

جامعة محمد الصديق بن يحيى
المكتب العلمي للطب والبيولوجيا
رقم الجرد : 1825

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية
وزارة التعليم العالي والبحث

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Jijel

جامعة جيجل

Faculté des sciences Exactes et Sciences
de la Nature et La vie

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin D'étude Pour L'obtention Du Diplôme
Des Etudes Supérieures en Biologie
Option : Microbiologie



Intitulé

**Pathologies humaines causée par
les espèces du genre *Aspergillus***

Membres du jury :

➤ Examinatrice : M^{elle} YOUSFI K.

➤ Encadreur : D^r AKROUM S.



Réalisé par :

➤ ABDELHADI Amina

➤ BOUKHROUFA Fatima Zohra

Année universitaire 2011-2012

Remerciements

Avant tout, nous remercierons Allah le tout puissant pour la volonté qu'il nous a donné, la patience et l'effort nécessaire, pour l'élaboration de ce travail.

Nous remercierons encore notre jury M^{lle} YOUSFI pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de juger ce travail.

Nous tenons à remercier les plus sincères à notre encadreur D'AKROUM, pour nous avoir permis de bénéficier de son grand savoir dans la matière, pour sa pédagogie, ses compétences, sa modestie et son aide précieuse tout au long de ce projet même pendant les moments les plus difficiles. Vraiment merci pour une qualité d'encadrement si sérieuse et si consistante...

En fin, nous adressons nos remerciements à tous nos proches et nos amis et particulièrement nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

A tout nous disons Merci.

Fatima et Amina

Sommaire

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Les espèces impliquées dans les aspergilloses humaines	2
1. Présentation du genre <i>Aspergillus</i>	2
1.1. Morphologie	2
1.2. Physiologie	3
1.3. Caractéristiques culturales	3
1.4. Cycle de vie.....	3
1.5. Classification.....	4
2. Présentation des espèces impliquées dans les aspergilloses humaines.....	4
2.1. <i>Aspergillus fumigatus</i>	5
2.1.1. Caractéristiques microscopiques	5
2.1.2. Caractéristiques culturales.....	5
2.1.3. Ecologie.....	7
2.1.4. Exigences de croissance	7
2.2. <i>Aspergillus flavus</i>	7
2.2.1. Caractéristiques microscopiques	8
2.2.2. Caractéristiques culturales.....	8
2.2.3. Ecologie.....	9
2.2.4. Exigences de croissance	10
2.3. <i>Aspergillus terreus</i>	10
2.3.1. Caractéristiques microscopiques	10
2.3.2. Caractéristiques culturales.....	10
2.3.3. Ecologie.....	12
2.3.4. Exigences de croissance	12
2.4. <i>Aspergillus nidulans</i>	12
2.4.1. Caractéristiques microscopiques	12
2.4.2. Caractéristiques culturales.....	13
2.4.3. Ecologie.....	15
2.4.4. Exigences de croissance	15
2.5. <i>Aspergillus niger</i>	15
2.5.1. Caractéristiques microscopiques	15
2.5.2. Caractéristiques culturales.....	16
2.5.3. Ecologie.....	18
2.5.4. Exigences de croissance	18
2.6. <i>Aspergillus repens</i>	18
2.6.1. Caractéristiques microscopiques	18
2.6.2. Caractéristiques culturales.....	18
2.6.3. Ecologie.....	19
2.6.4. Exigences de croissance	20
2.7. <i>Aspergillus versicolor</i>	20
2.7.1. Caractéristiques microscopiques	20
2.7.2. Caractéristiques culturales.....	20
2.7.3. Ecologie.....	21
2.7.4. Exigences de croissance	22
3. Pouvoir pathogène du genre <i>Aspergillus</i>	22
3.1. Mode de transmission.....	22
3.2. Mécanisme de l'infection	22

3.3. Conditions et facteurs favorisants	23
3.3.1. <i>Aspergillus fumigatus</i>	23
3.3.2. <i>Aspergillus flavus</i>	23
3.3.3. <i>Aspergillus terreus</i>	24
3.3.4. <i>Aspergillus nidulans</i>	25
3.3.5. <i>Aspergillus niger</i>	25
3.3.6. <i>Aspergillus repens</i>	26
3.3.7. <i>Aspergillus versicolor</i>	26
Chapitre II : Pathologie et traitement	27
1. Différent types pathologiques	27
1.1. Les maladies profondes.....	27
1.1.1. Aspergillome	27
1.1.1.1. Définition.....	27
1.1.1.2. Diagnostic.....	27
1.1.2. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	28
1.1.2.1. Définition.....	28
1.1.2.2. Diagnostic.....	29
1.1.2.3. Autres manifestations broncho-pulmonaires	30
1.1.2.4. Aspergilloses invasives	31
1.1.2.5. Définition.....	31
1.1.2.6. Diagnostic.....	31
1.1.3. Sinusites aspergillaires	32
1.1.3.1. Définition.....	32
1.1.3.2. Diagnostic.....	32
1.2. Maladies superficielles.....	33
1.2.1. Aspergilloses oculaires	33
1.2.1.1. Kératomycose	33
1.2.1.2. Endophtalmie.....	34
1.2.2. Otite externe	34
1.2.3. L'onychomycose	35
1.2.4. L'aspergillose cutanée	35
2. Traitements traditionnels des différents types d'aspergillose	36
2.1. Le traitement des maladies profondes.....	36
2.1.1. Traitement de l'aspergillome.....	36
2.1.2. Traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique.....	36
2.1.3. Traitement des aspergilloses invasives.....	37
2.1.4. Traitement des sinusites aspergillaires	37
2.2. Traitement des maladies superficielles	38
2.2.1. Traitements des aspergilloses oculaires.....	38
2.2.2. Traitement de l'otomycose	38
2.2.3. Traitement de l'onychomycose	38
2.2.4. Traitement des aspergilloses cutanées.....	39
3. Méthodes récentes.....	39
Discussion	42
Conclusion	45
Références bibliographiques	46
Glossaire	55

Liste des figures

Figure 1.....	2
Figure 2.....	4
Figure 3.....	5
Figure 4.....	5
Figure 5.....	6
Figure 6.....	6
Figure 7.....	6
Figure 8.....	7
Figure 9.....	7
Figure 10.....	8
Figure 11.....	8
Figure 12.....	9
Figure 13.....	9
Figure 14.....	9
Figure 15.....	10
Figure 16.....	10
Figure 17.....	11
Figure 18.....	11
Figure 19.....	12
Figure 20.....	12
Figure 21.....	13
Figure 22.....	13
Figure 23.....	13
Figure 24.....	14
Figure 25.....	14
Figure 26.....	14
Figure 27.....	15
Figure 28.....	16
Figure 29.....	16
Figure 30.....	16
Figure 31.....	17
Figure 32.....	17
Figure 33.....	17
Figure 34.....	17
Figure 35.....	18
Figure 36.....	19
Figure 37.....	19
Figure 38.....	19

Liste des figures

Figure 39.....	20
Figure 40.....	21
Figure 41.....	21
Figure 42.....	21
Figure 43.....	25
Figure 44.....	28
Figure 45.....	30
Figure 46.....	33
Figure 47.....	34
Figure 48.....	35

Liste des abréviations

ABPA	Aspergillose bronch-pulmonaire allergique
AF	Aflatoxine
AFB1	Aflatoxine B1
AFB2	Aflatoxine B2
AFG1	Aflatoxine G1
AFG2	Aflatoxine G2
AI	Aspergillose invasive
AMB	Amphotéricine B
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CYA	Czapek yeast agar
MA	Malt agar
OTA	Ochratoxine A

Introduction

Introduction Générale

Le genre *Aspergillus* est un genre de moisissure appartenant à la classe des Deutéromycètes. Selon les espèces, il peut être bénin, saprophyte ou parasite pour l'être humain. Ce champignon est cosmopolite, ubiquitaire et donc très répandu. Nous le rencontrons aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain, et aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations. Ce genre a une grande importance en industrie biotechnologique, en effet il est utilisé pour la production de différents produits chimiques, notamment des enzymes et des alcools. Comme exemple, nous pouvons citer l'espèce *Aspergillus niger* qui est utilisée pour la production de plusieurs enzymes telles la lipase et l'alpha-amylase ; *Aspergillus oryzae* qui est utilisée pour la fabrication des produits fermentés à base de soja et *Aspergillus awamori* utilisée fréquemment pour la fermentation alcoolique.

Néanmoins ce genre est aussi responsable de certaines maladies humaines appelées « aspergilloses ». Les espèces les plus isolées lors de ces dernières sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus repens* et *Aspergillus versicolor*.

L'aspergillose est une infection fongique, souvent non contagieuse, pouvant se présenter sous différentes formes. Parmi elles nous pouvons citer l'aspergillome qui est une colonisation des cavités pulmonaires préexistantes, l'aspergillose invasive qui est la forme la plus grave des aspergilloses car souvent mortelle, l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique induisant des réactions d'hypersensibilité et affectant principalement des patients asthmatiques ou porteurs d'une mucoviscidose, les sinusites aspergillaires qui sont des atteintes des sinus par les espèces du genre *Aspergillus* et les maladies superficielles touchant les ongles (onychomycose), la peau (aspergillose cutanée), les yeux (aspergillose oculaire) et les oreilles (otomycose). Contrairement aux autres formes citées, ces dernières sont non dangereuses pour l'être humain et se soignent facilement par administration des antifongiques.

L'apparition des symptômes de ces maladies est souvent tardive mais brutale. En outre, le diagnostic avec certitude demeure difficile lors des infections sérieuses. De ce fait, des questions importantes pourront être posées, notamment : Comment se fait-il que les espèces citées soient pathogènes pour l'homme alors que les autres non ? Quelles sont les différentes manifestations cliniques des atteintes aspergillaires ? Quels sont les traitements appliqués actuellement ? Et quelles sont les avancées actuelles dans la recherche de nouveaux traitements ?

Dans cette étude, nous avons commencé par définir le genre *Aspergillus* et espèces responsables de pathologies humaines, puis nous avons présenté les différentes aspergilloses causées par ces espèces en précisant pour chacune les méthodes de diagnostic et les traitements traditionnels appliqués. Enfin, nous avons essayé de découvrir les nouvelles recherches entreprises actuellement afin de trouver des molécules naturelles efficaces pour inhiber les espèces impliquées dans les aspergilloses et les éventuellement pour traiter ces pathologies.

Chapitre I :

Les espèces impliquées dans les
aspergilloses humaines

Chapitre I : Les espèces impliquées dans les aspergilloses humaines

1. Présentation du genre *Aspergillus*

Le nom *Aspergillus* est un genre de champignons imparfaits (Deutéromycètes) qui comprend environ 180 espèces réparties en 18 groupes essentiellement définis d'après les caractères de l'appareil reproducteur (Botton et al. 1990). Des recherches après ont été montré la présence d'autres espèces et le nombre devient, de ce fait, d'environ 185 espèces (Galagan et al. 2005).

Les espèces d'*Aspergillus* sont des saprophytes omniprésents dans la nature. À la faveur des courants d'air elles sont véhiculées et isolées de ce fait du sol, du tas de compost, d'air, d'eau et de nourriture. Elles sont aussi fréquemment isolées des systèmes de ventilation des hôpitaux et des sites de construction hospitalière. En outre, elles peuvent aussi être présentes dans 1 à 16 % de sécrétions des voies respiratoires en hôte normal (Machida and Gomi 2010, Foley et al. 2011).

1.1. Morphologie

Les *Aspergillus* sont caractérisés par un thalle végétatif formé de filaments mycéliens. Ces filaments sont de diamètre fin et réguliers, cloisonnés et ramifiés, portant des conidiophores dressés non ramifiés, terminés par une vésicule de forme variable appelée aussi columelle supportant, soit une seule rangée de phialides formant une structure unisériée, soit une rangée de phialides et une rangée de cellules sous-jacentes appelées métules formant une structure bisériée (Figure 1) (Botton et al. 1990).

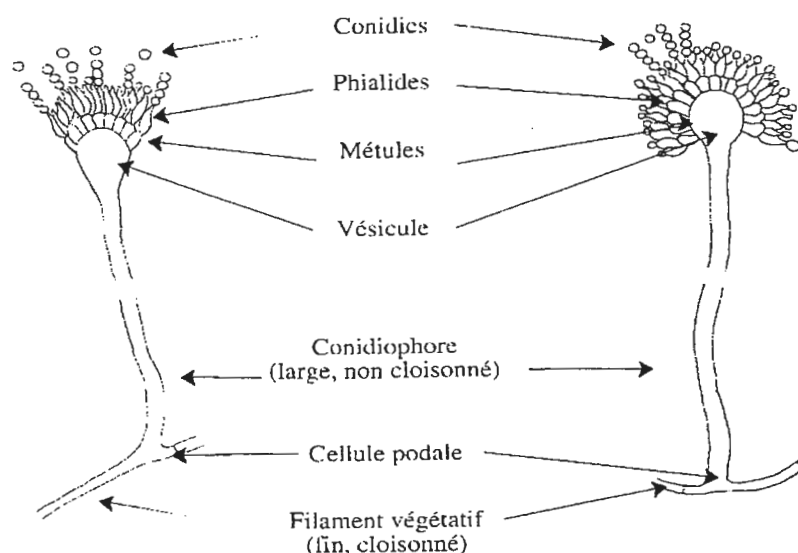


Figure 1 : Appareil reproducteur des *Aspergillus* (Chabasse et al. 2002).

Les conidies produites en grand nombre par les phialides donnent, à la tête conidienne, un aspect radié si les métules et les phialides couvrent l'ensemble de la vésicule, ou une apparence en colonne si seule la partie supérieure de celle-ci est fertile. Les conidies sont toujours disposées en chainettes. Selon les espèces elles sont de forme unicellulaire,

globuleuse, sub-globuleuse, ou elliptique, lisse ou ornementée, hyaline ou pigmentée en jaune, brun, noir, ou vert. Les cellules hülles (cellules à paroi épaissie) et les sclérotos sont parfois présents (Botton *et al.* 1990, Aneja and Mehrotra 2005, Pasqualotto 2010).

1.2. Physiologie

L'*Aspergillus* se développe avec un optimum de croissance dans une température comprise le plus souvent entre 25°C et 50°C selon les espèces (Mara and Horan 2003). De ce fait, leur distribution est plutôt tropicale et subtropicale. De nombreuses espèces d'*Aspergillus* ont la capacité de se développer sur des milieux pauvres en eau. On les retrouve donc fréquemment comme contaminants de produits "secs" (Pasqualotto 2010).

Une terminologie particulière est utilisée lors de la description des caractéristiques physiologiques des différentes espèces :

Selon la température, il existe des espèces mésophiles de température optimale de croissance située aux alentours de 25°C, des espèces thermotolérantes avec une croissance optimale à 25°C et température maximale de croissance élevée proche de 50°C (Mara and Horan 2003), des espèces thermopréférantes dont la température optimale de croissance est voisine de 35°C et des espèces thermophiles avec température optimale de croissance située entre 40 et 50°C (Tarrand *et al.* 2005).

Selon la pression osmotique, il existe des espèces osmotolérantes dont la croissance est optimale sur un milieu à pression osmotique normale et moins bonne sur le milieu à forte pression osmotique (Carlile *et al.* 2001, Pasqualotto 2010), des espèces osmopréférantes où la croissance est meilleure sur un milieu à forte pression osmotique que sur un milieu à pression osmotique normale (Keane *et al.* 2000), et des espèces osmophiles avec croissance optimale sur le milieu à forte pression osmotique et négligeable ou atypique sur un milieu à pression osmotique normale (Mueller *et al.* 2004).

Ce champignon se développe dans un milieu dont le pH est compris entre 1,4 et 10 selon les espèces (Varnam and Evans 2000, Schuster *et al.* 2002).

Les espèces d'*Aspergillus* sont fortement aérobies et se retrouvent dans presque tous les milieux riches en oxygène ; elles poussent, généralement, sur les surfaces des substrats, en raison de la tension d'oxygène élevée (Singh *et al.* 2008, Quinn *et al.* 2011).

1.3. Caractéristiques culturelles

Ces champignons présentent une croissance rapide sur milieu Sabouraud additionné d'antibiotiques. Ils sont cependant, pour la plupart inhibés par le cycloheximide (Mukherjee and Ghosh 2010). Après 24 à 48 h de culture on observe des mycéliums plats formés de courts filaments aériens blancs. C'est en effet avec la maturation des conidies (après 48 à 96 h selon les espèces) que ces mycéliums vont prendre leur teinte caractéristique, brune, verte, jaune ou noir (Chabasse *et al.* 2002).

Les *Aspergillus* se développent habituellement bien sur les milieux classiques de la mycologie, d'autres milieux sont utilisés comme le milieu Czapek et la gélose au malt lors de stimulation de la fructification par repiquage des mycéliums (Chabasse *et al.* 2002).

1.4. Cycle de vie

Le cycle de vie d'*Aspergillus* comme toutes les moisissures débute lorsqu'une spore se dépose sur une surface lui offrant les conditions nécessaires à sa croissance. En fait, la germination se déclenche ; la spore germera alors et donnera naissance à un premier filament non différencié, appelé hyphe, qui s'allongera pour former un ensemble appelé

mycélium, en présence de conditions favorables à la sporulation, le mycélium à son tour donnera naissance à des spores (conidies) (D'Halewyn *et al.* 2002) (Figure 2).

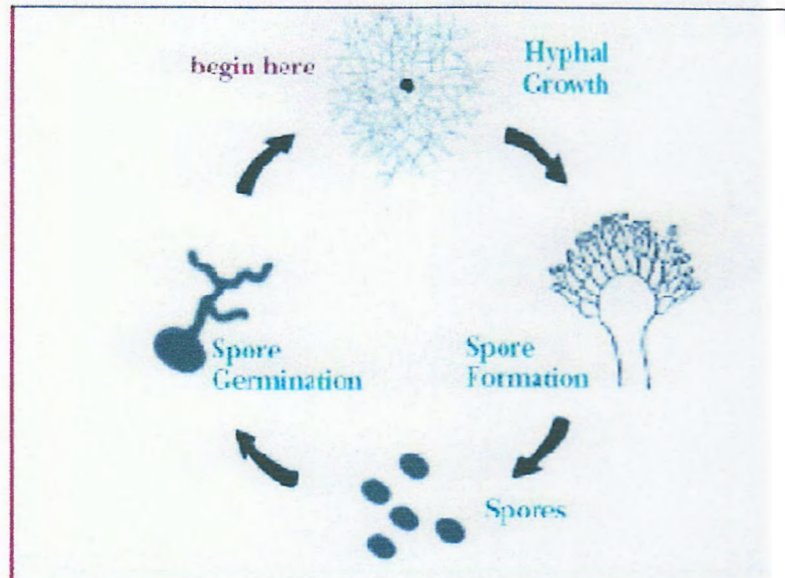


Figure 2 : Cycle de croissance des champignons du genre *Aspergillus* (Desoubeaux and Chandener 2010).

1.5. Classification

La plus ancienne classification fut développée par l'italien Pier Andrea Saccardo. Sa classification, donnée en 1886, était basée sur les caractéristiques morphologiques des conidiophores et des conidies (forme, couleur, arrangement, cloisonnement) (Ingroff 2003).

La classification d'Ainsworth (1986) qui est apparue après était aussi basée sur la morphologie, la structure et la reproduction sexuée. Ces deux classifications divisaient les champignons en trois divisions Gymnomycota, Mastigomycota et Amastigomycota. Cette dernière rassemble trois classes de champignons parfaits et une seule de champignons imparfaits (*Fungi imperfecti*) ; c'est la classe de Deutéromycètes à laquelle appartient le genre *Aspergillus* (Branger et al. 2007).

La classification du genre *Aspergillus* est donc la suivante :

Règne	:	<i>Fungi</i>
Division	:	Amastigomycota
Classe	:	Deuteromycotina
Sous-classe	:	Hyphomycètes
Ordre	:	Hyphomycétales
Famille	:	Dematiaceae
Genre	:	<i>Aspergillus</i>

2. Présentation des espèces impliquées dans les aspergilloses humaines

L'*Aspergillus* est un groupe omniprésent dans la nature et s'étendant sur plus de 200 millions d'années d'évolution. Parmi les 185 espèces d'*Aspergillus*, plusieurs d'entre elles ont une incidence sur la santé humaine (Galagan et al. 2005). *Aspergillus fumigatus* est l'espèce

qui cause la majorité des maladies (80 à 90%), les autres espèces impliquées dans les mycoses humaines ont une moindre pathogénicité (Shifren et *al.* 2006).

2.1. *Aspergillus fumigatus* :

2.1.1. Caractéristiques microscopiques:

La tête conidienne est unisériée, en colonne compacte, d'abord bleu-vert puis virant au vert-bronze. Le conidiophore est court, de 300 à 500 μm de long, lisse, vert, ce s'élargit insensiblement au sommet en une vésicule sub-hémisphérique. La vésicule est de 20 à 30 μm de diamètre, verte, fertile dans leur moitié supérieure. Les phialides sont dressées, densément groupées, vertes, allant de 6 à 8 μm au long et de diamètre variant entre 2 et 3 μm . Et les conidies sont de forme sub-globuleuse à globuleuse, de 2,5 à 3 μm de diamètre, échinulées (figure 3) (Botton et *al.* 1990).

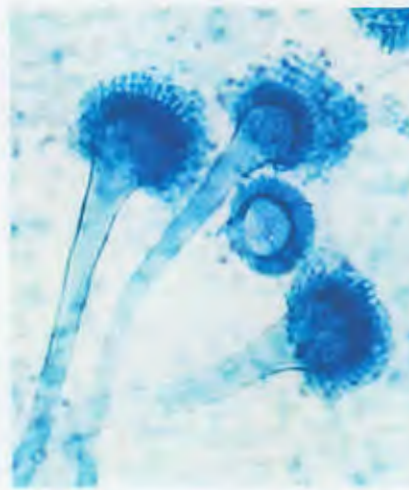


Figure 3 : Tête aspergillaire d'*Aspergillus fumigatus* (Chabasse et *al.* 2002).

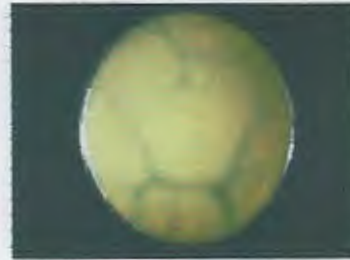
2.1.2. Caractéristiques culturales:

L'aspect des mycéliums après 21 jours de croissances à 26°C et 37°C sur différents milieux nécessaires à l'identification des espèces est comme suit :

- **Sur milieu Malt-Agar (MA) :** Le mycélium croît rapidement, il a un aspect velouté, de couleur gris turquoise avec une marge blanche au départ qui disparaît et devient plus sombre en vieillissant. Le revers est jaune vert. La culture ne présente ni exsudat ni pigment soluble (figures 4 et 5). L'espèce acidifie le milieu (Pitt and Hocking 2009).



Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figure 4 : Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu MA à 26°C (site 1).



Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 5 : Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu MA à 37°C (site 1).

- **Sur milieu Czapek** : Le mycélium croît par une vitesse modérée, il est de couleur gris turquoise avec une marge blanche au départ. En vieillissant, le mycélium se ride en son centre. Il apparaît une diffusion de pigment pourpre dans le milieu. Le revers est pourpre avec un liseré blanc (figures 6 et 7). Et là aussi l'espèce acidifie légèrement le milieu (Reddy et al. 2010).



Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figures 6: Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu Czapek à 26°C (site 1).



Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 7 : Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu Czapek à 37°C (site 1).

- **Sur milieu Czapek-Yeast-Agar (CYA)** : La culture donne des mycéliums à croissance rapide, de couleur gris turquoise au centre, margée blanc au départ. En vieillissant, seule une petite partie de cette bordure reste visible, le mycélium reste bleu vert et son centre devient gris marron. Le revers est jaune pale à crème orangé avec un centre marron orangé (figures 8 et 9). L'espèce basidifie le milieu (Pitt and Hocking 2009).

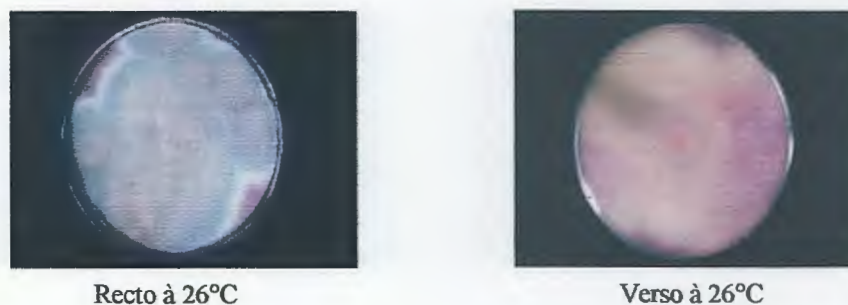


Figure 8 : Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu CYA à 26°C (site 1).

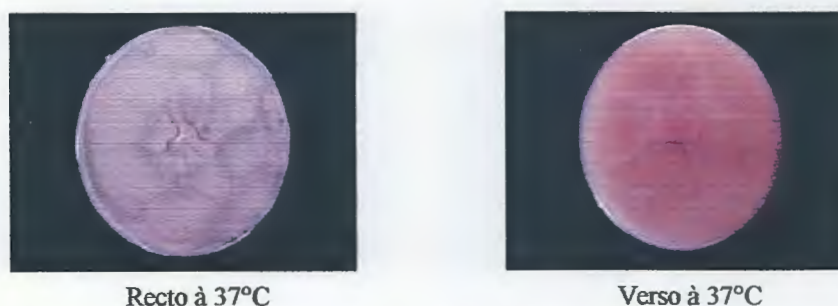


Figure 9 : Aspect du mycélium après 21 jours d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu CYA à 37°C (site 1).

2.1.3. Ecologie

Ce mycète est un saprophyte de répartition mondiale, fréquemment isolé à partir du sol, de la matière végétale en décomposition, du compost, des copeaux de bois. Cette espèce se développe bien à des températures allant jusqu'à 45°C, ou même à des températures plus élevées jusqu'à 55°C, et constitue un des microorganismes les plus communs présents dans la tourbe, le compost et tout autre matériel organique se décomposant à des températures élevées (Rementeria et al. 2005, Sivasankar 2004, Roussel et al. 2005, Hong et al. 2005).

2.1.4. Exigences de croissance

Aspergillus fumigatus est une espèce thermotolérante et thermophile qui est capable de pousser entre 12 et 55°C (Sivasankar 2004); sa croissance maximale est atteinte *in vivo* à 37°C (Dagenais and Keller 2009). Elle est capable de pousser dans un milieu à un pH allant de 2 à 8,5 (Sivasankar 2004), et une activité de l'eau égale à 0,82 (Pitt and Hocking 2009, Marshall and Ball'A 2011). Ce mycète demeure viable à des températures allant jusqu'à 70°C et il peut survivre à la pasteurisation pendant 25 minutes (Domsch et al.2007, Anaissie et al. 2009, Dias et al. 2009).

2.2. *Aspergillus flavus*

2.2.1. Caractéristiques microscopiques

Aspergillus flavus a un thalle à revers incolore, rosâtre ou brun rouge foncé pour les souches productrices de sclérote. Les têtes conidiennes sont unisériées ou bisériées, radiées puis se scindant en plusieurs colonnes sporales mal individualisées (figure 10), d'abord jaunâtres, puis vert-jaune foncé. Les conidiophores sont hyalins, verruqueux, atteignant 1mm

de long, parfois jusqu'à 2,5 mm. Les vésicules sont sub-globuleuses, avec un diamètre de 25 à 45 μm . Les métules sont de 6 à 10 μm au long et de diamètre variant de 4 à 5,5 μm et les phialides sont de 6 à 10 x 4 à 5,5 μm . Les conidies sont de formes globuleuse à sub-globuleuse de 3 à 6 μm de diamètre, vert pâle, verruqueuses. Les sclérotés sont fréquents dans les isolats récents, ils sont globuleux à sub-globuleux, du couleur blanche puis virant au brun-rouge (Botton *et al.* 1990).

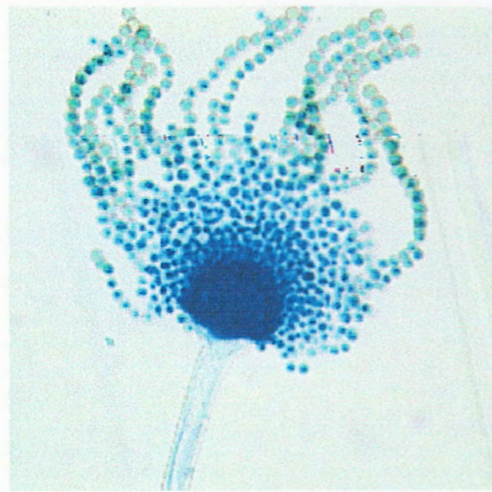


Figure 10 : Tête aspergillaire d'*Aspergillus flavus* (Hedayati *et al.* 2007).

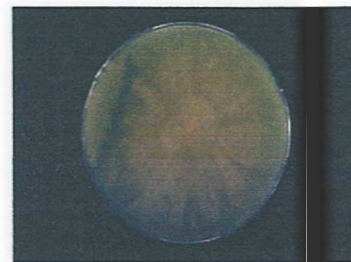
2.2.2. Caractéristiques culturales

L'aspect des mycéliums après 21 jours de croissances à 26°C et 37°C sur différents milieux nécessaires à l'identification est comme suit :

- **Sur milieu MA** : La culture donne des mycéliums à croissance rapide dont le thalle floconneux est d'abord vert-pâle puis devient progressivement vert-jaune en sporulant avec des lignes concentriques plus vertes jusqu'à prendre une couleur « vert de Kronberg ». Le revers est jaune à vert pâle et jaune chartreux au centre. Les mycéliums ne produisent ni exsudat ni pigment soluble (Pitt and Hocking 2009) (figures 11 et 12).

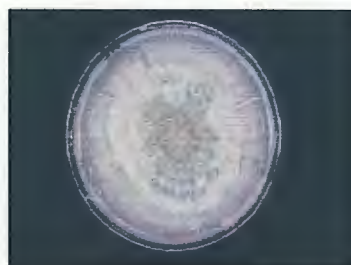


Recto à 26°C

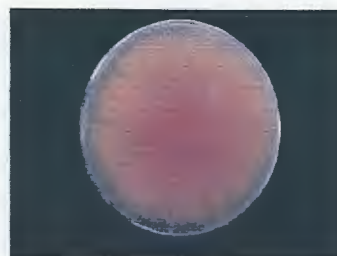


Verso à 26°C

Figure 11 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus flavus* sur milieu MA après 21 jours à 26°C (site 2).



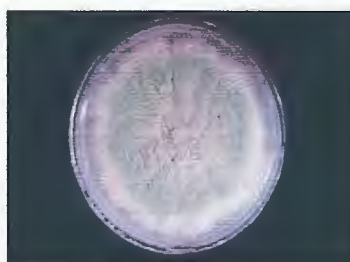
Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 12 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus flavus* sur milieu MA après 21 jours à 37°C (site 2).

- **Sur milieu Czapek** : Les mycéliums ont une croissance rapide au départ, ils sont verts jaunes au centre et blancs avec un aspect translucide vers les bords. Le revers est incolore. L'exsudat et le pigment soluble sont absents (figures 13 et 14). Le pH du milieu est basidifié (Reddy et al. 2010).



Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figure 13 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus flavus* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 2).



Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 14 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus flavus* sur milieu Czapek après 21 jours à 37°C (site 2).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums ont une croissance rapide, ils sont de couleur blanc opaque devenant vert olive en vieillissant jusqu'à avoir une teinte vert-marron avec des contours très prononcés. Le revers est jaunâtre au départ puis devient marron-clair. L'exsudat et le pigment soluble sont absents (figures 15 et 16). Le pH du milieu devient légèrement acide après le développement de l'espèce (Pitt and Hocking 2009).



Figure 15 : Aspect du mycélium d'*Aspergillus flavus* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 2).

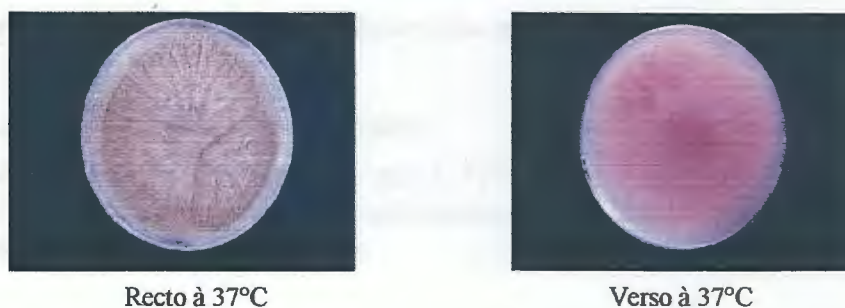


Figure 16 : Aspect dumycélium d'*Aspergillus flavus* sur milieu CYA après 21 jours à 37°C (site 2).

2.2.3. Ecologie

Aspergillus flavus est cosmopolite et passe la majeure partie de sa vie comme saprophyte dans le sol (Hedayati et al. 2007). Cette espèce ubiquitaire est cependant plus commune dans les zones subtropicales et tropicales que dans les zones tempérées du monde (Mellon et al. 2007). Cette espèce a été isolée de substrats et habitats divers, entre autres : bois, matières synthétiques (plastiques, plastifiants), poussière atmosphérique, poussières du sol, produits alimentaires (fruits secs, céréales, épices...) (Lugauskas 2005).

2.2.4. Exigences de croissance

Aspergillus flavus est un mycète mésophile; sa température optimale de croissance est alentour de 37°C, mais elle survit dans une température allant de 12 à 48°C. Ce champignon se développe lorsque l'activité de l'eau est comprise entre 0,86 et 0,96 (Nathalie 2011). La croissance optimale de ce mycète se produit à un pH de 7,5, et le pH optimal pour la production des conidies se situe à 6,5 (Sautour et al. 2002, Okoko and Ogbomo 2010, Kranthi et al. 2012).

2.3. *Aspergillus terreus*

2.3.1. Caractéristiques microscopiques

L'*Aspergillus terreus* a un thalle velouté ou parfois floconneux à revers dans les tons de jaune sale ; l'exsudat ambré est parfois abondant. Les têtes conidiennes sont bisériées, très longues, cylindriques, compactes, cannelle à brun sable, plus rarement brun orangé. Les conidiophores sont lisses, hyalins, de 100 à 200 µm au long. Les vésicules sont hémisphériques, de 10 à 20 µm de diamètre. Les métules sont de taille de 5 à 7 x 2 à 2,5 µm, elles ne couvrent que la moitié supérieure ou les deux tiers de la vésicule. Les phialides sont densément groupées, parallèles, de 5,5 à 8 x 1,5 à 2 µm de taille. Les conidies sont de forme variée de globuleuse à légèrement elliptique, elles sont lisses, et de diamètre de 1,8 à 2,5 µm (Botton et al. 1990) (figure 17).



Figure 19 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus terreus* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 3).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums ont une croissance plus rapide par rapport aux autres milieux. Ils sont d'aspect velouté, très blanche avec en vieillissant l'apparition d'un anneau d'exsudats de couleur jaune citron (jaune fluo) en périphérie. Le revers est de couleur crème orangé (figure 20). L'espèce basidifie ce milieu (Pitt and Hocking 2009).



Figure 20 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus terreus* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 3).

2.3.3. Ecologie

Aspergillus terreus est un champignon ubiquitaire mais il est plus fréquent dans les zones tropicales et sub-tropicales. Il est saprophyte de la matière organique en décomposition en raison de ses activités cellulolytique, lipolytique et amylolytique. Cette espèce est la plus isolée des sols de culture mais elle se trouve aussi dans les sols non cultivés, elle a aussi été isolé de substrats et habitats divers comme : bois, climatiseurs, cuir, fèces humaines fraîches, poussière atmosphérique (Nazim et al. 2008, Venkatesagowda et al. 2012).

2.3.4. Exigences de croissance

Aspergillus terreus est une espèce xérophile, poussent à une température comprise entre 11°C et 48°C avec un minimum de croissance de 11 à 13°C, optimum de 35 à 40°C, et un maximum de 45 à 48°C. Elle peut se développer sur une gamme de pH assez large (2 à 8), cependant une croissance optimale est obtenue à pH de 5 à 6. La croissance est optimale à une activité d'eau $A_w = 0,78$ (Mouchacca 2000, Pitt and Hocking 2009).

2.4. *Aspergillus nidulans*

2.4.1. Caractéristiques microscopiques

Ce champignon se caractérise par des conidiophores lisses, brunes, sinueux et très petit (75 à 100 μm de long en moyenne, ne dépassant pas 300 μm), la vésicule est sphérique, les

phialides portées par les métules sont insérées sur la partie supérieure de la vésicule, les conidies sont rondes, vertes, échinulées, de 3 à 3,5 μm de diamètre et souvent disposées en chaînes. La tête aspergillaire est bisériée en colonne courte et compacte (65 à 100 x 30 à 35 μm) (Chabasse et al. 2002) (figure 21).

Cette espèce se caractérise par la présence de « Hülle cells » qui sont des cellules arrondies (10 à 20 μm de diamètre), à paroi très épaisse et réfringente, éparses sur le mycélium végétatif (Chabasse et al. 2002).

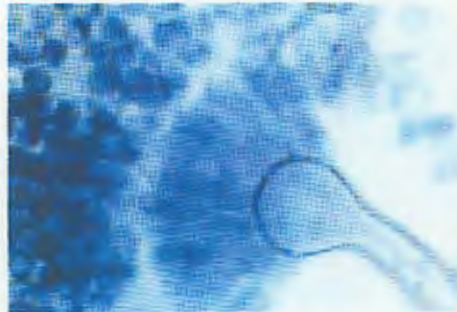


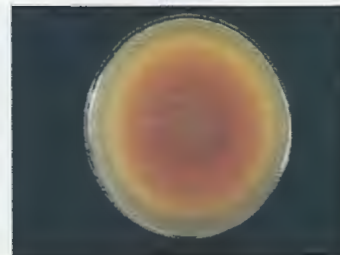
Figure 21: Tête aspergillaire d'*Aspergillus nidulans* (Chabasse et al. 2002).

2.4.2. Caractéristiques culturelles :

- **Sur milieu MA :** Les mycéliums ont une croissance rapide avec un thalle d'aspect poudreux, vert cresson devenant foncé et brun, surmonté d'une structure floconneuse blanche au centre. Le revers est orangé légèrement vert au centre devenant brun-rouge en vieillissant. L'exsudat et le pigment soluble sont absents (figures 22 et 23). L'espèce abaisse légèrement le pH du milieu (Pitt and Hocking 2009).

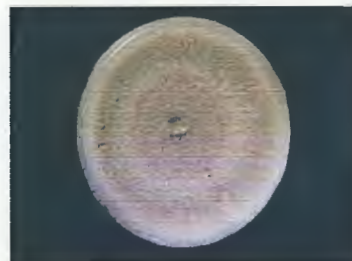


Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figure 22 : Aspect du mycélium d'*Aspergillus nidulans* sur milieu MA après 21 jours à 26°C (site 4).



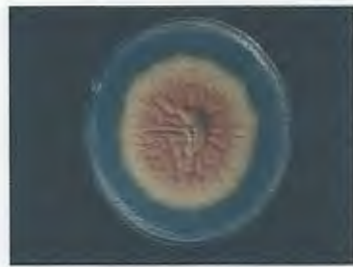
Recto à 37°C



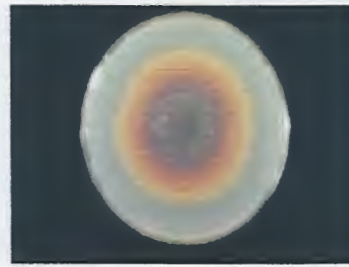
Verso à 37°C

Figure 23 : Aspect du mycélium d'*Aspergillus nidulans* sur MA après 21 jours à 26°C et 37°C (site 4).

- **Sur milieu Czapek** : Les mycéliums ont une croissance rapide, ils sont de couleur verte au départ devenant ocre très foncée par la suite. Le revers est rouge-marron (figures 24 et 25). L'espèce basidifie le milieu en se développant (Pitt and Hocking 2009).



Recto à 26°C

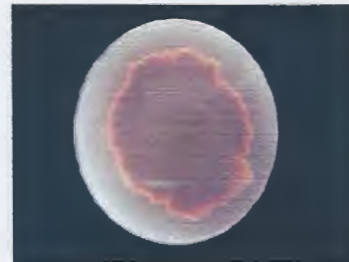


Verso à 26°C

Figure 24 : Aspect du mycélium d'*Aspergillus nidulans* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 4).



Recto à 37°C



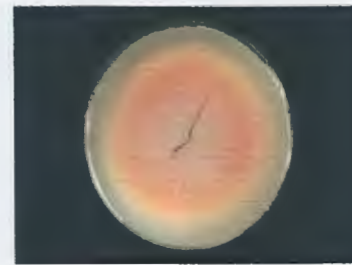
Verso à 37°C

Figure 25 : Aspect du mycélium d'*Aspergillus nidulans* sur milieu Czapek après 21 jours à 37°C (site 4).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums ont une croissance rapide, ils sont de couleur vert marron clair, surmontées par de nombreuses cellules de Hülle. Le revers est marron orange. La culture fait émission d'exsudats de couleur rouge-brun et production d'un pigment soluble violet (figures 26 et 27). Le milieu est bacidifié par la croissance de l'espèce (Pitt and Hocking 2009).



Recto à 26°C



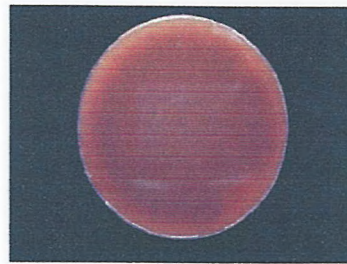
Verso à 26°C

Figure 26 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus nidulans* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 4).





Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 27 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus nidulans* sur milieu CYA après 21 jours à 37°C (site 4).

2.4.3. Ecologie

Aspergillus nidulans est un champignon cosmopolite et trouve son principal habitat sur les matériaux à décomposition lente. Il est un contaminant fréquent dans le sol, et également isolé de substrats et habitats divers, entre autres : cuir, matières synthétiques, métaux, produits alimentaires (fruits, semences, grains de céréales, de café, de riz, de maïs...), textile (laine, coton) (Varga and Samson 2008, Gargaud et al. 2011).

2.4.4. Exigence de croissance

Ce champignon est xérophile, elle est capable de se développer sous une gamme de température assez large allant de 11 à 48°C avec un optimum de croissance entre 26 et 40°C. Ce champignon préfère une activité d'eau comprise entre 0,71 et 0,80 (Mouchacca 2000, Saiz-Jimenez 2003, Yang and Heinsohn 2007).

2.5. *Aspergillus niger* :

2.5.1. Caractéristiques microscopiques :

Ce champignon a un thalle à croissance lente sur milieu de Czapek, à mycélium blanc ou jaune et revers souvent incolore. Les têtes conidiennes sont bisériées, radiées, se scindent généralement en plusieurs colonnes, noir brunâtre foncé ou noires. Les conidiophores sont de 1,5 à 3 mm au long, lisses, hyalins ou brunâtres dans leur moitié supérieure. Les vésicules sont globuleuses et de diamètre de 45 à 75 µm. Les métules sont brunâtres, et de taille 20 à 30 x 5 à 6 µm et les phialides ont une taille de 7 à 10 x 3 à 3,5 µm. Les conidies sont de forme variée de globuleuse à très verruqueuse. Les sclérotés sont parfois présents et différenciés, de 0,8 à 1,2 mm au long, ils sont d'abord crème à chamois foncé, puis virant à chamois vinacé (Botton et al. 1990) (figure 28).

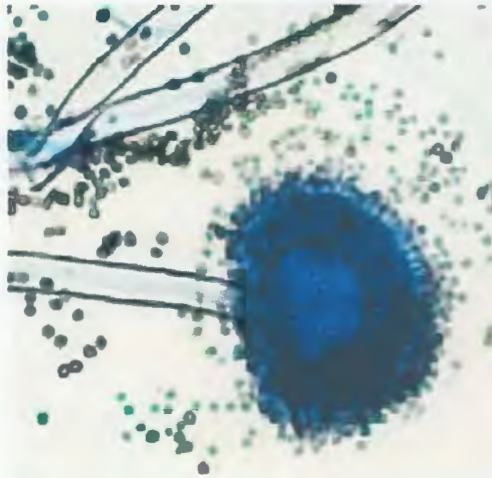


Figure 28: Tête aspergillaire d'*Aspergillus niger* (Chabasse et al. 2002).

2.5.2. Caractéristiques culturales :

- **Sur milieu MA :** Les mycéliums ont une croissance rapide, ils ont un aspect de velours ou de feutre, blanc cotonneux au départ, devenant poudreux avec l'apparition de spores noires. Le revers est blanchâtre. Les espèces possèdent des fructifications asexuelles de grande taille (figures 29 et 30). Le pH du milieu est fortement acidifié par la croissance de l'espèce (Pitt and Hocking 2009).



Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figure 29 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu MA après 21 jours à 26°C (site 5).



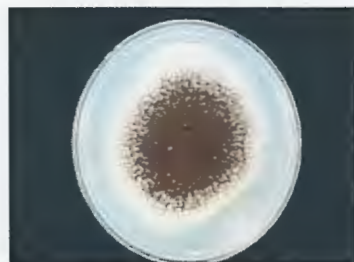
Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 30 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu MA après 21 jours à 37°C (site 5).

- **Sur milieu Czapek :** Les mycéliums sont blancs et translucides et deviennent noirs en sporulant. Le revers est blanchâtre (figures 31 et 32). Le pH du milieu reste inchangé (Reddy et al. 2010).



Recto à 26°C

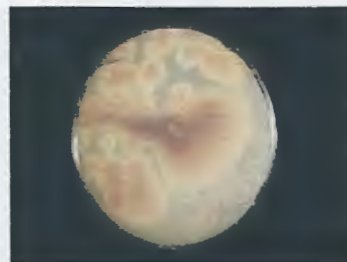


Verso à 26°C

Figure 31 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 5).



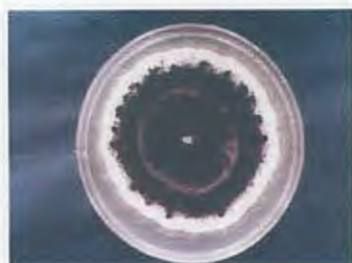
Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 32 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu Czapek après 21 jours à 37°C (site 5).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums sont blancs légèrement veloutés avec des petits points noir correspondant aux têtes conidiennes. Le revers est blanc légèrement orangé (figures 33 et 34). Le mycète ne modifie pas le pH du milieu (Pitt and Hocking 2009).



Recto à 26°C



Verso à 26°C

Figure 33 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 5).



Recto à 37°C



Verso à 37°C

Figure 34 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus niger* sur milieu CYA après 21 jours à 37°C (site 5).

2.5.3. Ecologie

Aspergillus niger pousse en aérobiose sur la matière organique, donc il est présent presque partout dans les environnements qui contiennent du sol. Il se trouve également dans les environnements extérieurs ; dans les déchets, matières végétales en décomposition et dans le compost. Les environnements intérieurs humides créent un bon habitat pour la croissance de cette moisissure comme les secteurs domestiques en commun, sur les murs de salles de bains ...etc. (Deepake 2008).

2.5.4. Exigences de croissance

Aspergillus niger est une moisissure thermotolérante capable de survivre dans une gamme de température large de 6 à 47 °C avec une température optimale préférée à 35-37 °C. Le champignon est capable de se développer de plus en plus sur une gamme très étendue de pH ; allant de 1,4 à 9,8. La capacité de croissance dans les diverses gammes de température, les gammes de pH ainsi que l'activité de l'eau, qui est égale à 0,88, rendent l'espèce très répandue (Schuster et al. 2002).

2.6. *Aspergillus repens*

2.6.1. Caractéristiques microscopiques

Les conidiophores sont dispersés sur tout le mycélium. A partir des hyphes végétatifs apparaissent des filaments dressés de 500 à 1000 µm de long. Leur paroi est épaisse, lisse et incolore. La vésicule est ronde et porte directement des phialides courtes et trapues. Les conidies sont globuleuses ou ovales, assez grandes, et le plus souvent échinulées (Chabasse et al. 2002) (figure 35).

Les têtes aspergillaires sont donc unisériées, radiées ou en forme de colonnes lâches (Chabasse et al. 2002). Elles sont éparées ou abondantes. Les conidies sont sous-globuleuses ou ellipsoïdales, elles sont densément couvertes par des épines qui font en général de 5 à 6,5 µm de diamètre (Ciferri et al. 2000).

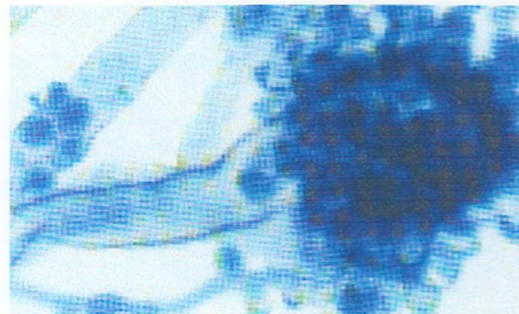


Figure 35 : Tête aspergillaire d'*Aspergillus repens* (Chabasse et al. 2002).

2.6.2. Caractéristiques culturelles :

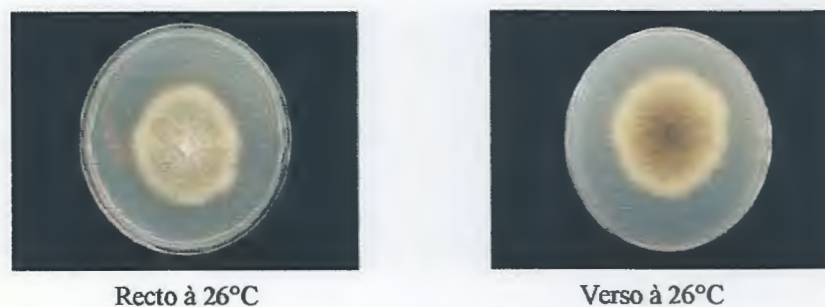
L'*Aspergillus repens* ne se développe pas à 37°C mais à 26°C et l'aspect de leurs mycéliums après 21 jours sur différents milieux nécessaire à l'identification des espèces est comme suit:

- **Sur milieu MA :** Les mycéliums ont une croissance lente, ils sont de couleur jaune-vert à gris-verdâtre avec des contours dendritiques blancs au départ qui deviennent un peu marrons par la suite. Le revers est jaune-orange à rouge-marron (figure 36). L'espèce acidifie fortement le milieu (Pitt and Hocking 2009).



Figure 36 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus repens* sur milieu MA après 21 jours à 26°C (site 6).

- **Sur milieu Czapek** : Les mycéliums ont une croissance lente rase et translucide (figure 37). Le pH du milieu diminue légèrement avec la croissance de l'espèce (Pitt and Hocking 2009).



Figures 37 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus repens* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 6).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums ont une croissance modérée, ils sont de couleur marron-grise alternée de vert clair avec des contours dendritiques. Le revers est de pâle à légèrement orangé (figure 38). Le pH du milieu n'est pas modifié par la croissance de l'espèce (Pitt and Hocking 2009).

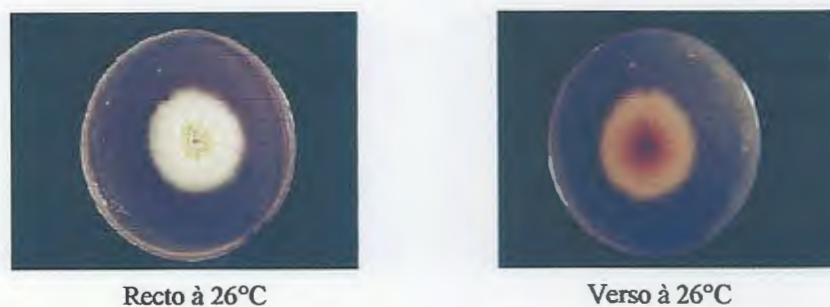


Figure 38: Aspect des mycéliums d'*Aspergillus repens* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 6).

2.6.3. Ecologie

Aspergillus repens est un champignon cosmopolite avec une fréquence plus élevée dans les régions tropicales et subtropicales. Cette espèce a été isolée de substrats et habitats divers: cuir, dunes, papier, plantes (vivrières tels que betterave, orge, avoine, riz, maïs), plumes et excréments d'oiseaux vivants, poussière atmosphérique, produits alimentaires (épices, fruits secs, noix, fromages à pâte dure, farines, aliments desséchés et fermentés, poissons séchés, charcuterie, viande, jus de fruits), sol (cultivé ou non, rhizosphère des plantes), textile (coton) (Kukovinets et al. 2008, Karbowska-Berent et al. 2011, Rintala et al. 2012).

2.6.4. Exigences de croissance

Cette espèce est mésophile et xérophile, quoiqu'elle peut survivre entre 5 et 40°C, la température optimale pour la formation de conidies est de 25 à 30°C. Les températures optimale et maximale pour la germination et la croissance des conidies sont respectivement de 25°C et 37°C. Elle est halotolérante (supporte le sel). La croissance est optimale à une activité d'eau $A_w = 0,70$ à $0,74$ (Gock et al. 2003, Pitt and Hocking 2009, Smolyanyuk and Bilanenko 2011).

2.7. *Aspergillus versicolor* :

2.7.1. Caractéristiques microscopiques :

Les têtes conidiennes sont moyennes-bisériées, radiées et globulaires (bleues), d'abord blanches puis virant au jaune, jaune-orangé et au vert-jaune plus ou moins foncé, chamois et même roses par place. Elles portent des phialides de 8 à 3 μm . Les fructifications asexuelles sont moyennes. Les conidiophores (de 50 à 100 μm), incolores à complètement marrons sont lisses en général, à délicatement rugueux. Les conidies sont globuleuses et rugueuses ont de 2 à 4 μm de diamètre. Les vésicules de 12 à 15 μm sont typiquement ovoïdes à elliptiques, quelques-unes globuleuses. Bisérié strict, les phialides et métules abondantes sont incolores à vertes. Les conidies sont globuleuses à sous-globuleuses, moins fréquemment elliptiques, couramment échinulées. Les cellules de Hülle sont présentes chez certaines souches, la plupart globuleuses à sous-globuleuses, mais les sclérotos sont absents (figure 39) (Botton et al. 1990).

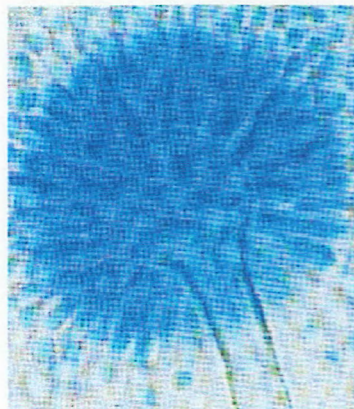


Figure 39 : Tête aspergillaire d'*Aspergillus versicolor* (Chabasse et al. 2002).

2.7.2. Caractéristiques culturales:

L'*Aspergillus versicolor* ne se développe pas à 37°C mais à 26°C et l'aspect de leurs mycéliums après 21 jours sur différents milieux nécessaires à l'identification des espèces est comme suit:

- **Sur milieu MA :** Les mycéliums ont une croissance lente avec un thalle poudreux de couleur vert anglais bordé de blanc. Le revers est blanc verdâtre. L'exsudat et le pigment soluble sont absents (figure 40). Le milieu est légèrement acidifié par la croissance de l'espèce (Guan et al. 2007).

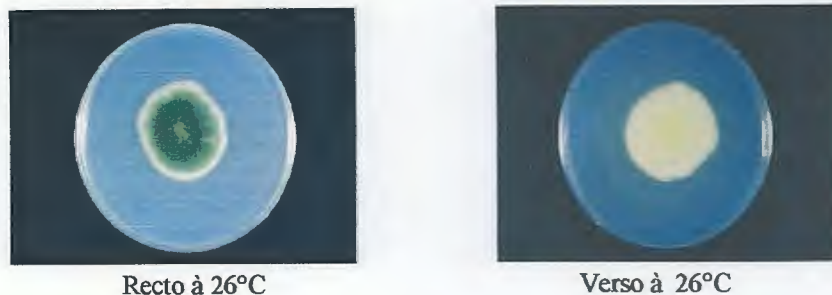


Figure 40 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus versicolor* sur milieu MA après 21 jours à 26°C (site 7).

- **Sur milieu Czapek** : Les mycéliums ont une croissance lente d'aspect ras, translucide, plus touffu, ils sont de couleur verte au centre et branchiolé sur les contours. Le revers est marron rougeâtre. Parfois il y a présence d'exsudat brun rougeâtre (figure 41). Les cellules de Hülle sont parfois présentes. L'espèce basidifie le milieu (Guan et al. 2007).

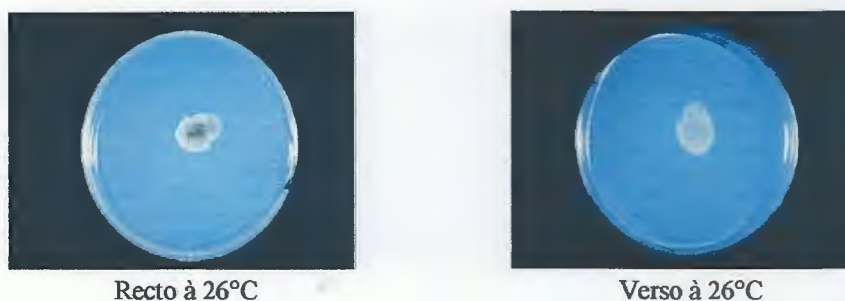


Figure 41 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus versicolor* sur milieu Czapek après 21 jours à 26°C (site 7).

- **Sur milieu CYA** : Les mycéliums ont une croissance lente au départ, un peu moins par la suite, ils sont de couleur verdâtre. Le revers est brun à rouge-brun. L'exsudat rouge, marron ou incolore et le pigment soluble rouge-brun sont présents (figure 42). Le pH du milieu n'est pas modifié (Guan et al. 2007).



Figure 42 : Aspect des mycéliums d'*Aspergillus versicolor* sur milieu CYA après 21 jours à 26°C (site 7).

2.7.3. Ecologie

Aspergillus versicolor a une large distribution dans la nature, surtout sur des substrats exposés à l'air humide ou à décomposition lente. Il est un contaminant très fréquent sur la nourriture. Elle peut se rencontrer dans les régions froides et les sols cultivés mais très peu

dans les forêts. Cette espèce a été isolée de substrats et habitats divers parmi lesquels : le cuir, les instruments optiques, les matières synthétiques, la poussière atmosphérique, produits alimentaires... (Marriott and Gravani 2006, Guan et al. 2007, Brebbia et al. 2011).

2.7.4. Exigences de croissance

L'*Aspergillus versicolor* est une espèce xérophile et tonophile facultatif, ses conidies germent entre 12 et 37°C. Au-dessous de 10°C la croissance est très faible, la température minimale de croissance est à 6°C. La température optimale se situe entre 25°C et 27°C alors que la température maximale que peut l'atteindre cette moisissure est égale 39°C (Domsch et al. 2007, Pitt and Hocking 2009, Brebbia et al. 2011).

Une très large gamme de pH est tolérée avec, en particulier, une très bonne tolérance aux pH alcalins. La croissance est optimale lorsque l'activité d'eau (A_w) de 0,78 à 0,98 (Brebbia et al. 2011). La sporulation est favorisée par la présence de sucre (glucose, saccharose) et est inhibée par l'urée. Sa croissance est possible avec une concentration en NaCl de plus de 30% (Domsch et al. 2007).

3. Pouvoir pathogène du genre *Aspergillus*

3.1. Mode de transmission

Les espèces du genre sont généralement inoffensives pour l'homme mais sont considérées comme étant opportunistes du fait qu'elles soient à l'origine des maladies diverses plus ou moins graves (David 2004). Ces espèces sont capables de se transmettre à l'organisme humaine de plusieurs manières, principalement par :

- Voie respiratoire ou inhalation d'air contaminé en induisant des pathologies profondes telles que l'aspergillome, aspergillose broncho-pulmonaire et autres,
- Voie cutano-muqueuse à travers une peau excoriée ou parfois saine, l'agent biologique (*Aspergillus sp*) peut également passer les muqueuses nasale, buccale et oculaire en induisant des maladies superficielles telles que les otomycoses et les affections épidermiques,
- Et rarement par ingestion involontaire des spores ou des mycéliums ou aussi de leurs toxines qui peuvent être dans les aliments par exemple, en induisant de ce fait des intoxications et des mycotoxicoses (David 2004).

3.2. Mécanisme de l'infection par *Aspergillus*

Le pouvoir pathogène des espèces d'*Aspergillus* peut s'exercer de plusieurs façons :

- Endommager les tissus épithéliaux de l'hôte par sécrétion d'un nombre des enzymes cataboliques telles que les peptidases et les protéases pour dégrader les macromolécules polymériques de l'hôte (Bhetariya et al. 2011), mais aussi des lipases, ces enzymes permettent le parasitisme de l'hôte et prendre les nutriments nécessaires pour leur développement (Ahmad et al. 2010).
- Synthèse des molécules immunogènes qui sont des composants de la paroi cellulaire et du cytoplasme (comme la galactomannane chez *Aspergillus fumigatus*) et des molécules allergènes qui sont principalement des protéines, polysaccharides, et des liposaccharides (Rementeria et al. 2005, Bhetariya et al. 2011).
- La production des mycotoxines (sur l'hôte humain ou transmission par alimentation) qui ont divers effets sur l'organisme selon les espèces (Amadi and Adeniyi 2009, Richard 2007).

3.3. Conditions et facteurs favorisant les infections

Le développement de ces mycètes chez l'hôte nécessite l'existence de conditions favorables comme une cavité tuberculeuse contenant l'oxygène nécessaire, une broncho-pneumopathie chronique destructive, corticothérapie prolongée, hémopathie maligne qui fragilisent l'organisme (Chabasse et al. 2005).

La pathogénicité des espèces d'*Aspergillus* pour l'être humain est en réalité favorisée par les caractéristiques suivantes :

- La petite taille des spores (2 à 3 μm de diamètre pour la plupart) permettant leur pénétration jusqu'au niveau broncho-alvéolaire (Pasqualotto 2010).
- La thermotolérance permettant leurs développements chez l'hôte à 37°C (*Aspergillus fumigatus* par exemple résiste jusqu'à 55°C) (Bhetariya et al. 2011).
- L'adhérence des *Aspergillus* pathogènes aux tissus de l'hôte notamment aux cellules épithéliales des muqueuses. Ces phénomènes représentent une importante origine d'infection ; ils sont liés à l'interaction spécifique entre les molécules présentes à la surface de l'agent infectieux (adhésines ou récepteurs), et des protéines présentes dans l'organisme hôte (appelé ligands). Par exemple, pour *Aspergillus fumigatus* il existe des interactions entre les conidies et des protéines telles que : le fibrinogène, la laminine, la fibronectine et des composants du système du complément. Il est aussi important de rappeler que les interactions hydrophobes, en permettant notamment l'établissement des liaisons spécifiques, contribuent également à l'adhérence du germe (Bouchara and Tronchin 1999, Pasqualotto 2010).
- Le tropisme vasculaire qui facilite l'extension du mycélium (Pilly 2008).

3.3.1. *Aspergillus fumigatus*

Les problèmes de santé associés à une exposition à *Aspergillus fumigatus* couvrent l'éventail complet des maladies fongiques. Ce qui importe le plus est que l'*Aspergillus fumigatus* est l'agent principal de l'aspergillose chez les patients dont l'immunité naturelle a été perturbée. Cette espèce cause une mycose typique par inhalation, c'est-à-dire une colonisation suivie, dans certains cas, par une invasion des tissus et occasionnellement par des réactions allergiques. D'autres types d'infections peuvent survenir chez les sujets immunosupprimés, mais elles se produisent très rarement au sein de la population générale (Reboux et al. 2010, Templeton 2011).

La thermotolérance de cette espèce peut atteindre 55°C ce qui permet son introduction dans le corps et sa facilité de survie à l'intérieur de l'hôte (Bhetariya et al. 2011).

Une autre origine importante de la pathogénicité est la capacité de cette espèce à produire des métabolites secondaires principalement les mycotoxines hydrolytiques, les plus connus étant : la gliotoxine, la fumagilline, la fumigacine, la fumigaclavine, la verruculogène et l'acide helvolique. Le rôle de ces toxines est particulier du fait qu'elles facilitent la pénétration du champignon aux tissus épithéliaux par la lyse cellulaire et qu'elles protègent la moisissure de la phagocytose par les cellules immunes (les macrophages, les leucocytes et les neutrophiles) (Rementeria et al. 2005, Reboux et al. 2010).

3.3.2. *Aspergillus flavus*

Cette espèce peut contribuer de manière significative à différents problèmes de santé associés à la qualité de l'air intérieur. Elle peut également causer des pathologies diverses chez l'homme, incluant des allergies, de l'asthme, une aspergillose bronchopulmonaire allergique (Singh and Shahi 2008, Al-Humiany 2010) , une pneumonite d'hypersensibilité,

une infection des sinus paranasaux, un aspergillome pulmonaire ou une infection opportuniste envahissante (Wright et al. 2003, Heinemann et al. 2004, Hedayati et al. 2007).

Ce champignon se développe convenablement à la température 37°C, ce qui rend l'homme un bon hôte pour son développement et à sa propagation (Nathalie 2011).

Plusieurs souches d'*Aspergillus flavus* sont de grandes productrices de toxines lorsque l'ensemble des circonstances culturelles propices est réuni. Les toxines principales sont des aflatoxines (AFB1, AFB2, AFG1, AFG2) qui ne sont pas produites à l'intérieur du corps humain à cause du manque d'une condition favorable (une température optimale de la production est comprise entre 24 et 28°C et une activité de l'eau allant de 0,93 à 0,98) (Patron 2006). Ces substances causent une aflatoxicose aiguë, sub-aiguë ou chronique et elles peuvent avoir un effet tératogène, immunosuppresseur, hépato-carcinogène et cancérigène en certains cas (Roy 2012).

Cette espèce a aussi la capacité de produire d'autres toxines telles que la stérigmatocystine, l'acide cyclopiasionique, la gliotoxine et autres mais avec moindre degré (Hedayati et al. 2007).

3.3.3. *Aspergillus terreus* :

Cette espèce est également significative cliniquement. Elle cause des pathologies allant d'infections superficielles, telles que l'onychomycose, à aspergillose invasive (IA) dans les hôtes gravement immunodéprimés. Des études antérieures ont démontré qu'*Aspergillus terreus* est souvent associé à des infections diffusées, ce qui entraîne une mortalité plus élevée des patients en comparaison avec d'autres espèces d'*Aspergillus* (Balajee 2009). Il est important de mentionner que la plupart des souches de cette espèce ont une sensibilité diminuée au traitement antifongique à l'amphotéricine B (AMB) *in vitro* et *in vivo* (Steinbach et al. 2004).

Un facteur de l'infection par *Aspergillus terreus* autre que la petite taille des conidies est la thermotolérance de l'espèce. En effet, du fait qu'elle se développe dans une large gamme de température (allant de 11 à 48°C), elle représente un contaminant fréquent de l'homme (Mouchacca 2000).

Des chercheurs ont suggéré que les conidies accessoires peuvent jouer un rôle dans la diffusion de la maladie, mais jusqu'à présent, aucune corrélation n'a été établie entre la capacité de l'organisme à produire des conidies accessoires et le caractère invasif de la maladie (Lass-Flörl 2012) (figure 43).

Aspergillus terreus est aussi une espèce productrice des substances toxiques ou mycotoxines qui peuvent causer des problèmes sanitaires. Parmi ces toxines nous pouvons citer la citréoviridine, la citrinine, l'acide terreique, la géodine, la patuline et la terreine (Nazim et al. 2008).

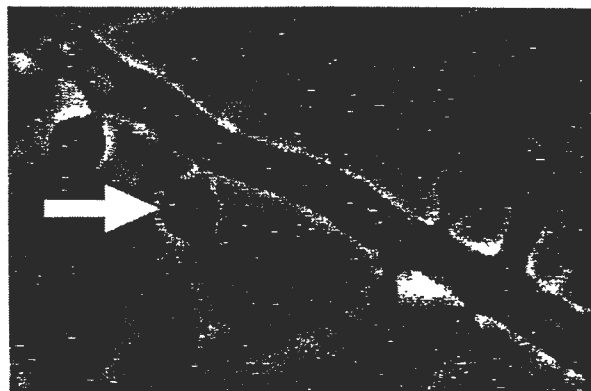


Figure 43 : observation microscopique des conidies accessoires (indiquée par une flèche) survenant plus tard sur un hyphe *in vitro* (Balajee 2009).

3.3.4. *Aspergillus nidulans*

Aspergillus nidulans est une espèce pathogène pour les humains provoquant des atteintes des voies respiratoires : aspergilloses bronchopulmonaires, asthme, alvéolites allergiques (Reboux et *al.* 2010).

L'origine de l'infection par cette espèce est qu'elle est capable de se développer sous une gamme de température assez large allant de 11 à 48°C et donc d'affecter l'homme (37°C). Il produit des toxines principalement la nidulotoxine, la stérigmatocystine et des aflatoxines (Mouchacca 2000, Reboux et *al.* 2010)

Cette espèce peut produire des métabolites secondaires qui constituent un risque pour la santé humaine, on peut citer la stérigmatocystine, la pénicilline, la cotanine, la nidulotoxine (Roy 2012).

3.3.5. *Aspergillus niger*

Les infections humaines à *Aspergillus niger* sont rares. De fait que ce champignon est généralement considéré comme non pathogène, l'inhalation de ses spores est commune, mais la maladie chez les sujets en bonne santé demeure rare (Paula et *al.* 2006). Cependant, quelques cas d'infections cutanées peuvent survenir, tels des cas d'onychomycose, d'otomycose, de sinusite, d'aspergilloses oculaire et pulmonaire. En outre, des infections opportunistes chez les patients immunocompromis ont été occasionnellement rapportées ; elles mènent à des infections respiratoires et des kératites mycotiques (Schuster et *al.* 2002).

L'*Aspergillus niger* est un champignon thermotolérant. La capacité à se développer à une très large gamme de température 6 à 47°C leur permet d'être très répandue et d'être un risque pour l'homme car elle se développe bien à la température du corps humain, 37°C (Schuster et *al.* 2002).

Quelques souches de cette espèce produisent également de véritables mycotoxines telles que l'acide cyclopiazonique, l'acide oxalique, la nigérazine B, la nigragilline et l'ochratoxine A (OTA). Cette dernière suscite une attention croissante en raison des risques qu'elle cause pour la santé humaine. La mycotoxine OTA est reconnue comme étant néphrotoxique, cancérigène, tératogène et immunosuppressive (Blumenthal 2004, Accensi et *al.* 2004).

3.3.6. *Aspergillus repens*

Ce champignon est plus rarement pathogène pour l'homme ; cependant il peut être responsable d'atteintes pulmonaires ou généralisées chez le sujet immunodéprimé (Reboux et *al.* 2010).

La capacité de cette moisissure de pousser à des températures comprises entre 5 et 40°C permettant leur développement chez l'homme représente une origine importante de l'infection (Pitt and Hocking 2009).

Cette espèce est aussi capable de produire des toxines comme l'aflatoxine, le chloroanisole, la flavoglucine, l'échinuline, la prechuline et l'ochratoxine A qui conduisent à plusieurs mycotoxicoses (Lugauskas 2005, Hocking et *al.* 2006, Pitt and Hocking 2009, Wiese et *al.* 2011).

3.3.7. *Aspergillus versicolor*

Aspergillus versicolor est une moisissure pathogène pour l'homme. Elle se développe à la température du corps humains (37°C) sachant que la température maximale est autour de 39°C. ce qui lui permet d'être un agent étiologique d'onychomycoses et parfois d'otomycose et des infections pulmonaire (Pitt and Hocking 2009, Roy 2012, Domsch et *al.* 2007).

Ce champignon est le producteur principal de la stérigmatocystine, un précurseur des AFs qui sont connues pour provoquer le cancer. La toxicité orale aiguë est peu importante car elle est peu hydrosoluble, ainsi la stérigmatocystine est peu susceptible d'être responsable des manifestations aiguës d'empoisonnement chez l'homme. Bien que cette substance possède une activité cancérigène moins importante que l'AFB1, elle n'en demeure pas moins un hépatocancérogène (Roy 2012, Reboux et *al.* 2010).

Ce champignon synthétise aussi d'autres mycotoxines comme l'acide cyclopiazonique, l'antrachinones , la nidulotoxine et l'antraquinoïde (Roy 2012).

Chapitre II :

Pathologie et traitement

Chapitre II : Pathologie et traitement

1. Différent types pathologiques

Les mycoses causées par *Aspergillus* sont appelées aspergilloses. Il en existe plusieurs formes qui vont d'une maladie bénigne de type allergique à une infection généralisée beaucoup plus grave ; le plus souvent mortelle (Prescott et al. 2002, Charlier et al. 2005).

La sévérité de l'aspergillose dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels le plus important étant l'état du système immunitaire de la personne infectée. En effet, une même espèce introduite dans le corps humain par la même voie et en même quantité (exemple : même quantité de spores inhalées) peut causer une infection bénigne chez la personne en bonne état et une septicémie généralisée et mortelle chez un immunodéprimé (Prescott et al. 2002, Charlier et al. 2005, Bustamante et al. 2011).

1.1. Maladies profondes

1.1.1. Aspergillome

1.1.1.1. Définition

L'aspergillome pulmonaire se développe en général dans une cavité préexistante, cet endroit représente pour l'*Aspergillus* une localisation de choix dans le corps humains du fait qu'il ait un bon apport en oxygène, en humidité et matières organiques constituant les poumons et le sang (Prescott et al. 2002, Quatresooz et al. 2003, Couturaud 2004, Charlier et al. 2005, Philippe and Germaud 2005).

La tuberculose pulmonaire constitue le principal facteur prédisposant entraînant une lésion cavitaire ou de bronchectasie. Les autres facteurs sont constitués par des lésions pulmonaires de sarcoïdose, de kyste hydatique, de cancer excavé, d'infarctus, d'abcès, de fibrose apicale d'une spondylodiscite ankylosante, d'un pneumothorax spontané, de l'emphysème bulleux (Rakotoson et al. 2011).

Il est constitué de filaments mycéliens agglomérés, de cellules inflammatoires et de débris cellulaires sans capsule en périphérie et sans caractère invasif. En temps normal, ni le parenchyme pulmonaire ni les vaisseaux ne sont atteints car dans la majorité des cas, l'aspergillome reste stable ; toutefois, il peut augmenter de taille et éroder les vaisseaux sanguins. L'incidence de cette maladie est rare, estimée à 1 pour 6000 hospitalisations (2004) ; jusqu'à 10 % des patients porteurs de séquelles tuberculeuses seraient atteints. La mortalité est évaluée à 8 %, causée dans 2 à 20 % par la survenue d'une hémoptysie. Le pronostic est lié à la gravité de la maladie sous-jacente, à la taille et au nombre des lésions aspergillaires et l'intensité de l'immunodépression, en effet une personne sous corticothérapie ou atteinte de HIV est plus sujette à des aggravations de l'aspergillome (Couturaud 2004).

1.1.1.2. Diagnostic

Le diagnostic de l'aspergillome est essentiellement posé sur la radiographie du poumon et la sérologie. Sur la radiographie thoracique, il est classique d'observer des grelots généralement situés au sommet du poumon ; l'aspect est celui d'une opacité intra-cavitaire mobile associée à un croissant gazeux périphérique (Couturaud 2004) (figure 44). La sérologie aspergillaire est le plus souvent positive sauf dans les cas des aspergillomes liés

à d'autres champignons ou en contexte de corticothérapie. Donc elle demeure non caractéristique de la pathologie (Couturaud 2004, Zait and Hamrioui 2010).

L'isolement d'un *Aspergillus* sur des prélèvements itératifs (expectoration, aspiration, endo-bronchique) constitue de ce fait un argument diagnostique décisif mais inconstant (50% des cas) (Germaud 2005). Et ce du fait qu'il est difficile d'obtenir une structure mycélienne intacte avec des têtes aspergillaires encore bien formées après le prélèvement.

L'aspergillome peut être asymptomatique pendant plusieurs années. Le premier signe d'alerte le plus fréquent est le rejet de sang par la bouche et les voies aérienne, qui fait craindre la survenue d'une hémoptysie de grande abondance alors mortelle dans 2 à 14% des cas (Germaud 2005). Les autres signes cliniques sont surtout le reflet de complications (suppuration pulmonaire) ou de la maladie sous-jacente liée à une pathologie respiratoire (Zait and Hamrioui 2010).

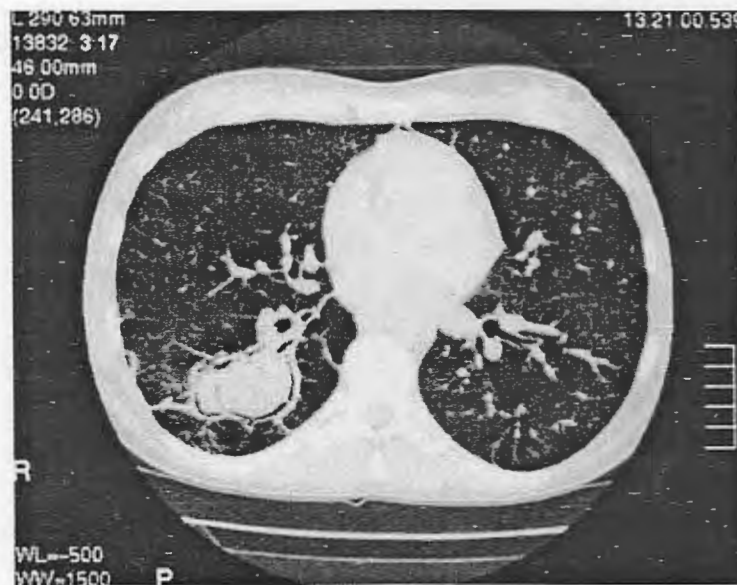


Figure 44 : Cavités d'aspergillome dans le lobe inférieur du poumon (Noter et al. 2009).

1.1.2. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)

1.1.2.1. Définition

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une affection respiratoire secondaire à une réaction immune d'hypersensibilité vis-à-vis d'*Aspergillus*. Elle est secondaire à la colonisation de l'arbre respiratoire par *Aspergillus* (Gupta et al. 2012).

Au cours de l'ABPA, l'inhalation de spores est suivie du développement d'hyphes aspergillaires favorisée par la production de protéases et de cytokines, avec pour conséquences la production d'une adhésine facilitant la fixation des spores à la surface de la bronche et une absorption amplifiée des antigènes aspergillaires. Ceci induit une réponse lymphocytaire T et production d'anticorps. L'ABPA est marqué par des épisodes d'inflammation et d'obstruction bronchique sévères pouvant mener à terme à une destruction tissulaire causant une dilatation des bronches. Effectivement, l'apparition de bronchectasies est souvent présente en cas d'ABPA non traitée à temps ou chronique (Tonnel and Tillie-Leblond 2008).

Bien qu'*Aspergillus fumigatus* soit l'agent étiologique de loin le plus fréquent, d'autres espèces fongiques sont également mises en cause : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* (Gupta et al. 2012).

Cette mycose est décrite chez les patients asthmatiques ou atteints de mucoviscidose, non immunodéprimés. La prévalence estimée de l'ABPA varie entre 0,25 et 0,8 % chez les enfants asthmatiques et peut s'élever jusqu'à 11 % chez des enfants atteints de mucoviscidose. Toute population confondue, l'ABPA affecte 1 à 2 % des asthmatiques et jusqu'à 9 % chez les atteints une mucoviscidose (Tillie-Leblond et al. 2012).

Chez les enfants atteints de mucoviscidose, l'ABPA est à l'origine d'une dégradation plus sévère de la fonction pulmonaire (Tonnel and Tillie-Leblond 2008).

1.1.2.2. Diagnostic

Le diagnostic d'ABPA est basé sur la présence d'une combinaison de signes cliniques, biologiques et critères radiologiques. Ce diagnostic est très complexe du fait que la culture des expectorations d'*Aspergillus* peut donner des résultats non formels et les infiltrats pulmonaires ou éosinophilie du sang peuvent seulement être présents au moment de l'exacerbation ou durant la phase aiguë de la maladie. De plus, la bronchiectasie, impliquant les bronches segmentaires plus centrales est un critère solide de diagnostic mais n'est pas toujours présent chez les patients au cours du suivi et au moment du diagnostic (Germaud 2005, Gupta et al. 2012).

La fondation de la fibrose kystique a proposé récemment une nouvelle définition des critères pour le diagnostic d'ABPA de patients atteints de fibrose kystique :

- Détérioration clinique (toux, sibilants, augmentation de l'expectoration, dégradation de la tolérance à l'exercice ou de la fonction respiratoire) ;
- Réactivité immédiate à *Aspergillus fumigatus* (cutanée ou IgE sérique) ;
- IgE totales ou sériques supérieures à 1000 UI/L ;
- Anticorps précipitants ou IgG sériques vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus* ;
- Anomalie radiologique nouvelle (opacités et autres changements inexplicables) (Gupta et al. 2012).

Les images obtenues par radiographie et tomodensitométrie thoracique montrent des anomalies qui peuvent être labiles ou fixées. Parmi les lésions labiles ou changeantes, nous pouvons citer les accumulations de donnants des opacités et le manque de ventilation des poumons causée par l'accroissement alvéolaire, il s'agit alors d'atélectasie (Tillie-Leblond et al. 2012) (figure 45).

Les lésions fixées sont représentées par les bronchiectasies surtout présentes au niveau des lobes supérieurs. Elles sont cylindriques pour la plupart, exceptionnellement kystiques ou variqueuses. Et nous avons aussi les rétractions (raccourcissements) lobaires, les inflammations et cicatrises des alvéoles causant des fibroses pulmonaires (Tillie-Leblond et al. 2012).

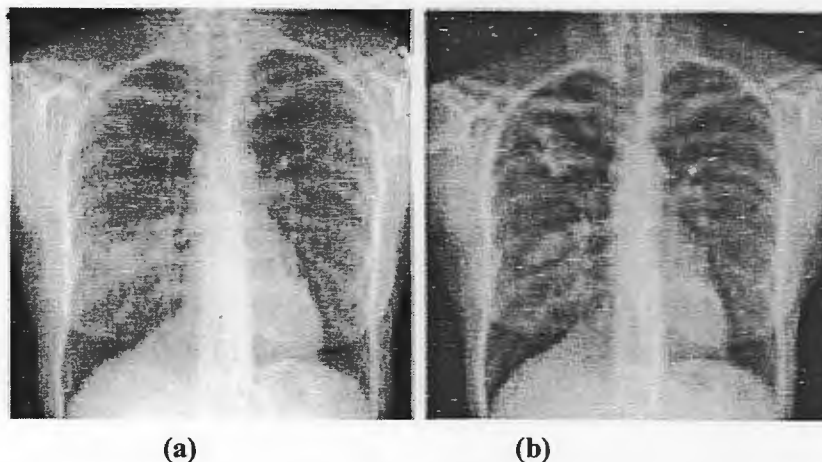


Figure 45 : Radiographies de la poitrine d'un patient avec ABPA.

- (a) Bronchiectasie bilatérale avec remplissage des muqueuses internes dans le poumon droit.
(b) Bouchage éphémère des muqueuses (Gupta et *al.* 2012).

1.1.2.3. Autres manifestations broncho-pulmonaires

a- asthme aspergillaire

L'asthme fongique est une forme rare d'asthme causée par des espèces du genre *Aspergillus*, principalement *Aspergillus fumigatus*, mais peut être aussi induite par des espèces d'*Alternaria* et de *Penicillium*. Dans le cas d'un asthme aspergillaire, elle se caractérise par une élévation importante des IgE totales et des IgE spécifiques d'*Aspergillus* et des tests cutanés positifs (Philippe and Germaud 2005).

b- alvéolites allergiques extrinsèques

Il s'agit d'une alvéolite lymphocytaire provoquée par l'inhalation massive et répétée des spores fongiques. Cette atteinte évolue avec toux, dyspnée, fièvre et myalgies. La radiographie pulmonaire montre souvent un syndrome interstitiel diffus, la sérologie aspergillaire est positive. Si la pathologie devient chronique, elle induit des insuffisances respiratoires chroniques à des bronchites chroniques (Chabasse et *al.* 2007).

c- bronchite aspergillaire

Elle est une infection rare, locale, superficielle, parfois responsable de trouble ventilatoire obstructif, pouvant survenir au cours d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou en l'absence de facteur favorisant apparent. Elle se définit par une inflammation bronchique non spécifique. Le diagnostic repose sur l'endoscopie. La sérologie est inconstamment positive (Philippe and Germaud 2005).

d- aspergillose trachéobronchique nécrosante (ou pseudomembraneuse)

C'est une infection de la muqueuse. L'endoscopie met en évidence des lésions bronchiques nécrotiques et des hémorragiques. Ces lésions peuvent être recouvertes de pseudomembranes. La coloration de Grocott permet un diagnostic certain de la nécrose bronchique en révélant les filaments aspergillaires (Germaud 2005).

Cette pathologie est plus ou moins invasive et peut se compliquer d'aspergillose pulmonaire invasive, d'obstruction bronchique, d'hémoptyses, de fistulisation dans le médiastin. Elle survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés : transplantés pulmonaires, syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), hémopathies. Les signes révélateurs sont la fièvre, la toux, les hémoptyses, la dyspnée (Germaud 2005).

1.1.3. Aspergilloses invasives

1.1.3.1. Définition

L'aspergillose invasive (AI) est l'infection aspergillaire la plus grave avec une mortalité significative par un taux de 74 à 92 % (Delhaes et al. 2010), elle est due principalement à *Aspergillus fumigatus*, mais aussi à d'autres espèces d'*Aspergillus* (Gangneux and Guiguen 2007). Les sujets à risque pour cette infection sont toutes les personnes dont les défenses immunitaires sont diminuées et en particulier les patients ayant subi une greffe de moelle ou des transplantations d'organes, les patients soumis à des traitements anticancéreux qui ont peu de globules blancs, les patients gravement brûlés ou atteints du SIDA. L'aspergillose invasive est aussi rencontrée chez les patients ayant une maladie génétique rare appelée la granulomatose septique chronique, cette dernière diminue les défenses immunitaires de l'hôte et le rend donc plus susceptible à l'infection aspergillaire (Massou et al. 2010, Pasqualotto 2010).

La porte d'entrée de l'Aspergille est essentiellement pulmonaire responsable de l'aspergillose pulmonaire invasive (API) qui représente la forme la plus fréquente de l'AI. La gravité de cette infection réside dans la capacité de la moisissure à causer un tropisme vasculaire responsable de thrombose accompagné d'hémorragie, de nécrose et de dissémination vers tous les organes tels que le cerveau, l'os, l'endocarde, le foie (Gangneux and Guiguen 2007, Pilly 2008).

A vrai dire, la grande dissémination d'*Aspergillus* est la première caractéristique de l'AI ; elle représente aussi l'origine du danger apporté par cette pathologie. Car comme ça a été signalé auparavant, cette aspergillose est le plus souvent mortelle (Delhaes et al. 2010).

1.1.3.2. Diagnostic

La certitude diagnostique de l'AI repose sur la mise en évidence de l'invasion tissulaire par *Aspergillus* sur un prélèvement histologique. C'est-à-dire, la caractérisation parfaite de la tête aspergillaire et des filaments mycéliens de l'espèce responsable de la pathologie. Mais en l'absence de cet élément, tous les autres diagnostics reposant sur des examens cliniques, radiologiques et biologiques demeurent présomptifs (Gangneux and Guiguen 2007). La mise en évidence du mycélium aspergillaire est difficile à obtenir chez des malades souffrant d'une insuffisance respiratoire dont l'hémostase et l'état général sont parfois très altérés (Philippe and Latgé 2000).

Les formes les plus rapides et les plus graves de l'AI évoluent vers une pneumopathie extensive, fébrile de l'immunodéprimé, fièvre, toux et parfois douleurs thoraciques et une hémoptysie constituent le syndrome typique (Pilly 2008).

Les images les plus précoces de l'AI sont des opacités nodulaires ou des lésions à base pleurale bien délimitées avec une atténuation périphérique constituant le signe du halo qui évolue vers la cavitation. Ces éléments suffisent alors à faire débiter le traitement (Pilly 2008).

L'antigénémie aspergillaire, comme la détection de la galactomannane d'*Aspergillus fumigatus*, par technique ELISA peut représenter un critère diagnostique de l'aspergillose invasive à condition d'avoir un résultat positif sur deux sérums successifs ce qui évite le risque de faux positif (Massou et *al.* 2010).

1.1.4. Sinusites aspergillaires

1.1.4.1. Définition

L'aspergillose des sinus paranasaux est une maladie parfois méconnue chez les patients immunocompétents (Makni et *al.* 2008). Son incidence a connu une augmentation remarquable ces dernières années à cause de plusieurs facteurs favorisant comme l'immunodépression, l'allergie, l'alcoolisme, la corticothérapie au long cours et les antituberculeux (Zainine et *al.* 2011).

L'aspergillose du sinus paranasal peut prendre plusieurs aspects selon la présence ou l'absence d'une invasion tissulaire et l'état immunitaire du patient (Makni et *al.* 2008). Ainsi, cinq grands groupes de pathologies fongiques nasosinusiennes ont été individualisés (Braun et *al.* 2007) :

- La rhinite ou rhinosinusite fongique allergique : contexte atopique fréquent, qui se traduit par une polypose diffuse avec un mucus épais élastique.
- Le mycétome (balle fongique) : c'est une pathologie infectieuse extra-muqueuse fréquente des sinus maxillaires, plus rarement des sinus sphénoïdaux, ethmoïdaux, frontaux et des cavités nasales.
- La sinusite fongique invasive : est un ensemble de mécanismes infectieux chez les immunodéprimés. Elle implique l'invasion tissulaire avec extension de poche en poche (orbite, endocrâne et tissus mous de la face).
- La sinusite fongique allergique (SFA): implique des mécanismes immuno-allergologiques plutôt qu'infectieux chez les immunocompétents.
- Les autres atteintes naso-sinusiennes fongiques : est un groupe réservé pour des pathologies dont l'individualisation nosologique reste discutée et incertaine et il inclut :
 - rhinosinusite chronique qui se caractérise par la présence d'éléments mycéliens et d'éosinophiles dans les sécrétions nasales (et non sinusiennes) sans autre critère diagnostique immunoallergologique ;
 - *SFA-like syndrome*, rhinosinusite chronique à mucine éosinophilique, rhinosinusite fongique éosinophilique... et « sinusite fongique inclassable » (Klossek et *al.* 2005).

1.1.4.2. Diagnostic

Les signes cliniques les plus fréquents sont : obstruction nasale, mouchages purulents, mouchage de moules compacts mucopurulents ou de croûtes, anosmie, polypose nasosinusiennne et algies faciales (Braun et *al.* 2007).

Le diagnostic d'une aspergillose sinusienne repose sur l'examen anatomopathologique et mycologique. Morphologiquement, en cytologie comme en histopathologie, les filaments mycéliens sont facilement mis en évidence notamment grâce à l'imprégnation argentique après coloration de Gomori-grocott, l'examen mycologique avec culture ne permet que rarement d'isoler *Aspergillus fumigatus* ou *Aspergillus flavus*. La sérologie est un argument positif supplémentaire, mais elle est souvent négative (Oukabli et *al.* 2010).

Sur le plan radiologique, la tomодensitométrie des sinus en coupes axiales et coronales de 3 mm d'épaisseur est actuellement l'examen de choix (figure 46). Elle permet d'orienter le diagnostic en montrant un comblement hyperdense plus ou moins hétérogène de la cavité sinusienne ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste avec des calcifications au centre correspondants à des sels de calcium et d'autres métaux lourds (plomb, cuivre, fer, manganèse) fabriqués par la mycose (Zainine et *al.* 2011).



Figure 46 : TDM coupe axiale : sinusite maxillaire droite avec opacité de tonalité métallique (Montagnac et *al.* 2006).

1.2. Les maladies superficielles

1.2.1. Les aspergilloses oculaires

Les infections oculaires à *Aspergillus*, kératomyose ou endophtalmie, sont des infections graves engageant le pronostic visuel, plus rarement elles peuvent aussi concerner les voies lacrymales ou l'orbite (Chaumeil et *al.* 2007).

1.2.1.1. La kératomyose

Une kératite se caractérise par la présence de lésions de l'épithélium qui peuvent être de taille variable jusqu'à un abcès cornéen atteignant le stroma (figure 47). La localisation centrale, la taille et la profondeur de la lésion font partie des critères de gravité (Chaumeil et *al.* 2007). Le développement d'une kératite aspergillaire est favorisé par une défaillance des systèmes de défense, celle-ci peut être provoquée par une immunodépression locale ou systémique (SIDA, hémopathie, état générale altérée ou traitement immunosuppresseur). Plusieurs facteurs favorisent la croissance mycélienne ; ils sont également la présence de pathologies cornéennes préexistantes, une chirurgie telle que la greffe de cornée, une effraction de l'épithélium cornéen (traumatisme, chirurgie...) (Rendeau et *al.* 2002).

Les symptômes associés sont alors la douleur, le larmoiement, la photophobie, une baisse d'acuité visuelle, un œdème cornéen (Chaumeil et *al.* 2007).

Sa fréquence est plus importante dans les pays chauds et humides et dans les régions agricoles. L'isolement par culture est nécessaire, car il permet l'identification du champignon responsable et l'adaptation du traitement prédictif en fonction de l'espèce et de l'antifongogramme (Rendeau et *al.* 2002, Chaumeil et *al.* 2007).

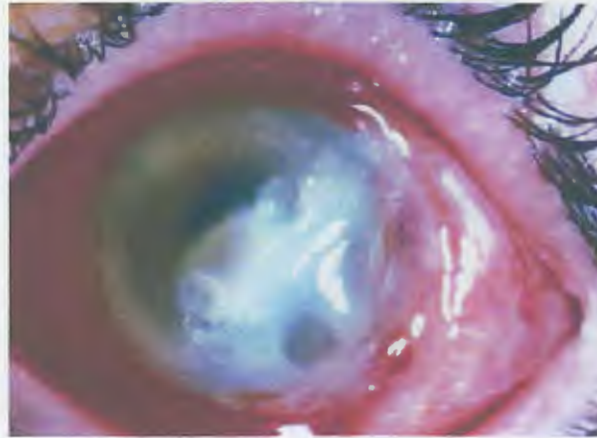


Figure 47 : Abscès à *Aspergillus* (site 8).

1.2.1.2. L'endophtalmie :

Une endophtalmie est une infection endo-oculaire qui peut être dévastatrice, elle peut être d'origine exogène par extension d'une kératomycose, le plus souvent à la suite d'un traumatisme, ou d'une kératomycose sur une cornée fragilisée, particulièrement chez des patients immunodéprimés et chez des patients greffés avec un traitement local immunosuppresseur. Plus rarement, elle peut être d'origine endogène, notamment une métastase oculaire d'une septicémie (Errera et *al.* 2008, Chaumeil et *al.* 2007).

Devant tout début d'endophtalmie il faut agir vite, le pronostic en dépend. Le prélèvement doit être effectué le plus rapidement possible dès le début des symptômes : douleur, réaction inflammatoire en chambre antérieure ou dans le vitré, baisse de l'acuité visuelle, présence de lésions évocatrices sur la rétine. Lorsque le point de départ est cornéen, le prélèvement sera fait au niveau de la cornée et éventuellement de l'humeur aqueuse si l'on est certain que la chambre antérieure est envahie (Chaumeil et *al.* 2007).

1.2.2. Otite externe (ou l'otomycose)

L'otomycose est décrite comme une infection fongique du canal de l'oreille externe (Figure 79). Elle peut être classée en otomycose non compliqué et otomycose invasive, les premiers se subdivisent en otite externe fongique qui désigne toutes les infections ou inflammations du conduit auditif externe (CAE) et en otite moyenne fongique qui est peu observée cliniquement par rapport à celle du CAE. Les invasives sont des formes redoutables très rares et correspondent à une évolution nécrosante de l'infection (Aktas and Yigit 2009, Aboulmakarim et *al.* 2010).

Un diagnostic correct de cette maladie nécessite une forte suspicion clinique guidée par un examen otoscopique de qualité et par la présence de signes fort évocateurs tel l'otorrhée, l'otalgie et le prurit, mais ces symptômes étant non spécifiques et variables selon la localisation de l'otite d'où l'intérêt de la confirmation mycologique. Néanmoins cette dernière demeure aussi délicate du fait qu'une flore fongique saprophyte peut être présente de manière saprophyte sans pour autant causer une quelconque pathologie. De ce fait, il est considéré qu'une culture fongique positive associée à un examen direct positif refléterait très probablement une otomycose plutôt qu'une croissance saprophyte (Aboulmakarim et *al.* 2010).

1.2.3. L'onychomycose

Les onychomycoses dues à des *Aspergillus* représentent 7% de l'ensemble des onychomycoses causées par des moisissures (2010). Les espèces aspergillaires isolées sont multiples: *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* et *Aspergillus fumigatus*. Certains facteurs pourraient favoriser l'atteinte onychomycosique : facteurs locaux tels que le port de chaussures occlusives et de la pratique de sports et des facteurs généraux tels que le diabète et l'immunosuppression, en particulier iatrogène (Amri et al. 2010).

L'examen des malades note souvent une coloration blanchâtre caractéristique de la tablette unguéale et une atteinte proximale de l'ongle avec inflammation du repli sous unguéal (Figure 80), et parfois les onychomycoses aspergillaires se caractériseraient plutôt par une atteinte distale (Amri et al. 2010).

1.2.4. L'aspergillose cutanée

C'est une infection de la peau par une moisissure de genre *Aspergillus* notamment l'*Aspergillus flavus*. Elle peut se produire soit une infection primaire (non invasive), suite à une inoculation directe du champignon dans les sites de lésion cutanée comme par exemple le cathéter intraveineux, traumatisme, pansements occlusifs, des brûlures ou une intervention chirurgicale, ou une infection secondaire (invasive) suit de la diffusion hématogène, le plus couramment après une entrée pulmonaire ou d'extension contigüe d'une cavité voisine telle que le sinus maxillaire (Quatresooz et al. 2003) (figure 48).

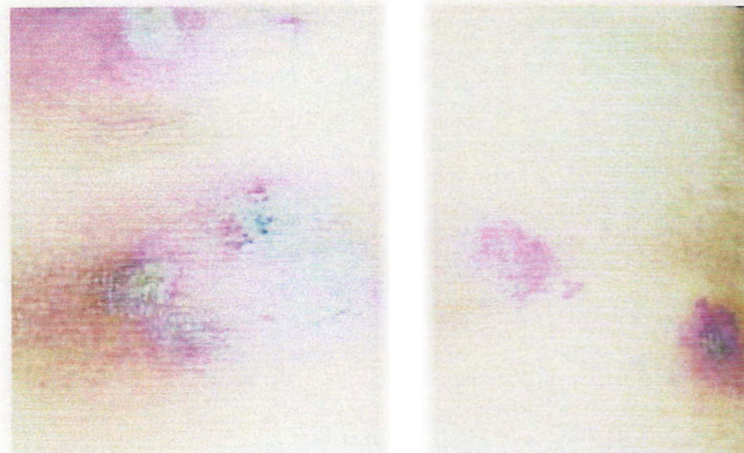


Figure 48 : Plusieurs nodules nécrosants érythémateux et formation d'ulcères dans la région abdominale (Nasa et al. 2004).

Le diagnostic de l'aspergillose cutanée est relativement facile avec biopsie de la peau, l'histologie et la culture sont les principes de base du diagnostic. En effet, l'examen histopathologique avec l'argent de méthénamine Gomori (coloration de Grocott) et l'hématoxyline-éosine peut révéler des hyphes avec ramification dichotomique répétées et septations fréquentes (les hyphes cloisonnés sont de 3 à 5 µm de diamètre conforme aux espèces d'*Aspergillus*), et pour identifier l'agent pathogène la culture sur milieu Sabouraud dextrose agar fait l'objectif qui révèle la morphologie des espèces de l'*Aspergillus* (Nasa et al. 2004, Saadat et al. 2008, Bhetariya et al. 2011).

La sérologie aussi peut être utilisée pour le diagnostic de la forme invasive de l'aspergillose cutanée, qui signifie le dosage de l'antigène galactomannane (Bhetariya et al. 2011).

2. Traitements traditionnels des différents types d'aspergillose

2.1. Traitement des maladies profondes

Le choix du traitement dépend de la maladie, de l'espèce responsable et de l'âge du patient. En effet, il existe deux principes thérapeutiques essentiels ; l'exérèse chirurgicale et le traitement par les antifongiques (Rakotoson et al. 2011, Zainine et al. 2011, Massard 2005).

Les traitements antifongiques étaient en nombre limité pendant longtemps ; mais depuis une décennie, l'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles molécules à spectre élargi et permettant une plus grande sécurité d'emploi (Aguerre et al. 2011). Ces molécules sont regroupées en trois groupes essentiels :

- 1- **Les polyènes** : y compris l'amphotéricine B desoxicholate [AmB] et ses dérivés lipidiques amphotéricine B liposomale [LamB], et amphotéricine en complexe phospholipidique ; qui se lie à la membrane fongique au niveau de l'ergostérol formant des pores transmembranaires provoquant la fuite de cations intracellulaires (Na⁺, K⁺) et induisent la mort cellulaire (Hulin et al. 2005).
- 2- **Les azolés** : principalement la fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole qui inhibent la synthèse de l'ergostérol, par blocage de l'action de 14-alpha deméthylase. Ce qui altère les fonctions de la membrane fongique et inhibe la multiplication cellulaire (Gellen-Dautremer et al. 2008, Bhetariya et al. 2011).
- 3- **Les échimocandines** : qui sont la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Ces molécules sont des fongostatiques pour *Aspergillus*, elles induisent la diminution de la synthèse de 1,3-β-D-glucane de la paroi fongique et altère de ce fait la croissance et la multiplication cellulaire. L'activité de l'antifongique devient lytique uniquement au niveau des extrémités et des embranchements des filaments, mais elle est plus réduite au niveau des zones où la synthèse pariétale est faible ou nulle car la croissance est déjà terminée (Dupont 2010, Aguerre et al. 2011, Bhetariya et al. 2011).

2.1.1. Traitement de l'aspergillome

Le choix de traitement dépend de la gravité de la maladie (les symptômes et le développement de la cavité aspergillaire). L'exérèse chirurgicale de la boule fongique est le traitement nécessaire en cas d'hémoptysies, sinon l'administration orale de l'itraconazole, avec une posologie de 400 mg par jour pendant au moins 6 mois, suffit généralement à réduire les symptômes mais ne tue pas le champignon dans la cavité pulmonaire. Cet antifongique peut également être utilisé en pré et post-chirurgical chez des patients présentant une altération de l'état général ou un aspergillome complexe mal limité. Une autre proposition thérapeutique en cas d'aspergillome symptomatique c'est l'injection *in situ*, sous anesthésie locale, de l'antifongique amphotéricine B (Couturaud 2004, Germaud 2005, Rakotoson et al. 2011).

2.1.2. Traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Le traitement de l'ABPA a pour objectif principal le contrôle des exacerbations et la prévention de la destruction pulmonaire, deux méthodes sont alors utilisées : la corticothérapie et l'utilisation de l'antifongique itraconazole (Tillie-Leblond et al. 2012).

La corticothérapie par aérosols ou par voie orale (prédnisone) est très efficace aux stades aigus ou lors des exacerbations. Elle s'effectue en deux étapes ; durant les deux premières semaines la dose de la prédnisone est égale à 0,5 mg/kg/jour chez l'adulte, puis par la suite il y aura une diminution progressive des doses en 6 à 8 semaines. Les corticoïdes utilisés pendant de longues périodes ont des effets secondaires néfastes, tels qu'un gain de poids ou un affaiblissement du squelette (ostéoporose), de ce fait il est important d'en contrôler l'efficacité sur les symptômes toutes les 6 à 8 semaines pendant les 12 mois qui suivent la poussée (Garcia and Humbert 2004, Tonnel and Tillie-Leblond 2008, Tillie-Leblond et al. 2012).

L'efficacité de l'itraconazole administré oralement, que ce soit en association ou non avec la corticothérapie, a été montré, il est utilisé à une dose minimale de 200 mg/kg/j chez l'adulte et de 10 mg/kg/j chez l'enfant et une durée d'au moins 6 mois. Bien que l'itraconazole soit bien toléré à long terme, une attention particulière est à donner à la voie de métabolisation essentiellement hépatique et son usage doit être prudent chez les patients atteints de mucoviscidose avec une atteinte hépatique prononcée (Tillie-Leblond et al. 2012).

2.1.3. Traitement de l'aspergillose invasive

Les traitements de l'aspergillose invasive sont souvent peu efficaces ou mal tolérés et aboutissent à des résultats modestes d'où le pourcentage élevé de la mortalité par cette pathologie. L'approche individualisée du traitement des patients prenant en compte l'état immunitaire, les Co-morbidités et le site de l'infection est nécessaire pour le choix thérapeutique. Un diagnostic précoce, l'utilisation judicieuse d'azolés, de caspofungine, et d'amphotéricine B lipidique seule ou en association et une restauration immunitaire sont les clefs de la réussite des traitements. Le traitement de référence des aspergilloses invasives est l'amphotéricine B. Néanmoins il existe des formulations lipidique de cet antifongique en raison de sa mauvaise tolérance, il est efficace à une dose de 3 mg/kg/j (Kontoyiannis 2007).

Des résultats cliniques de l'itraconazole dans le traitement des aspergilloses invasives indiquent une fréquence de réponses au moins similaire sinon supérieure à celle de l'amphotéricine B, ce médicament, administré par voie orale ou intraveineuse, il peut être complété par une exérèse chirurgicale chez les patients neutropéniques et parfois les transplantés d'organe. Les associations thérapeutiques sont souvent utilisées dans les aspergilloses invasives, la caspofungine associée au voriconazole et à l'amphotéricine B lipidique pouvait conférer un bénéfice thérapeutique. Aussi, la micafungine est utilisée seule ou associée à un autre antifongique. La posologie est alors de 75 mg/jour dans une perfusion d'une heure ou 1,5 mg/kg/jour pour des patients de poids inférieur ou égal à 40 kg. En cas d'échec clinique ou microbiologique la posologie pouvait être augmentée par palier de 75 mg (1,5 mg/kg pour les poids inférieurs à 40 kg) après au moins sept jours à la posologie antérieure (Germaud et al. 2001, Piérard et al. 2004, Massard 2005, Dupont 2010, Massou et al. 2010).

2.1.4. Traitement des sinusites aspergillaires

Le traitement des sinusites aspergillaires dépend de la forme clinique et de l'état immunitaire de patient, l'exérèse chirurgicale par voie endoscopique est très efficace pour traiter les formes invasives, ce qui permet de drainer les mycéliums dans un liquide purulent verdâtre au sein duquel se trouvent les masses aspergillaires caractéristiques, mais cette opération est associée à un traitement antifongique en cas d'une immunodépression (Braun et al. 2007, Makni et al. 2008, Zainine et al. 2011).

L'utilisation des antifongiques à fortes doses par voie intraveineuse relayée par voie orale pour une durée variable représente un autre traitement pour les formes invasives et

particulièrement les rhinosinusites chroniques invasive. Il est basé sur l'utilisation du voriconazole ou l'amphotéricine B liposomale si le voriconazole ne peut être prescrit. Si l'infection est toujours présente on utilise le posaconazole ou la caspofungine, mais ce dernier traitement nécessite une surveillance étroite (Benzarti et *al.* 2008, Oukabli et *al.* 2010).

La corticothérapie, que ce soit per os avec une dose de 0.25 à 0.50 mg/kg de prédnisolone pendant des mois, voire des années, ou bien locale au niveau nasal avec continuité des soins locaux au long cours, constitue le traitement de référence pour les sinusites allergiques (Braun et *al.* 2007).

2.1. Traitement des maladies superficielles

2.1.1. Traitements des aspergilloses oculaires

Le traitement des kératomycoses et des endophtalmies est basé sur l'utilisation des antifongiques que ce soit sous forme de collyres avec des concentrations différentes d'un antifongique à un autre en l'abri de lumière, ou d'injections sous-conjonctivales, intravitréennes ou intracaméculaires. Les antifongiques utilisés pour ce but sont très nombreux et appartiennent à trois grands groupes :

- les polyènes, y compris l'AMB, la natamycine, la nystatine et la faeriefungine.
- Les azolés qui compris la miconazole, l'éconazole, l'itraconazole, la voriconazole... etc.
- Les échinocandines, qui sont la micafungine, l'anidulafungine et la caspofungine (Rendeau et *al.* 2002, Chaumeil et *al.* 2007, Errera et *al.* 2008).

2.1.2. Traitement de l'otomycose

La première des étapes pour le traitement de l'otomycose est un nettoyage approprié du canal auditif en enlevant mécaniquement le restant de cérumen et de débris mycéliens. Le traitement se fait en utilisant plusieurs solutions (solution de Burrow, le mercurochrome...) suivie par un lavage avec utilisation d'une solution saline hypertonique. La deuxième étape du traitement est topique ; elle peut être effectuée par plusieurs antifongiques. L'amphotéricine B, la nystatine et le tolclate sont en premiers ligne, suivis des dérivés des imidazoles et de la terbinafine. Le traitement nécessite rarement l'ajout d'antifongiques par voie orale, sauf dans les cas graves qui ne répondent pas au traitement topique (Pasqualotto 2010, Laury and DelGaudio 2010).

L'otomycose invasive qui est la forme la plus sérieuse de cette pathologie nécessite un traitement par des antifongiques systémiques intraveineux, principalement l'amphotéricine B, l'itraconazole et le voriconazole (Aktas and Yigit 2009).

2.1.3. Traitement de l'onychomycose

Le traitement ici intéresse en premier lieu les antifongiques systémiques, principalement l'itraconazole, en raison de leur efficacité et leur bonne tolérance. Mais compte tenu de la difficulté de l'administration des antifongiques systémiques des risques de leurs effets indésirables et des interactions médicamenteuses, une deuxième solution est envisageable avec l'utilisation des antifongiques topiques soit en monothérapie comme l'AMB, ou en association avec un antifongique systémique comme l'amorolfine plus le fluconazole (Amri et *al.* 2010).

2.1.4. Traitement des aspergilloses cutanées

Le traitement de l'aspergilliose cutanée quand elle est importante comprend une combinaison de débridement chirurgical et suivie d'une chimiothérapie antifongique multi-médicamenteuse. L'itraconazole a été utilisé comme traitement de premier choix dans les lésions localisées ordinaires; son administration orale (200 mg/jour) est efficace car il montre une disparition complète de la lésion. Néanmoins, en cas de l'aggravation de la lésion ou d'échec clinique, l'itraconazole est changé par l'amphotéricine B administrée par voie intraveineuse. En effet, l'amphotéricine B administrée par voie intraveineuse est le traitement de référence dans tous les cadres pathologiques, y compris l'aspergilliose cutanée, et ce à une dose de 1mg/kg/jour. La chirurgie d'exérèse est systématique chez les patients séropositifs pour le VIH, les grands brûlés et les neutropéniques lors de la sortie d'aplasie. Dans les cas les plus graves elle peut aller jusqu'à l'amputation du membre atteint (Andresen et al. 2005, Heo et al. 2008, Mohapatra et al. 2009, Nakashima et al. 2010, Aguerre et al. 2011).

3. Methodes récentes :

Actuellement, l'intérêt des chercheurs s'est porté sur la recherche de nouvelles molécules actives sur les différentes espèces pouvant causer des aspergilloses.

Cette quête a commencé par la sélection des extraits bruts de différentes plantes. D'après les résultats fructueux, nous pouvons citer la capacité des extraits éthanoliques et aqueux des feuilles de *Picralima nitida* à inhiber la croissance d'*Aspergillus flavus*; le screening phytochimique de ces extraits a révélé qu'ils contenaient principalement des alcaloïdes, des saponines et des terpènes (Ubulom et al. 2012). De même des études réalisées sur l'extrait dichlorométhanoliques de *Fucus spiralis* et de *Cystoseira humilis* ainsi que l'extrait éthéré de *Fucus vesiculosus* et de *Cystoseira humilis* ont permis de mettre en évidence leur capacité à inhiber *Aspergillus niger* (Moujahid et al. 2004). Les extraits de méthanol, d'éthanol, de chloroforme, d'éther de pétrole et aqueux de *Cassia fistula L.* ont donné une bonne inhibition d'*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus niger*. Ces extraits ont été révélés comme étant riches en alcaloïdes, flavonoïdes, glucides, glycosides, protéine et aminoacides, les saponines et les triterpénoïdes (Panda et al. 2010).

L'utilisation des extraits des huiles essentielles a révélée que ces molécules extraites d'*Achillea atrata L.* étaient capables d'inhiber *Aspergillus flavus*, celles d'*Artemisia mesatlantica* capables d'inhiber *Aspergillus niger* et celles de *Bidens tripartita* inhibaient *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus terreus* (Tomczykowa et al. 2008, Bencheqroun et al. 2012, Ristić et al. 2004)

Afin d'approfondir ces résultats l'intérêt des chercheurs s'est porté sur l'activité antifongique des molécules bien distinctes. Dans ce registre, nous pouvons affirmer d'après les travaux de Pourbafrani et ses collaborateurs que le limonène extrait du zeste d'orange ainsi que d'autres plantes étaient capable d'inhiber *Aspergillus niger* (Pourbafrani et al. 2010). Les huiles essentielles extraites de *Cuminum cyminum* et identifiées comme étant : α -pinène, limonène et 1, 8-cinéole sabinene, terpinen-4-ol, Terpinolene, γ -terpinene, p -cymene, α -thujene, myrcene et γ -terpineol ont aussi montré qu'elles étaient actives contre différentes *Aspergillus*, à savoir *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* et *Aspergillus nidulans* (Naeini and Shokri 2012). Le 1, 8-cinéole extrait d'*Achillea atrata L.* a été démontré comme étant actif sur *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus flavus* et *Aspergillus terreus* (Ristić et al. 2004). Mais, il est intéressant de noter que les huiles essentielles ayant les plus grandes activités antibactériennes et antifongiques sont de nature alcool-terpénique ou phénolique (Hassane et al. 2011), parmi ces molécules nous pouvons citer aussi le trans-verbenol, le carvacrol et le 1,4-cinéol (Hassane et al. 2011).

Les flavonoïdes se sont aussi avérés comme étant de bons antifongiques. Parmi les molécules les plus actives la galangine qui a été soutirée des échantillons de propolis d'après Fearnley et ses collaborateurs en 2001 (Cushnie and Lamb 2005), cette molécule a montré une action inhibitrice sur *Aspergillus flavus*, ainsi que les deux flavones d'*Artemisia giraldi* identifiées comme étant la 6,7,4'-trihydroxy-3',5'-diméthoxyflavone et la 5,5'-dihydroxy-8,2',4'-triméthoxyflavone. Ces deux molécules avec la trihydroxy-3',5'-diméthoxyflavone ont été signalées actives contre la même espèce (Cushnie and Lamb 2005).

Les extraits méthanoliques, éthanoliques, acétoniques et aqueux des plantes ont démontré qu'ils étaient capables d'inhiber la croissance des moisissures. Ceci était dû au fait qu'ils contiennent une grande diversité de molécules bioactives, notamment les polyphénols, les huiles essentielles, les alcaloïdes ... (Panda et al. 2010, Ubulom et al. 2012, Olajuyigbe and Afolayan 2012).

L'altération de la croissance des espèces fongiques peut s'effectuer à plusieurs niveaux : le matériel génétique, la paroi cellulaire, la membrane plasmique, les membranes des organites particulièrement les noyaux et les mitochondries (Khosravi et al. 2011, Naeini and Shokri 2012).

Ainsi d'après Khosravi et ses collaborateurs (Khosravi et al. 2011), les huiles essentielles de *Cuminum cyminum*, *Ziziphora clinopodioides* et *Nigella sativa* interfèrent avec les enzymes responsables de la synthèse de la paroi, et entraînent une vacuolisation élevée du cytoplasme, un détachement de la couche fibrillante de la paroi, une rupture de la membrane cytoplasmique et une désorganisation de la structure nucléaire et mitochondriale. De même, Naeini et Shokri (2012) ont expliqué dans leurs études que l'activité antifongique de l'huile essentielle de *Cuminum cyminum* est due à sa nature lipophile qui réagit avec les parties lipidiques de la membrane cellulaire et influence les enzymes responsables de leur intégrité ainsi que les transporteurs, les canaux ioniques et les récepteurs membranaires.

Il est intéressant de noter que les flavonoïdes actifs sont des molécules présentes dans presque tous les extraits éthanoliques des plantes et possèdent un groupe méthoxy en position para du cycle B-phényle (Patra 2012), le mode d'action des flavonoïdes reste inconnue mais Kanwal et ses collaborateurs annoncent que la toxicité de ces molécules est peut-être due à la présence d'un fort système électrophilique ou nucléophile, l'action par tels systèmes sur les positions spécifiques des protéines ou des enzymes peut altérer leur configuration et affecter leur activité (Kanwal et al. 2010). En effet ces chercheurs trouvaient que la quercétin-3-O- α -glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside soutirée des feuilles de mangue a montré leur forte activité toxique sur *Aspergillus fumigatus*, la quercétine a été signalée déjà d'après Cushnie et Lamb (2005) par leur activité à inhiber l'ADN gyrase chez les microorganismes.

Les huiles essentielles des extraits d'*Eucalyptus platyphylla* et de *Melaleuca quinquenervia* sont constituées principalement de monoterpènes. Ces derniers peuvent être acycliques, monocycliques ou bicycliques (Blanco et al. 2010). Selon Camara et ses collaborateurs, ils agiraient en augmentant la perméabilité cellulaire des micro-organismes et en dégradant leurs acides nucléiques (Camara et al. 2010). En outre, les alcools produits à partir des terpènes sont particulièrement actifs contre les cellules microbiennes car ils sont solubles dans les milieux aqueux et ils provoquent d'importants dégâts sur les parois cellulaires des microorganismes. Nous pouvons citer comme exemple l'alcool de santoline majoritaire dans l'huile essentielle d'*Achillea ligustica* (Satrani et al. 2007).

Aussi, d'autres études ont démontré que certaines huiles essentielles avaient des activités particulières, comme celles de *Cymbopogon citratus* qui pouvaient inhiber complètement la production de l'aflatoxine B1 d'*Aspergillus flavus* (Helal et al. 2007), et diminuer la teneur en lipides totaux des hyphes d'*Aspergillus niger*. En effet, ces huiles

essentielles ont diminué le taux des acides gras saturés et augmenté celui des acides gras insaturés (Heálal et *al.* 2006).

Les phénols sont aussi à l'origine de l'activité antifongique des huiles essentielles, comme l'eugénol extrait des feuilles de *Cinnamomum zeylanicum*. Cette activité pouvait d'expliquer par le fait que le groupe hydroxyle augmentait la solubilité de cette molécule dans les lipides membranaires ce qui améliore sa capacité à traverser la partie lipidique de la membrane cellulaire (Kwazou et *al.* 2009).

Discussion

Discussion

D'après toutes les recherches effectuées dans cette étude, nous pouvons affirmer qu'*Aspergillus* est un genre de champignons inoffensifs pour l'homme dans la majorité des cas. Et ce parce qu'il est facilement éliminé par les défenses naturels (Germaud 2005, Makni et al. 2008, Tonnel and Tillie-Leblond 2008, Massou et al. 2010, Rakotoson et al. 2011). Cependant dans certaines conditions ces champignons peuvent causer différentes aspergilloses allant de superficielles, et donc bénignes, à systémiques, et donc plus graves. La gravité des aspergilloses dépend de plusieurs facteurs mais notamment de l'état immunitaire de la personne infectée (Pasqualotto 2010).

La forme la plus grave est l'aspergillose invasive car elle implique une dissémination fongique au niveau de tout le corps grâce à son tropisme vasculaire et devient de ce fait très difficile à maîtriser (Gangneux and Guiguen 2007, Pilly 2008). Cette pathologie engendre une altération de l'état général ; et la difficulté de diagnostic ainsi que l'incapacité de l'élimination radicale du mycélium impliqué la rend parfois mortelle. En effet, l'aspergillose invasive peut causer de 74 jusqu'à 92% de mortalité (Delhaes et al. 2010).

L'aspergillome est une seconde forme d'aspergilloses pouvant aussi causer la mort des patients. Le champignon dans ce cas de figure se développe à l'intérieur d'une cavité pulmonaire où il a un bon apport en oxygène (respiration), en humidité et en matières organiques (poumons) (Philippe and Germaud 2005). La gravité de cette pathologie réside dans la capacité de la boule fongique à augmenter de taille et d'éroder les vaisseaux sanguins, infectant de ce fait tout le poumon, comme elle peut se développer par invasion tissulaire en une forme plus grave (Couturaud 2004). Nous parlons alors de l'aspergillose pulmonaire invasive, cette dernière devient donc aussi difficile à traiter que la forme précédente. Néanmoins, en comparant le taux de mortalité de l'aspergillome ordinaire (8% en 2004) avec celui de l'aspergillose invasive (90% en 2005) nous pouvons conclure que l'aspergillome n'est pas assez grave sauf en absence de traitement (Couturaud 2004, Hulin et al. 2005).

Concernant les manifestations liées à une allergie au genre *Aspergillus*, nous pouvons citer comme forme principale l'ABPA qui est due à des réactions d'hypersensibilité principalement à *Aspergillus fumigatus*. Cette pathologie altère la paroi bronchique et les parties périphériques des poumons. Elle n'est pas réellement fréquente et se manifeste seulement chez les asthmatiques (1 à 2%) et les atteints de mucoviscidose (9%). En outre, l'ABPA a des effets sérieux chez ce genre de personnes surtout en absence de traitement, car elle conduit à une destruction tissulaire et des bronchectasies (Tonnel and Tillie-Leblond 2008, Gupta et al. 2012, Tillie-Leblond et al. 2012).

Une autre forme systémique à ne pas négliger parmi les aspergilloses est les sinusites aspergillaires. L'incidence de ces dernières a connu une augmentation remarquable durant ces dernières années, cependant, elle est méconnue chez les sujets immunocompétents (Makni et al. 2008, Zainine et al. 2011). Lors de cette infection il est important de distinguer entre l'infection invasive comme la rhinosinusite fongique invasive et l'infection non invasive comme la rhinosinusite fongique allergique et la balle fongique qui concernent principalement le sinus maxillaire (89 % des cas) (Anniko et al. 2010, Zainine et al. 2011). Les formes non invasives ne sont pas très dangereuses mais peuvent le devenir lorsqu'elles se développent vers les invasives. La gravité des ces dernières est liée à l'atteinte vasculaire et osseuse avec nécrose tissulaire extensive, réaction granulomateuse puis fibreuse et érosion des cloisons sinusiennes. A terme cette pathologie cause une extension craniocérébrale (nez, orbites, tissus mous et système nerveux) engendrant des cas de neutropathie optique, des paralysies faciales et des méningites (Zainine et al. 2011).

Comme ça a été mentionné auparavant *Aspergillus* peut aussi causer des maladies superficielles faciles à diagnostiquer, à traiter et à surveiller. Ces maladies sont la kératomycose, l'endophtalmie, l'otomycose et l'onychomycose (Chaumeil et al. 2007, Aktas and Yigit 2009, Amri et al. 2010).

Tous les types pathologiques, que ce soit les profonds ou les superficiels, les plus graves ou les moins, doivent être traités ; mais pour ceci un diagnostic minutieux doit être effectué.

Le diagnostic se fait par plusieurs techniques successives. Il débute généralement par la détermination des symptômes impliqués sachant qu'ils peuvent ne pas fournir beaucoup d'informations ce qui ne permet pas de prendre une décision sur le choix du traitement curatif ; car ces symptômes sont parfois communs à plusieurs pathologies comme les douleurs thoraciques, la fièvre, la toux et l'hémoptysie (Chaumeil et al. 2007, Pilly 2008). La radiographie demeure l'un des moyens de diagnostic les plus efficaces notamment en cas de l'aspergillome, même si elle doit être accompagnée d'un examen mycologique (histologique et culture de la moisissure) pour permettre la mise en évidence des mycéliums et la caractérisation des têtes aspergillaires (Couturaud 2004, Chabasse et al. 2007, Tillie-Leblond et al. 2012). Cependant, l'examen mycologique peut être difficile à effectuer, comme dans le cas de l'aspergillome où il est difficile de réaliser un prélèvement sans altérer le mycélium (Germaud 2005).

Les espèces pathogènes d'*Aspergillus* ne sont pas vraiment divisées en celles qui causent des pathologies systémiques et celles qui causent des superficielles, car une seule espèce peut être la cause de toutes les formes d'aspergilloses. Mais nous pouvons noter que la présence de certaines espèces dans une forme de maladie est plus fréquente que dans une autre. Comme exemple, les pathologies respiratoires sont causées le plus souvent par *Aspergillus fumigatus* (46%) suivie d'*Aspergillus terreus* (6,2%) puis de façon épisodique d'*Aspergillus nidulans*, *Aspergillus flavus* et *Aspergillus niger* (Cimon 2007). Cependant l'otomycose est causée principalement par *Aspergillus niger* (20%), *Aspergillus flavus* (10%) et *Aspergillus fumigatus* (5%) (Da Silva Pontes et al. 2009). En 2012, Tillie-Leblond annonce que les espèces rencontrées dans l'ABPA sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus terreus*. Et d'après Moreno et Arenas, *Aspergillus versicolor* est l'espèce qui cause la majorité des cas d'onychomycoses suivie par *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus* (Mareno and Arenas 2010).

L'origine de la pathogénéicité des espèces peut résulter de différents facteurs, comme leur capacité à croître à 37°C (température du corps humain), leur capacité à dégrader les constituants des différents organes (les moisissures sont hétérotrophes), leur bon développement au pH du corps humain, leur capacité à produire des mycotoxines ... etc (Schuster et al. 2002, Pasqualotto 2010, Ahmad et al. 2010, Bhetariya et al. 2011).

De ce fait, les espèces les plus pathogènes ne sont pas bien déterminées; car chaque espèce a au minimum une caractéristique qui peut la rendre pathogène. Comme exemple, *Aspergillus fumigatus* est la seule espèce qui se développe jusqu'à 55°C, et croît de manière très rapide à 37°C ; de plus elle tolère des pH allant de 2 à 8,5 (Sivasankar 2004, Dagenais and Keller 2009). *Aspergillus terreus* se développe aussi convenablement à 37°C et dans une large gamme de pH, cette espèce est la seule qui a une résistance connue pour l'amphotéricine B (Mouchacca 2000, Steinbach et al. 2004, Pitt and Hocking 2009). *Aspergillus flavus* peut croître jusqu'à 48°C, mais sa caractéristique la plus importante est qu'elle produit des aflatoxines, des substances assez dangereuses pour l'être humain, ce qui lui permet d'affaiblir les défenses humanitaires de ce dernier et se développer convenablement (Patron 2006, Nathalie 2011).

Les traitements traditionnels des aspergilloses se basent essentiellement sur l'utilisation des antifongiques et l'exérèse chirurgicales. Le choix du traitement dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'état de santé de la personne infectée, du type de l'infection et de son

degré de gravité (Rakotoson et al. 2011, Zainine et al. 2011, Pasqualotto 2010). L'utilisation des antifongiques est parfois suffisante, après le nettoyage ou le lavage, comme dans le cas des aspergilloses oculaires et des otomycoses (Chaumeil et al. 2007, Aktas and Yigit 2009, Laury and DelGaudio 2010, Pasqualotto 2010).

En effet, dans ces cas-là l'utilisation de ces molécules peut représenter la seule solution (Tillie-Leblond et al. 2012). Mais lors d'infections plus sérieuses elles sont insuffisantes, comme dans le cas des aspergilloses invasives (Germaud 2005, Massou et al. 2010).

La chirurgie est une technique thérapeutique très répandue pour traiter les aspergilloses plus sérieuses, c'est à dire systémiques (Germaud 2005). Elle est utilisée le plus souvent en cas d'échec clinique par les antifongiques. Cette pratique consiste alors en une ablation complète de la partie infectée par la moisissure, permettant alors d'éliminer en grande partie ou en totalité le mycélium fongique (Massard 2005). Ceci dit, le traitement par des antifongiques demeure nécessaire même en cas d'ablation pour s'assurer du non développement à nouveau du mycélium (Germaud 2005). Effectivement, il est nécessaire de préciser que le plus grand danger des moisissures réside dans la diffusion des conidies ou des hyphes fragmentées.

Actuellement, avec l'apparition des résistances aux antifongiques, de nouvelles molécules sont en cours d'essai. Le but étant de pouvoir les utiliser à la place des antibiotiques ou afin d'éviter la chirurgie qui peut être lourde de conséquences. Les huiles essentielles, les terpènes et les flavonoïdes ont été démontrés par plusieurs études comme étant des inhibiteurs des *Aspergillus*. Parmi les espèces testées, les plus importantes sont *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* et *Aspergillus versicolor* (Panda et al. 2010, Naeini and Shokri 2012, Ubulom et al. 2012).

Il serait intéressant de noter que les huiles essentielles ont été les plus utilisées. En effet, l'attention des chercheurs a portée principalement sur ces molécules du fait qu'elles ont montré les résultats les plus prometteurs. Néanmoins, d'après les recherches effectuées pour la réalisation de ce mémoire, il est nécessaire de signaler que les principaux essais étaient réalisés *in vitro* et nécessitent des applications *in vivo* plus poussées et plus précises sur les molécules exactes qui pourront inhiber les aspergilles sans être pour autant toxiques ou néfastes pour l'être humain (Ristić et al. 2004, Tomczykowa et al. 2008, Hassane et al. 2011, Khosravi et al. 2011, Bencheqroun et al. 2012, Naeini and Shokri 2012.)

Conclusion

Conclusion

Aspergillus est un Deutéromycète qui se caractérise par des filaments portants des conidiophores sous forme de têtes aspergillaires. Ce genre est impliqué en pathologies humaines en causant différentes formes d'aspergilloses, notamment l'aspergillose invasive, l'aspergillome, l'aspergillose pulmonaire et broncho-pulmonaire allergique, les sinusites aspergillaires, l'otomycose, l'onychomycose, l'aspergillose oculaire et l'aspergillose cutanée. Les espèces responsables de ces maladies sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus repens* et *Aspergillus versicolor*. Parmi ces espèces, *Aspergillus fumigatus* est la plus fréquemment rencontrée, elle est responsable de 80-90% des infections aspergillaires humaines. Ces espèces sont capables de se transmettre à l'organisme humain de plusieurs manières, elles ne causent des pathologies graves que si le système immunitaire de l'hôte est défectueux. Les conditions favorables à leur implantation sont alors la température, le pH et l'activité de l'eau qui leurs sont adéquates chez l'homme.

L'aspergillose invasive est considérée comme étant la forme la plus grave des aspergilloses. Et ce car elle se propage au niveau de tout le corps rendant le diagnostic difficile. De plus, la fréquence d'apparition de cette pathologie a augmenté à cause du nombre croissant des sujets à risques.

Le traitement traditionnel est lourd, compliqué et engendre beaucoup de résistances chez les espèces. Ceci parce qu'il se base généralement sur l'utilisation des antifongiques, même s'ils sont additionnés à d'autres méthodes de traitement comme la chirurgie et les drainages.

Les recherches menées sur de nouvelles molécules actives contre les espèces pathogènes sont en cours d'études. Elles montrent que les extraits bruts de différentes plantes donnent de bonnes concentrations minimales inhibitrices. Et parmi les substances isolées et identifiées, les plus actives appartiennent aux huiles essentielles et aux polyphénols. Néanmoins, ces substances nécessitent des applications *in vivo* pour vérifier leur efficacité une fois administrer au corps animal puis aux corps humain.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Aboulmakarim S**, Tligui H, El Mrini M, Zakaria I, Handour N, Agoumi A. Otomycoses étude Clinique et mycologique de 70 cas. *J Mycol Med*, 2010, 20 (1) : 48-52.
- Accensi F**, Abarca ML, CabanesFJ. Occurrence of *Aspergillus* species in mixed feeds and component raw materials and their ability to produce ochratoxin A. *Food microbiol*, 2004, 21 : 623-627.
- Aguerre C**, Azzoug M, Akehossi A, Pelloquin N. Les nouveaux antifongiques. *Le moniteur hospitalier*, 2011, 240 : 21-31.
- Ahmad I**, Owais M, Shahid M, Aqil F. Combating fungal infections problems and remedy. Springer, 2010, p: 27.
- Aktas E**, Yigit N. Determination of antifungal susceptibility of *Aspergillus spp.* responsible for otomycosis by E-test method. *J Mycol Med*, 2009, 19 : 122-125.
- Al-Humiany AA**. Opportunistic pathogenic fungi of the house dust in Turubah, kingdom of Saudi Arabia. *Austr J Basic Appl Sci*, 2010, 4 (2) : 122-126.
- Amadi JE**, Adeniyi DO. Mycotoxin production by fungi isolated from stored grains. *Afr J Biotechnol*, 2009, 8 (7) : 1219-1221.
- Amri A**, Gorcii M, Essabbah N, Belhajali H, Bru VL, Zili J, Azaiez R, Babba H. *Aspergillus sclerotiorum* à propos d'un cas d'otomycose en Tunisie. *J Mycol Med*, 2010, 20 : 128-132.
- Anaissie EJ**, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical mycology. Ed. Churchill Livingstone, 2009, p : 21.
- Andresen J**, Nygaard EA, Størdal K. Primary cutaneous aspergillosis (PCA) a case report. *Acta Paediatr*, 2005, 94 (6) : 761-762.
- Aneja KR**, Mehrotra RS. An introduction to mycology. Ed. New age international publishers, 2005, p : 221.
- Annicko M**, Bernal-Sprekelsen M, Bonskowsky V, Bradley PJ, Lurato S. Otorhinolaryngology head and neck surgery. Ed. Springer, 2010, p : 249-252.
- Balajee SA**. *Aspergillus terreus* complex. *Med Mycol*, 2009, 47 (1) : 42-46.
- Bencheqroun HK**, Ghanmi M, Satrani B, Aefi A, Chaouch A. Activité antimicrobienne des huiles essentielles d'*Artemisia mesatlantica* plantes endémique du Maroc. *Bull Soc Royale Sci Liège*, 2012, 81 : 4-21.
- Benzarti S**, Mardassi A, Ben Hamida N, Ben Mhamed R, Brahem H, Akkari K, Miled I, Chebbi MK. L'aspergillose naso-sinusienne dans sa forme pseudo-tumorale à propos d'un cas. *J Tun Orl*, 2008, 20 : 67-70.
- Bhetariya PJ**, Madan T, Basir SF, Varma A, UshaSP. Allergens/antigens toxins and polyketides of important *Aspergillus* species. *Ind J Clin Biochem*, 2011, 26 (2) : 104-119.
- Blanco SJ**, Ruiz TT, Perez AMJ, Vazquez PFM, Cases CMDLA, Gervasini RC. Chemical composition and antioxidant activity of essential oil of *Thymbra capitata* (L.) cav. In Spain. *Acta Bot Gallica*, 2010, 157 (1) : 55-63.
- Blumenthal C**. Production of toxic metabolites in *Aspergillus niger* *Aspergillus oryzae* and *Trichoderma reesei* justification of mycotoxin testing in food grade enzyme preparations derived from the three fungi. *Regul Toxicol Pharm*, 2004, 39 (2) : 214-228.

- Botton B**, Breton A, Fevre W, Gauthier S, Guy Ph, Larpent JP, Reymond P, Sanglier JJ, Vayssier Y, Veau P. Moisissures utiles et nuisibles importance industrielle. Ed. Masson, 1990, p : 95-119.
- Bouchara JP**, Tronchin G, Adhésion et pathogénicité dans les infections aspergillaires. *Med Maladies Infect*, 1999, 29 : 705-711.
- Branger A**, Richer MM, Roustel S. Alimentation sécurité et contrôles microbiologiques. Ed. Martine Poillot, 2007, p : 37.
- Braun JJ**, Pauli G, Schultz P, Molard A, Gentine A, De Blay F. La sinusite fongique allergique (SFA) : « équivalent nasosinusal » de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). *Rev Fr Allergol*, 2007, 47 : 298-304.
- Brebbia CA**, Eglite M, Knetz L, Miftahof R, Popov V. Environmental health and biomedicine. Ed. WIT press, 2011, p : 135-136.
- Bustamante J**, Mahlaoui N, Casanova JL, Blanche S. Infection fongique et déficits immunitaires héréditaires. *Arch Pédiatrie*, 2011, 18 : 8-14.
- Camara B**, Dick E, Sako A, Kone D, Kanko C, Boye MAD, Ake S, Anno A. Lutte biologique contre *Deightonella torulosa* (Syd.) Ellis, par l'application des huiles essentielles d'*Eucalyptus platyphylla* F. Muell. Et de *Melaleuca quinquenervia* L. *Phytothérapie*, 2010, 8 : 240-244.
- Carlile MJ**, Watkinson SC, Gooday GW. The fungi. Ed. Academic press, 2001, p : 588.
- Chabasse D**, Bouchara JP, De Gentile L, Cimon B, Brun S, Penn P. Les moisissures d'intérêt médical. *Cahier de formation biologie médicale*, 2002, 25 : 46-65.
- Chabasse D**, Danis M, Guiguen C, Lenobel DR, Botterel F, Miégevillie M. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. Ed. Elsevier Masson, 2007, p : 230-238.
- Chabasse D**, Pihet M, Bouchara JP. Les moisissures opportunistes émergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine. *Revue Franc Labo*, 2005, 373 : 21-34.
- Charlier C**, Lahoulou R, Dupont B. Mycoses systémiques du sujet apparemment immunocompétent. *J Mycol Med*, 2005, 15 : 22-32.
- Chaumeil C**, Bourcier T, Rostane H, Goldschmidt P, Nourry H, Zamfir O, Batellier L. Diagnostic et traitement des endophtalmies fongiques et des kératomycoses. *J Mycol Med*, 2007, 17 : 1-20.
- Ciferri O**, Tiano P, Mastromei G. Of microbes and art the role of microbiol communities in the degradation and protection of cultural heritage. Ed. Kluwer academic, 2000, p : 146.
- Cimon B**, Chabasse D, Bouchara JP. Rôle des champignons dans la pathologie respiratoire au cours de la mucoviscidose. *Rev Franc Labo*, 2007, 397 : 59-65.
- Couturaud F**. *Aspergillus* et poumon. *Rev Fr Allergol*, 2004, 44 : 83-88.
- Cushnie TPT**, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Ag*, 2005, 26 : 343-356.
- Dagenais TRT**, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (3) : 446-465.
- Da Silva Pontes ZBV**, Silva ADF, De Oliveira Lima E, De Holanda Guerra M, Oliveira NMC, De Fátima Farias Peixoto Carvalho M, Guerra FSQ. Otorhinolaryngol, 2009, 75 (3) : 367-370.
- David C**. Fiche pratique de sécurité ED 117. Ed. INRS, 2004, p : 1-4.
- Deepake U**. Aero-microbiological studies of moisture affected buildings in the indoor environment. *J Young Invest*, 2008, 19 (11) [En ligne].

- Delhaes L**, Leroy S, Cameiro P, Ache S, Fréal E, Grunderbeeck NV, Cas ED, Wallaert B. Conduite à tenir face au risque d'aspergillome pulmonaire chez un patient atteint de maladie de Wegener. *J Mycol Med*, 2010, 20 (3) : 231-234.
- Desoubreaux G**, Chandener J. *Aspergillus* et maladies aspergillaires. Feuillet de Biologie, 2010, 51 (293) : 11.
- D'Halewyn**, Leclerc JM, King N, Bélanger M, Legris M, Frenette Y. Les risques à la santé associés à la présence de moisissures en milieu intérieur. Ed. Québec, 2002, p : 4.
- Dias ES**, Guimarães SE, De Siqueira FG, Da Silva R, Batista LR. Allergic and toxigenic fungi in the compost of cultivation agaricus brasiliensis. *J Sci Agraria*, 2009, 10 (6) : 507-511.
- Domsch KH**, Gams W, Anderson TH. Compendium of soil fungi. Ed. IHW-Verlag, 2007, p : 79-98.
- Dupont D**. Micafungine. *J Mycol Med*, 2010, 20 : 194-205.
- Errera MH**, Barale PO, Nourry H, Zamfir O, Guez A, Warnet JM, Sahel JA, Chaumeil C. Endophtalmie à *Phoma glomerata* après plaie du globe et efficacité du traitement par voriconazole en intravitréen. *J Fr Ophtalmol*, 2008, 31 (1) : 62-66.
- Foley SL**, Chen AY, Simjee S, Zervos MJ. Molecular techniques for the study of hospital acquired infection. Ed. Wiley-Blackwell, 2011, p : 205.
- Galagan JE**, Calvo SE, Cuomo C, Ma LJ, Wortman JR, Batzoglou S, Lee SI, Baştürkmen M, Spevak CC, Clutterbuck J, Kapitonov V, Jurka J, Scazzocchio. Sequencing of *Aspergillus nidulans* and comparative analysis with *A. fumigatus* and *A. oryzae*. *Nature*, 2005, 438 : 1105-1115.
- Gangneux JP**, Guiguen C. Modifications récentes de l'épidémiologie des mycoses invasives. *Rev Franc Labo*, 2007, 396 : 85-89.
- Garcia G**, Humbert M. Traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev FR Allergol*, 2004, 44 : 89-91.
- Gargaud M**, Amils R, Cleaves HJ, Irvine WM, Pinti DL, Viso M. Encyclopedia of astrobiology. Ed. Springer, 2011, p : 219.
- Gellen-Dautremer J**, Lanternier F, Dannaoui E, Lortholary O. Associations antifongiques dans les candidoses et aspergilloses invasives. *Réanimation*, 2008, 17 : 259-266.
- Germaud P**, Morin O, Moreau P. Antifongiques et aspergilloses. *Rev Fr Labo*, 2001, 332 : 31-36.
- Germaud P**. *Aspergillus* et système respiratoire. EMC- Médecine, 2005, 2 : 585-595.
- Gock MA**, Hocking AD, Pitt JL, Poulos PG. Influence of temperature, water activity and pH on growth of some xerophilic fungi. *Int J Food Microbiol*, 2003, 81 (1) : 11-19.
- Guan H**, Yang L, Gua J, Ma X, Wang H, You S. Morphological and identification of *Aspergillus versicolor* D-1 with selective reduction ability. *Asian J Tradit Med*, 2007, 2 (1) : 39-44.
- Gupta RK**, Chandra A, Gautam PB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis a clinical review. *JAPI*, 2012, 60 : 46-51.
- Hassane SOS**, Satrani B, Ghamni M, Mansouri N, Mohamed H, Chaouch A. Activité antimicrobienne et composition chimique de l'hile essentielle de *Plectranthus aromaticus* Roxb. de l'île de la Grande Comore. *Biotech Agr Soc Environ*, 2011, 15 (2) : 251-258.

- Hedayati MT**, Pasqualotto AC, Warn PA, Bowyer P, Denning DW. *Aspergillus flavus* human pathogen allergen and mycotoxin producer. *Microbiology+*, 2007, 153 : 1677-1693.
- Heinemann S**, Symoens F, Gordts B, Jannes H, Nolard N. Environmental investigations and molecular typing of *Aspergillus flavus* during an outbreak of postoperative infections. *J Hosp Infect*, 2004, 57 (2) : 149-155.
- Helal GA**, Sarhan MM, Abu Shahla ANK, Abou El-Khair EK. Effects of *Cymbopogon citratus* L. essential oil on the growth, lipid content and morphogenesis of *Aspergillus niger* ML2-strain. *J Basic Microb*, 2006, 46 (6) : 456-469.
- Helal GA**, Sarhan MM, Abu Shahla ANK, Abou El-Khair EK. Effects of *Cymbopogon citratus* L. essential oil on the growth morphogenesis and aflatoxin production of *Aspergillus flavus* ML2-strain. *J Basic Microb*, 2007, 47 (1) : 5-15.
- Heo CY**, Eun SC, Baek RM, Minn KW. Free flap of extensive soft tissue defect in cutaneous aspergillosis e case report. *J Korean Med Sci*, 2008, 23 (5) : 920-920.
- Hocking AD**, Pitt JE, Samson RA, Thrane U. *Advances in food mycology*. Ed. Springer+ Business media, INC, 2006, p : 5-8.
- Hong SB**, Go SJ, Shin HJ, Shin HD, Frisvad JC, Samson RB. Polyphasic taxonomy of *Aspergillus fumigatus* and related species. *Mycologia*, 2005, 97 (6) : 1316-1329.
- Hulin A**, Deguillaume AM, Bretagne S, Bézie Y. Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et des aspergilloses invasives. *J Pharm Clin*, 2005, 24 (3) : 125-138.
- Ingroff AVE**. *Medical mycology in the United States a histological analysis (1894-1996)*. Ed. Kluwer academic publishers, 2003, p : 4.
- Kanwal Q**, Hussain I, Siddiqui HL, Javid A. Antifungal activity of flavonoids isolated from mango (*Mangifera indica* L.) leaves. *Nat Prod Res*, 2010, 24 (20) : 1907-1914.
- Karbowska-Berent J**, Górny RL, Strzelczyk AB, Wlazlo A. Airborne and dust borne microorganisms in selected polish libraries and archives. *Build Environ*, 2011, 46 (10) : 1872-1879.
- Keane PL**, Kile GA, Podger FD, Brown BN. *Diseases and pathogens of Eucalypts*. Ed. Csiro, 2000, p : 114.
- Ahmad I**, Owais M, Shahid M, Aqil F. *Combating fungal infections problems and remedy*. Springer, 2010, p: 27.
- Khosravi AR**, Minnoeianhaghighi MH, Shokri H, Emami SA, Alavi SM, Asili J. The potential inhibitory effect of *Cuminum cyminum*, *Ziziphora clinopodioides* and *Nigella sativa* essential oils on the growth of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Braz J Microbiol*, 2011, 42 :216-224.
- Klossek JM**, Lacroix CK, Dufour X. Agent fongique et pathologie rhinosinusienne. *Rev Fr Allergol*, 2005, 45 : 25-28.
- Kontoyiannis D**. Points critiques dans le traitement d'une aspergillose invasive. *Med Maladies Infet*, 2007, 37 : 9-11.
- Kranthi VS**, Rao DM, Jaganmohan P. Production of protease by *Aspergillus flavus* through solid state fermentation using different oil seed cakes. *Int J Microbiol Res*, 2012, 3 (1) : 12-15.
- Kukovinets OS**, Abdullin MI, Zainullin RA, Kunakova RV, Zaikov GE. *Chemical and physical methods for protecting biopolymers against pests*. Ed. Nova science publishers, INC, 2008, p : 10.

- Latgé JP**, Steinbach WJ. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Ed. ASM Press, DC, 2009, p : 7.
- Lass-Flörl C**. *Aspergillus terreus* how inoculum size and host characteristics affect its virulence. J Infect Dis, 2012, 205 (8): 1192-1194.
- Laury AM**, DelGaudio JM. *Aspergillus* infections in the head and neck. Curr Infect Dis Rep, 2010, 12 : 217-224.
- Lugauskas A**. Potential toxin producing micromycetes on food raw material and products of plant origin. Bot Lithuanica, 2005, 7 : 3-16.
- Machida M**, Gomi K. *Aspergillus* molecular biology and genomics. Ed. Caister academic press, 2010, p : 2.
- Makni F**, Cheikhrouhou F, Sellami A, Charfeddine I, Gorbel A, Ayadi A. Les sinusites aspergillaires à propos de trois cas dans l'hôpital de Sfax Tunisie. J Mycol Med, 2008, 18 : 103-105.
- Mara D**, Horan N. The hand book of wastewater microbiology. Ed. Elsevier, 2003, p : 90.
- Marriott NG**, Gravani RB. Principales of food sanitation. Ed. Springer science+ Business media, INC, 2006, p : 51.
- Marshall DL**, Ball'A MFA. Meat science and applications. Marcel Dekker, INC, 2011, p : 160.
- Massard G**. Place de la chirurgie dans le traitement des aspergilloses thoraciques. Rev Mal Respir, 2005, 22 : 466-472.
- Massou S**, Azendour H, Nebhani T, Lmimouni BE, Azendour B, Belkhi H, Haimeur A. Aspergillose invasive du cavum associé à une méningite à *Candida albicans*. Med et Maladies Infect, 2010, 40 : 112-114.
- Mellon JE**, Cotty PJ, Dowd MK. *Aspergillus flavus* hydrolases : their roles in pathogenesis and substrate utilization. Appl Microbiol Biot, 2007, 77 : 497-504.
- Mohapatra S**, Xess J, Swatha JV, Tanveer N, Asati D, Ramam M, Singh MK. Primary cutaneous aspergillosis due to *Aspergillus niger* in an immunocompetent patient. Indian J Med Microbiol, 2009, 27 (4) : 367-370.
- Montagnac R**, Bokowy C, Ciupea A, Delagne JM, Schillinger F. Sinusite fongique d'origine dentaire à propos d'une observation chez un hémodialysé. Nephrol Ther, 2006, 2 : 87-92.
- Moreno G**, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. Clin Dermatol, 2012, 28 (2) : 160-163.
- Mouchacca J**. Thermotolerant fungi erroneously reported in applied research work a possessing thermophilic attribute. World J Microb Biot, 2000, 16 : 869-880.
- Moujahid A**, Bencharki B, Hilali L, Bagri A, Najim L. Activités antibactérienne et antifongique des extraits d'algues marines d'origine marocaine. Biol Santé, 2004, 4 (2) [En ligne].
- Mueller GM**, Bills GF, Foster MS. Biodiversity of fungi inventory and monitoring methods. Ed. Elsevier Academic press, 2004, p : 307.
- Mukherjee KL**, Ghosh S. Medical laboratory technology procedure manual for routine diagnostic tests. Ed. Tata mcgrow hill education private limited, 2010, p : 606.
- Nakashima K**, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. Primary cutaneous aspergillosis. Acta Derm-Venereol, 2010, 90 (5) : 519-520.

- Nasa GL**, Littera R, Maccioni A, Ledda A, Vacca A, Contu L. Voriconazole for treatment of disseminated nodular cutaneous aspergillosis in a patient affected by acute myeloid leukemia. *Hematol J*, 2004, 5 : 178-180.
- Nathalie L**. A study on *Aspergillus flavus* biochemical characterization of *Aspergillus flavus*. Ed. GRIN Verlag, 2011, p : 1.
- Nazim S**, Dawar S, Tarik M, Zaki MJ. Quantitative estimation of mycoflora in drinking water and fruit juices of Karachi. *Pak J Bot*, 2008, 40 (3) : 1263-1268.
- Naeini A**, Shokri H. Chemical composition and *in vitro* antifungal activity of the essential oil from *Cuminum cyminum* against various *Aspergillus* strains. *J Med Plants Res*, 2012, 6 (9) : 1702- 1706.
- Noter SL**, Hendriks ER, Steup WH, Pahlplats PVM, Beverdam FH. Aspergilloma of the lung due to aspiration nasal tube feeding. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 57 : 169-170.
- Okoko FJ**, Ogbomo O. amylolytic properties of fungi associated with spoilage in bread. *Cent J Microbiol*, 2010, 4 : 1-7.
- Olajuyigbe OO**, Afolayan AJ. *In vitro* pharmacological activity of the crude acetone extract of *Erythrina caffra* Thunb antibacterial and antifungal assessment. *J Med Plant Res*, 2012, 6 (9) : 1713-1720.
- Oukabli M**, Ennouali H, Chahdi H, Qamouss O, Damiri A, Rharrassi I, Zoubir Y, Rzin A, Albouzidi A. Rhinosinusite chronique invasive aspergillaire chez une patiente immunocompétente. *J Mycol Med*, 2010, 20 : 120-123.
- Panda SK**, Brahma S, Dutta SK. Selective antifungal action of crude extracts of *Cassia fistula* L. a preliminary study on *Candida* and *Aspergillus* species. *Malays J Microbiol*, 2010, 6 (1) : 62-68.
- Pasqualotto AC**. Aspergillosis from diagnostic to prevention. Ed. Springer, 2010, p : 7-1006.
- Patron DD**, *Aspergillus* health implication & recommendations for public health food safety. *Int J Food Saf*, 2006, 8 : 19-23.
- Paula JS**, Junior AB, Fihlo AC, Rimão E. Secondary glaucoma associated with bilateral *Aspergillus niger* endophthalmitis in an HIV positive patient case report. *Arq Bra Oftalmol*, 2006, 69 (3) : 395-397.
- Philippe B**, Germaud P. Aspergilloses chez l'immunocompétent vers une nouvelle classification. *Rev Mal Respir*, 2005, 22 (5) : 711-714.
- Philippe B**, Latgé JP. Aspergilloses chez l'immunodéprimé. *Med Ther*, 2000, 6 (6) : 442-449.
- Piérard GE**, Kharfi M, Salomon-Neira MD, Kamoun MR, Piérard-Franchimont C. Itraconazole in human aspergillosis revisited. *J Mycol Med*, 2004, 14 (4) : 192-200.
- Pilly E**. Maladies infectieuses et tropicales. Ed. Vavactis Plus, 2008, p : 130, 572, 573.
- Patra AK**. Dietary Figurechemicals and microbes. Ed. Springer, 2012, p : 33-91.
- Pitt JI**, Hocking AD. Fungi and food spoilage. Ed. Springer, 2009, p : 91-334.
- Pourbafrani M**, Forgács G, Horváth IS, Niklasson C. Production of biofuels limonene and pectin from citrus wastes. *Bioresource Technol*, 2010, 101 (11) : 4246-4250.
- Prescott L**, Harley J, Klein D. Microbiologie. Ed. The MacGraw-Hill companies, Inc, 2002, p : 948.
- Quatresooz P**, Arrese JE, Piérard GE. Synopsis des dermatomycoses invasives chez l'immunodéprimé. *Rev Med Liege*, 2003, 58 (11) : 690-694.
- Quinn PJ**, Markey BK, Leonard FC, Fitzpatrick ES, Fanning S, Hartigan PJ. Veterinary microbiology and microbial disease. Ed. Wiley- Blackwell, 2011, p : 245.

- Rakotoson JL**, Vololontiana HMD, Raheison RE, Andrianasolo R, Rakotomizao JR, Randria MJD, Rapelaronon RF, Andrianarisoa ACF, Rajaona HR. Un cas rare d'aspergillome volumineux développé au sein d'une lésion de fibrose pulmonaire secondaire à une sclérodémie systémique chez une malade immunocompétente à Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot*, 2011, 104 : 325-328.
- Reboux G**, Bellanger AP, Roussel S, Grenouillet F, Million L. Moisissures et habitat risques pour la santé et espèces impliquées. *Revue Fr Allergol*, 2010, 50 : 611-620.
- Reddy KRN**, Farhana NI, Wardah AR, Salleh B. Morphological identification of foodborne pathogens colonizing rice grains in south Asia. *Pakistan J Biol Sci*, 2010, 13 (16) : 794-801.
- Rementeria A**, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Pontón J, Garaizar J. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol*, 2005, 22 : 1-23.
- Rendeau N**, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scat Y, Thomas F, Baudouin C, Nordmann JP, Laroche L. Les kératomycoses au centre hospitalier national d'ophtamologie des Quinze-vingts. *J Fr Ophtamol*, 2002, 25 (9) : 890-896.
- Richard JL**. Some major mycotoxins and their mycotoxicoses. *Int J Food Microbiol*, 2007, 119 : 3-10.
- Rintala H**, Pitkäranta M, Täubel M. *Advances in applied microbiology*. Ed. Elsevier, INC, 2012, p : 92.
- Ristić M**, Soković M, Grubišić D, Kovacević. Chemical analysis and antifungal activity of the essential oil of *Achillea atrata* L. *J Essent Oil Res*, 2004, 16 (1) : 75-78.
- Roussel S**, Reboux G, Dalphin JC, Piaroux R. Alvéolites allergiques extrinsèques et exposition aux moisissures. *Rev Franc Labo*, 2005, 373, 51-60.
- Roy PK**. Insight and control of infectious disease in global scenario. Ed. In Tech, 2012, p : 231-248.
- Saadat P**, Kappel S, Young S, Abrishami M, Vadmal MS. *Aspergillus fumigatus* Majocchi's granuloma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 2008, 33 : 450-453.
- Saiz-Jimenez C**. *Molecular biology and cultural heritage*. Ed. Swets and Zeitlinger, 2003, p : 86.
- Satrani B**, Ghanmi M, Farah A, Aafi A, Fougrach H, Bourkhiss B, Bousta D, Talbi M. composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Cladanthus mixtus*. *Bull Soc Pharm Bordeaux*, 2007, 146 : 85-96.
- Sautour M**, Mansur CS, Divies C, Bensoussan M, Dantigny P. Comparison of the effects of temperature and water activity on growth rate of food spoilage moulds. *J Ind Microbiol Biot*, 2002, 28 : 311-315.
- Schuster E**, Dunn-Coleman N, Frisvad JC, Van Dijck PWM. On the safety of *Aspergillus niger* a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 59 : 426-435.
- Shifren A**, Lin TL, Goodenberger DM. *The Washington manual pulmonary medicine subspecialty consults*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p : 99.
- Shingh AB**, Shahi S. Aeroallergens and clinical practice of allergy in India-Asia pacific work-shop report. *Asian Pac J Allergy*, 2008, 26 : 245-256.
- Singh RS**, Tiwary AK, Bhari R. Screening of *Aspergillus* species for occurrence of lectins and their characterization. *Journal Basic Microb*, 2008, 48 (2) : 112-117.

- Sivasankar B.** Food processing and preservation. Ed. Prentice-Hall of India private limited, 2004, p : 122.
- Smolyanyuk EV, Bilanenko EN.** Communities of halotolerant micromycetes from the areas of naturel salinity. *Microbiol +*, 2011, 80 (6) : 877-883.
- Steinbach WJ, Benjamin JrDK, kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, Lionakis MS, Torres HA, Jafri H, Walsh TJ.** Infections due to *Aspergillus terreus* a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (2) : 192-198.
- Tarrand JJ, Han XY, Kontoyiannis DP, May GS.** *Aspergillus* hyphae in infected tissue evidence of physiological adaptation and effect on culture. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 : 382-386.
- Templeton SP, Buskirk AD, Law B, Green BJ, Beezhold DH.** Role of role germination in murine airway CD8⁺ T-Cell responses to *Aspergillus* conidia. *Plos One*, 2011, 6 (4) : 1-11.
- Tillie-Leblond I, Le Rouzic O, Cortot A.** Aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Fr Allergol*, 2012, 52 (3) : 134-137.
- Tonnel AB, Leblond IT.** Asthme réfractaire évoquer une aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Press Med*, 2008, 37 : 161-166.
- Tomczykowa M, Tomczyk M, Jakoniuk P, Trynieszewska E.** Antibacterial and antifungal activities of extracts and essential oils of *Bidens tripartite*. *Folia Histochem Cyt*, 2008, 46 (3) : 389-393.
- Ubulom PME, Imendah NG, Udobi CE, Iiya I.** Larvicidal and antifungal properties of *Picralima nitida* (Apocynaceae) leaf extracts. *Eur J Med Plants*, 2012, 2 (2) : 132-139.
- Varga J, Samson RA.** *Aspergillus* in the genomic era. Ed. Wageningen Academic Publishers, 2008, p : 125.
- Varnam AH, Evans MG.** Environmental microbiology. Ed. ASM press, 2000, p : 138.
- Venkatesagowda B, Ponugupaty E, Barbosa AM, Dekker RFH.** Diversity of plant oil seed-associated fungi from seven oil-bearing seeds and their potential for the production of lipolytic enzymes. *World J Microbial Biotechnol*, 2012, 28 : 71-80.
- Wiese J, Ohlendorf B, Blümel M, Schamaljiham R, Imhoss JS.** Phylogenetic identification of fungi isolated from the marine sponge *Tethya aurantium* and identification of their secondary metabolites. *Mari Drugs*, 2011, 9 : 561-585.
- Wright AD, Osterhage C, König GM.** Epicoccamide a novel secondary metabolite from a jellyfish-derived culture of *Epicoccum purpurascens*. *Org Biomol Chem*, 2003, 1 (3) : 507-510.
- Yang CS, Heinsohn P.** Sampling and analysis of indoor microorganisms. Ed. Wiley & Sons, INC, 2007, p : 219.
- Zainine R, Hachicha A, Gamra SB, Beltaief N, Sahtout S, Besbes G.** Aspergillose sphénoïdale chez deux patients immunocompétents. *J Mycol Med*, 2011, 21 : 142-145.
- Zait H, Hamrioui B.** Aspergillome pulmonaire à propos de 39 cas. *J Mycol Med*, 2011, 21 : 138-141.

Liste des sites

- Site 1 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=89>
Site 2 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=92>
Site 3 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=96>
Site 4 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=93>
Site 5 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=94>
Site 6 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=95>
Site 7 : <http://mycota-crcc.mnhn.fr/site/espece.php?idE=98>
Site 8 : <http://edouard.benois.pagesperso-orange.fr/abceslen.htm>

Glossaire

- Algies faciales** : Douleurs intenses concernant la moitié du visage, généralement à l'arrière de l'œil et s'accompagnant d'une rougeur de la peau, d'un larmoiement et d'un écoulement du nez du même côté.
- Anosmie** : Incapacité partielle ou totale de percevoir les odeurs s'accompagnant souvent d'une perturbation du goût.
- Aplisie** : Défaillance ou un quasi absence de production de la moelle osseuse en globules rouges, en globules blancs et plaquettes.
- Bronchectasie** : Dilatation des bronches.
- Coloration de Grocott** : Le principe de cette coloration est que les glucides de la paroi des champignons sont transformés en aldéhydes par oxydation. Ces aldéhydes sont détectés par la réduction du complexe d'argent méthénamine. Le résultat est que la paroi des champignons, parasite et levures devient noire sur fond vert.
- Éosinophilie** : Présence des leucocytes polynucléaires éosinophiles dépassant 500 par mm³.
- Exacerbation** : Aggravation transitoire des symptômes.
- Expectoration** : Phénomène par lequel les produits formés dans les voies respiratoires sont rejetés hors de la poitrine.
- Fistulisation** : Ouverture d'une cavité de l'organisme à l'extérieur ou à l'intérieur d'un viscère.
- Hémoptysie** : Rejet de sang par la bouche et les voies aériennes.
- Hémostase** : Ensemble des phénomènes permettant de faire cesser une hémorragie.
- Larmoiement** : Quand il est d'origine infectieuse, il s'accompagne d'une sécrétion purulente qui colle les paupières le matin au réveil et qui est parfois douloureux.

- Médiastin** : Partie centrale du thorax, au milieu des deux poumons, limitée en haut par le cou et en bas par le diaphragme qui sépare la cavité abdominale de la cavité thoracique.
- Métastase** : Foyers secondaires d'une affection disséminée par voie lymphatique ou sanguine à partir d'un foyer primitif.
- Œdème** : Pénétration de liquide séreux à l'intérieur de divers tissus et tout particulièrement du tissu conjonctif, du revêtement cutané ou des muqueuses créant un gonflement.
- Opacités** : infiltrats ou impactions mucoïdes
- Otorrhée** : l'écoulement par l'oreille de liquide séreux.
- Figurephobie** : Crainte de la lumière liée à la sensation douloureuse qu'elle occasionne.
- Pneumoconiose** : maladie pulmonaire non tumorales résultant de l'inhalation de particules.
- Prurit** : Trouble du fonctionnement des nerfs cutanés, provoquant des démangeaisons.
- Thrombose** : La formation d'un caillot de sang, aussi appelé thrombus, au sein d'un vaisseau sanguin.
- Tolciclate** : Un médicament antifongique.
- Tomodensitométrie** : Examen radiographique qui utilise les rayons X en faisceau très étroit, avec leur propriété de traverser les tissus en fonction de leur densité, pour réaliser des images en coupes axiales et fines du corps avec le plus souvent, l'utilisation de produit de contraste qui permet de renforcer les contrastes au niveau des viscères pleins.

Pathologies humaines causées par les espèces du genre Aspergillus

Présenté par :

✎ ABDELHADI Amina

✎ BOUKHROUFA Fatima Zohra

Résumé :

Les aspergilloses sont des pathologies causées par des espèces du genre *Aspergillus*. Selon leur localisation et les dégâts qu'elles causent au corps humains, nous pouvons distinguer les aspergilloses invasives, les broncho-pulmonaires, les aspergillomes, les sinusites aspergillaires, aspergillose oculaire, otomycose, onychomycose et aspergillose cutanée. L'aspergillose invasive est la forme la plus dangereuse, de même *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus pathogène. La complexité des traitements actuels et développement des résistances a encouragé la recherche de nouvelles molécules actives contre les espèces impliquées dans ces maladies, parmi elles nous pouvons citer les huiles essentielles, les terpènes et les polyphénols. De même, les extraits bruts de certaines plantes ont donné des résultats très prometteurs même si des applications *in vivo* demeurent nécessaires.

Mots clés : *Aspergillus*, aspergilloses, diagnostic, traitement, nouvelles avancées.

Abstract:

Aspergillosis are pathologies caused by some strains of the *Aspergillus* genus. According to their localizations and damages that they cause to the human body, we can divide them into invasive aspergillosis, bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma, aspergillosis sinusitis, ocular aspergillosis, otomycosis, onychomycosis and *Cutaneous aspergillosis*. The invasive form is the most dangerous, just as *Aspergillus fumigatus* is the most pathogen species. The complexity of the pathology treatment and the resistance development encouraged the research of new molecules actives against the implicated moulds. Among them, we can quote essential oils, terpenes and polyphenols. The crude extracts of some plants have also shown promising results, even if *in vivo* applications remain necessary to confirm their action.

Keywords: *Aspergillus*, aspergillosis, diagnostic, treatment, new progress.

المخلص :

الأمراض الأسبرجيلوزية ناجمة عن عدة أنواع من جنس *Aspergillus*. وفقا لموقعها والضرر الذي تسببه لجسم الإنسان يمكننا أن نميز الأسبرجيلوز الغازية، أسبرجيلوز المخاطية الرئوية، الأسبرجيلوم، التهاب الجيوب، أسبيرجيلوز العين، الأوتوميكوز، فطر الأظافر و الأسبرجيلوز الجلدية. الأسبيرجيلوز الغازية هي الشكل الأكثر خطورة، بالمثل *Aspergillus fumigatus* هو النوع الأكثر مسببا للأمراض. تعقيد العلاج الحالي وتطور مقاومة الانواع التي تشارك في هذه الأمراض له شجعت البحث على جزيئات نشطة جديدة ضدها، ومن بين هذه الجزيئات يمكن أن نذكر: الزيوت الأساسية، التربينات ومتعددات الفينول. بالإضافة الى أن المستخلصات الخام لبعض النباتات قدمت نتائج واعدة جداً مع أنها لا تزال بحاجة الى التطبيقات.

الكلمات المفتاح : *Aspergillus*، الأمراض الأسبرجيلوزية، التشخيص، العلاج، التقدمات الجديدة.