

Une cause rare de pneumonie

Aspergillose pulmonaire invasive chez un patient en état critique

Magdalena Maria Tanner^a, médecin diplômée; Dr méd. Mirjam de Roche^b; Dr méd. Astrid Zeino^c; Dr méd. Antje Heise^a

Spital Thun, Thun: ^a Interdisziplinäre Intensivstation; ^b Infektiologie; ^c Gefässchirurgie

Contexte

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les pneumonies sont l'une des principales causes de décès dans le monde. La plupart des pneumonies sont causées par des virus ou des bactéries, plus rarement par des champignons, des parasites ou des vers. Ces dernières surviennent avant tout chez les patientes et patients présentant une déficience immunitaire.

Dans cet article, nous présentons le cas d'un patient en état critique avec des occlusions artérielles répétées et une pneumonie d'évolution prolongée, chez lequel un agent pathogène inattendu a finalement été mis en évidence.

Présentation du cas

Anamnèse

Un homme de 58 ans s'est présenté au service des urgences car il présentait depuis une semaine des symptômes pseudo-grippaux, une toux, une dyspnée croissante et des douleurs progressives dans la jambe gauche. Aucun contrôle chez le médecin de famille n'avait été réalisé depuis des années et le patient a affirmé ne pas présenter d'antécédents médicaux et ne pas prendre de médicaments régulièrement. En plus d'un tabagisme actif (40 paquets-années), le patient fumait quotidiennement du cannabis.

Examen clinique

A son admission, le patient cachectique était subfébrile (38 °C à l'oreille), hypoxémique (saturation en oxygène de 79% en air ambiant) et tachydyspnéique (fréquence respiratoire de 44/min). La pression artérielle était de 113/78 mm Hg, le pouls irrégulier de 163/min. A l'auscultation, des râles crépitants à grosses bulles étaient audibles au niveau des deux poumons; le pouls inguinal et le pouls pédieux n'étaient pas palpables à gauche. La jambe gauche était nettement plus froide, avec une coloration pâle et marbrée de la peau et un temps de remplissage capillaire prolongé.

Résultats et diagnostic

Outre des valeurs inflammatoires élevées (protéine C réactive 74,9 mg/l, procalcitonine 4,1 ng/ml), le patient présentait une thrombocytopénie de 47 G/l et un taux de lactate élevé de 4,2 mmol/l. La gazométrie a révélé une hypoxémie sévère de 41 mm Hg en air ambiant.

L'électrocardiogramme a montré une fibrillation auriculaire.

La tomодensitométrie (TDM) a objectivé des consolidations étendues dans les deux poumons, avec une prédominance au niveau des lobes inférieurs (fig. 1), ainsi qu'une occlusion de l'artère iliaque commune gauche.

L'échographie duplex et l'oscillographie ont révélé une occlusion circulatoire complète de la jambe gauche.

Traitement et évolution

Une pneumonie bilatérale et une occlusion circulatoire de la jambe gauche à partir de l'artère iliaque commune ont été diagnostiquées, et le patient a été transféré en unité de soins intensifs en raison de l'hypoxémie et de la dyspnée qui ne s'amélioraient pas.

La pneumonie a été traitée par antibiotiques (ceftriaxone et clarithromycine). Des corticoïdes (40 mg de méthylprednisone) ont en outre été administrés de manière transitoire en raison d'une suspicion radiologique de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec emphysème dans les deux lobes supérieurs.

Le patient n'a accepté de subir une embolectomie ouverte que tardivement, au Jour 2, en raison de l'augmentation des douleurs. La présence d'une grande quantité de matériel embolique récent et parfois plus ancien a été constatée en intra-opératoire. Une extubation postopératoire n'a pas été possible en raison d'une insuffisance respiratoire persistante. L'assistance respiratoire a été réduite dès le lendemain suite à l'amélioration de l'hypoxémie.

Malgré une héparinisation complète, une nouvelle embolectomie et un pontage fémoro-poplité ont été nécessaires en raison de récurrences d'occlusion. Aucune autre occlusion n'est survenue par la suite. Les orteils du côté gauche présentaient une nécrose sèche.



Magdalena Maria Tanner

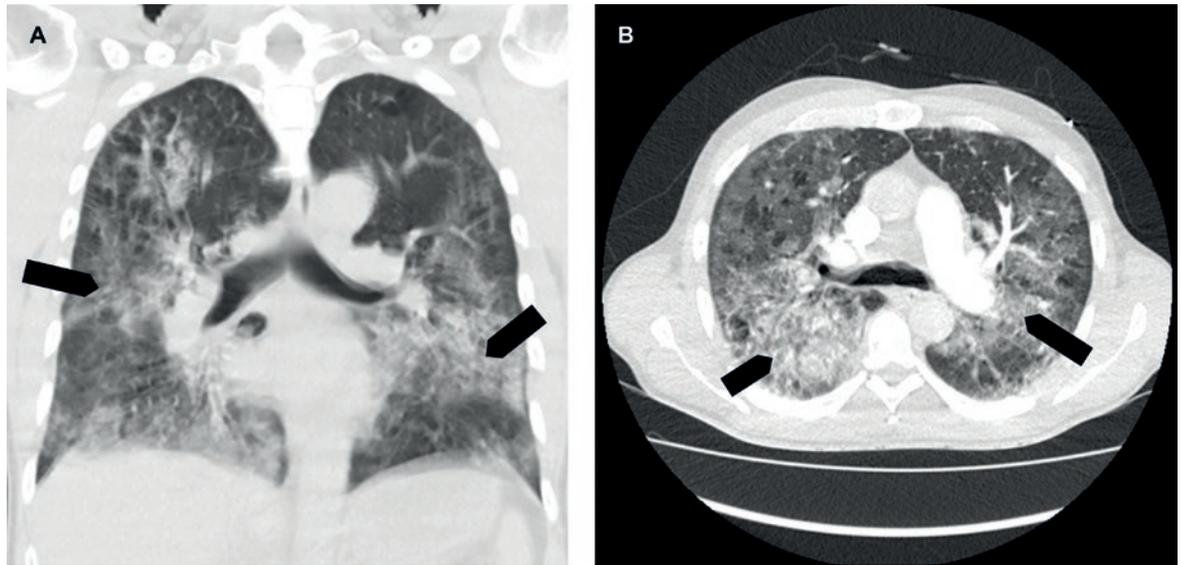


Figure 1: Tomodensitométrie thoracique (fenêtre pulmonaire; **A:** reconstruction coronale, **B:** reconstruction axiale) avec visualisation des consolidations pulmonaires bilatérales (flèches).

Aucun agent pathogène bactérien ou viral n'a pu être mis en évidence malgré la mise en culture répétée des expectorations et des sécrétions trachéobronchiques (STB) et les bronchoscopies avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) réalisées aux Jours 10 et 12. Les agents pathogènes recherchés comprenaient les virus Influenzae A et B et le virus respiratoire syncytial (VRS) (Jour 1), les légionelles (antigènes: Jour 1, PCR: Jour 10), les mycoplasmes (PCR: Jours 2 et 10), les mycobactéries (culture: Jour 10), ainsi que la bactériologie générale (culture) du sang (Jours 1, 5, 8, 9 et 11), des expectorations (Jour 2), des STB (Jours 5 et 9) et du LBA (Jours 10 et 12).

A partir du Jour 5, le patient a commencé à avoir de la fièvre avec une augmentation parallèle des valeurs inflammatoires et une nouvelle augmentation de l'hypoxémie, de sorte que le traitement antibiotique a été progressivement intensifié (Jour 5: pipéracilline/tazobactam, à partir du Jour 10: céfépime et doxycycline).

A partir du Jour 5, *Aspergillus fumigatus* a été détecté à plusieurs reprises, d'abord dans les STB, puis également dans le LBA (Jours 10 et 12). Les résultats du dosage du galactomannane (GM) étaient nettement augmentés dans le sérum (index 1,6) et le LBA (index 5,9) (fig. 2).

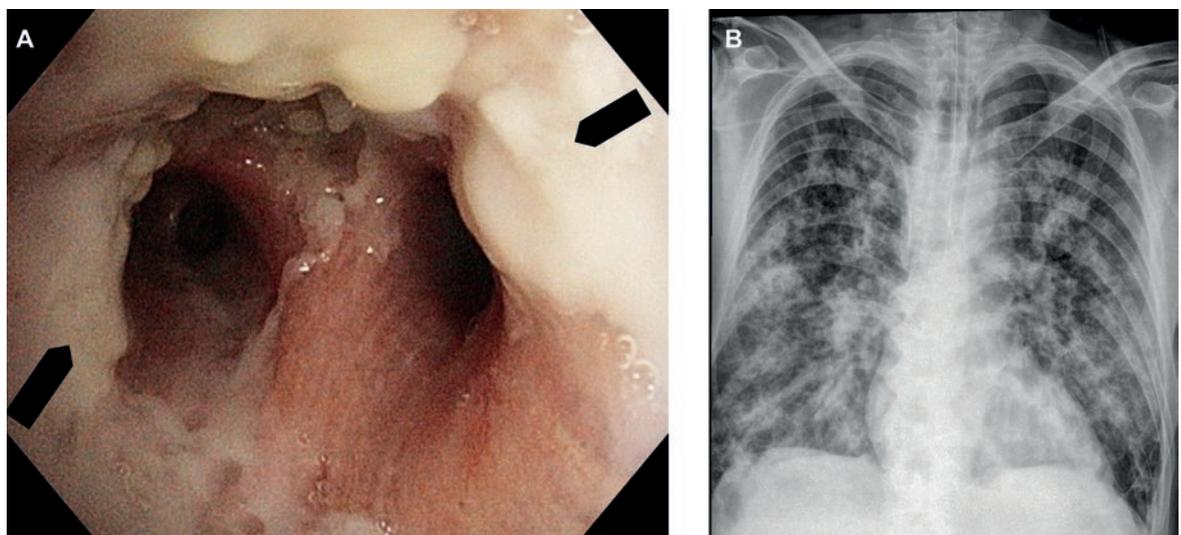


Figure 2: **A)** Bronchoscopie au Jour 10: pseudomembranes (flèches noires). **B)** Radiographie du thorax, cliché en position allongée, au Jour 10: augmentation de la densité des infiltrats.

En raison de l'évolution clinique, de la détection répétée de l'agent pathogène et des valeurs de GM positives répétées, nous avons postulé une aspergillose pulmonaire pertinente et avons complété le traitement antibiotique par du voriconazole à partir du Jour 10.

A partir du Jour 14, la fièvre a diminué. L'assistance respiratoire a été progressivement réduite et le patient dans un état adéquat a été extubé précocement, à sa demande, au Jour 15. Par la suite, il s'est rapidement épuisé sur le plan respiratoire. Un traitement palliatif a été mis en place dans son intérêt. Le patient est décédé le jour même. Une autopsie a été refusée par les proches.

Discussion

Plus de 200 espèces de moisissures du genre *Aspergillus* sont présentes dans l'environnement en tant que saprophytes, ce qui entraîne un contact permanent de la peau et des muqueuses avec les spores. Si elles pénètrent en grand nombre dans les voies respiratoires, elles peuvent déclencher des réactions allergiques. En cas d'affaiblissement des défenses immunitaires, une infection manifeste avec dissémination dans d'autres organes peut survenir. *Aspergillus fumigatus* joue un rôle important dans les infections chez l'être humain.

Les facteurs de risque traditionnels d'infection sont la neutropénie prolongée, les hémopathies malignes, les corticothérapies continues et l'immunodéficience congénitale ou acquise [1]. L'aspergillose invasive est également plus fréquente chez les patientes et patients en état critique en unité de soins intensifs souffrant de maladies respiratoires et cardiovasculaires sous-jacentes ou d'infections virales des voies respiratoires (grippe, COVID-19) [2, 3, 6, 7, 9].

Le spectre de l'infection aspergillaire va des formes allergiques et chroniques aux maladies respiratoires et angioinvasives. L'évolution dépend du statut immunitaire et en particulier du nombre de neutrophiles. Une maladie aiguë se manifeste par de la fièvre, de la toux, des hémoptysies, des douleurs thoraciques pleurétiques ou une dyspnée. La forme chronique est souvent peu symptomatique et indolente.

Pour diagnostiquer une aspergillose pulmonaire invasive (API) prouvée («proven»), une mise en évidence histologique du champignon filamenteux à partir d'une biopsie est nécessaire [1, 2]. Une telle mise en évidence ne réussit que rarement, surtout chez les patientes et patients en unité de soins intensifs.

Alternativement, la détermination de la valeur de GM dans le sérum (index seuil >0,5) ou dans le LBA (index seuil >1,0), une culture à partir du sang, des expectorations, des STB ou du LBA, ou une mise en évidence cy-

tologique des hyphes à partir du LBA peuvent aider à établir le diagnostic [2, 3, 6, 7].

Pour faire la distinction entre colonisation et maladie pertinente, les résultats doivent être interprétés dans le contexte clinique. Certains médicaments (amoxicilline-acide clavulanique, céfépime, pipéracilline-tazobactam) peuvent également entraîner des valeurs faussement positives de GM dans le sérum et le LBA [4].

Les altérations radiologiques typiques, telles que le signe du halo («halo sign») ou le signe du croissant gazeux («air-crescent sign»), ne s'observent souvent que chez les patientes et patients neutropéniques. Les infiltrats atypiques et les consolidations sont plus fréquents [2, 3].

Le voriconazole est le médicament de choix pour le traitement de l'API. L'amphotéricine B liposomale ou l'isavuconazole [8] peuvent être utilisés comme alternatives. En cas de réponse insuffisante, une combinaison de voriconazole et d'échinocandines est possible. En raison de la morbidité et mortalité élevées, il convient déjà d'initier un traitement en cas de suspicion. La durée du traitement est d'au moins 6–12 semaines, en fonction de la réponse clinique, de laboratoire et radiologique au traitement [1].

En l'absence de mise en évidence histologique, notre patient ne remplissait pas les critères d'une API prouvée («proven»). Les critères d'une API probable («probable») étaient remplis, avec des valeurs de GM dans le sérum et le LBA supérieures au seuil requis, des altérations pulmonaires radiologiques, des cultures répétées d'aspergilles à partir des expectorations, des STB et du LBA, ainsi que des altérations typiques du système bronchique à la bronchoscopie (plaques, pseudomembranes) (fig. 2A).

Nous postulons une API secondaire sur un terrain d'infection des voies respiratoires avec syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en présence de poumons pré-endommagés (BPCO, emphysème), d'une antibiothérapie prolongée à large spectre et de corticoïdes. L'apparition tardive d'une forte fièvre à partir du Jour 5, avec en parallèle la première mise en évidence d'aspergilles dans la culture des expectorations, plaide en ce sens.

Une API primaire due à la consommation régulière de cannabis, telle qu'elle est décrite dans certaines études de cas [5], est plutôt improbable. Une colonisation aspergillaire préexistante chez ce gros fumeur de cannabis reste ouverte.

Rétrospectivement, il n'est pas exclu qu'il s'agisse de l'une des premières pneumonies à COVID-19 (non diagnostiquées) de Suisse, qui, comme la grippe, sont associées à une aspergillose invasive chez les patientes et patients en soins intensifs [9].

Compte tenu de l'absence d'anomalies à l'examen histologique du matériel thrombotique et à l'échocardiographie transœsophagienne, nous avons considéré que les occlusions artérielles étaient le plus probablement d'origine multifactorielle suite à l'infection, à la mobilité réduite, à un trouble de la coagulation associé au sepsis et à la fibrillation auriculaire. La claudication évoque une artériopathie oblitérante des membres inférieurs préexistante.

Correspondance:
Magdalena M. Tanner
Universitäres Notfall-
zentrum
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 16C
CH-3010 Bern
magdalena.tanner[at]
insel.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

L'essentiel pour la pratique

- Les infections fongiques font partie des diagnostics différentiels rares mais importants de la pneumonie. Une évolution prolongée de la maladie, une fièvre réfractaire au traitement ou la présence de facteurs de risque, tels qu'une immunosuppression, une neutropénie prolongée ou des lésions pulmonaires préexistantes, peuvent être des indices en ce sens.
- L'agent pathogène peut être mis en évidence par examen histopathologique et par culture. Un dosage du galactomannane et une tomodesintométrie sont également utiles.
- Une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire est recommandée pour le prélèvement d'échantillons.
- Il n'est souvent pas possible d'établir un diagnostic sûr avec mise en évidence histologique de l'agent pathogène. En cas de forte suspicion, un traitement empirique précoce est recommandé en raison de la morbidité et mortalité élevées.
- Le voriconazole est le médicament de choix. La durée du traitement est de 6–12 semaines et dépend de l'évolution clinique, de laboratoire et radiologique.

Remerciements

Nous remercions le Dr André Wyss, du service de radiologie de l'Hôpital de Thoune, Spital STS AG, et le Dr Patricia Demont, du service de pneumologie de l'Hôpital de Thoune, Spital STS AG, pour la mise à disposition des images, ainsi que le PD Dr Meike Körner et le Dr Christiane Brugnolaro, Pathologie Länggasse, Berne, pour leur soutien dans le diagnostic de laboratoire.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60.
- 2 Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, et al.; AspICU Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):56–64. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):808.
- 3 Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, Verwijs R, Vanderbeke L, et al.; Dutch-Belgian Mycosis study group. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):782–92.
- 4 Boonsarngsuk V, Niyompattama A, Teosirimongkol C, Sriwanichak K. False-positive serum and bronchoalveolar lavage Aspergillus galactomannan assays caused by different antibiotics. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6–7):461–8.
- 5 Benedict K, Thompson GR 3rd, Jackson BR. Cannabis Use and Fungal Infections in a Commercially Insured Population, United States, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1308–10.
- 6 Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021;64(9):1002–14.
- 7 Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1524–35.
- 8 Bassetti M, Peghin M, Vena A. Challenges and Solution of Invasive Aspergillosis in Non-neutropenic Patients: A Review. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):17–27.
- 9 Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, Rinaldi M, Maccaro A, et al. PREDICO Study Group. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e3606–e3614.