

PHBMR – Concours Blanc 10-2019 – Mycologie

Cas clinique :

Une patiente diabétique de 55 ans est adressée à l'hôpital en raison de douleurs dans le bas du dos, fièvre, anorexie, faiblesse, nausées et vomissements. Sa maladie s'est déclarée 15 jours plus tôt avec des envies fréquentes et pressantes d'uriner et des urines foncées. La patiente signale un glaucome ainsi que plusieurs épisodes d'infection urinaires dans son passé médical.

Un scanner abdominal et pelvien montre des images de bulles de gaz au niveau des deux parenchymes rénaux, ce qui est cohérent avec une pyélonéphrite emphysémateuse. Des bulles sont également présentes dans le lumen de la vessie indiquant une cystite aiguë. Dans un premier temps, de la ceftriaxone est administrée à la patiente en IV, remplacée par de l'imipénem au bout de 48H, mais toujours sans amélioration de l'hématurie, de la protéinurie et de la glycosurie. De la vancomycine, de la colistine et du fluconazole sont rajoutés, toujours sans amélioration.

Les résultats de NFS sont les suivants : leucocytes 18 300/uL dont 75% de neutrophiles, hémoglobine 9,6mg/dL et plaquettes $465 \times 10^9/L$. Concernant les fonctions rénales : urée 62mg/dL, créatinine : 1,64mg/dL. Des échantillons d'urine et de sang sont adressés pour analyses microbiologiques.

Ces prélèvements ont permis le développement de plusieurs colonies à 37°C au bout de 2-3 jours. Un antifongigramme a révélé que l'organisme isolé était résistant au fluconazole et à la terbinafine.

Propositions de réponses :

- 1) Relever les éléments du contexte de la patiente permettant de suspecter une infection fongique. 10 points.**
 - une pathologie sous-jacente (1pt) pouvant favoriser les infections fongiques opportunistes : diabète (1pt)
 - la durée d'apparition de la pathologie actuelle longue s'étalant sur 15 jours (2)
 - un historique d'infections urinaires précédentes et répétées, montrant un contexte fragile
 - plusieurs traitements antibiotiques (associant plusieurs molécules de familles variées) successifs sans effet, cohérentes avec une possible infection fongique
 - le dernier traitement associant en plus un antifongique, le fluconazole est également resté sans effet, ce qui va orienter le diagnostic vers un organisme ou une souche résistant à cette molécule
- 2) Préciser les classes médicamenteuses et les objectifs thérapeutiques des traitements successifs : 10 points**

Plusieurs molécules à visée antibiotiques utilisées afin de balayer un large spectre d'organismes possibles

 - Ceftriaxone, une céphalosporine souvent prescrite dans les infections urinaires complexes agissant par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne (1pt)
 - Imipenem, un antibiotique semi synthétique de la famille des bêtalactamines, classe des carbapénèmes également actif sur la synthèse de la paroi bactérienne, et employé en première ligne notamment dans les infections abdominales, urinaires, génitales... (1pt)

Auxquelles ont été rajoutées :

 - Vancomycine, un glycopeptide agissant par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, fréquemment employé dans les endocardites ou les suites opératoires (1pt)
 - Colistine, un antibiotique polypeptidique de la famille des polymyxines agissant en désorganisant les phospholipopolsaccharides membranaires ce qui conduit à une activité bactéricide par fuite d'électrolytes, (1pt)

Ainsi qu'un antifongique

 - Fluconazole, antifongique triazolé (1pt) actif sur la membrane fongique (1pt) par inhibition de la voie de biosynthèse de l'ergostérol (2pts) ; il est généralement utilisé pour traiter les candidoses et les cryptococcoses. Il faut noter que certaines espèces de *Candida*, notamment *C. krusei* ou *C. auris* sont connues pour être résistantes (1pt), tout comme *Aspergillus fumigatus* (1pt).

3) Quel organisme fongique pourrait être impliqué dans l'infection décrite ? Justifier. 20 points.

Voyons d'abord les signes cliniques (1pt) présentés par la patiente : on observe des douleurs dans le bas du dos, fièvre, anorexie, faiblesse, nausées et vomissements, des envies fréquentes et pressantes d'uriner et des urines foncées.

- les douleurs dorsales, les signes urinaires sont cohérents avec une atteinte de l'appareil urinaire (1pt) qui a été diagnostiquée : une pyélonéphrite. Les urines foncées confortent un stade avancé de dysfonctionnement rénal (1pt).

- la fièvre pourrait indiquer une origine infectieuse, bactérienne ou éventuellement virale ; en cas d'atteinte fongique, la fièvre sera plutôt peu élevée voire absente (1pt). La fièvre apparaît résistante aux divers antibiotiques mis en œuvre : cela permet de s'orienter vers une atteinte fongique (2pts).

- l'anorexie, la faiblesse, les nausées et vomissements sont peu spécifiques et peuvent donc avoir des étiologies différentes et variées (1pt). Présents simultanément, de plus avec d'autres signes d'ordre infectieux (1pt), ils doivent faire penser à extension systémique (1pt) : on peut donc supposer une fongémie (1pt).

Les bactéries comme par exemple *E.coli*, un organisme saprotrophe humain, ayant été mises hors de cause, on recherchera a priori, un organisme fongique saprotrophe de l'homme (1pt). Le développement de colonies en 2-3 jours est cohérent avec la suspicion d'une levure (2pts). Vu la proximité de l'appareil urinaire et de l'extrémité de l'appareil digestif, *Candida albicans* peut constituer une piste sérieuse (2pts).

Il est présent naturellement dans le tube digestif de l'homme, où il aura pu proliférer (1pt) suite aux différents traitements antibiotiques et ainsi envahir, grâce à son potentiel de filamentation (1pt), tout d'abord la sphère urinaire, puis rénale et enfin générale : systémique (1pt).

Un point semble pouvoir poser problème : en effet, un antifongique, classiquement utilisé pour traiter les levures, dont les candidoses (1pt), le fluconazole semble de pas être efficace (1pt). L'hypothèse sera alors d'envisager une souche résistante (1pt), voire l'intervention possible d'une autre espèce, non *albicans* (1pt).

4) Donner les conditions de culture et les résultats attendus : 10 points

Pour l'identification du champignon, on réalisera des prélèvements d'urine (1pts) ou de sang- suspicion d'atteinte systémique (2pts) sur lesquels on procèdera à un examen direct (1pts) et une mise en culture (1pts), en aérobose sur un milieu riche comme le milieu de Sabouraud (1pts) ce qui permettra d'isoler des souches qui pourront être analysées grâce à des géloses sélectives, voire des galeries d'auxanogramme (1pt). La spectrométrie Maldi-Tof grâce à la confrontation avec des spectres devrait permettre d'identifier la levure jusqu'au niveau de la souche (1pts).

Candida albicans devrait se présenter en 24-48H sous forme de colonies blanchâtres, lisses et mates (1pt). Au microscope on observera des levures ovoïdes poly-bourgeonnantes (1pt), et éventuellement du pseudomycélium.

5) Quel traitement alternatif proposer à l'échec thérapeutique du fluconazole ? 10 points

En raison de l'échec thérapeutique du fluconazole, un antifongogramme (2pts) pourrait orienter le choix vers une autre molécule. On aurait pu penser à l'amphotéricine B, perturbant la perméabilité membranaire (2pts) ; toutefois, étant donné l'atteinte rénale, on préférera autant que possible préserver les fonctions rénales, une forme liposomale ou une suspension lipidique pourraient être envisagées (2pts). Mais le recours à d'autres triazolés (posaconazole, voriconazole) ciblant l'ergostérol membranaire (2pts) ou des échinocandines (caspofungine, micafungine), inhibiteurs de la synthèse pariétale (2pts), pourraient aussi être envisagés

6) Quels examens complémentaires et quel suivi recommandés pour la patiente ? 5 points

Des hémocultures répétées seront réalisées jusqu'à négativation des cultures pour le suivi de la candidémie (2pts). Le contrôle de la CRP permettra aussi d'apprécier la persistance de l'aspect inflammatoire de la pathologie (1pt). En raison de la présence d'un glaucome, on réalisera aussi une surveillance ophtalmologique (1pt). Il sera aussi nécessaire de s'assurer le diabète de la patiente soit sous contrôle (1pt).