

CAS CLINIQUE

EMPYÈME ET ASPERGILLOSE INVASIVE SUBAIGUË DANS LES SUITES D'UNE INHALATION LORS D'UNE NOYADE

DEBRUCHE M (1), VAILLANT F (1), PAULUS A (1), HEINEN V (1), CORHAY JL (1), DUYSINX B (1)

RÉSUMÉ : L'empyème à *Aspergillus fumigatus* et l'aspergillose invasive subaiguë sont des pathologies rares à ne pas méconnaître au vu de la nécessité d'un traitement précoce et d'une prise en charge différente des infections pleuro-pulmonaires bactériennes qui sont plus fréquentes. Nous rapportons le cas d'un patient de 75 ans présentant une aspergillose invasive subaiguë, associée à un empyème, dans les suites d'une noyade avec arrêt cardiopulmonaire.

MOTS-CLÉS : Infection pleurale - Empyème - Aspergillose

EMPYEMA AND SUBACUTE INVASIVE ASPERGILLOSIS FOLLOWING DROWNING

SUMMARY : Empyema and subacute invasive aspergillosis are rare pathologies that should not be overlooked because of the need for early treatment and a different management of bacterial infections which are more frequent. We report the case of a 75-year-old man with subacute invasive aspergillosis and an empyema following drowning and cardiopulmonary arrest.

KEYWORDS : Pleural infection - Empyema - Aspergillosis

INTRODUCTION

L'empyème est défini par la présence de pus dans la cavité pleurale. Il constitue une complication relativement fréquente et sévère des bronchopneumonies. L'empyème complique environ 5 à 10 % des bronchopneumonies des patients hospitalisés (1) et est alors associé à une mortalité d'environ 15 % (2, 3).

Les empyèmes d'origine mycotique en représentent moins de 1 %, mais sont associés à un risque accru de mortalité (4, 5), souvent lié au retard de diagnostic. Il s'agit, le plus fréquemment, d'un *Candida Species*. L'*Aspergillus fumigatus* est, en général, rencontré dans un contexte favorisant de pathologie pulmonaire sous-jacente, d'intervention chirurgicale ou de patient immunodéprimé (5, 6). L'aspergillose pulmonaire subaiguë est une atteinte encore peu décrite et qui nécessite un diagnostic rapide et une introduction du traitement la plus précoce possible.

Nous rapportons ici le cas d'un homme de 75 ans ayant présenté un empyème avec aspergillose invasive subaiguë, 2 mois après un arrêt cardiorespiratoire suite à une noyade. L'empyème a été diagnostiqué dans le décours d'un séjour hospitalier prolongé suite à une bronchopneumonie d'évolution défavorable, malgré plusieurs lignes d'antibiotiques.

HISTOIRE CLINIQUE

Un homme de 75 ans est adressé aux urgences pour une insuffisance respiratoire aiguë, associée à une dyspnée de grade 4 selon l'échelle du mMRC, une toux avec expectorations purulentes et une hyperthermie jusque 39,5°C. La symptomatologie évolue péjorativement depuis une semaine et ce, malgré l'instauration d'une antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique.

L'examen clinique témoigne d'une désaturation du sang artériel en oxygène à 70 % à l'air, corrigée par une oxygénothérapie aux lunettes nasales à haut débit à raison de 35 l/min pour une FiO₂ à 40 %. On note une tachypnée à 23 cycles par minute, avec une tachycardie à 104 battements par minute et une pression artérielle mesurée à 123/81 mmHg. L'auscultation pulmonaire révèle une hypoventilation basale gauche.

Trois semaines auparavant, il avait présenté une insuffisance respiratoire suite à un arrêt cardiorespiratoire sur noyade qui, dans le cadre d'une bronchopneumonie basale droite d'inhalation, avait entraîné une hospitalisation de six semaines dont dix jours avec assistance ventilatoire mécanique. Une bronchoscopie avait mis en évidence des sécrétions purulentes épaisses avec des bouchons endo-bronchiques dans les bases pulmonaires. Au vu d'une évolution péjorative sans germe mis en évidence, il avait bénéficié de plusieurs lignes successives d'antibiothérapie.

Les antécédents cliniques pertinents sont une fibrillation auriculaire, un accident vasculaire cérébral ischémique et de l'hypertension artérielle. Le traitement de fond repose sur du

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

bisoprolol, de la cordarone, de l'apixaban, du péridopril, du bumétanide et du zolpidem.

La biologie réalisée à l'admission témoigne d'une anémie normochrome normocytaire avec un taux d'hémoglobine à 8,5 g/dl, d'une leucocytose neutrophilique, avec une CRP élevée à 131,3 mg/dl. Les marqueurs cardiaques, hépatiques et la fonction rénale sont sans particularité. On note, par ailleurs, un pH artériel dans les normes et l'absence de majoration des lactates.

Une radiographie thoracique montre une condensation lobaire inférieure gauche (Figure 1) en majoration par rapport à sa précédente hospitalisation. Une échographie pleurale met également en évidence une condensation basale gauche, associée à un épanchement pleural de faible volume.

Une antibiothérapie intraveineuse par piperacilline-tazobactam, 4 g/500 mg à raison de trois fois par jour, est entamée, associée à de la kinésithérapie et une oxygénothérapie par lunettes haut débit. De multiples prélèvements bactériologiques sont réalisés avant l'introduction de l'antibiothérapie. Cependant, au vu du faible volume de l'épanchement pleural et de l'anticoagulation par apixaban, une thoracocentèse n'est pas réalisée d'emblée.

L'évolution clinique et échographique s'avère rassurante avec une régression des besoins en oxygène et du volume de l'épanchement pleural. Cependant, le syndrome inflammatoire reste élevé et se majore après cinq jours d'antibiothérapie. Un scanner thoracique est alors réalisé mettant en évidence une condensation excavée du lobe inférieur gauche avec une suspicion de fistulisation dans l'espace pleural ainsi qu'un épanchement pleural cloisonné avec composantes aériques (Figure 2). Le patient refusera la réalisation d'une bronchoscopie. Une sanction chirurgicale est donc proposée et réalisée deux jours plus tard. L'exploration chirurgicale témoigne d'une pneumonie lobaire inférieure gauche avec cavitation et fistulisation pleurale, associée à une pleurésie engainant également le lobe supérieur gauche. Une lobectomie inférieure gauche est pratiquée en association à une pleurectomie pariétale et une décortication de la plèvre viscérale. Trois drains pleuraux sont placés (Figure 3).

L'analyse anatomopathologique des prélèvements pleuraux et pulmonaires met en évidence une infection par *Aspergillus fumigatus*, avec invasion tissulaire. Un traitement par voriconazole à raison de 300 mg deux fois par jour est introduit en association à une antibiothérapie par amoxicilline-acide clavulanique pour couvrir les germes anaérobies. L'évolution clinique,

biologique et radiologique s'avère lentement favorable. On note, cependant, toujours un pneumothorax basal gauche enkysté (Figure 4), avec persistance d'un bullage ne permettant le retrait du dernier drain thoracique qu'au 27^{ème} jour de l'intervention chirurgicale. On constate alors une majoration du volume du pneumothorax enkysté à 48 heures du retrait du dernier drain (Figure 5). Le patient refuse ensuite toute nouvelle investigation ou prise en charge invasive et rentre au domicile sept semaines après son admission aux urgences. L'antibiothérapie est poursuivie pour une durée totale de six semaines après l'intervention chirurgicale et le voriconazole pour une durée totale de trois mois. L'évolution par la suite est favorable, bien que l'on note la persistance d'un pneumothorax basal enkysté à six mois, avec résolution complète à un an, si ce n'est la persistance d'un épaississement pleural cicatriciel (Figure 6).

DISCUSSION

L'*Aspergillus* est le type de champignon ubiquitaire le plus fréquemment rencontré dans les infections humaines et différentes présentations pulmonaires sont bien connues. L'*Aspergillus fumigatus* est le plus commun, suivi par les *Aspergillus flavus* et *niger* (7).

Cependant, une atteinte pleuro-parenchymateuse avec cavitation et empyème reste très rare. Les formes pulmonaires invasives aiguës surviennent, généralement, chez des patients présentant une immunodépression sévère dans un contexte de transplantation hématopoïétique, ou d'organe solide, ou encore dans un contexte de neutropénie prolongée. Une immunodéficience locale telle qu'une pathologie pleuropulmonaire peut également favoriser le développement d'une aspergillose invasive (8, 9). Notre patient ne présentait aucun antécédent pulmonaire connu, ni même de tabagisme, et aucun signe d'immunodéficience. Néanmoins, l'aspergillose invasive subaiguë peut se rencontrer en présence d'une immunodépression relative consécutive à un séjour aux soins intensifs ou une corticothérapie (10, 11). Il semble également que la quantité de pathogène inhalé joue un rôle, comme c'est le cas chez les patients travaillant dans la construction (12) et, probablement ici, lors de la noyade du patient.

La présentation clinique est également compatible avec ce diagnostic. On note, en effet, une présentation subaiguë, dominée par un état fébrile et une toux, tandis que la dyspnée n'est apparue que tardivement. L'histoire de bron-

Figure 1. Radiographie thoracique témoignant d'une condensation lobaire inférieure gauche (flèche noire).

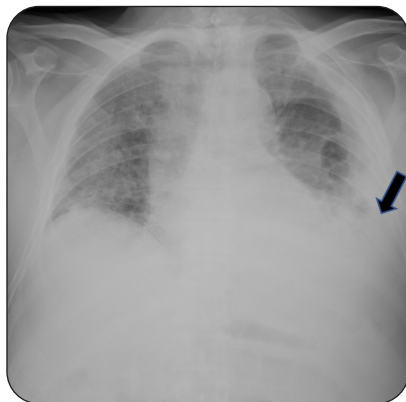


Figure 4. Tomodensitométrie témoignant d'un pneumothorax (flèche rouge) drainé par un drain pleural (flèche bleue).

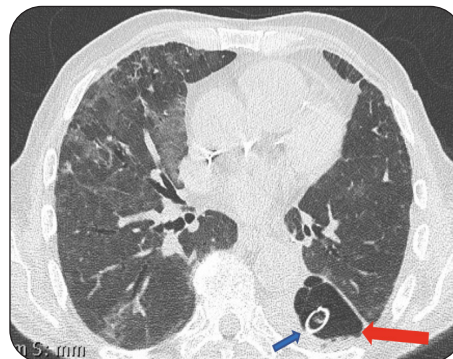


Figure 2. Tomodensitométrie témoignant d'une condensation excavée (flèche rouge) associée à un épanchement pleural avec composante aérique (flèche bleue).

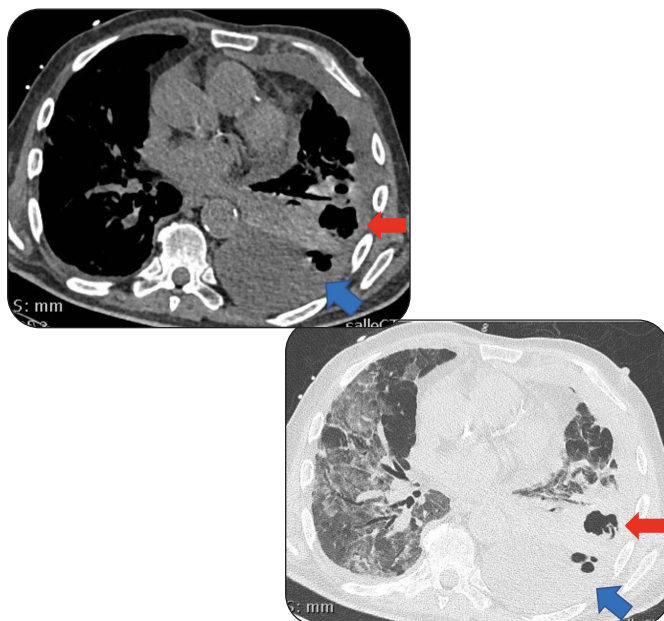


Figure 5. Tomodensitométrie témoignant de la persistance d'un pneumothorax enkysté avec remaniement fibreux (flèche rouge).

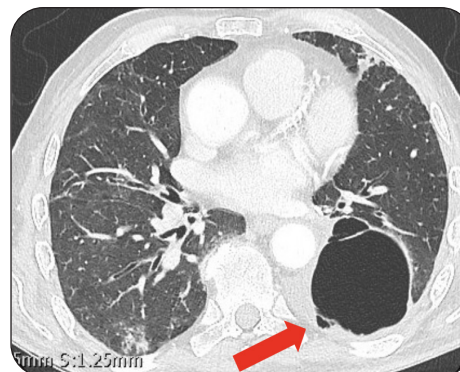


Figure 3. Tomodensitométrie témoignant d'un épanchement pleural (flèche rouge) drainé par 3 drains pleuraux (flèches bleues).

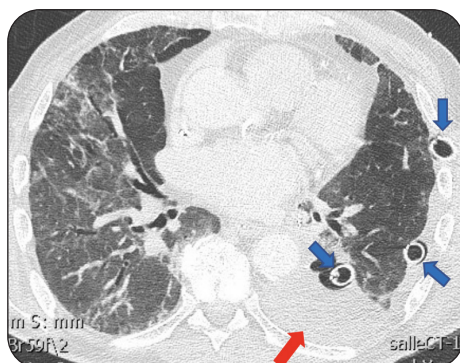


Figure 6. Tomodensitométrie témoignant d'un épaissement pleural fibreux (flèche rouge).

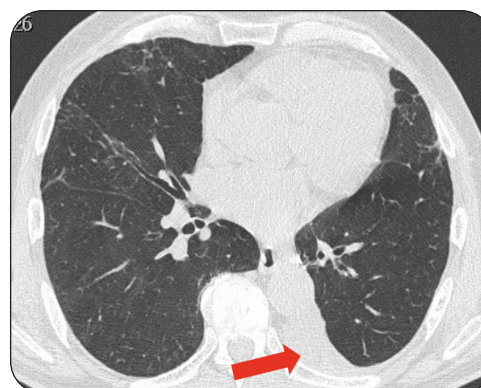


Tableau I. Éléments influençant la pharmacocinétique du voriconazole.

ÉLÉMENTS INFLUENÇANT LA PHARMACOCINÉTIQUE	DIMINUE LE DOSAGE SANGUIN	MAJORE LE DOSAGE SANGUIN
Poids	Élevé	Faible
Âge	Jeune	Âgé
Atteinte hépatique	/	V
Interaction métabolique (CYP2C19- et CYP3A-)	Stimulant (par exemple : phénitoïne, rifampicine, glucocorticoïde)	Inhibant (par exemple : inhibiteur de la pompe à protons)
Génétique, principalement allèle CYP2C19- (Asiatique du nord-est)		Polymorphisme surtout rencontré chez les Asiatiques du nord-est
Alimentation	Variable selon type et quantité	
Dosage et forme du voriconazole	Oral	Intraveineuse

chopneumonie évoluant péjorativement malgré plusieurs lignes d'antibiothérapie en l'absence de pathogène mis en évidence (4, 5), évoque également ce diagnostic.

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait aucune présentation radiologique typique d'un empyème aspergillaire, la présence d'une condensation secondairement cavitaire peut évoquer une aspergillose pulmonaire invasive subaiguë associée à une fistule pleuro-parenchymateuse. En effet, bien que la présence de multiples nodules (< 1 cm), associés ou non au signe du halo, soit la présentation la plus typique d'une infection aspergillaire, une condensation pulmonaire est fréquente également (13, 14), avec une progression éventuelle vers la cavitation (15).

Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive subaiguë devrait reposer sur un ensemble d'arguments comparables à ceux de l'aspergillose invasive aiguë (16, 17). Le patient doit donc présenter des facteurs de risque d'immunodépression modérée, un aspect iconographique compatible, une clinique également compatible évoluant sur un à trois mois et, *in fine*, la mise en évidence d'*Aspergillus* au niveau respiratoire. Celle-ci devrait reposer sur des prélèvements profonds (fibroscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA), ponction ou biopsie pulmonaire) objectivant la présence d'hyphes ou une croissance mycotique en culture. Il faut signaler que, dans le cas de prélèvement histologique, on notera une invasion tissulaire par l'hyphes, comme dans les formes invasives aiguës, mais non dans les formes chroniques. Des PCR aspergillaires fortement positives et la mise en évidence d'antigènes aspergillaires tels que les galactomannanes au niveau du LBA peuvent également orienter le diagnostic (18). Par ailleurs, la présence d'antigènes aspergillaires dans le sérum ainsi que d'anticorps anti-

aspergillaires est commune et présente une haute valeur prédictive positive (19).

Le diagnostic d'empyème aspergillaire repose sur la mise en évidence d'un prélèvement pleural de qualité (liquide ou biopsique), témoignant de la présence d'*Aspergillus* dans la cavité pleurale.

Le traitement repose habituellement sur le voriconazole à raison de 150 à 300 mg deux fois par jour (16, 17, 20-22). Le traitement doit être introduit aussi rapidement que possible. Un dosage sanguin de celui-ci devrait être réalisé dans les quatre à sept jours suivant l'introduction du traitement (23, 24) au vu d'une pharmacocinétique variable d'un patient à l'autre. Le **Tableau I** reprend les causes les plus fréquentes de modification de la pharmacocinétique. La concentration sanguine devrait être comprise entre 2 et 6 µg/ml. Un contrôle n'est réalisé par la suite qu'en cas d'évolution péjorative ou d'éléments interférants (drogue,...). Bien que l'obtention d'un antifongogramme soit préférable et que des recommandations concernant les méthodes et l'utilisation en pratique clinique commencent à apparaître, il n'est actuellement pas recommandé de rechercher des résistances au traitement en l'absence de suspicion clinique (17). Il est conseillé de poursuivre le traitement pour une durée totale de six à douze semaines en fonction de l'évolution. L'amphotéricine B est un second choix valable (25) et l'association de la caspofungine au voriconazole peut également être envisagée.

Une prise en charge chirurgicale des formes invasives d'aspergillose n'est recommandée que dans les cas de pathologie réfractaire au traitement médicamenteux, au vu des risques majeurs de récurrence et de complications (16, 17, 26)

CONCLUSION

L'aspergillose invasive subaiguë et l'empyème aspergillaire sont des pathologies rares à ne pas méconnaître étant donné un pronostic qui s'assombrit rapidement avec le retard de diagnostic. Le cas de notre patient en amène la preuve au vu d'une nouvelle admission en soins intensifs, conduisant à une prise en charge chirurgicale lourde, associée à une évolution post-chirurgicale difficile, alors que l'évolution infectieuse sera favorable sous voriconazole en prise orale.

BIBLIOGRAPHIE

- Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006;**3**:75-80.
- Maskell NA, Batt S, Hedley EL, et al. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;**174**:817-23.
- Ahmed RA, Marrie TJ, Huang JQ. Thoracic empyema in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2006;**119**:877-83.
- Light RW. Pleural effusion secondary to fungal infections, actinomycosis and nocardiosis. In : Light RW, editor. *Pleural Disease*. 4th ed, Vol. 11. Baltimore:Williams and Wilkins;2001:196-203.
- Ko Sc, Chen KY, Hsueh PR, et al. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. *Chest* 2000;**117**:1672-8.
- Chen M, Wang X, Yu X, et al. Pleural effusion as the initial clinical presentation in disseminated cryptococcosis and fungaemia : an unusual manifestation and a literature review. *BMC Infect Dis* 2015;**15**:385.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;**34**:909.
- Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1870-84.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;**30**:782-800.
- Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:205-16.
- Golinval O, Louis R. Aspergillose pulmonaire : un cas d'aspergillose nécrasante chronique. *Rev Med Liege* 2007;**62**:704-6.
- Kanamori H, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, Weber DJ. Review of fungal outbreaks and infection prevention in healthcare settings during construction and renovation. *Clin Infect Dis* 2015;**61**:433-44.
- Horger M, Hebart H, Einsele H, et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-hiv immunocompromised patients : association with patient outcome. *Eur J Radiol* 2005;**55**:437-44.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients : a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006;**43**:577-84.
- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;**19**:253-9.
- Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis : rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;**47**:45-68.
- Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, 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**:e1.
- Avni T, Levy I, Sprecher H, et al. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis : a systematic review. *J Clin Microbiol* 2012;**50**:3652-8.
- Page ID, Richardson M, Denning DW. Antibody testing in aspergillosis-quo vadis ? *Med Mycol* 2015;**53**:417-39.
- Cadranet J, Philippe B, Hennequin C, et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis : a prospective multicenter trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;**31**:3231-9.
- Jain LR, Denning DW. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavity pulmonary aspergillosis. *J Infect* 2006;**52**:e133-7.
- Sambatakou H, Dupont B, Lode H, et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 2006;**119**:527.
- Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;**55**:1080-7.
- Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;**56**:4793-9.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection : a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;**44**:1289-97.
- Farid S, Mohamed S, Deybhandari M, et al. Results of surgery for chronic pulmonary aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence - a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg* 2013;**8**:180.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Debruche, Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.
Email : mdebruche@student.ulg.ac.be