

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 14ème 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.

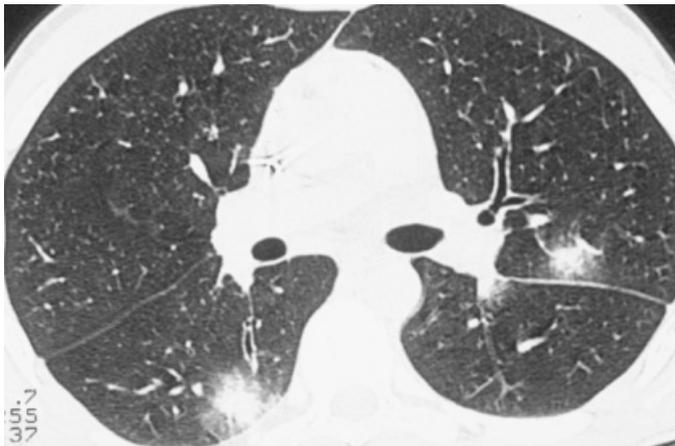
1. **Aspergillose Pulmonaire Invasive** à *Aspergillus* spp. ou *Aspergillus fumigatus* (espèce la plus fréquente) (4 pts) : justification : **terrain, hémopathie maligne, fortement immunodéprimée (1 pt), neutropénie post chimiothérapie (2 pts)**

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

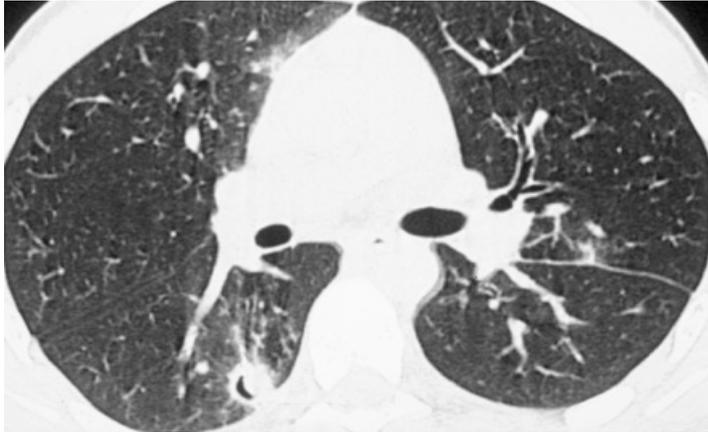
2. Pneumocystose à *Pneumocystis jirovecii* sur le terrain et pneumopathie (1 pt). A l'encontre **pas de lymphopénie (1 pt bonus)**

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**)