

CAS CLINIQUE

*Valentine Bonnefoy
Service de Pneumologie, Hôpital Intercommunal de Créteil*

Contexte

Mr D 63 ans

- Ancien directeur commercial
- Voyages réguliers en Suisse et en Grèce
- Tabagisme sevré 3 PA

Antécédents

- **Polypose naso-sinusienne** de stade IV (méatotomie et polypectomie en 2018)
- **Asthme sévère éosinophilique** (ANCA négatifs) corticodépendant
- Intolérance à l'aspirine et aux AINS
- Rein unique congénital sans insuffisance rénale
- HTA
- **AOMI** stade 1

Traitement habituel

- Singulair
- Cetirizine
- Prednisone 20mg
- Seretide 1000 ug/jour
- Mepolizumab (depuis 2 mois)

Histoire de la maladie

Décembre 2018

- Fièvre **38°7**, asthénie, céphalées, cervicalgies, odynophagie, **arthromyalgies** des 4 membres
- **Placards érythémateux infiltrés** douloureux (coude, jambes, cervical)
- **Pustules** au niveau des jambes, du thorax et du cou
- Majoration de la toux et des expectorations
- Baisse de l'acuité auditive, **troubles de la déglutition**



A l'examen

- Toux productive, auscultation libre **sans sibilants**
- BDC réguliers sans souffle
- Pas d'hépatosplénomégalie
- **Syndrome cérébelleux**, pas de déficit moteur ni sensitif aux 4 membres, pas de trouble occulo-moteur ni de PF
- Pas de syndrome méningé

Examens complémentaires

Biologie

Syndrome inflammatoire **CRP 150 mg/l**

Hb 15,4 g/dl, PNN 14000/mm³, **Lc 890/mm³**, PNE 20/mm³, plq 263 000/mm³

BH normal, créatinémie 78 umol/l

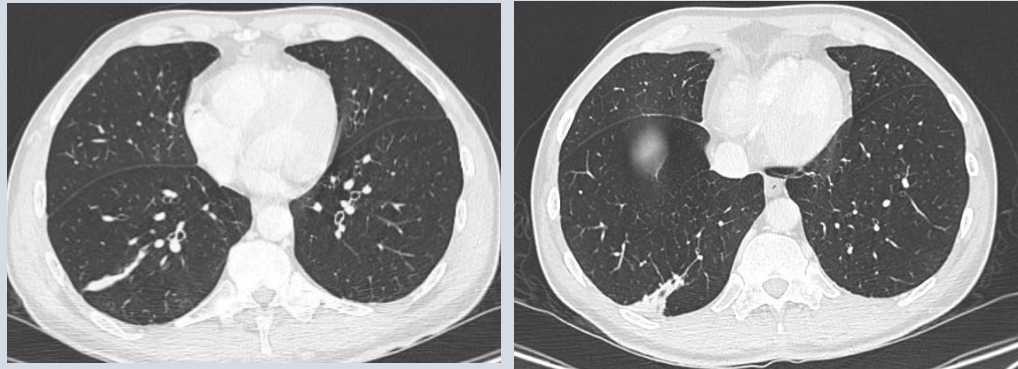
CPK 1,5N

Protéinurie 1g/24h

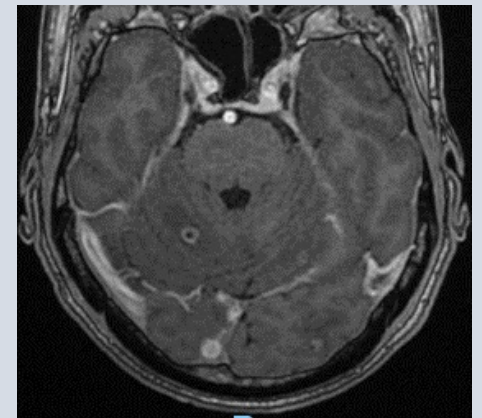
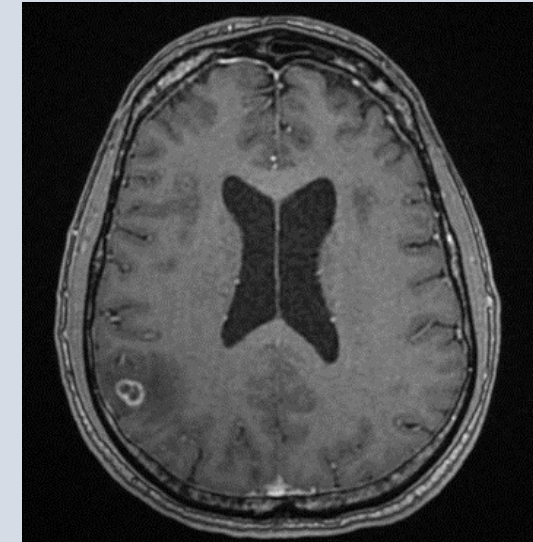
Sérologie VIH négative

ECBC : culture négative à 48H

Scanner thoracique



IRM cérébrale



Lésions pustuleuses fébriles, arthromyalgies, prises de contraste cérébrales chez un patient suivi pour un asthme éosinophilique sévère corticodépendant.

Quelles hypothèses évoquer ?

Lésions pustuleuses fébriles, arthromyalgies, prises de contraste cérébrales chez un patient suivi pour un asthme éosinophilique sévère corticodépendant.



Granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéite



Vascularite à éosinophiles



Endocardite infectieuse



Nocardiose disséminée

Complément de bilan

Biologie

ANCA négatifs

PL : protéinorrhachie 0,51 g/l, 47 éléments (50% PNN)

Microbiologie

ECBU négatif

Culture LCR stérile, ARN 16S négatif

Hémocultures négatives

Sérologie Toxocarose négative

Ag soluble cryptocoque négatif (sang et LCR)

Recherche de mycobactérie négative (expecto, LCR)

Culture pustules : **quelques Nocardia sp**

ECBC : **10⁶ Nocardia Sp**

> **N brasiliensis**

IRM musculaire

*Multiples **nodules intramusculaires** des muscles brachio-radial et des fléchisseurs profonds et ulnaires du carpe. Ces nodules évoquent des **petites collections abcédées***

ETT

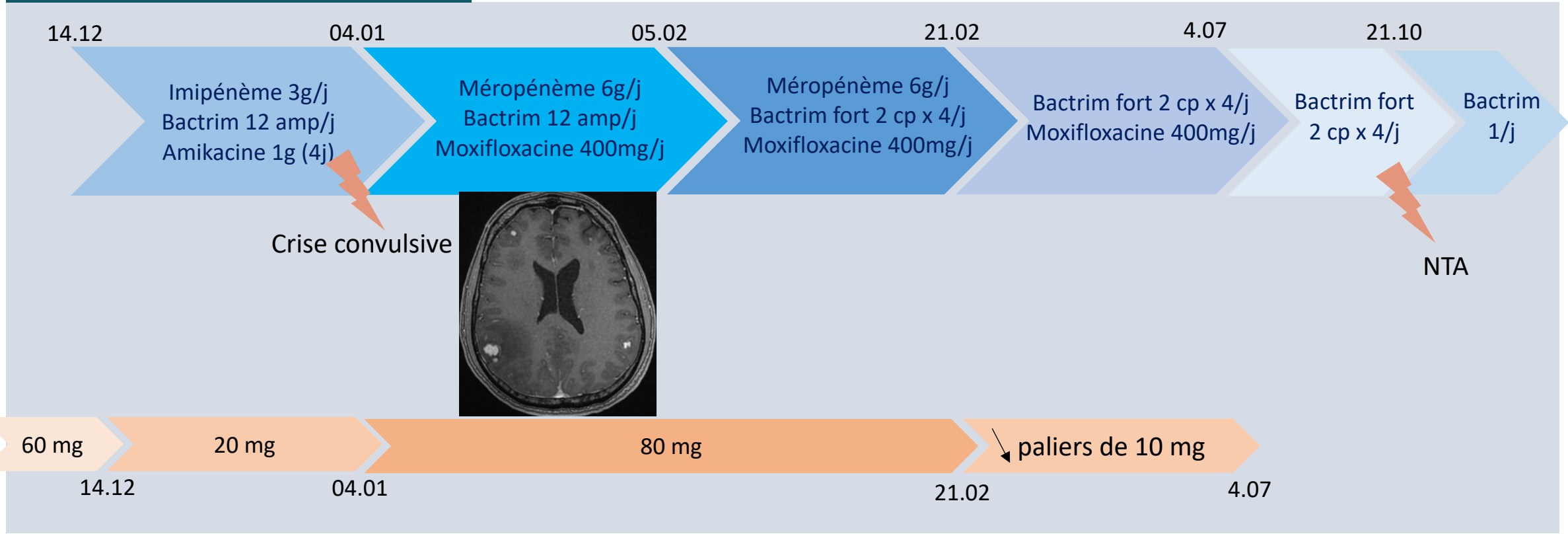
Pas de valvulopathie, FEVG préservée

Biopsie cutanée des pustules

*Aspect d'une dermatose neutrophilique avec **pustules intra et sur la basale épidermique**. Absence d'éosinophiles. Un seul vaisseau qui ne présente pas d'anomalie notable.*

Nocardiose disséminée avec atteinte thoracique, cutanée musculaire et cérébrale

Prise en charge



Amélioration clinique et de l'ensemble des lésions

Oui mais

Début Septembre 2019

Sous HYDROCORTISONE et BACTRIM

- Toux sèche et dyspnée d'effort d'aggravation progressive
- Crépitants bilatéraux, pas de sibilants
- Pas de fièvre, SpO2 95% sous 4L O2
- Pas de signe extra-respiratoire

Biologie

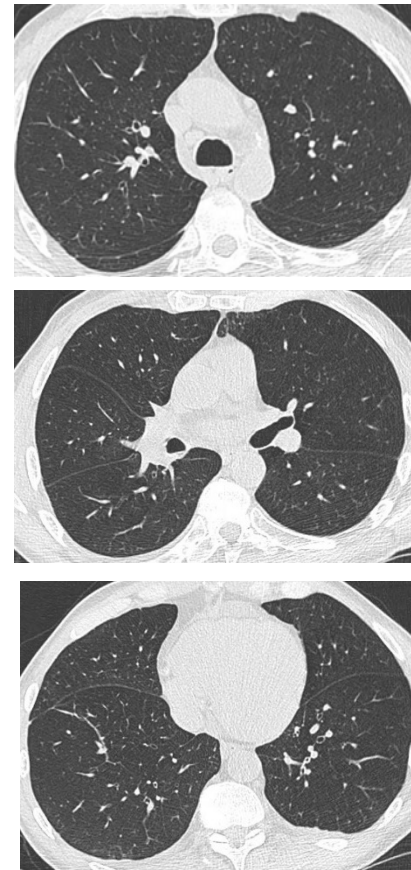
CRP 10 mg/l, GB 3600 (PNN 1570/mm³, Lc 1040/mm³, PNE 360/mm³)

NT pro BNP 54 ng/ml

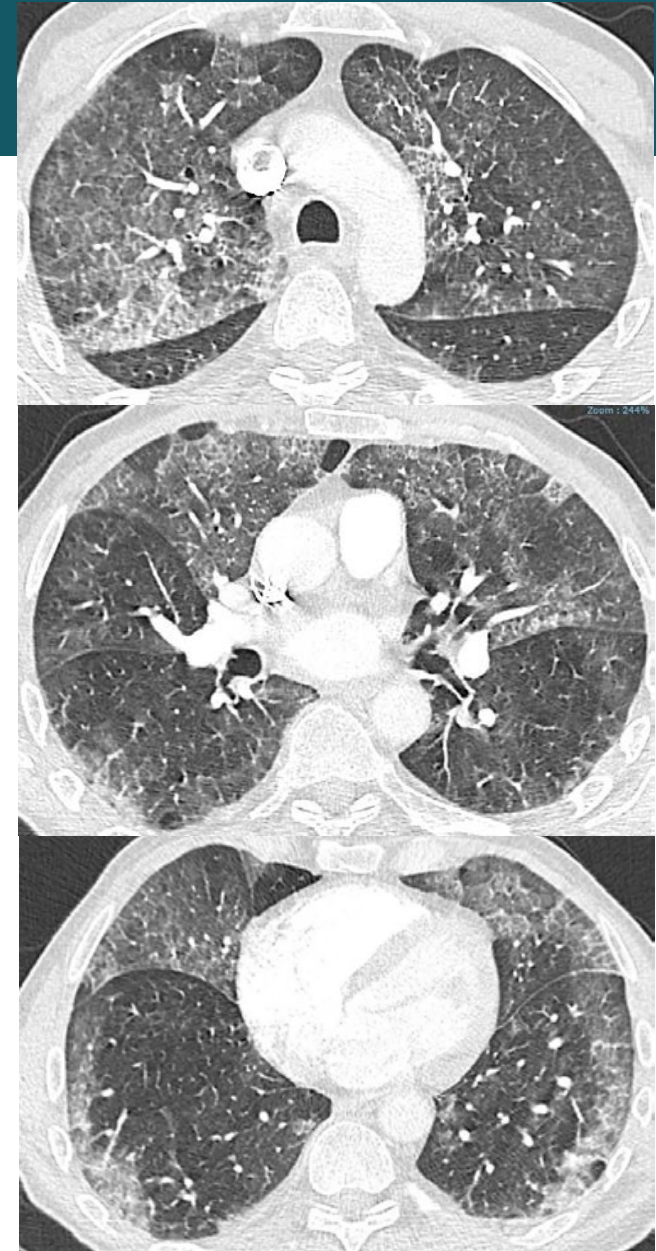
BH et fonction rénale N

LDH 2N

Nb : Ac anti-GMCSF positifs (titre : 265)



Juillet 2019



Dyspnée d'effort révélant un syndrome interstitiel chez un patient présentant un asthme sévère corticodépendant et un antécédent récent de nocardiose disséminée traitée.

Quelles hypothèses évoquer ?

Dyspnée d'effort révélant un syndrome interstitiel chez un patient présentant un asthme sévère corticodépendant et un antécédent récent de nocardiose disséminée traitée.

?

Protéïnose alvéolaire

?

Récidive de la Nocardiose

?

Cryptococcose

?

Pneumocystose

Endoscopie bronchique

Macroscopiquement normale
LBA trouble

Microbiologie

Culture standard stérile, recherche Nocardia négative
PCR PCP négative
Examen direct BK négatif (culture négative)
Culture myco : aspergillus fumigatus, 3 tubes/4

Anapath

2-LAVAGE BRONCHO-ALVEOLAIRE

Quantité de liquide injecté : 150ml

Quantité de liquide recueilli : 63ml

Quantité de liquide apporté au laboratoire : 30ml de liquide lactescent

Lieu du lavage : territoire dorsal du LSD

Nombre de cellules/ml : 250 000 cellules/ml.

Viabilité cellulaire (nigrosine) : 98%

Le comptage n'est pas réalisable. Le champ est occupé par un matériel éosinophile amorphe granuleux.

La cellularité est faible, on observe quelques macrophages spumeux. Le matériel est coloré par le PAS.



Diagnostic de protéinose alvéolaire auto-immune

Prise en charge

LBA thérapeutiques

Octobre 2019 à DROITE
13 L/ 14,5 L

02 2l/min

Décembre 2019 à GAUCHE
11,5 L/ 14 L

Sevré en O2 au repos le 15.01.2020



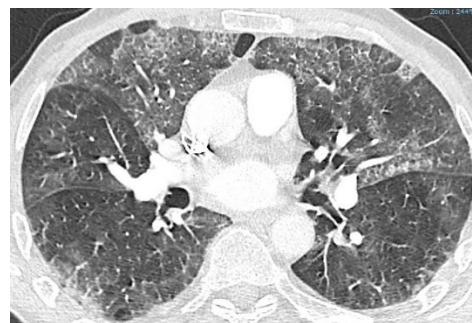
La suite ...

Sur le plan fonctionnel

Sevré de l'02 à l'effort en Mars 2020

Sur le plan infectieux

- Ø infection opportuniste
- ECBC : Haemophilus et E. Coli BLSE

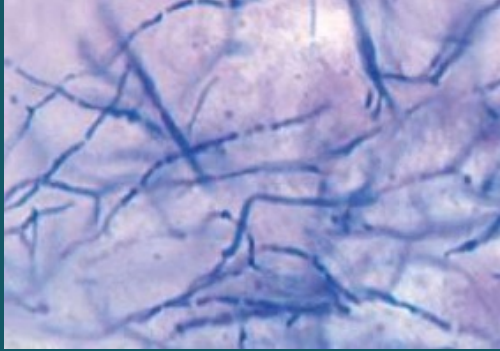


Septembre

Octobre

Mars

Nocardia spp.



- Bacilles gram positif aérobie filamenteux
- Tellurique, ubiquitaire
- Colonisation rare
- Culture prolongée
- Plus de 50 espèces (*N. nova complex*, *N. abscessus*, *N. transvalensis complex*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. brasiliensis*....)

Facteurs de risque

- **DÉFICIT IMMUNITÉ CELLULAIRE** (VIH, hémopathie maligne, traitement IS, corticothérapie prolongée...)
- Chez l'immunocompétent, **FACTEUR FAVORISANT « LOCAL »** (BPCO, fibrose, DDB, protéinose alvéolaire)

Clinique

Nocardiose cutanée

Inoculation par traumatisme

Cellulite ferme, syndrome lymphocutané, actinomycetome

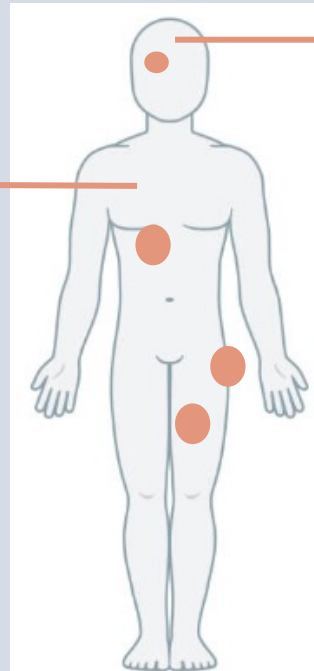


Nocardiose disséminée

Inhalation puis diffusion hémotogène

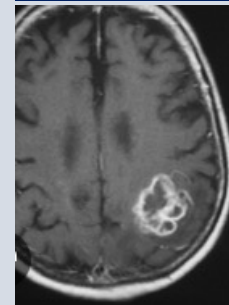
THORACIQUE

Nodule excavé ou avec halo périphérique
Pleurésie
Condensation alvéolaire
Syndrome interstitiel



CEREBRALE

Peut être asymptomatique (40%)
Abscess unique ou multiples, multiloculés



CUTANEE SECONDAIRE

(pustules, dermo-hypodermite)



MUSCULAIRE

ENDOCARDITE

OCCULAIRE

Prise en charge

1

ANTIBIOTHERAPIE

ENJEUX

- Pénétration dans les organes atteints (notamment SNC)
- Nombreuses espèces avec des profils de sensibilités variables*

**Antibiotiques les plus fréquemment efficaces : Bactrim, Linezolide, Imipenème, Amikacine*

DUREE

Forme pulmonaire isolée **4-6 mois**

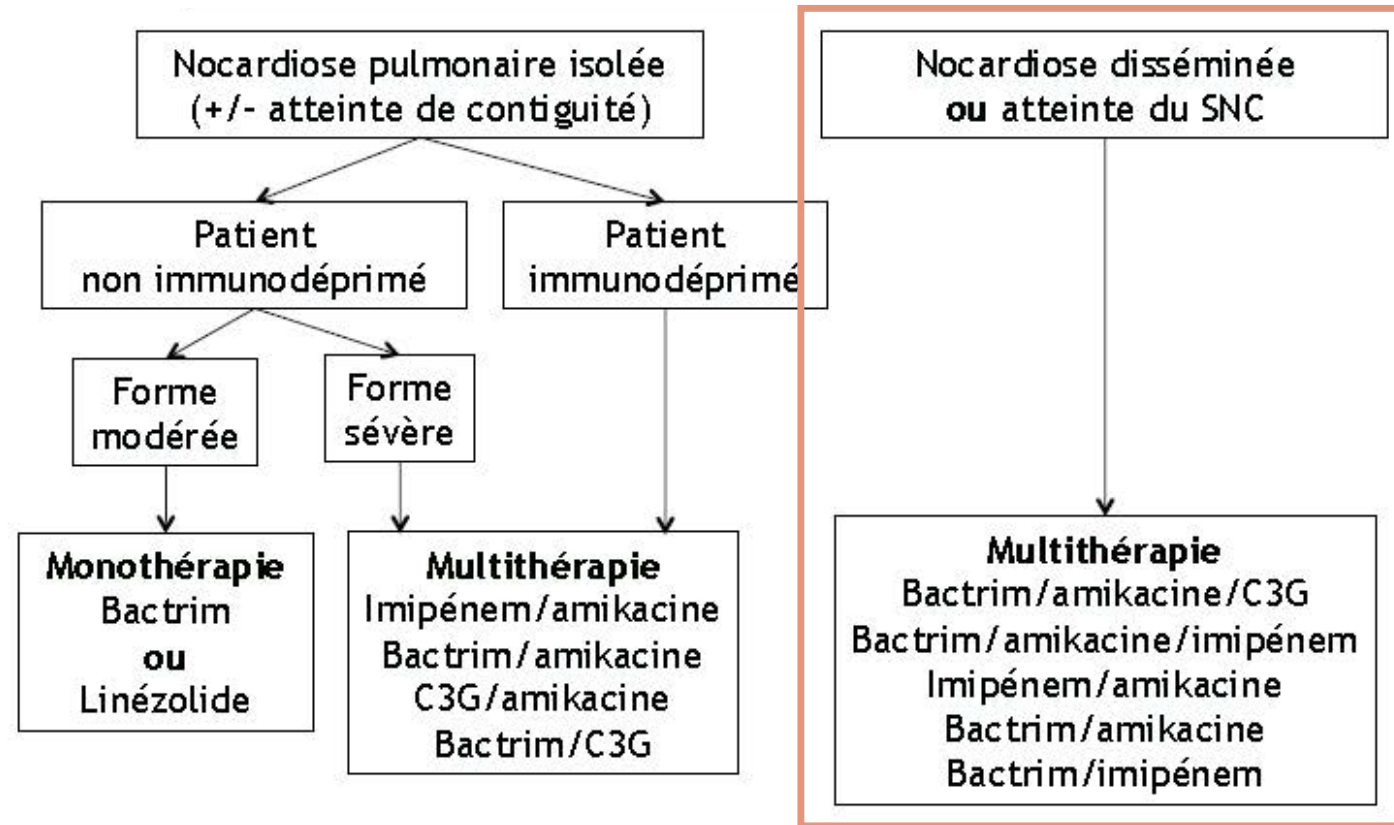
Forme disséminée sans atteinte du SNC **6 mois** / avec atteinte du SNC **12 mois**

2

Recherche immunodépression

+ Dosage Ac anti-GMCSF

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE



D Lebeaux GREPI, 2014

APRES IDENTIFICATION DE L'ESPECE ET ANTIBIOGRAMME

MONOTHERAPIE POSSIBLE

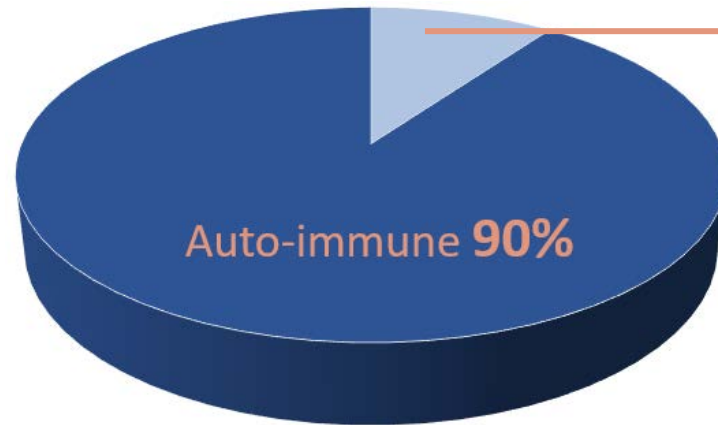
ATB de choix : Bactrim +++, C3G, Augmentin, Quinolones, Linezolide

Protéinose alvéolaire

Physiopathologie

- **Accumulation de protéines et de lipides du surfactant dans les alvéoles pulmonaires par défaut de métabolisme des protéines ou des lipides du surfactant.**
- GM CSF stimule la régulation du métabolisme des lipides du surfactants par les macrophages alvéolaires.

Etiologies



Secondaires

(sd myelodysplasiques, leucémie myeloides, inhalation de toxiques, infection)

ou

Génétiques

Epidémiologie

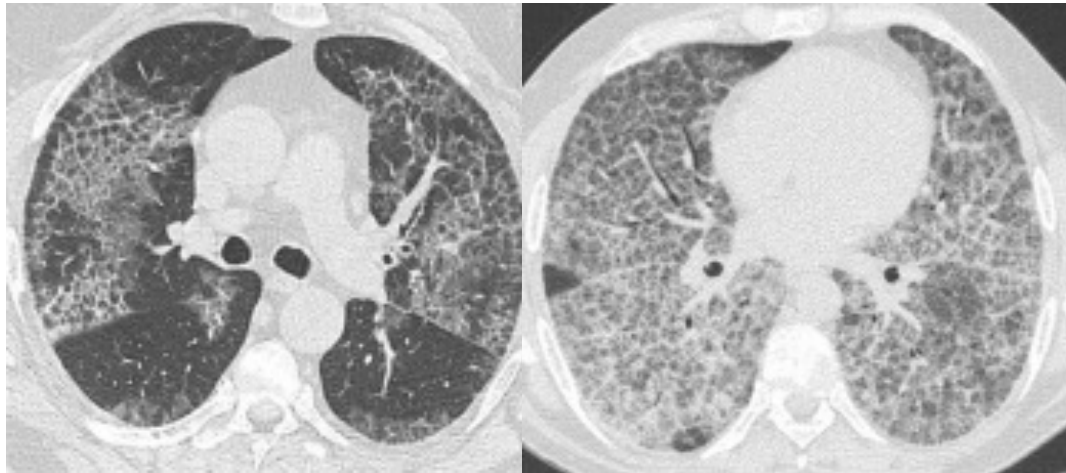
Homme (Sex ratio >2), âge moyen 49 + 9 ans
Maladie rare (0,2 cas par million d'hbt/an)

Diagnostic (1)

Clinique

- Symptômes peu spécifique et discordance radio-clinique
 - > Dyspnée, toux, expectorations, **1/3 asymptomatique**
- Examen : crépitants (50%), hippocratisme digital

Imagerie



PREDOMINANCE PERI-HILAIRE

Verre dépoli en carte de géographie
Condensations alvéolaires
Réticulations intra et interlobulaires

EFR

- Trouble de la diffusion ++ associé à un TVR modéré

Biologie

- Hypoxémie, élévation modérée des LDH dans 50% des cas (2-3N)
- Dosage Ac anti GM CSF sériques
(non pathognomoniques, taux sérique non corrélé à la gravité)

Diagnostic (2)

LBA

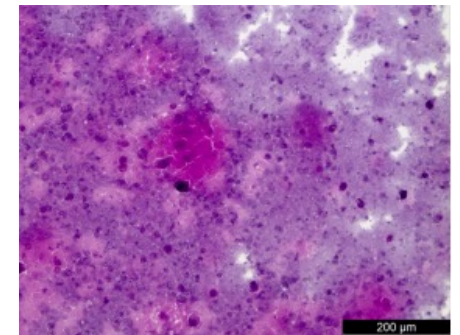
CLE DU DIAGNOSTIC ++

- Endoscopie bronchique macroscopiquement normale
- **LBA « laiteux »**



Anapath :

- matériel granuleux acellulaire éosinophile protéinacé, **PAS positif**.
- Macrophages spumeux avec inclusions intracellulaires PAS positives.
- En microscopie électronique, présence de corps lamellaires



Biopsie chirurgicale

- Architecture pulmonaire conservée (sauf en cas d'évolution fibrosante). Alvéoles et bronchioles terminales remplies de matériel éosinophile acellulaire PAS positif. Possible infiltration lymphocytaire interstitielle associée.

Evolution

Spontanément favorable (25%)

Complications

INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

INFECTIEUSES
Pulmonaires ou disséminée

Tableau 2 Principaux germes opportunistes compliquant les protéinoses alvéolaires pulmonaires [37].

Pathogènes, n (%)	Total (n = 75)
Nocardia (n = 32)	<i>N. asteroides</i> , 19 (59%)
	<i>N. brasiliensis</i> , 1 (3%)
	<i>N. farcinica</i> , 1 (3%)
	<i>Nocardia</i> spp., 11 (34%)
Mycobactéries (n = 28)	<i>M. tuberculosis</i> , 21 (75%)
	<i>M. kansasii</i> , 4 (14%)
	<i>M. avium intracellulare</i> , 3 (11%)
Champignons (n = 15)	<i>Aspergillus</i> spp., 4 (27%)
	<i>Cryptococcus</i> spp., 5 (33%)
	<i>Histoplasma capsulatum</i> , 4 (27%)
	<i>Aspergillus</i> spp. et <i>Cryptococcus</i> spp., 1 (7%)
	<i>Zygomycetes</i> , 1 (7%)

RMR 2014

Table 2 Characteristics of infections

	aPAP patients
Opportunistic infections	n=23
Microbiology	
<i>Nocardia</i> spp* ‡	10 (44)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2 (9)
Non-tuberculosis mycobacteria† §	6 (26)
<i>Aspergillus</i> spp	4 (17)
<i>Pneumocystis</i> spp	2 (9)
<i>Mucorales</i>	1 (4)
Non-opportunistic infections	n=37
Infection site	
Pneumonia	31 (84)
Skin and soft tissue infection	2 (5)
Urinary tract infection	1 (3)
Osteitis and joint infections	2 (5)
Sinusitis	1 (3)
Microbiology	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (19)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3 (8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (8)
<i>Escherichia coli</i>	2 (5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5)
Respiratory viruses	1 (3)
Not documented	17 (46)

Thorax 2023

Traitement

En cas de forme sévère ou de complication infectieuse

Grand lavage thérapeutique

- **MODALITÉS :**
 - Sonde sélective pour une ventilation unipulmonaire
 - Instillation de sérum salé isotonique évacué par gravité jusqu'à « éclaircissement » du liquide recueilli (environ 15 à 20 L par tranches de 1-2 L)
- **OBJECTIFS :**
 - Amélioration symptomatique et fonctionnelle
 - diminution du risque d'infection opportuniste
- Selon la sévérité de l'atteinte, lavage controlatéral (jours/semaines)



Deuxième intention

Injection/inhalation GMCSF, Rituximab

En conclusion

PROTEINOSE ALVEOLAIRE

y penser en cas d'infection opportuniste à tropisme respiratoire chez un patient sans immunodépression évidente.

- Peleg, A.Y. et al 2007 Clin Infect Dis
- Coussement, J. and Lebeaux, D. et al 2016 Clin Infect Dis
- Marcelo E. Corti, María E. Villafaña Fioti, Nocardiosis: a review, International Journal of Infectious Diseases, Volume 7, Issue 4, 2003
- Lebeaux D et al, Antibiotic susceptibility testing and species identification of Nocardia isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010-2015. Clin Microbiol Infect. 2019
- S. Jouneau et al, protéinose alvéolaire pulmonaire, RMR, 2014
- A. Fourier et al, Nocardiose pulmonaire avec abcès cérébraux mimant un cancer bronchique métastatique : trois cas et revue de la littérature, RMR, 2017
- Larruskain J, Idigoras P, Marimón JM, Pérez-Trallero E. Susceptibility of 186 Nocardia sp. Isolates to 20 Antimicrobial Agents ▽ . Antimicrob Agents Chemother. 2011.
- TREATMENT OF SYSTEMIC NOCARDIOSIS - ScienceDirect [Internet].
- AxelleMabo et al.. Infections in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a large retrospective cohort. Thorax, 2023,

Remerciements : Dr Boudjemaa et Dr Froissart

