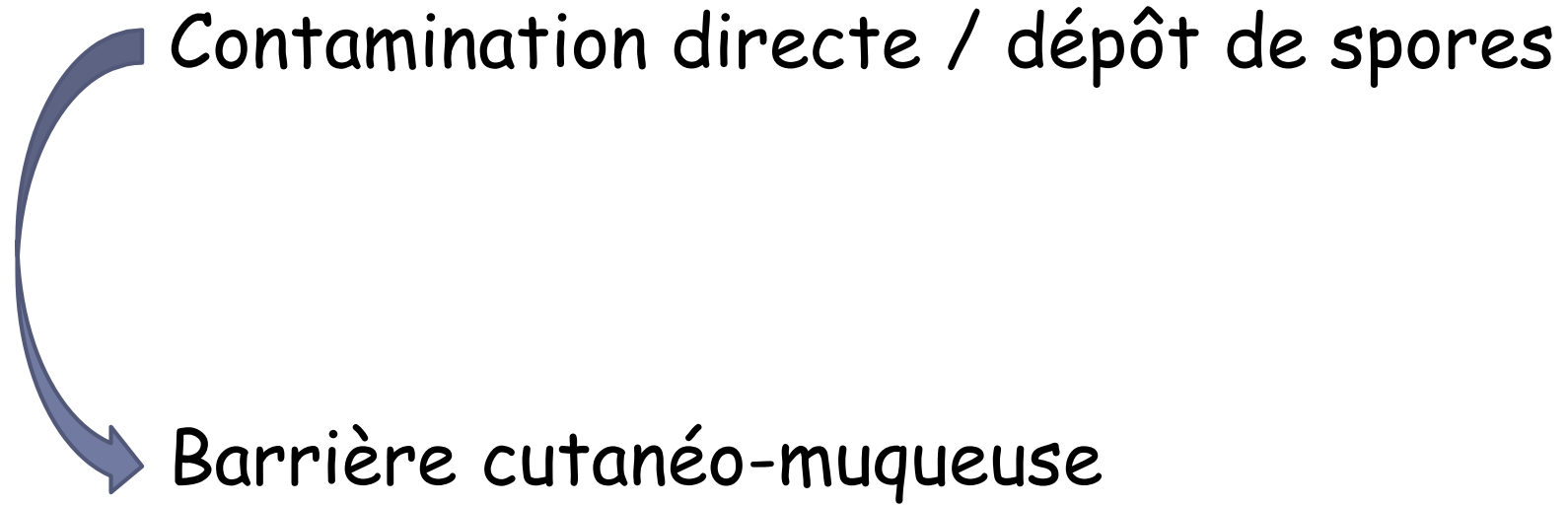
phagocytose des spores

PNN, Monocytes

destruction des formes mycéliennes



Mécanismes de défense



Si facteurs de risques locaux et/ou généraux



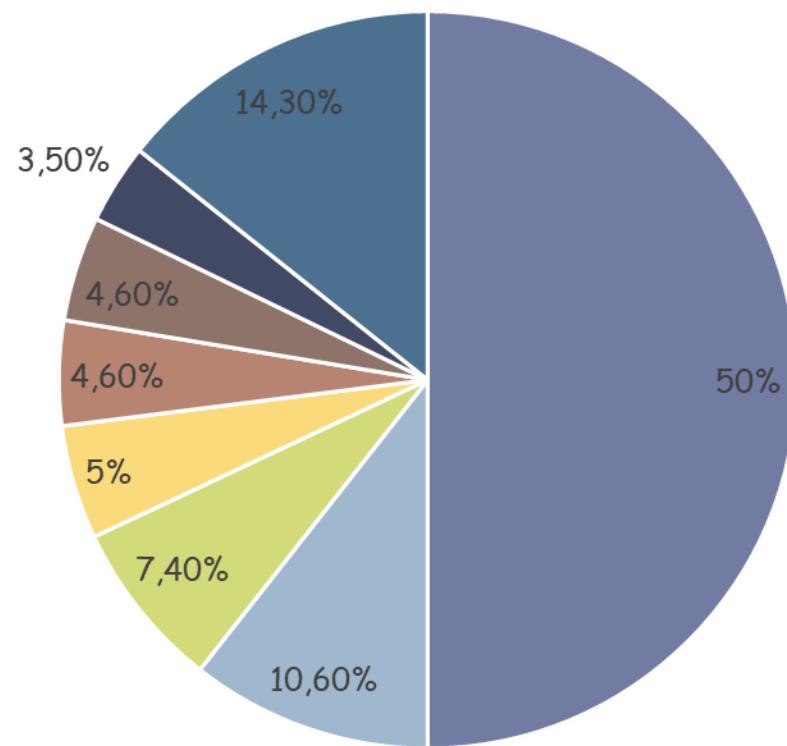
Maladies



Spectre clinique

- Aspergilloses pulmonaires





■ poumon ■ orl ■ peau ■ oculaire ■ ostéo-articulaire ■ SNC ■ cardiaque ■ autres

Spectre clinique

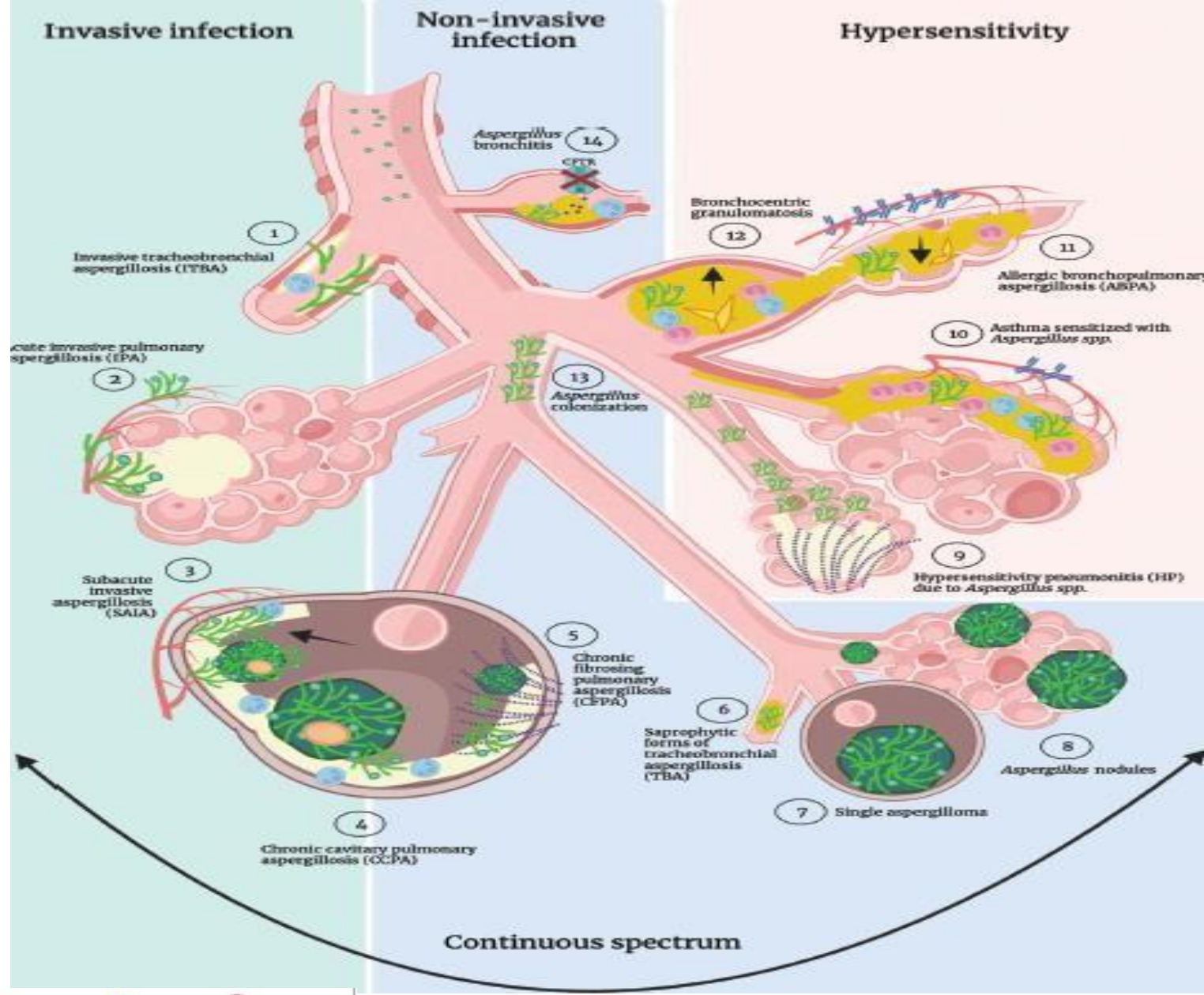
- Aspergilloses pulmonaires
- Aspergilloses extra-pulmonaires
- Mycotoxicoses



Aspergilloses pulmonaires

- Infections invasives
- Infections non invasives
- Hypersensibilité



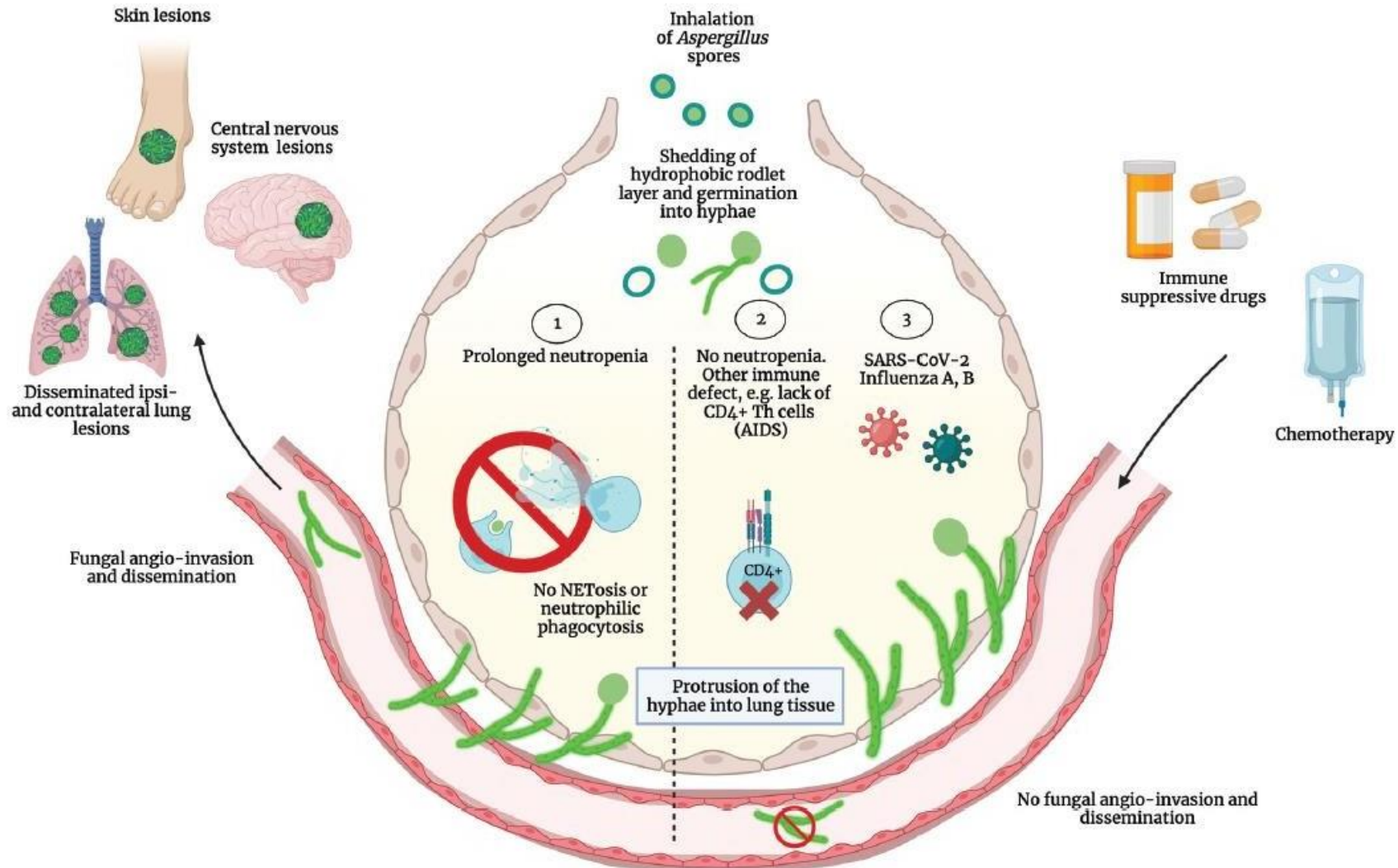


Aspergilloses pulmonaires invasives

- Facteurs de risque:
 - Traitement : antibiotique, corticostéroïdes, anti-tuberculeux, immunosuppresseurs
 - Existence de pathologies sous-jacentes (neutropénie, leucémies, transplantation, BPCO, pneumopathie virale sévère, COVID grave, tuberculose, cancer pulmonaire, insuffisance hépatique, cirrhose hépatique, HIV/AIDS,...)
 - Autres: malnutrition, fumer du cannabis, long séjour à l'hôpital



Aspergillosis pulmonaires invasives



Aspergilloses pulmonaires invasives



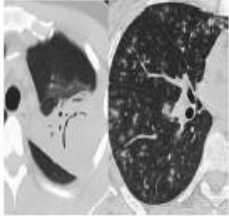
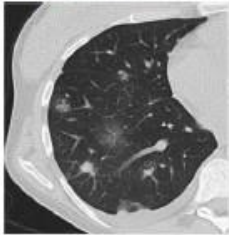
Aspergilloses pulmonaires invasives

- **APIA:**
 - Fièvre
 - Toux aiguë
 - Douleur thoracique



Aspergilloses pulmonaires invasives

- APIA

<p>Acute invasive pulmonary aspergillosis</p>	<p>Acute cough, high fever, pleuritic chest pain</p>	 <p>Typical findings (neutropenic patients)⁹: Scattered nodules, peripheral ground glass opacity (GGO) halo, air crescent/cavitation, hypodense sign/inverse halo sign, peripheral wedge-shaped infarcts, and consolidations¹¹⁵</p>  <p>Atypical findings (nonneutropenic patients)⁹: Tracheal/bronchial wall thickening (large airways), tree-in-bud opacities (small airways), consolidations and nodules with or without cavitation and GGO with predominant peribronchial distribution (most common), nonspecific infiltrates (most common)¹¹⁵</p>	<p>Angio-invasive variant: positive serum galactomannan. Airway-invasive variant: serum galactomannan negative. In both cases BALF galactomannan positive.</p>	<p>Positive culture for <i>Aspergillus</i> spp. may be present</p>	<p>Angio-invasive variant: histologically proven hyphal invasion of blood vessels with resulting thrombosis, ischemic necrosis, or hemorrhagic infarction Airway-invasive variant: <i>Aspergillus</i> hyphae in tissue, pyogranulomatous inflammation with inflammatory necrosis.</p>
---	--	---	--	--	---



Aspergilloses pulmonaires invasives

- APIA
- Aspergillose trachéobronchique invasive:
 - Toux chronique productive
 - Fièvre
 - Détresse respiratoire sévère avec défaillance multiviscérale



Aspergilloses pulmonaires invasives

- APIA
- Aspergillose trachéobronchique invasive

Invasive tracheobronchial pulmonary aspergillosis	Chronic dry cough and decreased appetite to high fever, severe respiratory distress, and rapid development of respiratory and multiorgan failure. ⁵²	Mostly absent; but subtle tracheal thickening (arrow) associated with slight densification of the adjacent mediastinal fat can occur ⁵³	Positive <i>Aspergillus</i> specific IgG	Positive culture for <i>Aspergillus</i> spp. in combination with typical bronchoscopy findings are indicative for ITBA ³⁸
---	---	--	--	--



Aspergilloses pulmonaires invasives

- APIA
- Aspergillose trachéobronchique invasive
- **Aspergillose invasive subaiguë SASI:**
 - Dyspnée
 - Hémoptysie
 - Asthénie
 - Amaigrissement

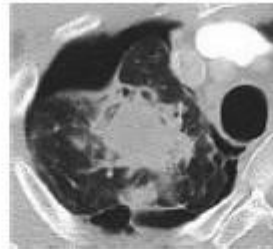


Aspergilloses pulmonaires invasives

- APIA
- Aspergillose trachéobronchique invasive
- Aspergillose invasive subaiguë

Subacute invasive aspergillosis

Chronic symptoms of productive cough, dyspnea, hemoptysis, fatigue, weight loss



Fungal ball in quickly expanding cavity. A progressive consolidative lung opacity may undergo cavitation, and become the host site for an aspergilloma, or have thin walls and rapidly expand. Mycelia may invade the pleural space. The development of pleural thickening adjacent to lung cavities and/or para-cavitary lung opacities are signals of active disease.¹¹⁶

Positive culture for *Aspergillus* spp. may be present



Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Maladies pulmonaires sous-jacentes (asthme, sarcoïdose)
/ Cavité / Fibrose
- Perte de l'intégrité de la barrière muqueuse



Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire

Chronic cavitating
pulmonary
aspergillosis



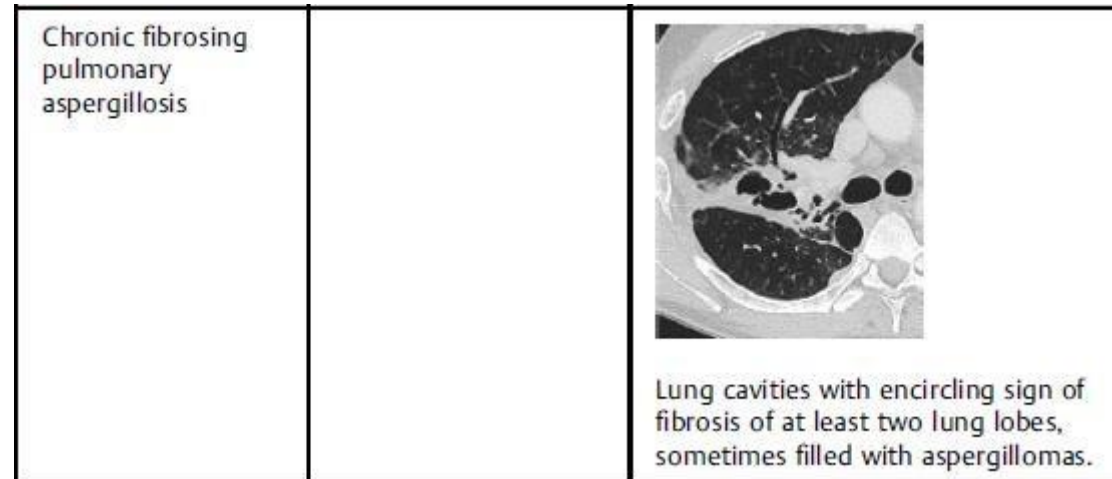
ing cavities, thick or thin walled, with

No *Aspergillus* hyphae in
tissue; fungal ball with
mycelia and occasionally
central necrosis



Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire
- Aspergillose pulmonaire chronique fibreuse

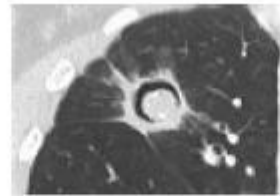


Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire
- Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante
- **Aspergillome**

Single aspergilloma

Minor or no symptoms, very rarely hemoptysis, shortness of breath, or cough.⁶²



Monod sign: crescent of air around fungal ball. With effort (supine/prone position), the fungus ball can often be shown to be mobile within the cavity when the ball does not fill the entire cavity.¹¹⁶

Positive *Aspergillus* specific IgG may be present.
Positive culture for *Aspergillus* spp. may be present.

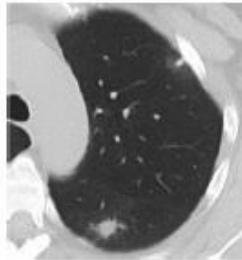


Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire
- Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante
- Aspergillome
- **Nodule aspergillaire**

Aspergillus nodule

Absent




One or more dense nodules (<3 cm), which do not usually cavitate

Small fungal ball with mycelia and occasionally central necrosis



Aspergilloses pulmonaires non invasives

- Aspergillose pulmonaire chronique cavitaire
- Aspergillose pulmonaire chronique nécrosante
- Aspergillome
- Nodule aspergillaire
- **Bronchite aspergillaire**

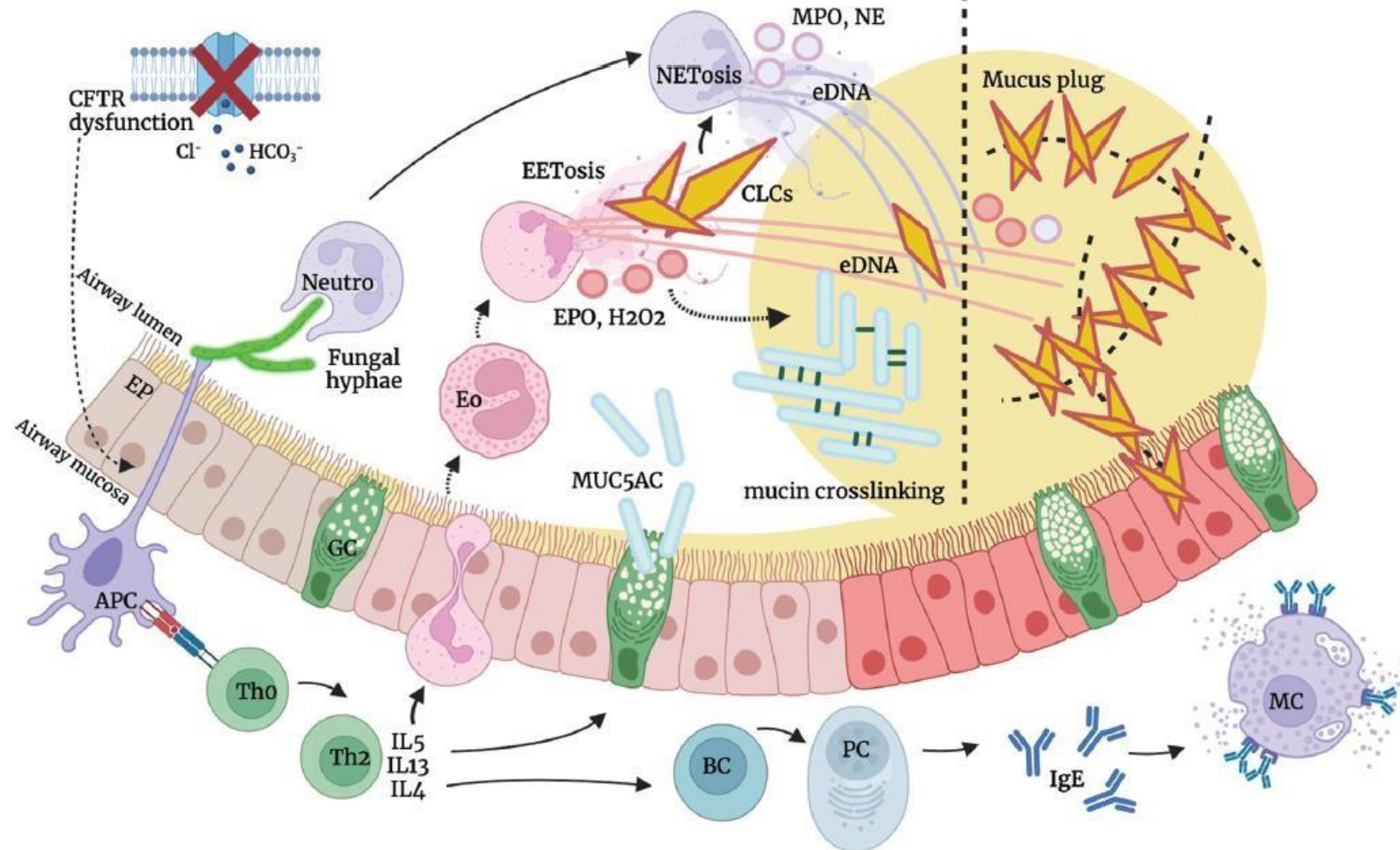
<p>Chronic <i>Aspergillus</i> bronchitis in cystic fibrosis</p>	<p>Chronic (>4 weeks) pulmonary symptoms (chronic productive cough, tenacious mucus production, dyspnea, and difficult airway clearance)¹¹⁷</p>	 <p>Bronchial wall thickening (tram track sign, signet-ring sign). Very difficult to make a distinction from radiological findings frequently found in uncomplicated CF. No pulmonary infiltrates.</p>	<p>Total serum IgE levels <200 kU/l, <i>Aspergillus</i> IgG antibody detectable in serum. Negative <i>Aspergillus</i> IgE (lack of allergic response).¹¹⁷ Positive sputum galactomannan.</p>	<p>Repeated positive sputum culture for <i>Aspergillus</i> spp.</p>	<p>Superficial invasion of mucosa by <i>Aspergillus</i> hyphae.¹¹⁷</p>
---	---	---	--	---	---

Aspergilloses immuno-allergiques



Aspergilloses immuno-allergiques

Possible common pathway in allergic fungal disease | Allergic mucin found in ABPA

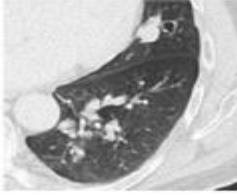
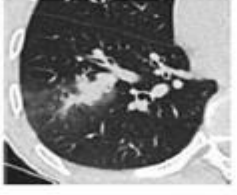
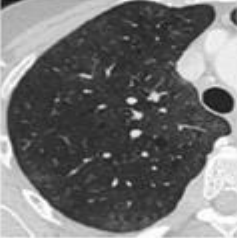


Aspergilloses immuno-allergiques

- Pneumopathie d'hypersensibilité à *Aspergillus sp.*
/alvéolite extrinsèque allergique : inhalation massive, sujet non atopique
- Asthme aspergillaire: terrain d'atopie, RHS immédiate
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique: RHS immédiate et semi-retardée



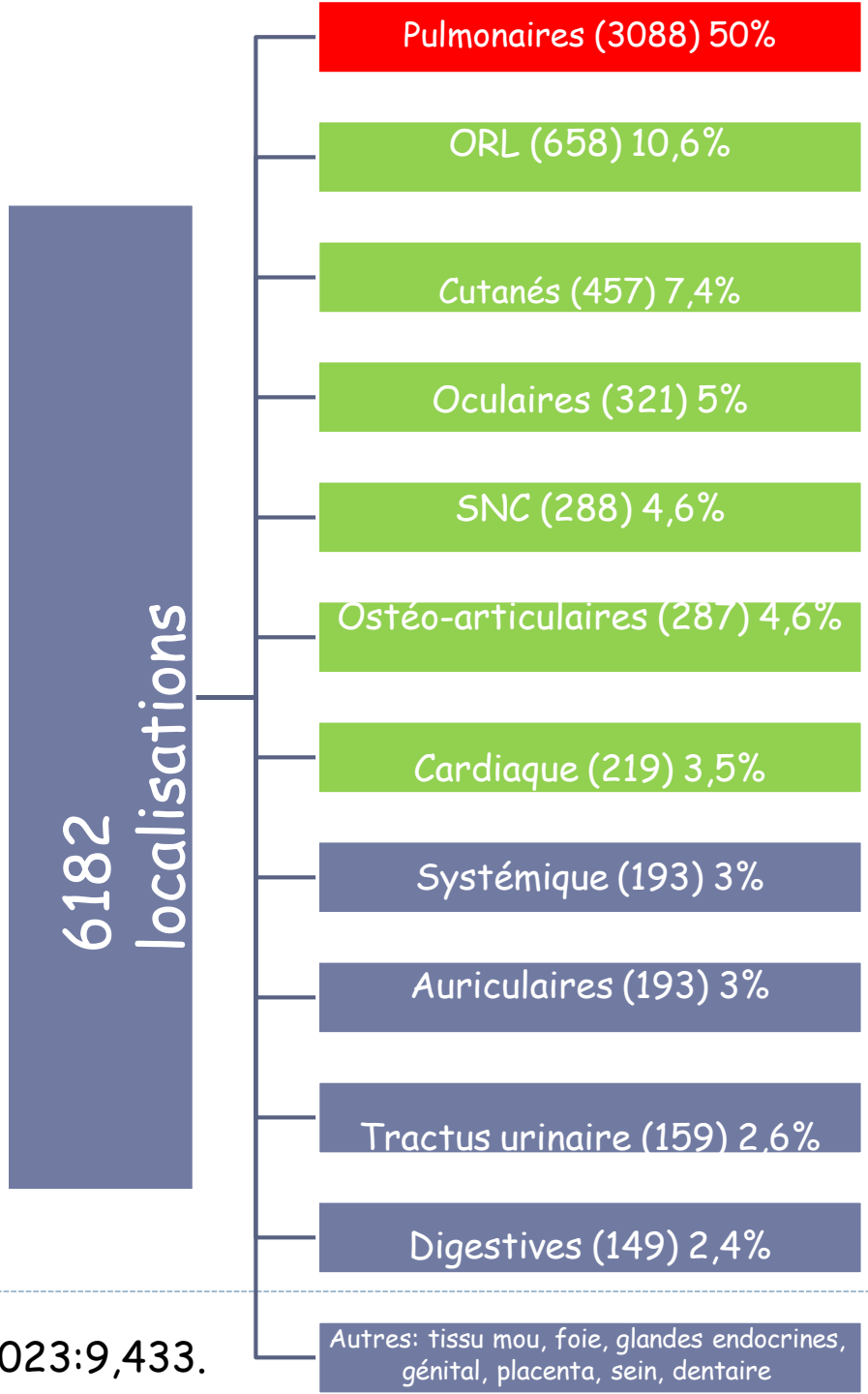
Aspergilloses immuno-allergiques

<p>Asthma with fungal sensitization</p>	<p>Cough, chest tightness, wheezing</p>	 <p>Normal or bronchiectasis, mucus plugging, bronchial wall thickening (tram track sign, signet-ring sign), air trapping.</p>	<p>Elevated <i>Aspergillus</i> specific IgE</p>	<p>Positive sputum culture for <i>A. fumigatus</i> is supportive but not diagnostic</p>	<p>Characteristic airway architecture for asthma: goblet cell metaplasia, excessive subepithelial collagen deposition, airway smooth muscle hyperplasia, and increased vascularity⁸⁶</p>
<p>Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) and bronchocentric granulomatosis (tracheobronchial presentation of ABPA)</p>	<p>Cough, chest tightness, wheezing, expectoration of brownish mucus plugs, pleuritic chest pain</p>	 <p>Central bronchiectasis, mucus attenuation mucoid impaction, bronchial wall thickening (tram track sign, signet-ring sign), air trapping.</p>	<p>Elevated <i>Aspergillus</i> specific IgE and IgG, elevated total IgE</p>		<p>Bronchocentric granulomatosis and extensive mucoid impaction with allergic mucin consisting of mucus, eosinophils, Charcot-Leyden crystals, fibrin, Curschmann spirals and fungal hyphae</p>
<p>Extrinsic allergic alveolitis / hypersensitivity pneumonitis to <i>Aspergillus</i> spp.</p>	<p>Cough, fever, shortness of breath. Recurrent atypical pneumonia with a certain regularity (e.g., only at the workplace, after moving houses, only certain days of the week). Intense exposure to decaying plant material (e.g., farming).¹⁰⁸</p>	 <p>Nonfibrotic: lung infiltration (i.e., GGO mosaic attenuation) plus at least one HRCT abnormality suggestive of small airway disease (e.g., air trapping). Fibrotic: small airway disease and irregular fine or coarse reticulation with architectural lung distortion, sometimes with septal thickening, traction bronchiectasis in areas of GGO, honeycombing.¹⁰⁸</p>	<p>BALF lymphocytosis,¹⁰⁸ <i>Aspergillus</i> spp. specific precipitins or IgG¹¹⁹</p>	<p>Not relevant¹⁰⁸</p>	<p>Cellular interstitial pneumonia, chronic fibrotic interstitial pneumonia, cellular bronchiolitis, nonnecrotizing granulomas¹⁰⁸</p>

Aspergilloses extra-pulmonaires

- par contamination directe ou par voie hématogène















Mycotoxicooses

- Mycotoxines
 - Lors du stockage+++
- Aflatoxines, Ochratoxine
- Signes cliniques divers:
 - Cutanés: eczéma
 - Neurologiques: tremblement
 - Vasculaires: crampes
 - Rénaux: IR
 - Endocriniens: retard de croissance
 - Digestifs: diarrhées, vomissements



Prévention

- Isolement protecteur du patient en cas de neutropénie profonde, de longue durée:
 - Système de filtration d'air de haute efficacité
 - Organisation architecturale des locaux spécifiques (système de sas à l'entrée du service et des chambres, et une cascade de pression positive)



Prévention

- **Mesures d'accompagnement:**
 - Eau + alimentation: exempt de spores fongiques
 - Règles rigoureuses de circulation des personnes (habillages + masques)
 - Nourriture surveillée (épices, tisanes....)
 - Fleurs, plantes en pot interdites
 - Nettoyage des locaux avec désinfectants de surface fongicides
 - Recherche d'une colonisation fongique: prélèvements bihebdomadaires (expectoration + nasal)



