

Mme P., 66 ans, a été récemment prise en charge dans le service d'hématologie clinique suite à un diagnostic de leucémie aiguë. Elle est hospitalisée pour débiter le traitement de sa leucémie. Elle reçoit donc une première cure de chimiothérapie d'induction. Au 14<sup>ème</sup> jour de sa cure de chimiothérapie, alors que son bilan biologique est le suivant, elle présente un épisode fébrile à 39°C avec dyspnée et une douleur basi-thoracique.

#### Bilan biologique

Sg Hématies	4,0 T/L
Sg Hématocrite	0,38
Hémoglobine	131 g/L
Leucocytes	3,5 G/L
P. neutrophiles	0,12 G/L
P. éosinophiles	0,05 G/L
P. basophiles	0 G/L
Lymphocytes	2,93 G/L
Monocytes	0,4 G/L
Sg plaquettes	30 G/L

Interpréter le bilan biologique

#### **Interprétation : Leucopénie (2pts), Neutropénie (2pts), thrombopénie (2pts)**

Une antibiothérapie empirique et à large spectre avec pipéracilline tazobactam, vancomycine et amikacine est prescrite. Que signifie antibiothérapie empirique? à quelle classe médicamenteuse appartiennent les antibiotiques prescrits et quel est leur mode d'action?

Antibiothérapie empirique : Traitement d'un **état septique (sepsis) (1 pt)** avec **étiologie bactérienne suspectée (1pt)** sur un argument de fréquence mais **non documentée (1pt)**.

pipéracilline tazobactam: **bêtalactamine (1 pt)** du groupe des **uréidopénicillines (1 pt bonus)** et **inhibiteur de bêtalactamase (1 pt)**. **Inhibe la transpeptidation et la synthèse des peptidoglycane pariétale (1 pt)** est bloquée.

Vancomycine: **glycopeptide (1 pt)** dont l'activité s'exerce par **inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne (1 pt)**

amikacine: **aminoside ou aminoglycoside (1 pt)**, sur **l'inhibition de la synthèse des protéines (1 pt)**, altérant ainsi la perméabilité de la membrane cellulaire. La gentamicine se lie avec la sous-unité 30S des ribosomes bactériens (**1 pt bonus**).

Après 72h de cette antibiothérapie, les symptômes persistent et se compliquent d'hémoptysies. Une infection fongique est alors suspectée. Quelle(s) est (sont) la (les) étiologie(s) fongique(s) à évoquer? Si plusieurs, les mettre par ordre de probabilité dans le cas de Mme P. Justifiez vos réponses.

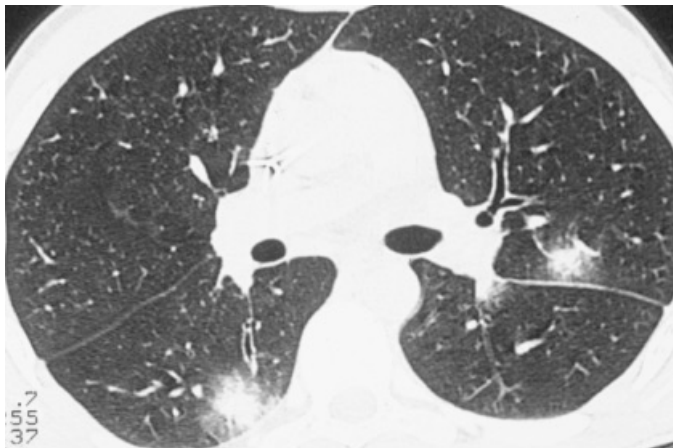
1. **Aspergillose Pulmonaire Invasive** à *Aspergillus* spp. ou *Aspergillus fumigatus* (espèce la plus fréquente) (4 pts) : justification : **terrain, hémopathie maligne, fortement immunodéprimée (1 pt), neutropénie post chimiothérapie (2 pts)**

Clinique : **signes de pneumopathie (1 pt), douleur thoracique, hémoptysies, fièvre malgré une antibiothérapie large spectre (1 pt)**

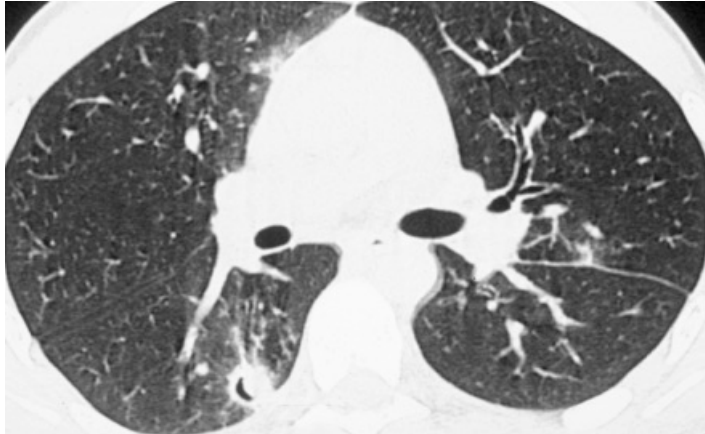
2. Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* sur le terrain et pneumopathie (1 pt). A l'encontre **pas de lymphopénie (1 pt bonus)**

3 Cryptococcose à *Cryptococcus neoformans* sur pneumopathie (1 pt). A l'encontre **pas de lymphopénie (1 pt bonus)**

Le scanner thoracique montre un nodule périphérique (à proximité de la plèvre) entouré par des aspects de « verre dépoli » dans le lobe inférieur droit.



Le scanner thoracique répété quelques jours plus tard montre une excavation du nodule, donnant une image en croissant gazeux. Comment appelle-t-on cette lésion vue au scanner et à quoi correspond-elle sur le plan physiopathologique ?



**Signe du halo (2 pts) = opacité en verre dépoli autour d'un nodule (1 pt).** Image précoce et fugace très évocatrice d'Aspergillose Pulmonaire Invasive et qui correspond à une **nécrose hémorragique péri-lésionnelle (1 pt)** et traduit l'**angio-invasivité** du champignon (1 pt).

Un Lavage Broncho Alvéolaire (LBA) suivi d'une aspiration bronchique sont réalisés :

En mycologie :

- à l'examen direct de l'aspiration bronchique on voit de très rares filaments mycéliens évocateurs d'*Aspergillus*. La culture est positive à *Aspergillus fumigatus*.
- L'examen direct du LBA est négatif ainsi que la recherche de *Pneumocystis jirovecii*. La culture du LBA est positive à *Aspergillus fumigatus*

Décrire la morphologie des filaments vus à l'examen direct de l'aspiration bronchique qui fait évoquer un *Aspergillus*. Quels sont les examens complémentaires à réaliser pour confirmer le diagnostic et/ou faciliter la prise en charge thérapeutique ?

Filaments de **diamètre régulier, fins, hyalins (2 pts), septés à angles aigus (2 pts)**

Recherche de **Galactomannanes** ou **antigènes aspergillaires (2 pts)**, **PCR (2 pts)**,  **$\beta(1,3)$  D-glucanes sériques (2 pts)**

Recherche de **Galactomannanes** ou **antigènes aspergillaires (2 pts)**, **PCR sur prélèvements respiratoires (2 pts)**

**Antifongogramme** sur la culture positive de l'aspiration bronchique (4 pts)

Quel(s) traitement(s) curatif(s) faut-il mettre en place chez cette patiente?

**Urgence thérapeutique avec hospitalisation (1 pt bonus) et Voriconazole (2 pts)** par voie **intra veineuse (1 pt)** avec relais *per os* si réponse favorable (1 pt).

Alternative **Amphotéricine B liposomale (2 pts)** ou **Isavuconazole (1 pt bonus)**

Donner le mode d'action de ce(s) traitements(s)

**Voriconazole** et isavuconazole: inhibition de la 14 alpha-déméthylase aboutissant à l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol fongique constituant de la membrane cellulaire des levures (**3 pts**)

**Amphotéricine B** : liaison à l'ergostérol membranaire entraînant la formation de pores à l'origine d'une fuite de  $K^+$  entraînant la lyse du champignon (**3 pts**)