Propositions de mycologie médicale pour concours blanc mai 2018

**QCS-QCM**

QCS

Parmi les situations pathologiques suivantes, laquelle ne constitue pas potentiellement un risque de développer une candidose invasive?

- asthme

- chirurgie cardiaque

- diabète

- greffe de cellules souches

- toxicomanie IV

Parmi les antifongiques suivants lequel est spécifiquement destiné au traitement des onychomycoses?

- amphothéricine B

- caspofungine

- fluconazole

- posaconazole

- terbinafine

Lequel de ces antifongiques agit sur la synthèse des acides nucléiques fongiques?

- amphothéricine B

- caspofungine

- fluconazole

- flucytosine

- griséofulvine

QCM

Parmi les champignons suivants lesquels ont pour cible principale la sphère pulmonaire?

*- Candida albicans*

*- Cryptococcus neoformans*

*- Microsporum canis*

*- Pneumocystis jiroveci*

*- Trichophyton rubrum*

Parmi les antifongiques systémiques suivants, lesquels peuvent être employés en seconde intention dans le traitement d'une aspergillose invasive?

- amphothéricine B

- caspofungine

- griseofulvine

- flucoconazole

- posaconazole

Parmi les situations pathologiques suivantes, lesquelles sont à considérer comme pouvant favoriser une pneumocystose?

- asthme

- bronchopneumopathie chronique obstructive

- diabète

- séropositivité VIH

- traitement immunosuppresseur

**Histoire clinique**

Histoire

Il s’agit d’un homme de 43 ans, d’origine asiatique, pesant 47kg, hypertendu, ayant bénéficié d’une transplantation rénale 10 ans auparavant. Son traitement quotidien comprend 360 mg de mycophénolate, 2mg de tacrolimus et 4 mg de méthylprednisolone.

Au cours des deux années précédentes, le patient a été hospitalisé à quatre reprises en raison d’une méningite récurrente attribuée à un défaut d’observance (arrêt du traitement avant la fin prescrite).

Il consulte à nouveau pour des nausées, vomissements, fièvre et raideur de la nuque mais les signes vitaux sont normaux. Le résultat de l’hémogramme réalisé à l’admission est présenté dans le tableau ci-dessous :

|  |  |
| --- | --- |
| Hémoglobine | 11,7 g/dL |
| Leucocytes neutrophiles monocytes lymphocytes | 8,7 x109 /L 91% 3% 3,2% |
| Urée | 31 mg/dL |
| Créatinine | 2,1 mg/dL |
| Aspartate-amino-transférase | 21 U/L |
| Alanine-amino-transférase | 19 U/L |
| Sodium | 132 mmol/L |
| Potassium | 4,9 mmol/L |

Des examens et analyses complémentaires conduisent à la mise en place d’un premier traitement par du fluconazole (200mg/j) remplacé rapidement par de l’amphothéricine B liposomale (4mg/kg/j. Au 25ème jour d’hospitalisation, suite à un nouvel échec thérapeutique, un traitement par le voriconazole (800mg/j par voie orale) est mis en place.

Au bout de 6 jours de ce traitement, alors que les cultures de liquide céphalorachidien se révèlent négatives, le patient souffre à nouveau de nausées et de vomissements.

Questions

1) Relever dans l’histoire du patient les éléments cohérents avec une atteinte fongique et les commenter.

2) Quel organisme fongique peut être suspecté dans la pathologie récidivante des deux années passées ?

3) Quel est l’habitat naturel de ce pathogène et la voie de contamination la plus probable ?

4) Commenter rapidement l’hémogramme.

5) Quels sont les examens et analyses complémentaires qui ont réalisés en vue d’identifier le pathogène ? Préciser les techniques employées et les résultats attendus.

6) Expliquer la séquence des traitements successifs et l’origine de l’échec thérapeutique des deux premiers traitements de la pathologie actuelle?

7) Quelle est la cause des nausées et vomissements apparus suite au troisième traitement ? Quel suivi est nécessaire lors de la mise en place de ce traitement? Justifier la réponse.

Histoire clinique: réponses attendues

**1) Relever dans l’histoire du patient les éléments cohérents avec une atteinte opportuniste fongique et les commenter (sur 18)**

- antécédents de transplantation rénale (2) avec traitement associé (2)

 tacrolimus et mycophénolate : immunosuppresseurs puissants en prévision d’un rejet de greffe (1)

 tacrolimus : par suppression de l’activation des lymphocytes T et de la production des lymphokines (1) suite à liaison avec la calcineurine (1)

 mycophénolate : par effet cytostatique suite à l’inhibition de la synthèse nucléotidique (guanine) (1) en raison d’une inhibition sélective, non compétitive et réversible de l’inosine monophosphate deshydrogéase (1)

 méthylprednisolone : corticoïdes (1) a visée anti-inflammatoire (1) mais aussi diminution de la réponse immunitaire à forte dose (1)

- traitement pris au long cours (2) plus particulièrement propice aux organismes opportunistes dont les champignons (2)

- le faible poids du patient peut constituer une situation délétère supplémentaire (1)

- origine asiatique et hypertension ont peu de valeur par rapport à une infection fongique opportuniste (1) ne semblant pas liée à un contexte de voyage en zone endémique.

**2) Quel organisme fongique peut être suspecté dans la pathologie récidivante des 2 années précédentes? (4)**

Une méningite est diagnostiquée sur les signes cliniques des nausées, vomissements, raideur de la nuque (1).

L'implication d'un organisme fongique est suspecté en raison du caractère chronique de la pathologie ayant donné lieu à 4 hospitalisations durant les deux années précédentes (1).

La méningite fongique (1) est le plus souvent due à *Cryptococcus neoformans* (1 + 1 si binôme latin correctement orthographié et respect du soulignement et des initiales, majuscule au nom de genre et minuscule au qualificatif de l'espèce)

**3) Quel est l’habitat naturel de ce pathogène et la voie de contamination la plus probable ? (5)**

L'habitat naturel de *Cryptococcus neoformans* est le tube digestif des oiseaux (1), par exemple les pigeons qui sont présents notamment dans les villes.

La contamination se fait par les poussières de l'air (1) véhiculant des basidiospores infectantes (1) qui sont inhalées = voies respiratoires ou pulmonaires (1).

La voie de contamination est pulmonaire… mais il est possible d'avoir des infections cutanées primaires suite à des brèches de la barrière cutanée (1).

*BONUS:*

*La contamination initiale est le plus souvent ancienne (1), le champignon pouvant être présent sous forme latente (1) dans les macrophages pulmonaires (1); le déclanchement du processus infectieux se fera à l'occasion d'une immunodépression ou immunosuppression ultérieure (1).*

**4) Commenter rapidement l’hémogramme (5).**

Hémoglobine légèrement en dessous de la normepeut être à mettre en relation avec son faible poids (1) .

Leucocytes dans la norme globalement, mais lymphopénie: immunité cellulaire en baisse (1)

Urée créatinine: limite hautes : surveillance rénale à envisager (1)

ASAT et ALAT: fonctions hépatiques ok Na limite basse K limite haute (1)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Patient | Normes |
| Hémoglobine | 11,7g/dL | 13,5-17 / **130-170 g/L** |
| Leucocytes neutrophiles monocytes lymphocytes | 8,7 x109 /L 91% 3% 3,2% | 3,4-9,1/ **4-10 G/L**Cad… 7,9G/L\*/ **2-7,5 G/L**Cad… 0,261 G/L/ **0,2-1 G/L**Cad…0,27 G/L/ **1-4 G/L** |
| Urée | 31mg/dL | 21 (10-30)/ **15-45 mg/dL** |
| Créatinine | 2,1mg/dL | 0,7-1,5/ **7-13 mg/L** |
| Aspartate-amino-transférase | 21U/L | 5-40 / **<35 UI/L** |
| Alanine-amino-transférase | 19U/L | 5-55 / **< 45 UI/L** |
| Sodium | 132mmol/L | 135-155 / **135-145 mmol/L** |
| Potassium | 4,9mmol/L | 3,5-5,5 / **3,5-4,5 mmol/L** |

**5) Quels sont les examens et analyses complémentaires réalisés en vue d’identifier le pathogène ? Préciser les techniques employées et les résultats attendus. (18)**

Afin de confirmer une cryptococcose neuroméningée, il convient de réaliser un prélèvement de LCR (1)

qui devrait être clair comme de l'eau de roche (1), hyper protéiné (1), hypoglycémique (1) et lymphocytaire (1). Ce LCR concentré par centrifugation sera d'une part mis en culture sur un milieu de Sabouraud (1) et d'autre part coloré sélectivement pour mettre en évidence la présence des levures avec un colorant spécifique des parois (1) comme le Gomori Grocott = imprégnation argentique (1).

On recherchera les levures arrondies (1) à base large de bourgeonnement (1), sans pseudo-mycélium ni chlamydospores sur milieu contraint (1) et avec une réaction positive à la coloration négative à l'encre de Chine (1) montrant la présence d'une capsule (1) sous forme d'un halo blanc entourant les blastospores (1). On peut aussi rechercher les antigènes circulant capsulaires glucoxylomannane (1), spécifiquement révélés par une coloration comme le muci carmin, ou de la florescence = calcofluor (1).

Au cours des infections fongiques, sauf en cas de septicémie, la formule leucocytaire n’est pas modifiée: en cas d'une modification, un bilan d'extension est à prévoir pour vérifier si l'atteinte est systémique (1), par exemple avec une hémoculture (1) qui montrera des colonies brillantes, crémeuses à coulantes de couleur blanchâtres à beige (2) au bout de 48-72H (1). Un profil caractéristique sera obtenu sur des galeries API (auxanogramme-zymogramme type API C20, API Candida ou Auxacolor) avec notamment des activités phénol-oxydase et uréase positives (1) et une absence de fermentation des sucres.

On confirmera l'espèce voire on identifiera la souche grâce à l'amplification génétique (PCR) (1).

**6) Expliquer la séquence des traitements successifs et l’origine de l’échec thérapeutique des deux premiers traitements? (5)**

Comme déjà vu en réponse à la question 1) à cause de la transplantation rénale le patient a été traité au long cours par des immunosuppresseurs et anti-inflammatoires qui ont contribué à affaiblir son système immunitaire.

Pendant les 2 ans où ont eu lieu des méningites à répétition, avec non observance (1) du traitement -probablement déjà du fluconazole car celui-ci est donné à titre de prophylaxie (200mg), une résistance a progressivement apparue= sélection d'une souche résistante (1). La posologie et la molécule n'étant plus adaptées (1), on a abouti à l'échec thérapeutique (1).

L'amphothéricine B seule, même sous forme liposomale ( à cause de la nécessité de préserver au mieux les fonctions rénales dans le contexte précis de ce patient transplanté) qui a pris le relai du fluconazole, ne correspond pas au traitement en première intention: on y adjoint habituellement la flucytocine (1).

**7) Quelle est la cause des nausées et vomissements apparus suite au troisième traitement ? Quel suivi est nécessaire lors de la mise en place de ce traitement? Justifier la réponse (5).**

Les cultures du LCR étant négatives, il ne peut pas s'agir d'une récidive de la méningite (1).

Il s'agit donc probablement d'un effet secondaire lié à l'administration du dernier traitement antifongique, le voriconazole (1), d'autant plus que l'administration simultanée de tacrolimus, qui est un effecteur de certains CYP (1) contribuera à la modification potentielle de son taux sérique (1). Il conviendra donc de faire les dosages du voriconazole sérique et éventuellement de procéder à l'adaptation des posologies(1).

**Réponses au QCS et QCM**

QCS

Parmi les situations pathologiques suivantes, laquelle ne constitue pas potentiellement un risque de développer une candidose invasive?

**- asthme**

- chirurgie cardiaque

- diabète

- greffe de cellules souches

- toxicomanie IV

Parmi les antifongiques suivants lequel est spécifiquement destiné au traitement des onychomycoses?

- amphothéricine B

- caspofungine

- fluconazole

- posaconazole

**- terbinafine**

Lequel de ces antifongiques agit sur la synthèse des acides nucléiques fongiques?

- amphothéricine B

- caspofungine

- fluconazole

**- flucytosine**

- griséofulvine

QCM

Parmi les champignons suivants lesquels ont pour cible principale la sphère pulmonaire?

*- Candida albicans*

***- Cryptococcus neoformans***

*- Microsporum canis*

***- Pneumocystis jiroveci***

*- Trichophyton rubrum*

Parmi les antifongiques systémiques suivants, lesquels peuvent être employés en seconde intention dans le traitement d'une aspergillose invasive?

**- amphothéricine B**

**- caspofungine**

- griseofulvine

- flucoconazole

**- posaconazole**

Parmi les situations pathologiques suivantes, lesquelles sont à considérer comme pouvant favoriser une pneumocystose?

**- asthme**

**- bronchopneumopathie chronique obstructive**

- diabète

**- séropositivité VIH**

**- traitement immunosuppresseur**