

Les 4^{èmes} Rencontres en Infectiologie
13 et 14 Octobre 2017

CAS CLINIQUE

S. AZAIEZ¹, M. HANNACHI², M.M. BACHA¹, M. BOUCHEKOUA²

1- Service de Médecine Interne « A »

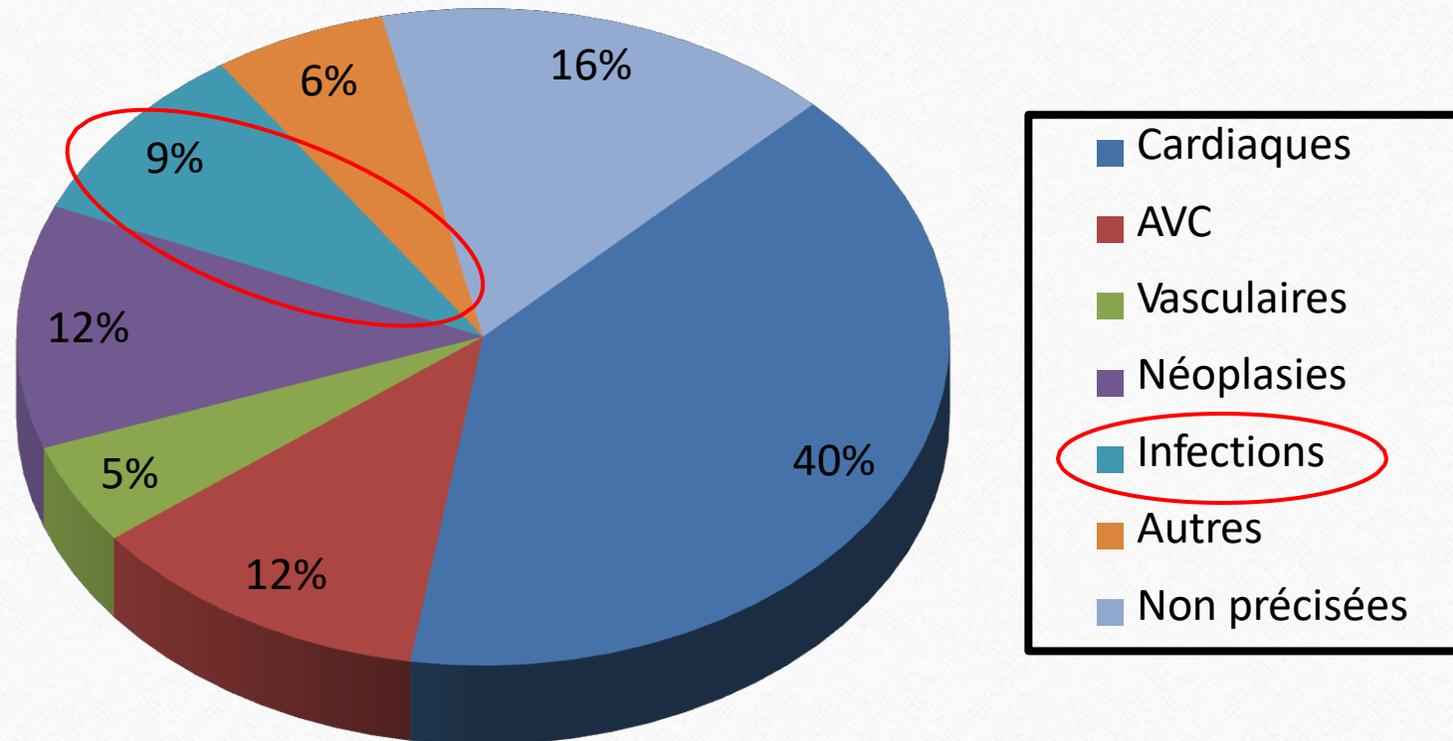
2- Laboratoire de Parasitologie- Mycologie

Hôpital Charles Nicolle - Tunis

Introduction

- Les complications infectieuses représentent une cause importante de morbidité et de mortalité après transplantation rénale.
- La grande diversité de ces infections est favorisée par un terrain immunodéprimé en rapport avec la maladie causale, les co-morbidités, les traitements immunosuppresseurs préventifs du rejet...

PLACE DES INFECTIONS DANS LES CAUSES DE DÉCÈS APRÈS TR



✓ 1984-1996 : 1260 patients (1^{ère} TR)

✓ 92 décès (7,3%)

Observation

- Monsieur B. J., né en 1952
- Originaire de la Côte d'Ivoire

Histoire de la maladie

Février 2005: Insuffisance rénale chronique terminale (néphropathie vasculaire), hémodialyse

Décembre 2005: Transplantation rénale à partir du rein de sa femme (Non apparentée), 6 mismatches HLA

→ Traitement : SAL + Methylprednisolone

puis Prednisone + Tacrolimus + Mycophenolate Mofetil

Nadir de la créatininémie: 130 $\mu\text{mol/l}$

Juin 2006: Lymphocèle dans la loge du greffon dont le drainage a ramené une filaire dans la tubulure, révélant une filariose asymptomatique

Octobre 2008:

- Fièvre prolongée, frissons, prostration
- Nodules sous-cutanés (coude + genou droits, pied gauche)
- Diarrhées

➔ plusieurs antibiotiques à large spectre, sans amélioration

Décembre 2008: transféré d'Abidjan, hospitalisé dans l'unité de transplantation rénale de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis

Examen physique:

- Température: 39°C, frissons
- Pâleur
- Ulcérations muqueuses buccales et nasales
- Nodules sous-cutanés abcédés
- Pression artérielle: 140/80 mmHg
- Auscultation cardiaque et pulmonaire sans anomalie
- Examen du greffon normal

Examens biologiques (1):

- Créatininémie: 140 $\mu\text{mol/l}$
- CRP: 210 mg/l
- ASAT/ALAT: 150/110 U/l, Bilirubine: 15 $\mu\text{mol/l}$, PAL: 300, GGT: 345 U/l, LDH: 730 U/l
- Albumine: 19 g/l
- NFS: GB: 8600/mm³, Hémoglobine: 8,7 g/dl, plaquettes: 150000/mm³

Examens biologiques (2):

- Hémocultures: négatives
- ECBU: négatif
- Coprocultures et EPS: négatifs
- Sérologie HIV: négative

Scanner corps entier:

- Abscès et tumeurs sous-cutanés aux 4 membres
- Adénopathies médiastinales et abdominales
- Ostéolyse du plateau de L4
- Epaissement de la paroi du côlon droit

Au total:

Patient âgé de **56 ans**, originaire et demeurant en **Côte d'Ivoire**, présente **3 ans** après une **transplantation rénale** une **fièvre au long cours persistante** malgré une antibiothérapie à large spectre et associée à de **multiples atteintes**: cutanéomuqueuse, ganglionnaire, osseuse, hépatique et digestive

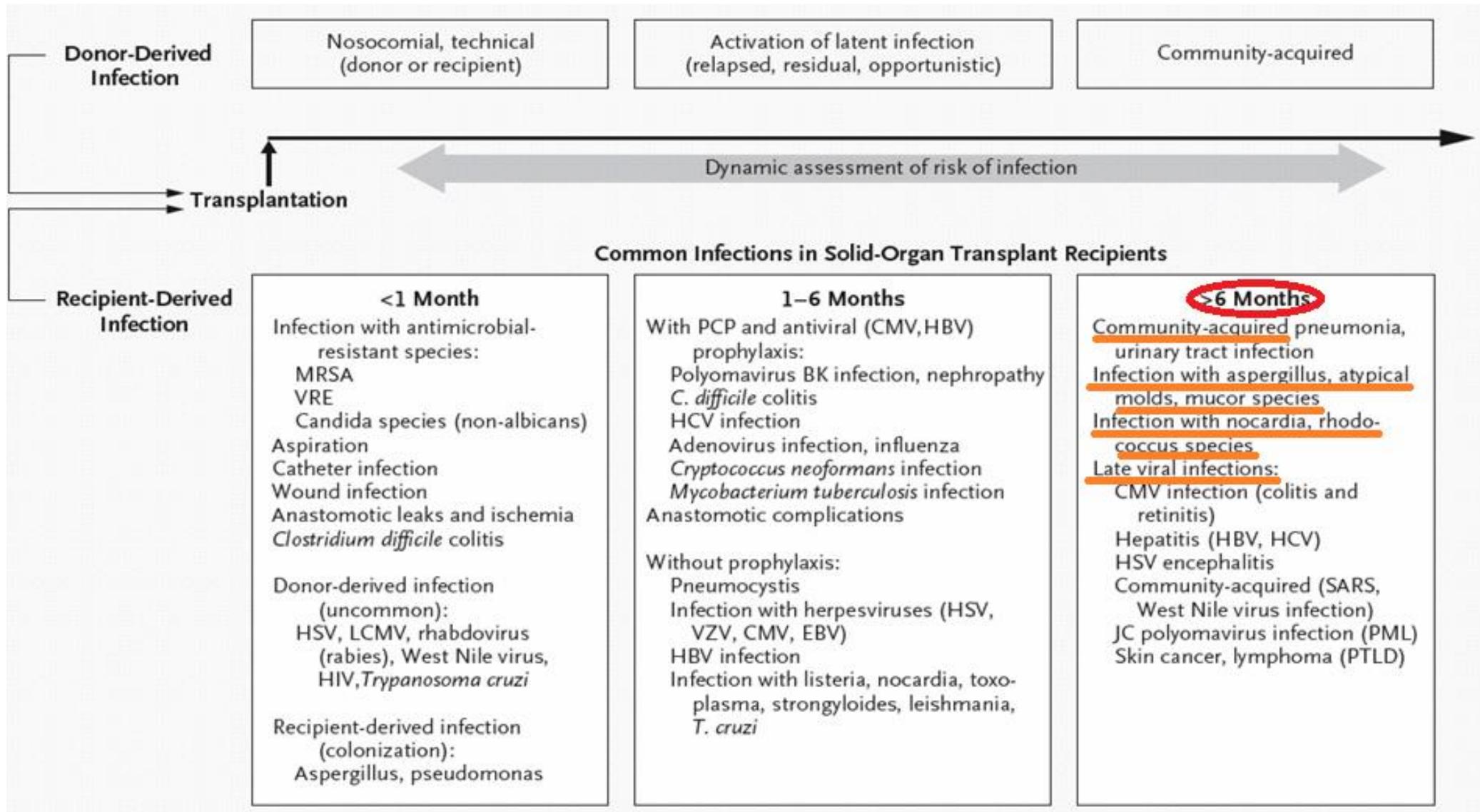
Q1 - Quelle est l'origine la plus probable de la fièvre ?

1. Fièvre d'origine infectieuse ?
2. Fièvre d'origine immunologique (Rejet) ?
3. Fièvre d'origine inflammatoire ?
4. Fièvre d'origine tumorale ?
5. Fièvre d'origine médicamenteuse ?

Q1 - Quelle est l'origine la plus probable de la fièvre ?

1. Fièvre d'origine infectieuse ?
2. Fièvre d'origine immunologique (Rejet) ?
3. Fièvre d'origine inflammatoire ?
4. Fièvre d'origine tumorale ?
5. Fièvre d'origine médicamenteuse ?

Infections



Q2 - Quel type d'infection à évoquer en premier ?

1. Bactérienne communautaire ?
2. Bactérienne nosocomiale ?
3. Parasitaire ?
4. Fongique ?
5. Virale ?

Q2 - Quel type d'infection à évoquer en premier ?

1. Bactérienne communautaire ?
2. Bactérienne nosocomiale ?
3. Parasitaire ?
4. Fongique ?
5. Virale ?

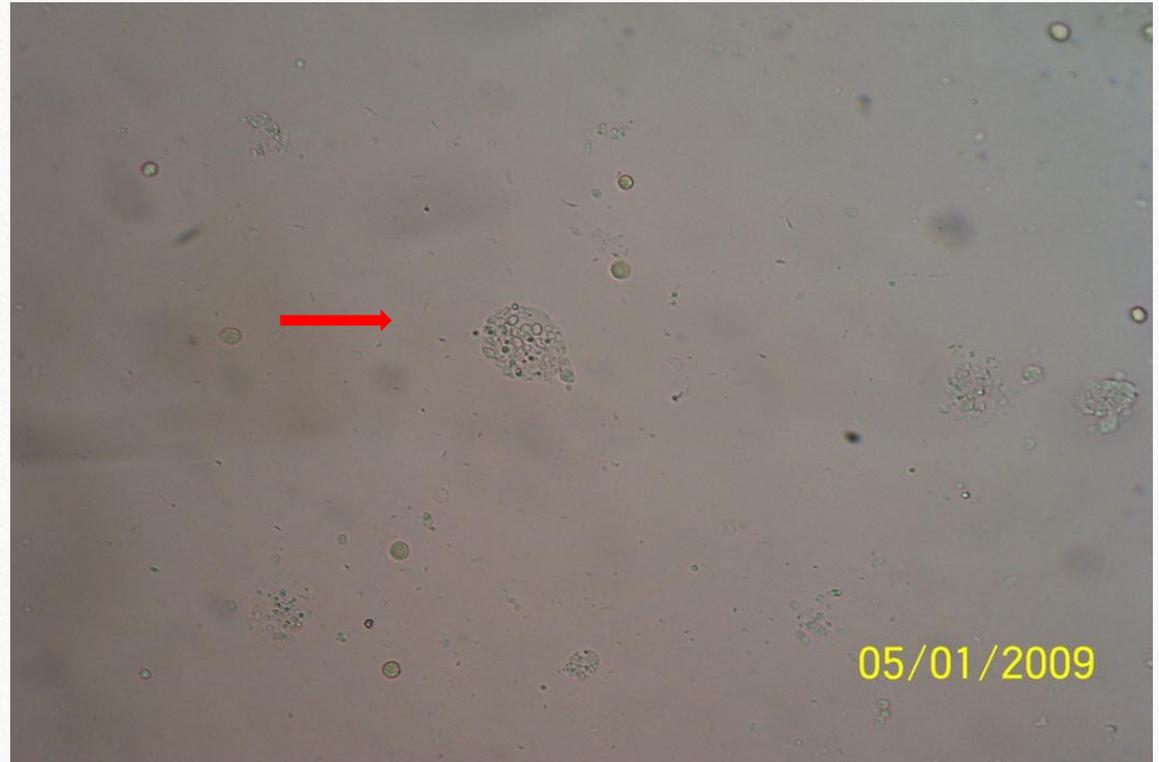
Observation

➤ **Prélèvements à visée mycologique:**

- Pus (nodules sous-cutanés abcédés)
- Ulcérations buccales et nasales
- Moelle osseuse

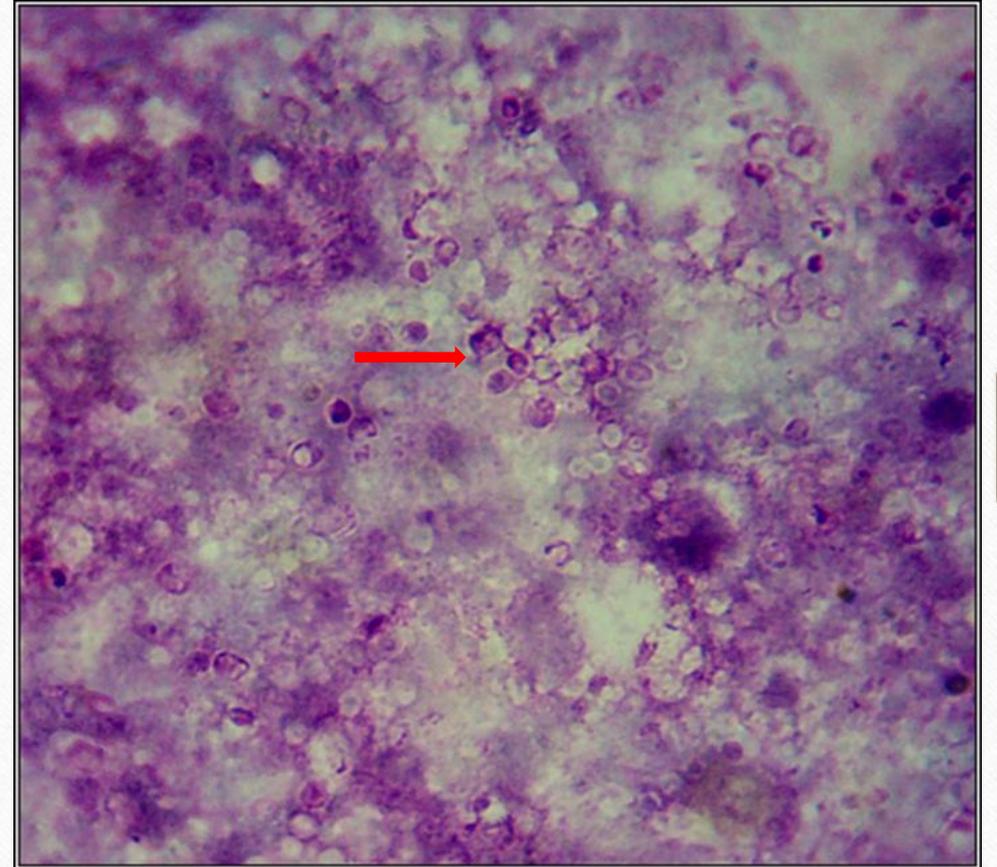
Examen direct à l'état frais du pus :

Levures bourgeonnantes de
petite taille de 3 μm en intra-
et extra-macrophagique.



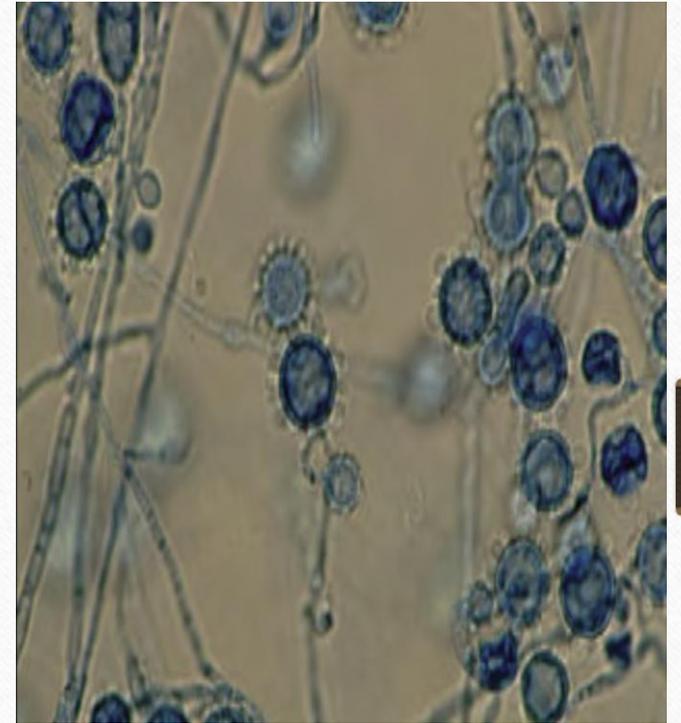
Frottis colorés au MGG :

- Levures ovoïdes de petite taille,
- bourgeonnement sur une base étroite,
- entourées d'un halo clair correspondant à la paroi (x1000),
- intra-cellulaires (intra-macrophagiques) et extra-cellulaires.



Cultures:

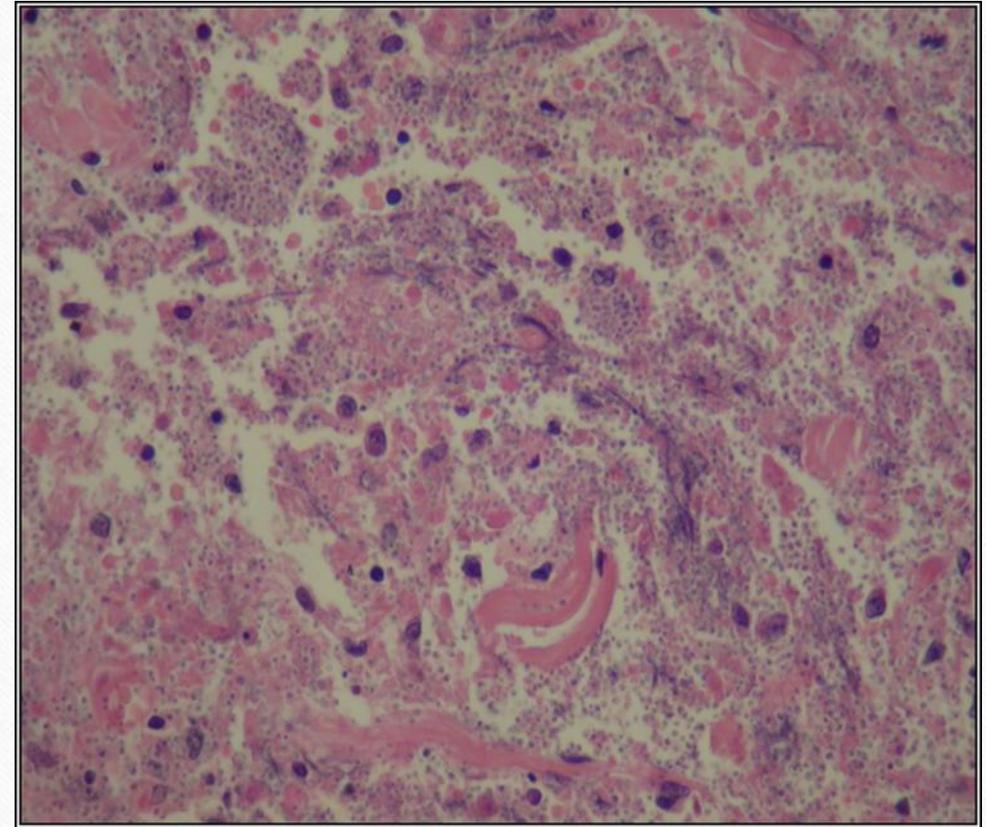
- ✓ Sur milieu de Sabouraud à 27°(positives après 30 jours) :
 - colonies duveteuses blanches puis brunes et poudreuses
 - Microscopie: filaments mycéliens fins, septés, macroconidies à paroi épaisse, échinulées, sur un conidiophore allongé
- ✓ Sur milieu gélose au sang à 37°C : isolement de levures



Aspect macroscopique et microscopique de la culture sur milieu de Sabouraud

**Examen anatomopathologique
des nodules sous-cutanés:**

Levures de 3 μm avec une
réaction tissulaire uniquement
histiocytaire.



**Examen histologique d'un nodule
sous-cutané excisé (H/E)**

Q3 - De quelle mycose s'agit-il?

1. Candidose invasive
2. Cryptococcose disséminée
3. Aspergillose invasive
4. Mucormycose disséminée
5. Histoplasmosse disséminée

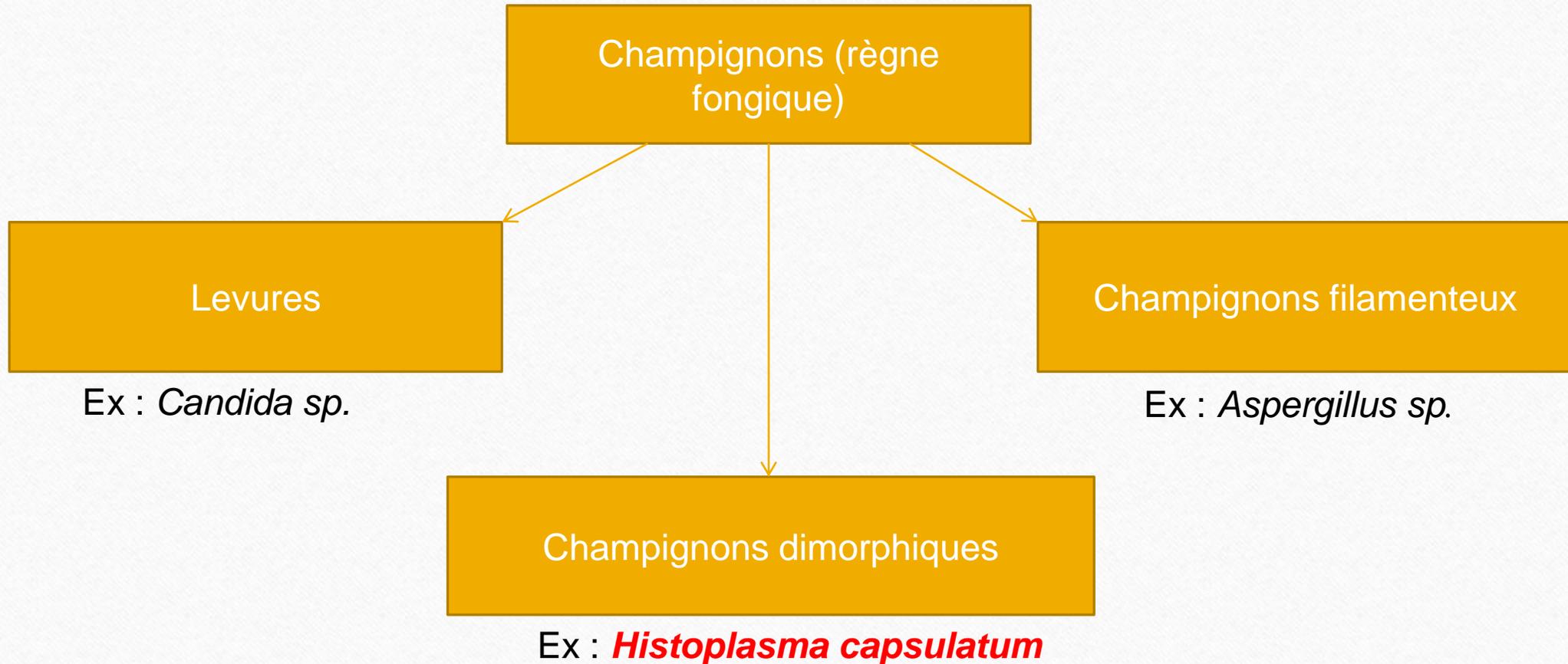
Q3 - De quelle mycose s'agit-il?

1. Candidose invasive
2. Cryptococcose disséminée
3. Aspergillose invasive
4. Mucormycose disséminée
5. Histoplasmosse disséminée

Histoplasmose ?

Mycose due au champignon dimorphique
Histoplasma (H.) capsulatum

Classification des champignons



➤ *H. capsulatum* : champignon dimorphique (existe sous deux formes différentes)

✓ **Forme filamenteuse :**

- forme saprophytique, existe dans le milieu extérieur (niche écologique du champignon)
- obtenue en culture sur milieu usuel (à 27°C)

- **forme infectante**

✓ **Forme levure :**

- forme parasitaire, existe dans les tissus
- obtenue en culture sur milieux spéciaux (à 37°C)

Q4 - De quelle forme d'histoplasmose s'agit-il?

1. Histoplasmose classique américaine, à petites formes
2. Histoplasmose africaine à grandes formes
3. Histoplasmose à *H. capsulatum* var. *capsulatum*
4. Histoplasmose à *H. capsulatum* var. *duboisii*
5. Il est difficile de préciser la forme d'histoplasmose chez ce patient

Q4 - De quelle forme d'histoplasmose s'agit-il?

1. Histoplasmose classique américaine, à petites formes
2. Histoplasmose africaine à grandes formes
3. Histoplasmose à *H. capsulatum* var. *capsulatum*
4. Histoplasmose à *H. capsulatum* var. *duboisii*
5. Il est difficile de préciser la forme d'histoplasmose chez ce patient

Il existe 2 formes humaines d'histoplasmoses, dues à 2 variétés d'*H. capsulatum* :

***Histoplasma capsulatum*
var. *capsulatum***

Histoplasmose **américaine** à **petites** formes
« Maladie de Darling »

***Histoplasma capsulatum*
var. *duboisii***

Histoplasmose **africaine** à **grandes** formes

Ces deux histoplasmoses se distinguent sur les plans **épidémiologique, clinique** et **microscopique**.

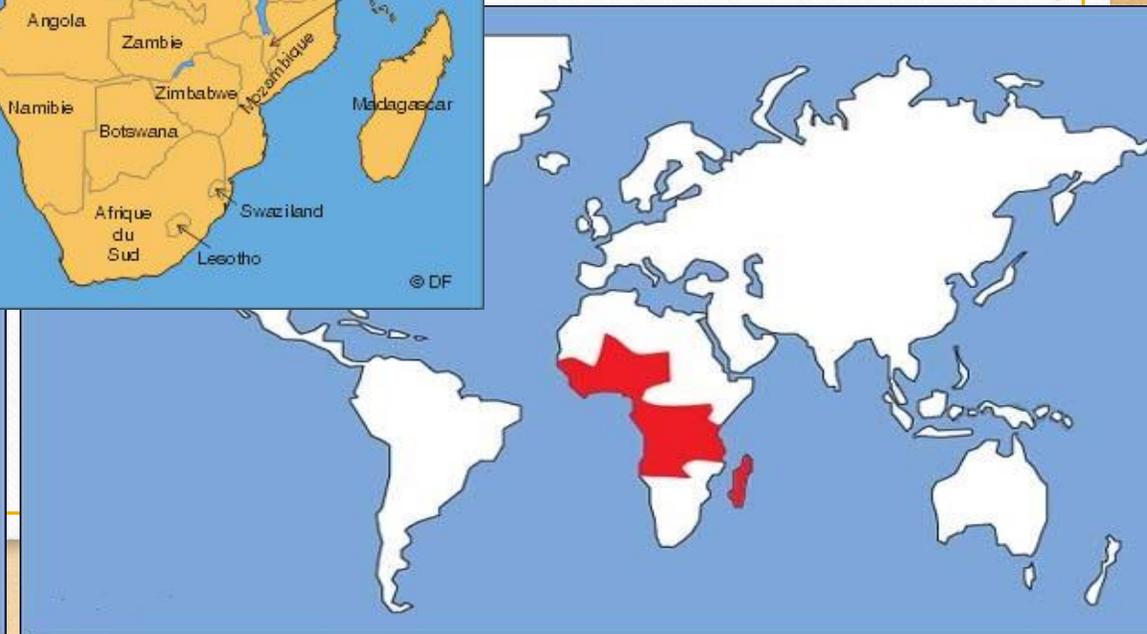
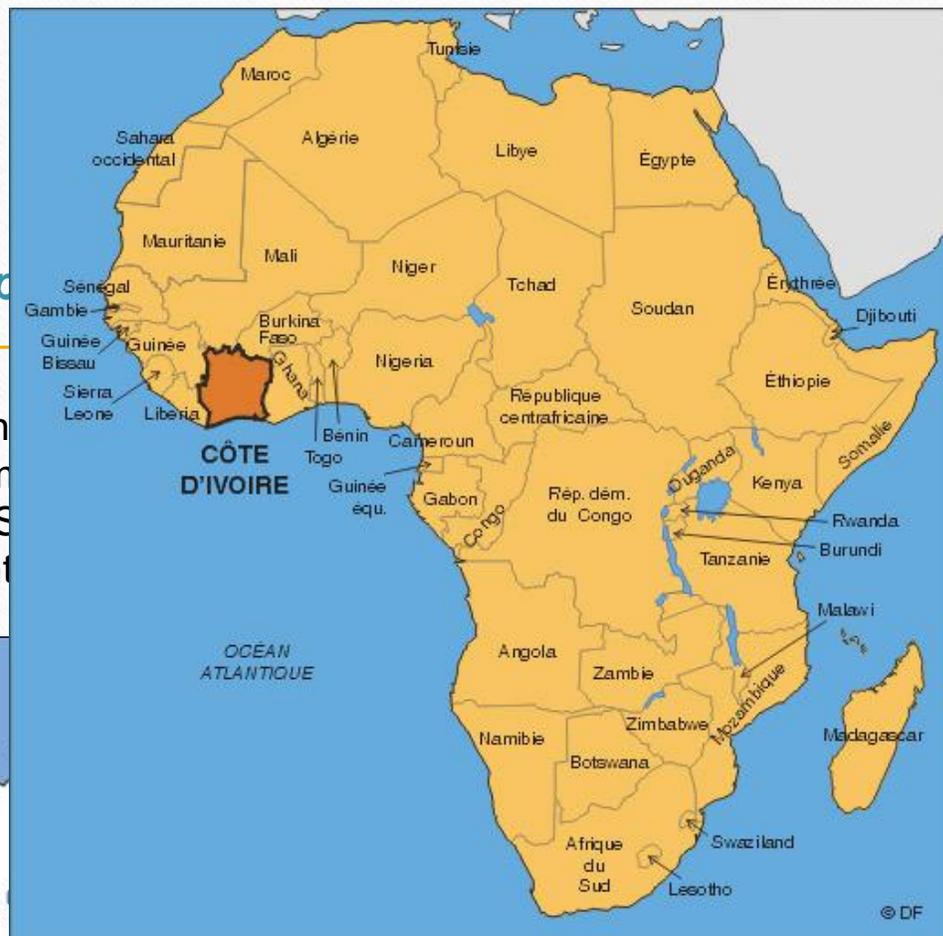
Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

Distribution mondiale :

- USA : centre et est des vallées de l'Ohio
- Zones tropicales et subtropicales d'Amérique
- Foyers en Afrique intertropicale et du Sud
- Europe : cas d'importation uniquement

Histoplasma capsulatum var. *duboisii*

Distribution africaine:
Sud-ouest africaine et à Madagascar



■ Foyers principaux
■ Foyers secondaires

Clinique

- **Histoplasmosse américaine**
 - Plusieurs présentations cliniques en fonction de l'état immunitaire de la personne infectée et de l'importance de l'inoculum

- Forme aiguë (I. respiratoire aiguë chez l'immunodéprimé)
- Forme subaiguë
- Forme pulmonaire chronique (cavitaire)
- Forme médiastinale chronique: granulome médiastinal et médiastinite fibrosante
- Forme disséminée

Histoplasmosse disséminée (1):

- forme aiguë rare chez l'immunocompétent
- principalement immunodéprimés (VIH+, transplantés rénaux, hémopathies malignes ...)
- mortalité spontanée proche de 100%
- L'imagerie pulmonaire peut être normale, les adénopathies médiastinales et les cavités sont rares

Histoplasmosse disséminée (2):

- ✓ fièvre, AEG
- ✓ pneumopathie interstitielle diffuse
- ✓ ulcérations de muqueuse oropharyngée
- ✓ lésions cutanées
- ✓ hépato-splénomégalie ± cholestase
- ✓ ulcères ou perforations digestives

Histoplasmosse disséminée (3):

- ✓ polyadénopathies
- ✓ insuffisance surrénalienne
- ✓ pancytopénie
- ✓ méningo-encéphalite, hydrocéphalie
- ✓ endocardite (emboles septiques)
- ✓ parfois tableau de choc avec CIVD, SDRA, SAM

Clinique

- **Histoplasmosse africaine**
 - « Mycose froide »: fièvre absente ou modérée
 - Localisations viscérales le plus souvent uniques: os, ganglions, peau, poumon
 - Evolution chronique

Diagnostic biologique

Diagnostic direct

Prélèvements :

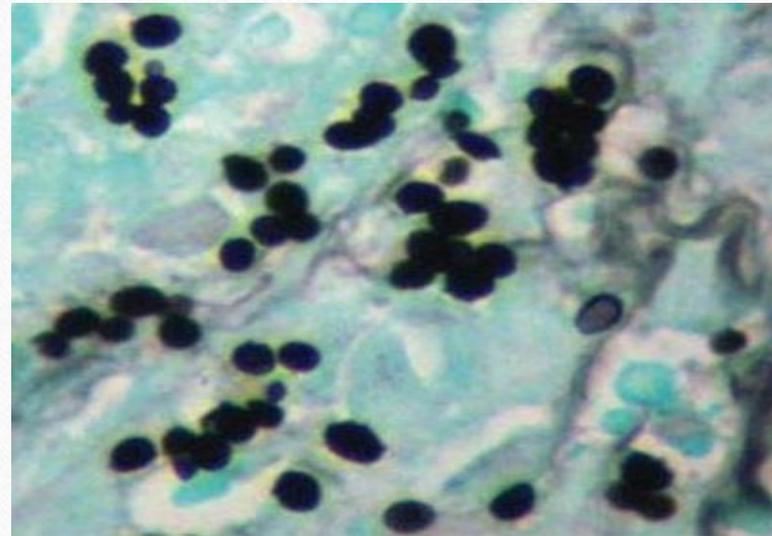
- Respiratoires : LBA, aspiration bronchique, crachat
- Autres : LCR, urines, peau, biopsies, écouvillonnage d'ulcérations cutanées, **ponction de moelle osseuse** (examen de choix)
- Hémoculture après leucoconcentration : positive si **forme disséminée**

A adresser rapidement au laboratoire.

Examen direct

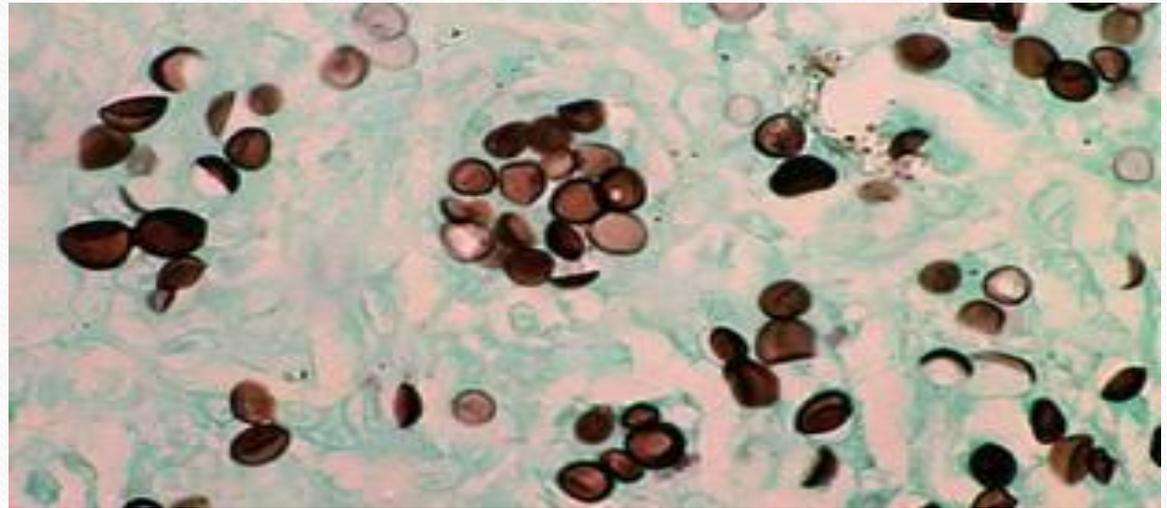
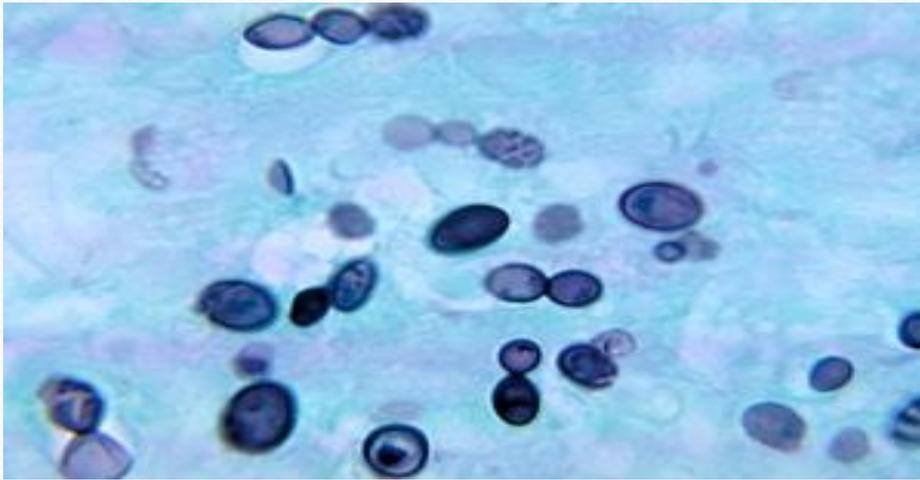
Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* :

- Petites levures (2 à 4 μm)
- Intracellulaires
- Allongées
- À bourgeonnement unique



***Histoplasma capsulatum var. duboisii* :**

- Grandes levures (5 à 20 μm)
- À double paroi
- Ovoïdes
- A bourgeonnement unipolaire (forme en 8 ou en citron) avec une base étroite d'implantation du bourgeon



Culture

2 à 6 semaines, en atmosphère **aérobie**

Milieu de Sabouraud

- Mise en évidence de la **forme filamenteuse**
- Incubation à 25-30°C
- **Diagnostic d'espèce impossible**



Milieu GS ou BCC

- Mise en évidence de **levures**
- Incubation à 37°C



Culture sur milieu de Sabouraud : forme filamenteuse

➔ **forme infestante**, contamination respiratoire par **inhalation**

NIVEAU 3 DE DANGER BIOLOGIQUE : agents indigènes ou exotiques dont la contagion peut se faire par l'air et qui peuvent avoir des conséquences sérieuses voire mortelles.



Le laboratoire doit être averti de toute suspicion d'histoplasmosse : danger pour le personnel des laboratoires.

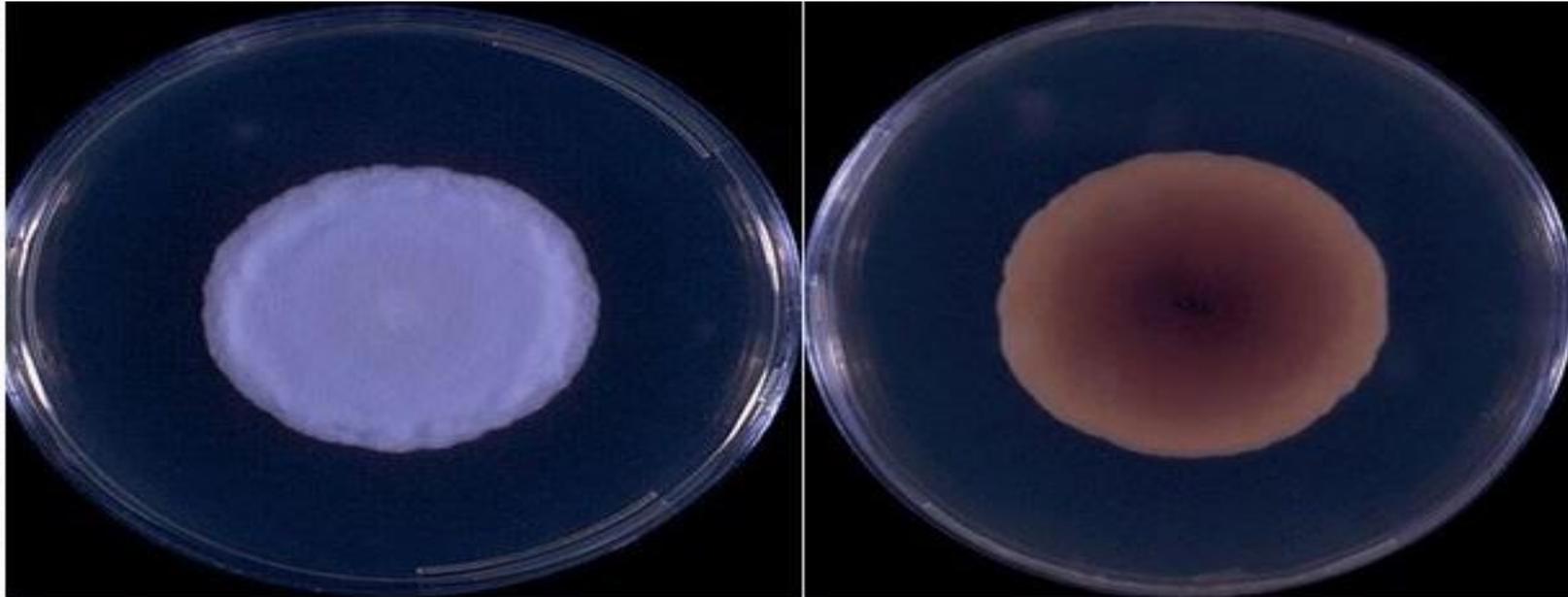
Les milieux de Sabouraud ne doivent pas être ouverts.

Culture sur milieu de Sabouraud

Les caractères microscopiques et microscopiques des cultures sont **identiques** entre les 2 variétés.

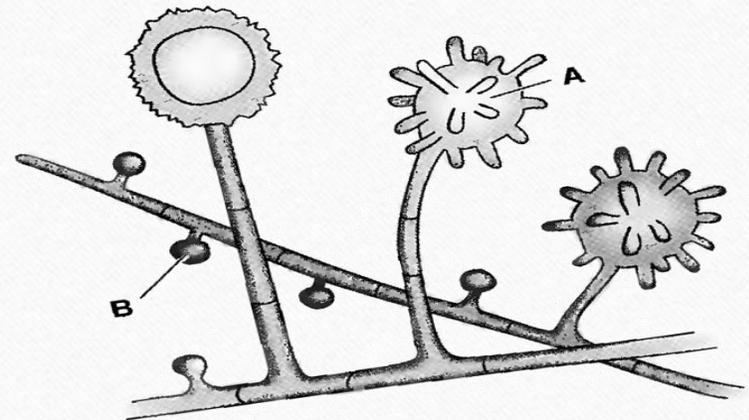
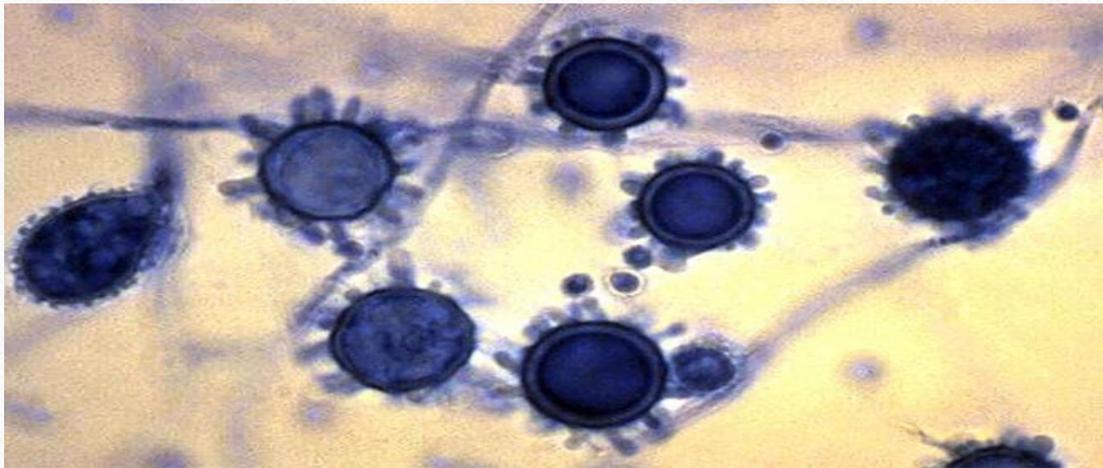
Macroscopie :

- Croissance lente (10 jours)
- Recto : colonies blanches à beige clair, duveteuses
- Verso : pigment jaunâtre à brun



Microscopie :

- Filaments fins, septés
- Macroconidies (**A**) rondes, volumineuses, échinulées
- Microconidies (**B**) rondes ou piriformes



Critères d'identification biochimiques (test à l'uréase)

- *Histoplasma capsulatum var. capsulatum* : uréase (+)
- *Histoplasma capsulatum var. duboisii* : uréase (-)

Détection d'antigènes circulants :

- Dans le sérum, les urines, le LCR ou le LBA
- Recherche de l'antigène **galactomannane** ou d'une fraction antigémique de 70 kDa (par ELISA ou Western Blot) dans les formes **disséminées**
- Réactions croisées avec l'*Aspergillus* (antigénémie aspergillaire faussement positive)

Biologie moléculaire : PCR

- Spécificité de 100%
- Diagnostic d'espèce
- Améliore le diagnostic et évite le recours à la culture

Observation

- **Diagnostic immunologique** : n'a pas été réalisé
- **Test à l'uréase** : positif
- **PCR** : *H. capsulatum var. capsulatum*

Q5 - Quels sont les modes de contamination possibles chez ce patient?

1. Suite à une piqûre de moustiques
2. Contamination par voie oro-fécale
3. Primo-infection par inhalation de spores
4. Par le greffon
5. Réactivation tardive du champignon

Q5 - Quels sont les modes de contamination possibles chez ce patient?

1. Suite à une piqûre de moustiques
2. Contamination par voie oro-fécale
3. Primo-infection par inhalation de spores
4. Par le greffon
5. Réactivation tardive du champignon

Modes de contamination

H. capsulatum var. capsulatum



poore
ment
par l
s de
r le
orm



es
ts
eu
ne
se

Il n'y a pas de contamination interhumaine par voie aéroportée.

Modes de contamination

H. capsulatum var. capsulatum

- Des levures peuvent rester dormantes et viables, responsables de **réactions tardives** plusieurs années après un séjour contaminant en zone d'endémie, suite à une **immunodépression** (SIDA, transplantation d'organe, corticothérapie...) : mycose **opportuniste**.
- Transmission par le **greffon** lors de la greffe d'un organe solide (rein+++).

Q6 - Quelle est l'attitude thérapeutique à proposer chez ce patient?

1. Mettre le patient sous Amphotéricine B conventionnelle
2. Mettre le patient sous Fluconazole
3. Mettre le patient sous Amphotéricine B liposomale
4. Exérèse chirurgicale des nodules sous-cutanés
5. Réduction des traitements immunosuppresseurs

Q6 - Quelle est l'attitude thérapeutique à proposer chez ce patient?

1. Mettre le patient sous Amphotéricine B conventionnelle
2. Mettre le patient sous Fluconazole
3. Mettre le patient sous Amphotéricine B liposomale
4. Exérèse chirurgicale des nodules sous-cutanés
5. Réduction des traitements immunosuppresseurs

Traitement

Réponse au traitement		
médicament	PDH (%)	CPH (%)
Amphotéricine B	64-91	59-100
Itraconazole	85-100	80
Fluconazole	74-86	64

PDH: histoplasmosse disséminée

CPH: histoplasmosse pulmonaire chronique

Traitement

Recommandations de l'IDSA 2007** (Infectious Diseases Society of America)**

Histoplasmose pulmonaire disséminée modérée:

itraconazole 200 mg, 3 fois/j pendant 3 jours puis 200 mg, 2 fois/j pendant au moins **12 mois**

HPD sévère: identique à HPA sévère, durée **12 mois**

Histoplasmose pulmonaire aiguë (HPA) modérée: pas de traitement sauf symptômes > 1 mois (itraconazole **6-12 semaines**)

HPA sévère:

- Ampho B liposomale pendant 1-2 semaines puis itraconazole 200 mg, 3 fois/j pendant 3 jours puis 200 mg, 2 fois/j pendant **12 semaines**
- La forme non liposomale peut être utilisée si faible risque de néphrotoxicité
- Méthylprednisolone si détresse respiratoire

Histoplasmose pulmonaire chronique: Itraconazole (> **12 mois**)

Observation

- Excision chirurgicale des abcès
- Réduction de l'immunosuppression (Arrêt du MMF et diminution de la dose de tacrolimus)
- Triflucan (2 semaines sans amélioration)
- Itraconazole 200 mg, 2 fois par jour

>> Évolution initiale favorable

Évolution ultérieure:

- 2 semaines plus tard: douleurs abdominales diffuses + diarrhées sanglantes
- Péritonite, pneumopéritoine
- Laparotomie: 2 perforations au niveau de la paroi antérieure du caecum, pus
- Hémicolectomie droite; biopsies hépatiques + adénopathies abdominales
- Histologie: Histoplasmosse disséminée



Pneumopéritoine au scanner abdominal

- Le patient est décédé quelques jours plus tard suite à une détresse respiratoire aigue (embolie pulmonaire?)
- Pas d'autopsie réalisée en post-mortem



Immunodéprimé

Activités/ régions à risque

Pensez champignons, pensez histoplasmosse

Retard diagnostique= mortalité accrue

**Un grand merci pour votre attention
Des questions ?**

