

Aspergillose en réanimation hors patients d'hématologie

Auteurs : Laurent Chow-Chine, Magali Bisbal, Marion Faucher, Djamel Mokart

Département Anesthésie-Réanimation, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Auteur correspondant : Dr Djamel Mokart, Département Anesthésie-Réanimation, Institut Paoli-Calmettes, 232 Boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille

Email : mokartd@ipc.unicancer.fr

Conflits d'intérêts :

Les Drs Laurent Chow-Chine, Magali Bisbal, Marion Faucher et Djamel Mokart ne déclarent aucun conflit d'intérêt avec l'article produit.

Points essentiels

- Les aspergilloses invasives se définissent par la croissance d'Aspergillus dans les tissus, le plus souvent il s'agit d'aspergillose pulmonaire invasive.
- L'incidence de l'aspergillose invasive chez les patients non hématologiques admis en réanimation varie de 0,3 % à 5,8 %.
- En dehors de l'hématologie, les principaux facteurs de risque incluent les patients BPCO, une corticothérapie prolongée, une dysfonction hépatique sévère, l'alcoolisme et la dénutrition ainsi que l'immunoparalysie post-septique.
- Globalement, la mortalité à court terme est de l'ordre de 60 %
- Le diagnostic en réanimation est difficile, en effet les critères EORTC utilisés pour les patients d'hématologie ne sont pas toujours performants pour les patients non hématologiques
- De la même manière, les critères diagnostiques utilisés pour les patients BPCO présentent des lacunes comme la non-utilisation de l'antigène galactomannane dans l'algorithme diagnostique.
- Le traitement de référence reste le voriconazole. L'amphotéricine B liposomiale et l'isavuconazole sont des alternatives possibles.
- L'aspergillose invasive hors patient d'hématologie est une infection fongique invasive difficilement diagnostiquée en réanimation. Dans ces conditions, un délai diagnostique prolongé et un retard thérapeutique sont associés à une surmortalité.

Introduction

Les infections fongiques représentent une préoccupation croissante en réanimation et sont associées à une morbidité importante, notamment chez les patients les plus vulnérables. Chez l'homme, les infections fongiques sont extrêmement diverses et ont été classées dans trois catégories : les infections fongiques invasives (IFI), caractérisées par la croissance du champignon (filaments mycéliens ou hyphes dans le cas de l'aspergillose) dans les tissus ; les infections provoquées par la colonisation des surfaces muqueuses sans envahir les tissus ; et les maladies d'hypersensibilité, qui sont définies comme des maladies causées par la réponse immunitaire de l'hôte [1]. Le réanimateur est maintenant régulièrement confronté aux IFI chez les sujets classiquement à haut risque, comme les patients d'hématologie, mais aussi de plus en plus fréquemment chez les patients ne provenant pas des services d'hématologie. Les infections à *Candida*, à *Aspergillus* et les mucormycoses représentent les IFI les plus fréquentes dans ce contexte. Chacune de ces infections nécessitent une approche diagnostique et thérapeutique spécifique. Le propos de cette revue portera uniquement sur l'aspergillose invasive (AI) hors patient d'hématologie. Du fait de leur fréquence en réanimation, un focus particulier sera porté sur les aspergilloses invasives pulmonaires (API).

L'AI est une infection opportuniste qui survient principalement chez les patients atteints d'hémopathies malignes pendant les périodes de neutropénie prolongée [2]. Elle peut aussi survenir chez des sujets à lourdes comorbidités, porteurs de tumeurs solides, du VIH/SIDA, au cours de la greffe de cellules souches périphériques allogéniques ou lors de la transplantation d'organe solide [3]. Au cours de ces dernières années, l'AI a été aussi décrite comme une maladie émergente chez des patients non neutropéniques, ainsi que chez certains patients admis en réanimation en l'absence de toute immunosuppression classique [3–8]. Récemment, un certain nombre d'études a mis en évidence l'existence de populations de

patients à risque d'AI au-delà des groupes classiquement considérés à haut risque (patients d'hématologie, neutropénie, etc.) Celles-ci incluent des patients atteints de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), de maladies pulmonaires chroniques ou connectivites nécessitant une corticothérapie, de cirrhose décompensée ainsi que certains cancers solides [9,10]. Le diagnostic de l'AI chez ces patients admis en réanimation est difficile parce que les signes et les symptômes sont non spécifiques, et l'initiation d'exams à visée diagnostique est souvent retardée du fait d'une suspicion clinique initiale faible. Un diagnostic ainsi qu'une en charge thérapeutique précoces nécessitent la bonne connaissance de cette entité nosologique particulière. Ainsi, l'incidence des AI en réanimation varie selon les régions du monde, probablement en raison de différences entre les types de patients admis en réanimation et de la qualité environnementale de l'air. L'incidence de l'AI chez les patients non immunodéprimés admis en réanimation varie de 0,3 % à 5,8 % [7,11], avec un taux de mortalité atteignant parfois 80 % [5,12]. Une meilleure connaissance de ces nouvelles populations à risques ainsi que les symptômes qui leurs sont associés pourrait contribuer à une amélioration de leur prise en charge.

Éléments microbiologiques et physiopathologie

Les champignons du genre *Aspergillus* ont été décrits pour la première fois en 1729 [13]. Ce sont des moisissures à filaments hyalins et cloisonnés. Le genre *Aspergillus* comprend aujourd'hui quelque 185 espèces, dont une vingtaine sont retrouvées en pathologie humaine [14]. *Aspergillus fumigatus*, *flavus* et *niger* représentent les espèces les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine. Ces champignons sont saprophytes et ubiquitaires, responsables de manifestations cliniques souvent respiratoires telles que la trachéobronchite, l'aspergillose pulmonaire nécrosante chronique, l'aspergillose pulmonaire invasive (API), ainsi que des manifestations immuno-allergiques comme l'aspergillose allergique chronique

broncho-pulmonaire. L'infection se fait par l'inhalation des spores aspergillaires en suspension dans l'air qui se déposent dans les voies respiratoires et l'espace alvéolaire. L'infection survient dans un contexte d'altération des défenses systémiques et locales de l'hôte, une altération de la mécanique mucociliaire, et souvent dans un contexte de colonisation bactérienne concomitante. Un déficit de l'immunité globale (corticothérapie prolongée, aplasie, greffe de moelle osseuse, SIDA, hémopathie maligne, neutropénie, traitement immunosuppresseur, etc.) peut être responsable d'une dissémination de l'*Aspergillus* au niveau du parenchyme pulmonaire, mais aussi dans l'ensemble de l'organisme [15]. Il est alors question d'aspergillose pulmonaire invasive (API). Elle se caractérise par la pénétration intratissulaire, et notamment intravasculaire pulmonaire du champignon, qui sera responsable de nécroses aiguës ou extensives chroniques : l'aspergillose chronique nécrosante. La possible dissémination dans l'organisme provoquera des aspergilloses invasives extra-pulmonaires, comme les AI digestives, qui représentent des tableaux cliniques sévères et souvent sous-diagnostiqués [16].

Épidémiologie

L'European Organisation for the Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) a défini trois catégories d'aspergillose pulmonaire invasive (API) : prouvée, probable et possible, en fonction de l'association de facteurs liés à l'hôte, de caractéristiques cliniques radiologiques et résultats microbiologiques [2]. Le diagnostic d'API prouvée est difficilement réalisable, car il nécessite la preuve histopathologique de l'infection avec la visualisation en microscopie de la ramification des filaments septés formant le mycélium. La biopsie est très rarement réalisée dans un contexte d'une thrombopénie souvent fréquente, de fait, la surveillance biologique et radiographique est un élément important permettant de poser

le diagnostic d'API probable ou possible pour ces populations à haut risque. En réanimation et chez des patients non hématologiques, l'algorithme de l'EORTC est rarement appliqué et/ou évoqué ; le diagnostic d'API dans ce contexte est très certainement sous-estimé. Une évaluation épidémiologique récente des infections fongiques graves en France montrait que 1,5 % de la population souffrirait annuellement d'une maladie fongique grave [17]. Concernant les cas d'API, les auteurs estimaient que le diagnostic d'API représentait 1,8 cas pour 100 000 habitants, soit un nombre total d'API pour la France de 1185 en 2016. En réanimation, l'incidence de l'API reste très difficile à évaluer, du fait de la disparité des études et de l'hétérogénéité des patients inclus dans ces études [17]. Ainsi, dans une étude prospective multicentrique portant sur 1011 patients d'hématologie admis en réanimation 69 (6.8 %) patients étaient porteurs d'une API [18], en dehors de la réanimation Pagano, qui rapportait une incidence de l'ordre de 5 % suite à l'analyse de 2 études multicentriques consécutives sur des patients porteurs de leucémie aiguë [19]. Dans les populations non neutropéniques et non hématologiques, les incidences semblent comparables. En effet, Meersseman retrouvait, dans une étude rétrospective portant sur 1850 patients de réanimation non porteurs de cancer, 89 cas (4.8 %) d'API, dont 35 (1.9 %) étaient porteurs d'une BPCO [11]. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 677 patients BPCO admis en réanimation 50 (7.9 %) présentaient un diagnostic d'API [9]. Certaines situations pourraient présenter un risque plus important, ainsi une prévalence élevée (17 %) de l'AI a été décrite dans une cohorte de 67 patients porteurs de pneumopathie acquise à l'hôpital et admis en réanimation [20], mais aussi dans une autre cohorte de 40 patients porteurs d'une infection à grippe H1N1 documentée, chez qui 9 (23 %) patients ont développé une API 3 jours après l'admission en réanimation [21]. Cependant, dans ces 2 études, les effectifs étaient de petite taille, limitant ainsi toute généralisation. Finalement, l'analyse d'études post-mortem suggèrent que le diagnostic d'API est probablement sous-estimé dans les populations non

hématologiques. En effet, dans une série de 100 autopsies, l'analyse des causes de décès en réanimation retrouvait 15 cas d'AI, dont 5 avaient été diagnostiquées en post-mortem [22].

Les facteurs de risque

Les facteurs de risque d'AI chez les patients non hématologiques admis en réanimation comprennent un traitement prolongé par corticostéroïdes, la BPCO, la cirrhose, les cancers solides, l'infection au VIH et la greffe pulmonaire [23–26]. L'existence d'une BPCO représente un facteur de risque majeur d'API chez les patients non hématologiques [8]. Les patients BPCO présentent fréquemment une colonisation des voies respiratoires inférieures par *Aspergillus*, situation favorisant la survenue d'API [27]. En effet, ces patients présentent des altérations structurelles du poumon, des dysfonctions immunologiques, une réduction de la clairance mucociliaire ainsi que des lésions de la muqueuse. En outre, ils sont sujets à de fréquentes hospitalisations, à la pression de sélection des antibiotiques à large spectre et souvent exposés aux procédures invasives. Tous ces facteurs pourraient expliquer la forte incidence de l'AI chez le patient BPCO [8]. De plus, les patients BPCO sont fréquemment traités par une corticothérapie inhalée ou systémique, facteur favorisant le risque d'AI [28,29]. En effet, les corticostéroïdes sont de puissants immunosuppresseurs, capables d'inhiber la reconnaissance du galactomannane et du β -D-Glucane par les neutrophiles et les macrophages alvéolaires, mais aussi d'altérer l'inflammation locale et le recrutement des neutrophiles par inhibition des lymphocytes Th17, favorisant ainsi la prolifération d'*Aspergillus* [30]. L'existence d'une dysfonction hépatique ou d'une cirrhose décompensée semblent prédisposer au risque d'API, dans cette situation les altérations de l'immunité innée sont au premier plan et concernent les effecteurs de la phagocytose, particulièrement les monocytes/macrophages et les neutrophiles [31]. En raison des dysfonctions immunes associées à l'hyperglycémie, le diabète semble aussi représenter un facteur favorisant l'API

[12,32]. D'autres facteurs de risques tels que l'alcoolisme et la malnutrition ont été décrits [33,12]. D'un point de vue environnemental, la concentration de spores aspergillaires dans l'air ambiant semble constituer un facteur risque important, mais souvent négligé. Ainsi, des concentrations élevées d'*Aspergillus* dans l'air ont été associées à des épidémies dans des unités réanimation [34]. Enfin, les patients de réanimation sont soumis à plusieurs types de traitements (antibiotiques à large spectre, ventilation mécanique) ou procédures (cathéters veineux centraux) qui pourraient favoriser la survenue d'AI dans ce contexte [11,26,33]. Globalement, beaucoup de ces facteurs sont fréquents chez les patients non hématologiques admis en réanimation ; pris isolément ils ne suffisent pas à expliquer le développement de l'infection. Une des hypothèses évoquées permettant d'expliquer l'existence d'une immunosuppression prédisposant à la survenue d'une AI chez un patient apparemment immunocompétent, serait la présence d'une immunoparalysie post-septique. Dans cette situation, la réaction inflammatoire répondant au sepsis initial serait contrebalancée, dans un second temps, par une réaction anti-inflammatoire compensatrice, elle-même immunosuppressive lorsqu'elle est disproportionnée [35,36].

Diagnostic clinique

Le tableau clinique de l'API (fièvre, toux, expectoration purulente) peut facilement se confondre avec celui d'une bronchopneumonie bactérienne. L'isolement d'une même espèce d'*Aspergillus* dans plusieurs prélèvements respiratoires durant une pneumonie résistante aux antibiotiques chez un patient présentant des facteurs de risque doit faire évoquer le diagnostic d'API [9]. Lorsqu'un champignon est détecté dans un prélèvement respiratoire, la démarche diagnostique se base sur l'état clinique du patient, sur la présence de facteurs de risque, le scanner thoracique et la documentation microbiologique directe ou indirecte. Selon les critères de l'EORTC [2], une API est dite « prouvée » lorsque le diagnostic est réalisé à la

suite d'une biopsie pulmonaire stérile (aiguille fine ou chirurgicale) sur laquelle des filaments aspergillaires sont retrouvés concomitamment à la présence de lésions pulmonaires. Des cultures positives retrouvant *Aspergillus* sur un site stérile signent aussi le diagnostic. Les biopsies pulmonaires étant rarement réalisées, la majorité des diagnostics d'API selon les critères EORTC sont donc rendus probables ou possibles. Le diagnostic d'aspergillose probable s'établit sur la présence simultanée d'au moins un critère lié à l'hôte (neutropénie profonde récente, allogreffe de cellules souches périphériques, traitement récent par corticostéroïdes, traitement récent T suppresseur, déficit sévère héréditaire), de la présence d'au moins un critère au scanner thoracique (nodules pulmonaire bien délimités avec ou sans le signe du halo, signe du croissant gazeux, cavité) et d'au moins un critère microbiologique, qu'il soit direct (présence d'*Aspergillus spp.* dans une aspiration bronchique, un LBA ou une brosse dirigée) ou indirect (présence de galactomannane dans le sang ou le LBA). Le diagnostic d'aspergillose possible est quant à lui posé de manière similaire à celui d'aspergillose probable mais en l'absence de tout critère microbiologique. Les critères EORTC s'adressent préférentiellement aux patients d'hématologie mais sont aussi utilisés pour les autres patients [11]; ils ne prennent cependant pas en compte la notion de colonisation. La signification clinique de l'isolement d'*Aspergillus* dans des prélèvements respiratoires est encore soumise à question, en effet la distinction entre une véritable infection d'une simple colonisation reste difficile. Dans ce contexte, et en complément aux éléments diagnostiques décrit par Bulpa en 2007 pour le diagnostic d'AI chez le patient BPCO [37], Blot [38] a validé un nouvel algorithme visant à distinguer une colonisation d'une API putative (supposée) en présence d'une aspiration endotrachéale positive à *Aspergillus* chez des patients de réanimation. **Le diagnostic d'aspergillose** putative était alors posé sur la présence d'au moins un symptôme clinique compatible (fièvre réfractaire à 3 jours d'antibiothérapie adaptée, rechute thermique après 48h d'apyrexie sous antibiotiques et sans

cause apparente, douleur pleurale, frottement pleural, dyspnée, hémoptysie, dégradation respiratoire), au moins une anomalie de la radiographie ou du scanner thoracique, et enfin soit la présence d'au moins un facteur de risque (similaires à ceux de l'EORTC) ou la présence de filaments mycéliens ou même de cultures semi quantitatives positives à *Aspergillus* dans le LBA sans co-infection bactérienne concomitante. Le diagnostic de colonisation était alors posé quand au moins un des critères faisant le diagnostic d'API putative n'était pas présent.

Dans tous les cas, les critères diagnostiques d'API prouvée étaient les mêmes que ceux de l'EORTC. Cet algorithme permettait, sur une série de 524 patients ventilés présentant tous *Aspergillus* dans l'aspiration endotrachéale, de diagnostiquer une API putative dans 38 % des cas et une colonisation dans 47 % des cas, alors que l'algorithme EORTC posait le diagnostic d'API probable dans 6 % des cas ; les patients n'étaient pas classés dans 79 % des cas. Parmi les 115 patients pour lesquels une biopsie pulmonaire avait pu être réalisée, 79 (67 %) présentaient une API prouvée. Lorsque l'algorithme était testé sur cette population de 115 patients, il présentait une sensibilité de 92 %, une spécificité de 61 %, une valeur prédictive positive de 61 % et une valeur prédictive négative de 92 %. Plusieurs limites existent à cet algorithme, l'absence de documentation microbiologique ne permettant pas d'entrer dans la démarche diagnostique [39].

En présence d'un ou plusieurs facteurs de risque, l'existence d'une infection pulmonaire persistante malgré un traitement par antibiotiques à large spectre et/ou une imagerie thoracique anormale au scanner thoracique, doit déclencher une démarche diagnostique spécifique centrée sur des prélèvements respiratoires à visée microbiologique ainsi que le dosage de biomarqueurs. Dans cette situation, chez des patients dont les cultures sont négatives, le diagnostic pourrait être étayé par la présence de marqueurs sérologiques et moléculaires positifs, tels que le test de détection de l'antigène du galactomannane (GM) et la

PCR *Aspergillus*, qui nécessitent cependant au moins deux échantillons positifs successifs. [40]. Concernant l'imagerie médicale, les signes radiologiques sont, dans la plupart des cas, non spécifiques chez les patients non neutropéniques. Ainsi, parmi les résultats typiques de l'imagerie observés chez les patients neutropéniques, le signe du croissant gazeux ainsi que celui du halo ne sont que très rarement observés chez les non neutropéniques. Le signe du halo est fréquemment associé à un diagnostic d'API angio-invasive chez les patients neutropéniques et/ou porteurs de leucémie aiguë [41]. À l'opposé, chez les patients non porteurs de LA et chez les patients présentant une BPCO, les formes broncho-invasives (nodules centrolobulaires et aspect d'arbres en bourgeons) sont plus fréquentes. [41,42] De la même manière, les aspects bronchoscopiques sont peu spécifiques chez les patients non neutropéniques. [43]

Le diagnostic de l'AI reste difficile à poser en réanimation. L'absence de critères spécifiques de diagnostic de l'AI chez les patients non neutropéniques peut entraîner un retard de prise en charge concernant l'initiation des antifongiques, et peut ainsi compromettre les chances de survie [44,45]. Comme décrit plus haut, Blot et al. [38] ont validé un algorithme de diagnostic clinique visant à discriminer la colonisation de l'IA probable chez les patients de réanimation présentant des cultures positives pour *Aspergillus* sur des aspirations endo-trachéales.

Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique de l'aspergillose peut être réalisé à l'aide d'approches conventionnelles et moléculaires intégrant aussi bien la détection d'antigènes que les dosages par PCR [46]. Les méthodes de culture conventionnelles sont essentielles pour isoler et identifier l'agent étiologique, tandis que l'identification repose en grande partie sur une analyse précise des caractéristiques macro et microscopiques des colonies [46,47]. Plus récemment, des travaux ont montré que le séquençage de l'ADN et l'approche protéomique

par MS MALDI-TOF pourraient être des outils utiles pour identifier des isolats non sporulants ou présentant une morphologie atypique [48–50].

Des méthodes immuno-enzymatiques peuvent aussi permettre de mettre en évidence la présence de galactomannane (GM), un polysaccharide de la couche de paroi cellulaire extérieure d'*Aspergillus*, dans le sang ou les fluides pulmonaires de patients suspects d'aspergillose [46]. Le GM peut ainsi être détecté dans les fluides corporels, mais les taux sériques chez les patients non neutropéniques sont peu fiables, probablement du fait que les neutrophiles dans le sang peuvent éliminer l'antigène, mais aussi en raison de nombreux faux positifs [7]. À l'opposé, chez le patient non-neutropénique, la sensibilité et la spécificité du GM dans le LBA semblent élevées pour le diagnostic de l'IA [51]. Il est intéressant de noter que dans cette situation, la sensibilité du GM dans le LBA est de 88 %, alors qu'elle se situe à 40 % pour le GM dans le sérum. Ainsi, la détection du GM dans le LBA pourrait être un outil précieux pour le diagnostic de l'AI chez les patients non neutropéniques [51]. Enfin, chez les patients non porteurs de leucémie aiguë, une documentation mycologique positive est fréquemment associée à la forme broncho-invasive. Chez ces mêmes patients, les co-infections bactériennes semblent significativement plus fréquemment associées aux API.

Traitement

Chez les patients de réanimation présentant une API, un traitement antifongique précoce et approprié semble être un prérequis indispensable pour limiter une mortalité déjà élevée, pouvant se situer entre 60 % et 90 % [26]. Ainsi, chez les patients présentant des facteurs de risque non classiques (BPCO, corticostéroïdes et immunosuppresseurs, insuffisance hépatique, immunoparalysie), un traitement antifongique adéquat devrait être initié avant même d'obtenir une preuve définitive de l'infection. Il a été montré dans une étude rétrospective portant sur 289 patients présentant une API possible, probable ou prouvée, que

l'initiation précoce du traitement de première intention au moment du diagnostic d'infection possible pourrait permettre d'améliorer la mortalité [52]. Cependant, et contrairement aux patients neutropéniques fébriles, il n'existe actuellement pas de consensus sur le délai exact d'initiation du traitement empirique chez des patients de réanimation suspectés de présenter une AI sans documentation probante [51]. De plus, chez les patients non neutropéniques, la symptomatologie clinique spécifique à l'AI apparaît moins bruyante, mais dans cette situation et en comparaison aux patients neutropéniques, la sensibilité des prélèvements mycologiques dans le LBA est plus élevée, alors que pour la détection du GM dans le sang et la symptomatologie du scanner thoracique les sensibilités sont similaires [4]. Ainsi, pour ces patients, une approche préemptive centrée sur diagnostic de l'AI à l'aide de biomarqueurs microbiologiques (GM, PCR Aspergillus et 1,3- β -D-Glucane) pourrait permettre la détection et le traitement rapide des IFI en réanimation [10].

Trois classes d'agents antifongiques sont disponibles pour le traitement de l'AI : les azolés (isavuconazole, voriconazole, posaconazole, itraconazole), l'amphotéricine B et les échinocandines. Les recommandations actuelles proposent le voriconazole comme traitement de première intention de l'AI, y compris chez les patients de réanimation pour lesquels l'administration par voie intraveineuse est préférable [53]. Le voriconazole reste la molécule de première choix : un essai randomisé portant sur 277 patients atteints d'AI, majoritairement porteurs de maladies hématologiques, a montré une meilleure survie et moins d'événements indésirables graves associés pour les patients traités par voriconazole en comparaison avec les patients traités par amphotéricine B [54]. Une étude de cohorte rétrospective évaluant les facteurs de risques et le devenir des patients de réanimation porteurs d'AI (à l'exclusion de ceux présentant des facteurs de risques classiques) a montré qu'un retard d'un jour à l'initiation du traitement antifongique était associé à une prolongation de 1,28 jour du séjour

moyen et une augmentation de 4 % en coûts totaux par jour [55]. Par ailleurs, dans cette étude, le voriconazole était l'antifongique le plus fréquemment prescrit et son utilisation était associée à un meilleur pronostic [55]. L'itraconazole peut être considéré comme une molécule de seconde ligne pour le traitement de l'AI, notamment chez les patients de réanimation. En effet, l'utilisation d'itraconazole par voie orale pour des patients stabilisés en relai de l'amphotéricine B a déjà été décrite, mais ces données restent anciennes [56]. Le posaconazole est un triazole à large spectre avec une activité anti-Aspergillus similaire à celle du voriconazole, mais une expérience clinique limitée et l'absence de forme intraveineuse a réduit ses indications, notamment chez les patients de réanimation. L'isavuconazole, un nouvel agent du triazole, peut être administré une fois par jour et offre un spectre d'activité antifongique plus étendu que celui du voriconazole, notamment contre certaines infections à Mucorales. Un essai randomisé en double aveugle a montré la non-infériorité de l'isavuconazole par rapport au voriconazole en termes de mortalité toutes causes confondues, lorsqu'il est utilisé comme traitement initial d'IFI (Aspergillus ou d'autres champignons filamenteux), avec cependant moins d'effets indésirables [57]. Avant l'introduction du voriconazole, l'Amphotéricine B était le traitement de choix de l'AI, malgré ses effets indésirables sur la fonction rénale. Les nouvelles formulations lipidiques ont certes amélioré la tolérance, mais la posologie optimale dans cette indication n'est pas encore clairement déterminée [58]. En effet, l'amphotéricine B liposomiale à forte dose (10 mg/kg/jour) n'améliore pas le devenir, mais peut majorer la néphrotoxicité [59].

Pronostic

Peu d'études ont évalué le pronostic de l'AI chez les patients de réanimation. Du fait d'une grande hétérogénéité concernant les critères diagnostiques, les facteurs de risques associés ainsi que la symptomatologie clinique, ces études sont difficilement comparables (16). Les

taux de mortalité varient également selon les situations, ainsi, la mortalité hospitalière est de 60 % chez les patients d'hématologie admis en réanimation [18], alors que plus spécifiquement, chez les patients atteints de lymphomes, les greffés de la moelle osseuse ou les greffés hépatique, les taux de mortalité par IA sont de l'ordre de 49 %, 80 % et 90 %, respectivement [59]. Dans ce contexte, le type d'immunosuppression ainsi que les comorbidités sous-jacentes sont des déterminants importants du type d'infection fongique susceptible de se développer. Chez les patients BPCO, la mortalité de l'AI en réanimation est de l'ordre de 60 % [9,27]. En période post-transplantation hépatique, la mortalité de l'AI est de 53 % ; elle est de 100 % si elle survient dans un contexte d'hépatite aiguë alcoolique, et se situe à 47 % dans le cas contraire [60]. Dans un contexte d'ARDS, la mortalité en réanimation de l'AI est de 60 % [61], alors que pour une AI survenant dans un contexte d'infection à H1N1, la mortalité hospitalière est de 47 % [21]. Enfin, les patients recevant des corticostéroïdes ont un risque plus accru de développer des lésions cavitaires et des aspergillomes. Dans une étude rétrospective portant sur les infections fongiques chez des patients non neutropéniques admis en réanimation, Garbino et al. ont montré un taux de mortalité de 57,1 % chez les patients atteints d'AI [62]. D'une manière générale, et indépendamment de la notion d'infection invasive ou de colonisation, l'isolement d'*Aspergillus* chez les patients de réanimation est associé à une mortalité importante [10].

Conclusion

En dehors des patients d'hématologie, le diagnostic d'AI en réanimation ainsi que sa prise en charge représentent un défi pour les cliniciens. L'AI peut se présenter sous la forme de pneumonies non résolutive ou d'infections extrapulmonaires invasives, en particulier au niveau de la peau et des tissus mous, des régions rhinosinusales ou d'autres zones. Les conditions sous-jacentes complexes chez ces patients et la nature non spécifique des

symptômes font que ces infections sont sous-diagnostiquées. L'isolement d'*Aspergillus* dans des échantillons cliniques peut être non contributif et la confirmation par une biopsie montrant une invasion de tissu n'est pas toujours réalisable. Les tests de diagnostic indirects, non basés sur les tissus, sont encore en cours de développement et ne peuvent pas encore fournir un diagnostic rapide et concluant, ni exclure ces infections dans la plupart des situations. Le voriconazole, l'amphotéricine B et l'isavuconazole sont les médicaments de choix pour le traitement de l'AI. Malgré les avancées technologiques et des algorithmes diagnostiques spécifiquement dédiés aux patients non hématologiques, les taux de mortalité demeurent très élevés au cours de l'AI chez les patients de réanimation.

Bibliographie

1. Park SJ, Mehrad B. Innate immunity to *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:535–51.
2. 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.* 2008;46:1813–21.
3. Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care.* 2014;18:458.

4. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis.* 2006;43:577–84.
5. Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care.* 2015;19:7.
6. Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Soubani AO. Isolation of *Aspergillus* in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *J Crit Care.* 2006;21:322–7.
7. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, León C, Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care.* 2005;9:R191-199.
8. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo F, Peláez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:870–7.
9. Delsuc C, Cottureau A, Frealle E, Bienvenu A-L, Dessein R, Jarraud S, et al. Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care.* 2015;19:421.
10. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1694–703.
11. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:621–5.
12. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10:R31.
13. Bardillet G. Champignons contaminants des cultures, champignons opportunistes. *Atlas clinique et biologique.* VARIA; 1987. p. 131.
14. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1824–33.
15. Chebib N, Delsuc C, Senechal A, Ader F. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill immunocompetent patients. *Réanimation.* 2013;22:314–23.
16. Kazan E, Maertens J, Herbrecht R, Weisser M, Gachot B, Vekhoff A, et al. A retrospective series of gut aspergillosis in haematology patients. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:588–94.

17. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, et al. An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Med.* 2016;26:385–90.
18. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol.* 2013;31:2810–8.
19. Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality--SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1524–5.
20. Vallés J, Mesalles E, Mariscal D, del Mar Fernández M, Peña R, Jiménez JL, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med.* 2003;29:1981–8.
21. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, De Paep R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2012;38:1761–8.
22. Roosen J, Frans E, Wilmer A, Knockaert DC, Bobbaers H. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:562–7.
23. Muñoz P, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Villa A, Eworo A, et al. Invasive aspergillosis among heart transplant recipients: a 24-year perspective. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:278–88.
24. Muñoz P, Vena A, Cerón I, Valerio M, Palomo J, Guinea J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients: two radiologic patterns with a different prognosis. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:1034–40.
25. Jensen J, Guinea J, Torres-Narbona M, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Post-surgical invasive aspergillosis: an uncommon and under-appreciated entity. *J Infect.* 2010;60:162–7.
26. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007;45:205–16.
27. Barberan J, Sanz F, Hernandez J-L, Merlos S, Malmierca E, Garcia-Perez F-J, et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect.* 2012;65:447–52.
28. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis.* 2008;5:19–27.
29. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med.* 2000;343:586.
30. Camargo JF, Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:569–77.

31. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol.* 2019;10:293.
32. Luo B, Chan WFN, Lord SJ, Nanji SA, Rajotte RV, Shapiro AMJ, et al. Diabetes induces rapid suppression of adaptive immunity followed by homeostatic T-cell proliferation. *Scand J Immunol.* 2007;65:22–31.
33. Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berré J, Salmon I, Vincent J-L. Post mortem examination in the intensive care unit: still useful? *Intensive Care Med.* 2004;30:2080–5.
34. Peláez T, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Giannella M, Klaassen CHW, et al. Outbreak of invasive aspergillosis after major heart surgery caused by spores in the air of the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e24-31.
35. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16045.
36. Grimaldi D, Pradier O, Hotchkiss RS, Vincent J-L. Nivolumab plus interferon- γ in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:18.
37. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;30:782–800.
38. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:56–64.
39. Bulpa P, Bihin B, Dimopoulos G, Taccone FS, Van den Abeele A-M, Misset B, et al. Which algorithm diagnoses invasive pulmonary aspergillosis best in ICU patients with COPD? *Eur Respir J.* 2017;50.
40. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417–27.
41. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012;119:1831–7; quiz 1956.
42. Huang L, He H, Ding Y, Jin J, Zhan Q. Values of radiological examinations for the diagnosis and prognosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Respir J.* 2018;12:499–509.
43. Dai Z, Zhao H, Cai S, Lv Y, Tong W. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology.* 2013;18:323–31.
44. Escribano P, Marcos-Zambrano LJ, Peláez T, Muñoz P, Padilla B, Bouza E, et al. Sputum and bronchial secretion samples are equally useful as bronchoalveolar lavage samples for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in selected patients. *Med Mycol.* 2015;53:235–40.

45. Guinea J, Bouza E. Current challenges in the microbiological diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia*. 2014;178:403–16.
46. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anestesiol*. 2010;76:950–6.
47. Verweij P, Brandt M. Aspergillus, Fusarium and other moniliaceous fungi. *Manual of clinical microbiology* Patrick R Murray 9th E 2007 [Internet]. PE Murray, ed. [cited 2019 Jun 29]. p. 1802–38. Available from: <https://www.scribd.com/document/386646616/manual-of-clinical-microbiology-patrick-r-murray-9th-e-2007-pdf>
48. Serrano R, Gusmão L, Amorim A, Araujo R. Rapid identification of *Aspergillus fumigatus* within the section *Fumigati*. *BMC Microbiol*. 2011;11:82.
49. De Carolis E, 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;18:475–84.
50. Lass-Flörl C. In vitro susceptibility testing in *Aspergillus* species: an update. *Future Microbiol*. 2010;5:789–99.
51. Marr KA. Empirical antifungal therapy--new options, new tradeoffs. *N Engl J Med*. 2002;346:278–80.
52. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1176–84.
53. 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*. 2016;63:e1–60.
54. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408–15.
55. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis*. 2013;13:29.
56. Hiemenz JW. Amphotericin B deoxycholate administered by continuous infusion: does the dosage make a difference? *Clin Infect Dis*. 2003;36:952–3.
57. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:760–9.
58. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a

high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis.* 2007;44:1289–97.

59. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G, Armaganidis A. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31–9.

60. Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trépo E, Degré D, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2014;60:267–74.

61. Contou D, Dorison M, Rosman J, Schlemmer F, Gibelin A, Foulet F, et al. Aspergillus-positive lower respiratory tract samples in patients with the acute respiratory distress syndrome: a 10-year retrospective study. *Ann Intensive Care.* 2016;6:52.

62. Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, Imhof A, Bille J, Zimmerli S. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:1366–71.