

DOSSIER N° 5 (60 points)

Une patiente septuagénaire consulte pour des difficultés respiratoires et des essoufflements accompagnés de fièvre et de toux productives qui ont commencé à apparaître une semaine auparavant. Les signes cliniques se sont aggravés dans les premiers jours de l'hospitalisation malgré le traitement (lévofloxacine et prednisone « per os ») instauré à la consultation.

L'histoire récente de la patiente révèle une bronchite aiguë datant de 20 jours qui avait été traitée par des corticostéroïdes (inhalation) et du cefpodoxime. Parmi les autres antécédents, on note un asthme avec 3 exacerbations au cours de l'année passée, de l'hypertension, une hyperlipidémie, du diabète, une hypothyroïdie, de la goutte, une sténose spinale ainsi qu'une insuffisance rénale chronique. Le traitement de la patiente au moment de la consultation comprenait: carvédilol, furosémide, atorvastatine, gemfibrozil, sitagliptine, lévothyroxine, allopurinol, époïétine α , montélukast, fluticasone et salbutamol en inhalation.

A l'hypothèse d'un épisode d'asthme secondaire à la pneumopathie, de la méthylprednisolone en IV, des broncho-dilatateurs et du levofloxacine sont prescrits ainsi qu'un scanner thoracique. Réalisé à J5 celui-ci révèle plusieurs zones bilatérales d'opacité dans le parenchyme pulmonaire qui s'étendent malgré un traitement antibiotique complémentaire (J10). A J13, l'examen cytologique des crachats révèle la présence d'un *Aspergillus*.

QUESTION 1 : (sur 16 points)

Quels facteurs de risques d'une atteinte fongique pulmonaire sont décelables dans le cas de cette patiente?

- Aggravation (1) des signes cliniques, avec fièvre(1) et toux productives, sous TT lévofloxacine, antibiotique (1) de synthèse du groupe des fluoroquinones) et prednisone, corticostéroïde (1) de synthèse à visée anti-inflammatoire dont l'utilisation à forte dose (1) peut engendrer une diminution de la réponse immunitaire. Le traitement antérieur (1) de la bronchite ayant déjà fait appel à un antibiotique du groupe bêta-lactamine, une cephalosporine de 3ème génération, et à des corticostéroïdes par inhalation.
- La patiente est notamment asthmatique (1) avec 3 exacerbations dans la dernière année et par ailleurs polymédiquée (1) en réponse à plusieurs co-pathologies dont un diabète de type 2 (1). De plus, elle est septuagénaire (1), âge non précisé mais supérieur à 70 ans ce qui la place, vu le contexte polymédiqué la place dans une situation à risque supplémentaire.
- La résistance et l'aggravation des signes malgré le traitement par des antibiotiques de large spectre (levofloxacine fluoroquinone, antibiotique de synthèse) permet d'évoquer soit une atteinte par une bactérie résistante (1), soit par un autre pathogène non bactérien (1) et est donc cohérent avec une atteinte fongique (1). L'emploi des antibiotiques, en éliminant les bactéries sensibles crée un déséquilibre de la flore naturelle favorable au développement des champignons. L'utilisation répétée et prolongée (1) de corticoïdes en réponse à la maladie asthmatique associée au terrain diabétique ainsi que l'âge de la patiente sont de nature à entraîner une réponse immunitaire amoindrie (1) situation à risque favorisant (1) généralement le développement d'organismes opportunistes (1).

QUESTION 2 : (sur 18 points)

Quels sont les profils types des patients à risque pour le développement d'une aspergillose systémique ?

Le profil type est représenté par un patient au statut immunitaire déficient (1), présentant une neutropénie (1) ou corticothérapie prolongée (1), généralement hospitalisé dans un service d'hématologie, de transplantation (greffe d'organe) ou de réanimation.

Les pathologies sous-jacentes sont classées dans l'ordre de leur importance épidémiologique (attention les points sont donnés si l'ordre épidémiologique est respecté ; sinon égale valeur à 1 point pour chaque type de pathologie citée) :

hémopathies malignes (5) > transplantations solides (4) > autres cancers (3) > maladies respiratoires chroniques (2) > SIDA (1).

Exemples de pathologies à citer :

leucémies aiguës ou allogreffes de moelle (cellules souches) ou syndromes lympho-prolifératifs chroniques (émergence) (catégorie à 5 points)

greffes d'organes solides (coeur, poumon, foie, rein) (4 points)

tumeurs malignes solides (3 points)

maladies inflammatoires systémiques ou pathologies respiratoires chroniques (2 points)

infection par le VIH (1 point).

QUESTION 3 : (sur 16 points)

Quels éléments de diagnostic biologique et clinique permettent d'étayer une aspergillose? ⁴

Diagnostic biologique

Diagnostic direct

Prélèvements (sur 3,5 points)

Prélèvement , examen direct et mise en culture (0,5) sur milieux spécifiques tel le milieu de Sabouraud (0,5) mais nécessitent un délai d'attente parfois long (0,5).

Valeur diagnostique si les prélèvements proviennent de sites stériles (0,5) comme le sang (0,25) , le liquide céphalorachidien (0,25), les biopsies (0,25), les urines (0,25). Interprétation plus difficile si isolement à partir de sites pouvant être colonisés (0,25) tels l'arbre bronchique, les sinus... Les prélèvements respiratoires protégés (0,25), tels les liquides de lavage et rinçage broncho-alvéolaires, auront une valeur supérieure aux expectorations.

Observations (sur 3,5 points)

Recherche de filaments mycéliens septés (0,5) de diamètre régulier (0,5) entre 2 et 4 micromètres, éventuellement ramifiés (0,5) en formant des angles voisins de 45°. Mais mise en évidence présomptive (0,5) car d'autres champignons filamenteux pourraient aussi être en cause.

Des conidiophores (0,25) caractéristiques : sommet élargi en vésicule avec implantation de phialides sur un seul rang (0,25) et seulement sur les deux tiers supérieurs (0,25) de la vésicule mais rarement (0,25) observés.

Pour le schéma, si présent, et correct par la disposition vésicules et phialides (0,25) et les légendes (0,25).

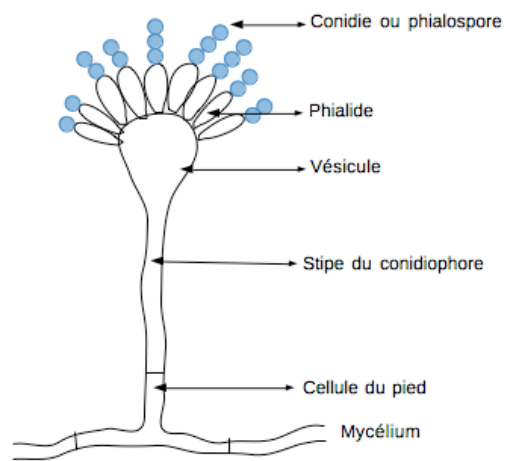


Schéma d'un conidiophore d'*Aspergillus fumigatus*

Révélation : (sur 1,5 points)

Techniques de coloration ou de marquage (0,5) possibles, plus ou moins spécifiques des champignons : marqueurs de fluorescence (0,25) ; coloration des parois PAS (0,25) (acide périodique de Schiff) ; imprégnation argentique des parois (0,25) (Gomori Grocott, MGG) ou des colorations classiques d'anatomopathologie : giemsa , HES (0,25).

Diagnostic indirect : (sur 4,5 points)

Principalement fondé sur la détection du galactomannane aspergillaire (1,5). Autres constituants pariétaux comme le bêta D-glucane (0,25) possible mais moins spécifiques (0,25). La recherche de l'antigène aspergillaire peut se faire sur les divers prélèvements : crachats (1), expectorations induites (0,25), liquides de lavage broncho-alvéolaire, liquides de rinçage oro-pharyngé (0,5) et dans le sang (0,25). Techniques de

diagnostic moléculaire (0,25) basées sur l'amplification génétique par PCR (0,25) en temps réel, encore en cours d'évaluation, à venir.

Diagnostic clinique (sur 3 points)

Signes cliniques sont peu spécifiques / pneumopathies non fongiques. Relever un ensemble d'éléments cohérents : toux productives (1) avec identification associée du champignon (1), existence de zones bilatérales d'opacité dans le parenchyme pulmonaire (1) bien que l'imagerie également ne soit pas spécifique.

QUESTION 4 : (sur 10 points)

Quelles thérapeutiques (1ère et deuxième intention) mettre en place face à cette infection?

Le traitement empirique en première intention repose actuellement sur l'utilisation de voriconazole (2), triazolés (1) mais attention à l'interaction avec la statine via le cyp 450

ou l'amphotéricine B (1) macrolide polyénique (1) sous forme liposomale (1) en raison de sa néphrotoxicité (0,5) et de l'insuffisance rénale (0,5) sous-jacente de la patiente.

En deuxième intention, on peut aussi utiliser la caspofongine (1), une échinocandine (1). qui ne nécessite pas d'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Eventuellement, en cas d'échec d'autres antifongiques peuvent apporter une alternative tels posaconazole ou itraconazole, triazolés (0,5) ou l'association de deux antifongiques de classe différente (0,5).

Si fluconazole cité, EF (-5)