

## PHBMR Mycologie médicale

Septembre 2019

### Enoncé

Un patient anglais âgé de 50 ans, n'ayant pas voyagé hors d'Europe les 20 dernières années mais ayant séjourné en Angola durant la majeure partie de son enfance se présente à l'hôpital. Au cours de ces 4 dernières semaines, il a noté une aggravation de sa résistance à l'effort lors de sa pratique sportive habituelle. Il se plaint de fatigue et d'essoufflement.

Ce patient a bénéficié deux ans et six ans auparavant de deux transplantations rénales. Depuis ces transplantations, le taux de filtration glomérulaire estimé n'a cessé de décroître régulièrement, signe cohérent d'un rejet chronique du greffon, ce qui a conduit à la prescription suivante : tacrolimus (8mg 2x/j), mycophénolate mofétyl (500mg 2x/j) et prednisolone 5mg/j

### Enoncé - suite

A l'admission, le patient ne présentait pas de fièvre mais son rythme respiratoire était de 30/minute ; aucun crépitements ni râles n'étaient détectables à l'auscultation. Toutefois, la mesure des gaz sanguins a montré une saturation en oxygène de 88-90%.

Le bilan sanguin réalisé à ce moment-là, a montré une concentration en hémoglobine de 106g/dL, des globules blancs à  $3,7 \times 10^9/L$  avec des neutrophiles à  $2,9 \times 10^9/L$ , des lymphocytes à  $0,2 \times 10^9/L$  et des éosinophiles à  $0,1 \times 10^9/L$ . La lactate déshydrogénase était mesurée à 740 U/L et la CRP à 151 mg/L.

A la radiographie, des opacités nodulaires diffuses étaient visibles sur les deux lobes pulmonaires. Un prélèvement de LBA est réalisé pour analyse et mise en culture sur différents milieux mais les cultures sont restées négatives.

### Questions

- Commenter le tableau clinique du patient (10pts)
- Relever les facteurs de risques présents dans ce cas (10pts)
- Proposer une hypothèse diagnostique et la justifier (8pts)
- Quelles informations sont apportées par les analyses biologiques réalisées ? (10pts)
- Quel examen spécifique réaliser sur le LBA et quel résultat est attendu en vue de conforter l'hypothèse diagnostique ? (10pts)
- Proposer un traitement en première intention ainsi qu'une alternative en cas d'échec. (10pts)
- Citer un exemple plus classique de patient sujet à la pathologie décrite (2pts).

### Tableau clinique du patient : 10 points

- Le patient semble souffrir d'une **fatigue** qui s'est mise en place progressivement sur une **durée** de 4 semaines ; la **fréquence respiratoire est augmentée** (30 au lieu de 12 à 20/min), **indiquant une probable atteinte pulmonaire** bien qu'il n'y ait pas d'autres signes à l'auscultation ; il n'y a **pas de fièvre**, ce qui peut autoriser à **écarter une atteinte bactérienne** ou virale.
- On peut donc **penser** à une atteinte par un **organisme fongique** de par la durée lente d'apparition des signes (fatigue, essoufflement), **par ailleurs peu caractéristiques**, ainsi que par l'absence de fièvre.

### Facteurs de risque: 10 points

- Patient en situation d'**immunosuppression suite à greffe d'organes** : deux greffes rénales successives à **quatre ans** d'intervalle
- Traitement au **long cours** associé en raison de signes de rejet de greffon :
- Association de deux **immunosuppresseurs** puissants, le **tacrolimus** et le **mycophénolate mofétyl**
- et d'un **corticoïde** aux propriétés anti-inflammatoires, la **prednisolone**

### Hypothèse à argumenter: 8 points



- Absence de fièvre et lenteur d'apparition des signes cliniques **orientent** vers un organisme **fongique**; **2 points**
- Nature des signes cliniques: champignon ciblant la **sphère pulmonaire**: trois possibilités théoriques **2 points**
- *Cryptococcus neoformans*, une levure, (assez peu probable car tropisme neurologique) **2 points**
- *Aspergillus fumigatus*, contaminant environnemental fréquent filamenteux se développant en culture (5-7j) **2 points**
- *Pneumocystis jirovecii*, champignon atypique résistant aux antifongiques, non cultivable *in vitro*. **2 points**

### Apports des analyses et examens: 10 points



- Concernant l'hématologie, on note (5 points)
  - ◆ **légère anémie** 101 contre 130 à 170g/L chez l'homme
  - ◆ **légère leucopénie** 3,7 au lieu de 4-10 G/L
  - ◆ neutrophilie encore dans la **norme** à 2,9 (normale entre 2 à 7,5 G/L)
  - ◆ éosinophilie **normale** à 0,1 (normale entre 0,04 et 0,5 G/L)
  - ◆ **lymphopénie critique** à 0,2 (normale entre 1 et 4 G/L) → **immunosuppression**
- 2pt: **CRP** augmentée → processus inflammatoire en cours, cohérent avec une atteinte fongique; **LDH** élevée: cohérent *P. jirovecii*.
- 2pt: **Saturation en O<sub>2</sub> diminuée** 88-90 (N: 94-100%) → **insuffisance** fonctionnelle pulmonaire → cohérent avec une pneumocystose.
- 1pt: Opacités pulmonaires **bilatérales** → cohérent avec *P. jirovecii*

### LBA: examens et résultats: 10 points



- Examen direct: **recherche formes trophiques et kystes P.j.**;
  - ◆ visualisation formes trophiques = cellules amiboïdes munies de filopodes (cytoplasmes et noyaux): coloration **Giemsa**, évt HES
  - ◆ visualisation de la **paroi** (des kystes/asques): coloration **argentique**
- Recherche des **galactomannanes** pariétaux (Δ Asp positif également)
- **Amplification génétique** (PCR) sur le LBA utile si pauci-infection.
  - ◆ Limites: spécificité ou distinction porteur sain/colonisation
- Réponse **négative à la culture** en faveur de *Pneumocystis jirovecii* qui n'est pas cultivable et dont l'habitat naturel est constitué par les **pneumocytes** tapissant les alvéoles pulmonaires = notion de parasite.

### Traitement 1<sup>ère</sup> intention et alternative: 10 points



- PJ est un organisme **fongique particulier** ne possédant **pas d'ergostérol membranaire** et de ce fait ne pouvant être traité par des antifongiques ciblant le métabolisme de l'ergostérol, via la 14 alpha-deméthylase, donc **pas d'azolés**.
- Première intention : **Cotrimoxazole** : combinaison de 2 molécules : **sulfaméthoxazole** et **triméthoprime** qui agissent via **inhibition du métabolisme de l'acide folique**, lui-même indispensable dans la **synthèse des acides nucléiques**
- Alternative: **iséthionate de pentamidine**, évt atovaquone ou clindamycine + primaquine ou dapsone + triméthoprime

### Exemple plus classique de patient: 2 points



- Patient **HIV positif**
- avec taux bas de **lymphocytes TCD4** <200/mm<sup>3</sup>

### Types de patients PPJ en augmentation

- Chimiothérapies anticancéreuses
- Hémopathies malignes
  - ◆ Toujours associées à une immunité cellulaire critique