

# Aspergillose pulmonaire invasive et granulomatose septique chronique chez l'enfant

## Invasive pulmonary aspergillosis and chronic granulomatous septic disease in children

Safi. F <sup>(1,2)</sup>, Kamoun. D <sup>(1,2)</sup>, Moalla. I <sup>(1,2)</sup>, Abdelmoulah. S <sup>(1,2)</sup>, Hsairi. M <sup>(1,2)</sup>  
Gargouri. L <sup>(1,2)</sup>, Mahfoudh. A <sup>(1,2)</sup>

<sup>(1)</sup> Université de Sfax, Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie

<sup>(2)</sup> Hopital Hédi Chaker, Service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques, Sfax, Tunisie

### RÉSUMÉ

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection fongique opportuniste qui touche de façon prédictive les patients atteints de déficit immunitaire et en particulier la granulomatose septique chronique (GSC). Nous proposons dans ce travail d'étudier les particularités cliniques et paracliniques de l'API au cours de la GSC et d'étayer les modalités de la prise en charge. Six cas d'API ayant une GSC ont été inclus (5 garçons et une fille). Les circonstances de découverte étaient une pneumopathie traînante avec une fièvre prolongée dans tous les cas et une dyspnée dans deux cas. L'API était révélatrice de GSC dans 4 cas. Le voriconazole était le traitement de première intention dans 2 cas. L'évolution était fatale dans un cas.

**Mots clés :** Aspergillose invasive, Granulomatose septique chronique, Enfant, Radiologie, Traitement.

### ABSTRACT

Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an opportunistic fungal infection that predictively affects patients with immune deficiency and particularly those with chronic granulomatous septic disease (CGD). In this study, we propose to highlight the clinical, paraclinical features and elucidate management and outcomes of this disease. Six cases of API with GSC were included (5 boys and one girl). All patients had pneumonia with prolonged fever. Only two cases had dyspnea. The IPA was indicative of CGD in 4 cases. Voriconazole was the first-line treatment in 2 cases. The course was fatal in one case.

**Key words :** Invasive pulmonary aspergillosis, chronic granulomatous septic disease, children, radiology, treatment.

### INTRODUCTION

L'aspergillose pulmonaire invasive (API) est une infection fongique opportuniste.

Elle concerne essentiellement les sujets ayant un déficit immunitaire tel que la granulomatose septique chronique (GSC).

L'API au cours d'une GSC se présente le plus souvent comme une pneumopathie aiguë infectieuse résistante à une antibiothérapie à large spectre.

Le diagnostic souvent difficile, repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques.

Malgré les nouvelles stratégies thérapeutiques, le pronostic de l'API reste redoutable.

### PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive colligeant tous les cas d'API associés à la GSC dans les services de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax, sur une période de 14 ans allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2020. Notre étude a inclus tous les enfants d'âge inférieur ou égal à 16 ans suivis aux services de pédiatries du CHU Hédi Chaker Sfax chez qui le diagnostic d'API associée à une GSC a été retenu sur les données cliniques, biologiques et radiologiques.

Le diagnostic d'API a été retenu en tenant compte des critères de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Le diagnostic de GSC a été confirmé par le test de NBT.

Auteur correspondant :

**Dr Kamoun Dhouha**

**Mail :** dhouhakamoun@gmail.com

## RÉSULTATS

Six cas d'API associés à une GSC ont été colligés. L'âge moyen était de 6 ans (18 mois - 11 ans). Une nette prédominance masculine a été constatée avec un sex-ratio à 5/1. La consanguinité était rapportée dans 5 cas. Deux patients étaient déjà suivis pour GSC. Tous les patients de notre série se sont présentés pour une symptomatologie respiratoire avec une fièvre prolongée résistante à une antibiothérapie à large spectre. (Voir tableau I).

**Tableau 1 :** Aspects épidémiologiques et circonstances de découverte de l'API :

Ob	Sexe	Age (ans)	Originaire	Consanguinité	Antécédents	Motif de consultation
1	M	1,5	Sfax	Non	- suivi pour granulomatose septique chronique	- dyspnée dans un contexte fébrile
2	M	4	Gafsa	Oui	- suivi pour une bronchopneumopathie récidivante, et un retard statur pondéral depuis l'âge de 2 ans - 4 décès dans la fratrie.	- toux sèche trainante dans un contexte fébrile
3	M	1,5	Kbeli	Oui	- pas d'antécédents	- pneumopathie trainante
4	M	6	Sidi Bouzid	Oui	- Abscès cutané / ADP rétro auriculaires / ADP digastrique et sous maxillaire. -3 décès dans la fratrie.	- fièvre prolongée, toux productive et AEG
5	F	10	Djerba	Oui	-suivi pour granulomatose septique chronique	- pneumopathie trainante
6	M	11	Gabès	Oui	- frère décédé dans un contexte de pneumopathie sévère - Abscès pulmonaire	- pneumopathie sévère trainante

AEG : altération de l'état général, ADP : adénopathie, API : aspergillose pulmonaire invasive, F : féminin Ob : observation, OMA : otite moyenne aigue M : masculin

Un résumé des six observations est présenté dans le tableau II.

**Tableau 2 :** Aspects cliniques, para cliniques et évolutifs de l'API chez les enfants atteints de GSC :

Ob	Examen clinique	Biologie	TDM Thoracique	Evolution	Recul
1	- fièvre à 39°. - tirage sus sternal. - râles bronchiques au niveau des 2 CP. - masse basi thoracique droite	- GB à 30200E/mm3 à prédominance PNN - CRP : 191,5mg/l - ponction pleurale présence d'aspergillus - sérologie aspergillaire : positive - antigénémie aspergillaire positive	- Foyer de pleuro-pneumopathie droit compliqué d'un abcès pariétal.	- abcès du cuir chevelu traité. - pneumonie à 3reprises. - fièvre typhoïde. - photosensibilité induite par le Voriconazole. - adénophlegmon cervical. - Récidive à l'âge de 4 ans et 2 mois avec infiltration vasculaire et syndrome cave supérieur	Décès
2	- fébrile. - eupnéique.	- GB à 17000E/mm3 - CRP : négative - sérologie aspergillaire : positive - Antigenémie aspergillaire : négative - LBA : négative	- syndrome interstitiel bilatéral diffus aux 2 CP.	- persistance d'une sérologie aspergillaire positive. - récidive après un an et 4 mois - photosensibilité (VFend)	7 ans
3	- fièvre à 39°C - diminution des MV à gauche	- anémie à 7,3g/dl - CRP : 107mg/l - sérologie aspergillaire : positive - Antigenémie aspergillaire : positive - LBA : négative	- Condensations parenchymateuses bilatérales avec épaississement pleural gauche	- une TBC traitée pendant 4 mois - 2 récidives de la maladie avec bonne évolution sous traitement - photosensibilité	10 ans
4	- fièvre à 39°C - diminution des MV - des râles crépitants du niveau apical gauche	- anémie à 7,5g/dl - GB à 24400E/mm3 - CRP : 82mg/l - sérologie aspergillaire : positive - LBA : négative	- Condensation du parenchyme du LSG, - des collections abcédées excavées	- persistance d'une sérologie aspergillaire positive. - LES	Perdue de vue depuis 2014

5	- AEG - fièvre à 39°C	- CRP : 171mg/L - sérologie aspergillaire : positive	- Aspect en halo	- Favorable - OMA traitée - Pneumonie à l'âge de 12 ans	6 ans
6	- AEG - polypnée, TSC - SaO2 84%	- CRP : 55mg/L - sérologie aspergillaire : positive	- pneumopathie infiltrante diffuse	- bonne évolution sous traitement médical	1 an

AEG : altération de l'état général, API : aspergillose pulmonaire invasive CP : champ pulmonaire, GSC : granulomatose septique chronique, LBA : lavage bronchoalvéolaire , LES : lupus érythémateux systémique, MV : murmure vésiculaire ,Ob : observation, OMA : otite moyenne aigüe ,TSC : tirage sous costal.

Sur le plan radiologique, la radiographie thoracique standard a montré des infiltrats pulmonaires non spécifiques dans 4 cas, une lésion excavée dans 1 cas et un épanchement pleural liquidien dans 2 cas. Le scanner thoracique a objectivé un signe de halo dans un cas et des lésions excavées dans un autre cas (Figure 1 et 2).



**Figure 1 :** Radiographie thoracique de face : Opacités alvéolo-interstitielles se projetant sur le champ pulmonaire droit avec comblement du cul de sac costo-diaphragmatique droit.



**Figure 2 :** TDM Thoracique: A : Foyer de condensation alvéolaire sous pleural du segment dorsal du lobe supérieur droit ; B : Lésion kystique juxta scissurale du segment dorsal du lobe supérieur droit ; C : Lésions nodulaires entourées par un halo en verre dépoli du lobe inférieur droit et de la lingua.

Sur le plan biologique, l'examen mycologique des crachats était négatif dans tous les cas.

Une fibroscopie bronchique avec LBA a été pratiquée pour 3 enfants et l'examen mycologique était négatif dans tous les cas. La sérologie aspergillaire était positive dans les 6 cas. Le dosage sérique des galactomannanes était positif dans 2 cas. Sur le plan thérapeutique le Voriconazole était le traitement de première intention dans 2 cas à la posologie de 9mg/kg/12 h à j1 puis 8 mg/kg /12 h.

Alors que dans 4 cas l'Amphotéricine B était prescrite de première intention (à la dose de 1 mg/kg/j) relayée par le Voriconazole par voie orale. La durée moyenne du traitement était de 7 semaines. L'évolution était favorable pour 5 patients alors qu'elle était fatale dans un cas. Il s'agissait d'une API compliquée d'un syndrome cave supérieur.

## DISCUSSION

La GSC est un déficit immunitaire héréditaire de transmission récessive liée à X. Malgré la disponibilité d'une prophylaxie antifongique et d'un traitement antifongique ciblé, un risque accru d'infections fongiques invasives est rapporté avec une incidence de 20 à 40 % chez les patients atteints de GSC [1]. En effet, selon une étude épidémiologique multicentrique publiée en 2011 portant sur les infections aspergillaires chez les patients ayant une GSC en France, les champignons filamenteux étaient en cause de 61,3 % des mycoses diagnostiquées [2]. L'espèce la plus fréquemment isolée est l'*Aspergillus fumigatus* qui est incriminé dans 60 % des cas alors que l'incidence est plus faible pour les autres espèces (*A. nidulans*, *A. terreus*, *A. tanneri*) [1,3].

Selon une étude publiée en 2015, 42% des enfants atteints de GSC développent au moins une infection aspergillaire avant l'âge de 10 ans et 9,4% avant l'âge de 1 an [4]. Dans notre série, l'âge moyen des manifestations cliniques de l'API était de 6 ans avec un minimum de 18 mois et un maximum de 11 ans. La prédominance masculine est rapportée dans la quasi-totalité des séries. Dans notre étude, le sex-ratio était de 5/1.

Chez les patients ayant une GSC, le diagnostic précoce de l'API est particulièrement difficile en raison notamment d'une présentation clinique, radiologique et biologique atypique et parfois discrète. La fièvre est un signe évocateur surtout si elle persiste sous une antibiothérapie à large spectre et plus que de 48 heures. Cette fièvre elle est présente dans 61% des cas. Cependant son absence n'élimine pas l'infection. Une revue française de patients ayant la GSC atteints d'une infection fongique invasive a révélé que 37% ne rapportaient ni fièvre ni symptômes respiratoires au moment du diagnostic [5]. Dans une autre série, seuls 20 % des enfants avaient de la fièvre et 1/3 étaient complètement asymptomatiques [3].

La toux est un symptôme très fréquent, il s'agit habituellement d'une toux sèche devenant progressivement grasse. Le stade ultime de l'invasion vasculaire peut se manifester par des complications révélatrices à savoir, une dyspnée, des douleurs pleurales liées à un infarctus pulmonaire. Dans notre série, un enfant au cours du suivi s'est compliqué par un syndrome cave supérieur (observation n°1). Le tableau clinique évolue généralement vers un tableau d'altération de l'état général.

Concernant l'imagerie, les résultats de la radiographie thoracique standard dans l'API sont généra-

lement peu spécifiques et n'ont aucun caractère discriminant. L'utilisation systématique de la TDM thoracique au début de l'API conduit à un diagnostic plus précoce.

Concernant étude mycologique, la recherche d'*Aspergillus* dans le LBA reste toujours négative, même en cas d'atteinte pulmonaire étendue. Cette recherche était négative dans les observations n°2,3 et 4. La sensibilité des tests microbiologiques utilisés pour le diagnostic d'une infection fongique invasive n'est pas bien définie dans le cas des patients atteints de GSC. En effet, un diagnostic formel repose sur la biopsie pour l'étude histologie et la culture. Le principal marqueur utilisé pour permettre un diagnostic précoce d'API, étant la mesure du galactomannane sérique, est très peu sensible chez ces patients. La raison en est probablement que l'aspergillose invasive chez les patients ayant une GSC n'est habituellement associée à une angioinvasion mais plutôt à des granulomes bien circonscrits [6]. Quant aux nouvelles modalités diagnostiques comme la mesure du taux sérique de 1 $\rightarrow$ 3 $\beta$ -D-glucane qui est un composant de la paroi de la majorité des champignons pathogènes ou l'analyse par polymérisation en chaîne (PCR) d'*Aspergillus* (dans le sérum ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire), elles n'ont pas été évaluées spécifiquement dans cette population.

Pour la prise en charge, le traitement de première intention de l'API est le voriconazole (VFEND®) selon les recommandations de la société américaine de lutte contre les maladies infectieuses (IDSA) de 2016 et de la sixième Conférence européenne sur les infections et la leucémie (ECIL) avec un niveau de recommandation fort [6]. Il est utilisé à la dose de 8 mg/kg deux fois par jour par voie intraveineuse. En deuxième ligne, l'acétate de caspofungine (Candidas®) est le premier représentant d'une nouvelle classe d'antifongiques ayant comme cible la paroi fongique des *Candida* et des *Aspergillus*. Cette molécule intraveineuse est fongistatique vis-à-vis d'*A. fumigatus* et est indiquée dans le traitement de seconde intention des aspergilloses invasives réfractaires.

Pour l'amphotéricine B, il est de moins en moins prescrit [7]. En effet, l'efficacité est variable suivant la nature de l'agent fongique. Ces effets secondaires sont multiples. Des réactions d'intolérance immédiates (fièvre, frissons, céphalées, nausées...). Les effets indésirables les plus préoccupants sont l'insuffisance rénale (dose dépendante et cumulative) et les troubles métaboliques à type d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie et d'acidose métabolique.

L'association de deux traitements avec activité antifongique différente, tels que le voriconazole et la caspofungine, d'après les dernières recommandations IDSA, peut être envisagée en cas de forme sévère d'API, notamment chez les patients présentant une hémopathie maligne et/ou une neutropénie profonde et persistante. La durée du traitement antifongique en cas d'API au cours de GSC n'est pas

bien définie. Elle est en fonction du terrain et de l'évolution clinique et biologique de l'infection.

Les experts proposent un traitement prolongé (6-12 semaines) et en tout cas jusqu'à la sortie de l'immunosuppression [8].

Le traitement curatif de la GSC repose sur la greffe de moelle. L'allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement potentiellement curatif de la GSC. Ce traitement permet en effet, même chez des patients lourdement infectés au moment de la greffe de guérir à la fois l'infection et la maladie sous-jacente avec un taux de survie globale dans les séries de 86,6 %. Les résultats sont d'autant plus meilleurs que la greffe est précoce. Une survie globale de 23 patients sur 27 est rapportée dans l'étude de Seger et al. [8].

Dans la GSC le médicament de choix en prophylaxie primaire est le Posaconazole [9]. Vu l'absence de diagnostics précoces fondés, le mauvais pronostic et la fréquence des aspergilloses invasives justifient la chimioprophylaxie primaire

dans cette population à haut risque. Malgré les nouvelles stratégies thérapeutiques, le pronostic de l'API reste redoutable, les patients subissent au moins une infection sévère tous les 3 à 4 ans, qu'elle soit bactérienne ou fongique.

L'API chez les patients avec GSC a longtemps eu un pronostic défavorable, la mortalité y étant supérieure à 50 %. Cependant, celle-ci a été considérablement réduite depuis une vingtaine d'années grâce à une prise en charge plus précoce et plus agressive et l'instauration de prophylaxie antifongique [10]. Dans une étude américaine publiée en 2015 [1], la mortalité globale de l'API au cours de la GSC s'est abaissée à 17%. Dans notre série un des six patients a eu une évolution fatale

## CONCLUSION

A l'heure actuelle, les aspergilloses restent une pathologie redoutable à raison de la population à risque qui ne cesse de grandir, du retard du diagnostic qui engage le pronostic et de l'inefficacité thérapeutique.

## REFERENCES

- [1] Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2015;60:1176-83.
- [2] J B, G O, L LM, N M, Me B, R M, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal diseases in patients with chronic granulomatous disease: a multicenter study in France. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:57-62.
- [3] Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ, Malech HL, Gallin JI, Holland SM. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:345-54.
- [4] Han SB, Kim S koo, Bae EY, Lee JW, Yoon J-S, Chung N-G, et al. Clinical Features and Prognosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Korean Children with Hematologic/Oncologic Diseases. *J Korean Med Sci* 2015;30:1121-8.
- [5] Salvator H, Mahlaoui N, Catherinot E, Rivaud E, Pilmis B, Borie R, et al. Pulmonary manifestations in adult patients with chronic granulomatous disease. *European Respiratory Journal* 2015;45:1613-23.
- [6] Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther* 2017;34:2543-57.
- [7] Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-47.
- [8] Seger RA, Gungor T, Belohradsky BH, Blanche S, Bordigoni P, Di Bartolomeo P, et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100:4344-50.
- [9] 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.
- [10] Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis T-A, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2018;10:e2018048.