

Une femme de 53 ans est hospitalisée en urgence pour une fièvre à 38°C accompagnée de frissons. On lui a diagnostiqué récemment un cancer colorectal. Une colostomie est prévue mais avant cette chirurgie, elle a été traitée par de la radiothérapie associée à de la chimiothérapie (5 fluoro-uracile, oxaliplatine et irinotécan). On lui a donc récemment posé une chambre implantable avant sa première ligne de chimiothérapie.

A son arrivée aux urgences, on constate une altération de son état général avec fièvre, diarrhée et toux. Sa tension et son rythme cardiaque sont corrects. Devant cette fièvre, un examen cyto bactériologique des urines est réalisé et une pyélonéphrite est diagnostiquée. On lui administre alors un traitement antibiotique.

Son bilan sanguin montre les résultats suivants :

Leucocytes : 0.22 G/L (N : 4-10 G/L)

Hémoglobine : 86 g/L (N : 120-150 g/L)

Plaquettes : 51 G/L (N : 150-450 G/L)

Question 1: Commenter le bilan sanguin

Réponse : Aplasie post-chimiothérapie (2 pts)

Après 10 jours de traitement antibiotique, les urines de la patiente sont stériles, elle n'a plus de fièvre mais pourtant son état général est toujours altéré. Elle a du mal à se nourrir, elle a beaucoup de nausées et vomissements et elle reçoit donc une alimentation parentérale.

Après 20 jours d'hospitalisation, elle fait un choc septique avec fièvre et frissons. Sa tension est instable. L'antibiothérapie est reprise.

48h plus tard, le diagnostic de candidose systémique est évoqué en priorité.

Question 2: Sur quels arguments a-t-on évoqué le diagnostic de candidose invasive?

Réponse :

- Fièvre résistante aux antibiotiques à large spectre avec altération de l'état général (3 pts)
- Patiente avec facteurs de risques d'une infection fongique:
 - Chimiothérapie : translocation digestive de *Candida* (2 pts)
 - Patiente neutropénique (2 pts)
 - Cathéters (chambre implantable) (2 pts)
 - Alimentation parentérale (2 pts)

Question 3: Quels examens biologiques vont permettre de confirmer ce diagnostic? Décrire les étapes du diagnostic.

Réponse : **Prélèvements :**

- Hémocultures au moment du pic thermique (à répéter) : 2 flacons (aérobie et anaérobie) inoculés avec 10 mL de sang (2 pts)
- Prélèvement profonds (LCR, biopsie...) (1 pt)
- Histologie (localisations secondaires) (1 pt)

Examen direct

- coloration (Calcofluor® ou noir Chlorazole) (1 pt)
- levures ovalaires de 4 à 6 μm , non capsulées (1 pt)
- filaments mycéliens de levures pour *Candida albicans* (1 pt bonus)

Culture

- milieu de Sabouraud (plus antibiotiques) (1 pt) ou milieu chromogène permettant une identification de l'espèce en première approche (1 pt)
- aérobiose, 37°C, 24-48 h (1 pt)
- mise en évidence de colonies crémeuses, blanchâtres : blastospores bourgeonnantes en microscopie (1 pt bonus)

Identification

- Spectrométrie de masse / MALDI-TOF (3 pts)
- Galeries biochimiques : auxanogramme (1 pt bonus)

Diagnostic sérologique

- Dosage des $\beta(1,3)$ D-glucanes, constituants de la paroi des champignons du genre *Candida* (3pts)
- Dosage des antigènes circulants de type mannanes et des anticorps anti-mannanes (1 pt si 1 élément cité)

Antifongogramme (E test) (3pts)

Question 4: Quel sera le bilan d'extension à pratiquer?

Réponse : Fond d'œil (recherche de nodules réiniens) (2 pts), échographie trans-oesophagienne (ETO), échographie trans-thoracique (ETT) (recherche d'endocardite) (2 pts si 1 élément cité), examen cutané (dissémination cutanée) (2 pts)

Question 5: Quel(s) traitement(s) proposez-vous pour cette affection fongique? Justifier votre prescription.

Réponse : Le traitement doit être mis en place le plus rapidement possible : (<12h après la 1ère hémoculture positive) ce qui augmente significativement la probabilité de survie (1 pt). Il sera adapté en fonction des résultats de l'antifongigramme (1 pt).

- Retrait ou changement des cathéters (2 pts)
- Echinocandine (2 pts) en IV (2 pts) : caspofungine, micafungine ou anidulafungine (1 pt si 1 nom cité). Les échinocandines sont recommandées en 1ère intention, quelle que soit l'espèce suspectée. Le fluconazole peut ensuite être utilisé en relais si la sensibilité de la levure à cet antifongique le permet (1 pt)

Alternatives : voriconazole ou Amphotéricine B liposomale en IV (1 pt si 1 alternative citée)

Traitement pendant 15 jours après la dernière hémoculture positive (2 pts)

Question 6: Quel est le mode d'action de ces molécules?

Réponse : **Echinocandines** : Inhibition de la β 1-3 glucane synthase aboutissant au blocage de la synthèse des glucanes de la paroi fongique entraînant la lyse du champignon (3 pts)

Amphotéricine B : liaison à l'ergostérol membranaire entraînant la formation de pores à l'origine d'une fuite de K^+ entraînant la lyse du champignon (3 pts)

Fluconazole et voriconazole : inhibition de la 14 alpha-déméthylase aboutissant à l'inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol fongique constituant de la membrane cellulaire des levures (3 pts)