

## Année 2018-2019

### Contribution concours blanc de l'internat : Mycologie médicale

#### Histoire clinique

Une patiente, 56 ans, fumeuse, originaire de Venise (Italie), consulte en raison d'une dysurie accompagnée d'urines opalescentes ainsi que d'une fièvre remarquée depuis 6 jours. Son médecin lui prescrit un traitement à base de ciprofloxacine.

Six jours après le début du traitement par ciprofloxacine, la patiente est hospitalisée. A son arrivée à l'hôpital, elle est en pleine confusion mentale.

Parmi ses antécédents médicaux, on note un diabète de type 2, traité depuis plusieurs années par la metformine, traitement que la patiente avoue ne pas suivre régulièrement.

A l'examen clinique, elle présente une température de 39,2°C, une fréquence respiratoire à 35/min, une fréquence cardiaque à 124 bpm, une pression artérielle à 90/56 mm Hg et des signes de déshydratation.

Après la pose d'une sonde urinaire, le diagnostic d'une pyurie est évident.

Des analyses de sang et d'urine sont réalisées.

A l'admission, les analyses urinaires révèlent la présence de leucocytes à un taux de 5 609/ $\mu$ L.

Les résultats des dosages sanguins sont reportés dans le tableau ci-dessous:

	A l'admission	A 7 jours	A 25 jours
Sg- Leucocytes (G/L)	15,8	12,0	7,51
Pl- Créatinine (mg/dL)	6,41	3,51	1,37
Se- Albumine (g/L)	25,6	-	37,5
Pl- Glycémie (g/L)	6,79	1,7	1,33
Pl- Sodium (mmol/L)	118	139	139
Pl- Potassium (mmol/L)	8,6	5,0	4,1

Une antibiothérapie à base de méropénème et de lévofloxacine est prescrite; de l'insuline est également administrée. Cependant, après 4 jours de ce nouveau traitement, la patiente est toujours fébrile et ses urines présentent plus de  $10^7$  CFU / mL. Des hémocultures se sont révélées positives avec le développement de plusieurs colonies crémeuses blanchâtres

#### Questions

- 1) Faire un commentaire du bilan biologique à l'admission et de son évolution. (6 pts).
- 2) Quels sont les éléments de contexte du cas permettant d'orienter le diagnostic? (4 pts).
- 3) Quelle(s) hypothèse(s) est-il possible de faire quant à l'organisme responsable de cette infection? Argumenter. (10 pts).
- 4) Quels tests complémentaires permettraient de conforter la (les) hypothèse(s)? (10 pts).
- 5) Proposer un schéma de démarche d'identification du microorganisme? Précisez les techniques ou milieux utilisés. (10 pts).
- 6) Nommer la pathologie et faire une proposition de traitement (1ère et 2ème intention). (12 pts).
- 7) Finalement le traitement prescrit à la patiente est la micafungine. Précisez son mode d'action. Quels paramètres biochimiques (non indiqués dans le tableau ci-dessus) doit-on surveiller plus spécifiquement avec ce traitement ? (8 pts).

## Proposition de réponses

1) Faire un commentaire du bilan biologique de la patiente à l'admission et de son évolution. (6 pts).

Les éléments remarquables à l'admission:

- des **leucocytes élevés** sont observés dans les **urines** et dans le **sang** cela signe une **infection en cours**.
- le niveau très élevé de **créatinine** signe l'atteinte et l'**insuffisance rénale**.
- l'**albumine** sérique et le **sodium** plasmatique **en baisse** ainsi que le **potassium** plasmatique **en hausse** sont cohérents avec le **syndrome néphrotique**.
- la glycémie **élevée** confirme effectivement un **diabète non contrôlé**, de l'aveu même de la patiente, lié à une **mauvaise observance**. **Risque** d'acidose, déshydratation, état de confusion...

	A l'admission	A 7 jours	A 25 jours	Normes
Sg- Leucocytes (G/L)	15,8 donc ↗↗↗	12,0 : ↗↗	7,51	4-10
Pl- Créatinine (mg/dL)	6,41 : donc ↗↗↗	3,51 : ↗↗	1,37 : ↗	5-12 mg/L
Se- Albumine (g/L)	25,6 : donc ↘	-	37,5	38-48
Pl- Glycémie (g/L)	6,79 : donc ↗↗↗	1,7 : ↗	1,33 : ↗	0.7 - 1
Pl- Sodium (mmol/L)	118 : donc ↘↘	139	139	135-145
Pl- Potassium (mmol/L)	8,6 : donc ↗↗↗	5,0 : ↗	4,1	3,5-4,5

- L'évolution du bilan à 7 jours montre des leucocytes sanguins toujours très élevés, signe de **l'échec de l'antibiothérapie** initiale (une fluoroquinolone) et ayant justifié son remplacement par un traitement **antibiotique à plus large spectre** (combinaison d'une bêtalactamine de la classe des carbapénems et d'une autre fluoroquinolone).
- L'évolution à 25 jours montre une tendance à un retour à la **normale**, toutefois les **fonctions rénales** et, dans une moindre mesure, le **diabète** restent à **surveiller**.

2) Quels sont les éléments de contexte du cas permettant d'orienter le diagnostic? (4 pts)

Au moment de la consultation, la patiente présente des **signes cliniques peu évocateurs** en dehors d'une possible **infection urinaire: urines troubles, température**.

Cependant, il existe une **pathologie sous-jacente**, un **diabète non contrôlé**, qui peut constituer un contexte **favorisant des infections opportunistes**.

3) Quelle(s) hypothèse(s) est-il possible de faire quant à l'organisme responsable de cette infection? Argumenter. (10 pts)

**Plusieurs** traitements **antibiotiques** à large spectre **sans amélioration** indiquent que l'infection n'est pas d'origine bactérienne.

La pathologie s'étale sur **une certaine durée**: environ un mois depuis les premiers signes.

Des **cultures** positives **levuriformes** sont obtenues à partir des **urines et du sang**.

On peut penser à une prolifération opportuniste d'un **champignon**, une **levure commensale** (saprotrophe) naturellement présente chez l'homme au niveau de la **peau**, des **muqueuses** gastro-intestinales ou du **tractus uro-génital** tel **Candida albicans**.

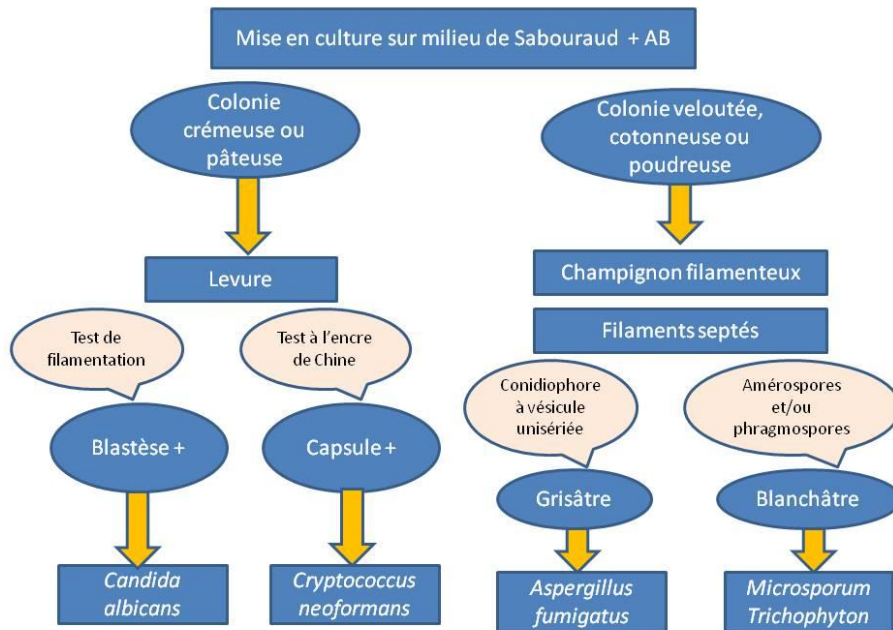
4) Quels tests complémentaires permettraient de conforter la (les) hypothèse(s)? (10 pts).

(si autre hypothèse, noter sur la cohérence des tests proposés; levure possible, Cn avec t ests capsule)

Pour caractériser *Candida albicans* on peut

- réaliser un test de **blastèse** (=filamentation, = test de Tashdjian) qui permet la formation d'un **tube germinatif, en 3H à 37°C** en présence d'un **sérum enrichi** en N-acétylglucosamine
- faire une recherche de **pseudomycélium** et de **chlamydozoospores** sur milieu **contraint** (PCB ou RAT)
- culture sur **géloses chromogéniques** sélectives (candiselect, chromagar...)
- **auxanogramme** et zymogramme (galeries type API, auxacolor...)
- 
- identifications moléculaires par amplification génétique **PCR** etc
- spectrométrie **MALDI-TOF**

5) Proposer un schéma de démarche d'identification d'un champignon inconnu? Précisez les techniques ou milieux utilisés. (10 pts).



6) Nommer la pathologie et faire une proposition de traitement (1ère et 2ème intention).(12 pts)

La pathologie n'est pas une simple **candidose urogénitale** car les **hémocultures** sont **positives**: il s'agit donc d'une **candidémie**.

Première intention: **amphotéricine B** et **5-FC** (mais **pas seule car génère des résistances**) sinon pt <0.

Deuxième intention: **fluconazole**

Ordre inverse accepté (tendance actuelle).

En second: acceptés aussi les autres triazolés (voriconazole, posaconazole) ou les échinocandines (caspofungine, micafongine).

Evoquer un **antifongigramme** pour détecter les souches variantes **résistantes** (voire autres émergents)

Durée 15J + 1 semaine après négativation des hémocultures

7) Finalement le traitement prescrit à la patiente est la micafongine. Précisez son mode d'action.

Quels paramètres biochimiques (non indiqués dans le tableau ci-dessus) doit-on surveiller plus spécifiquement avec ce traitement ? (8 pts).

La micafongine est une **échinocandine**. Elle inhibe la **synthèse** de la **paroi fongique** via son action **non compétitive** sur la **β(1-3)-D-glucane synthase**.

Il conviendra de surveiller la **fonction hépatique** et notamment les enzymes ALAT/ASAT en raison d'un risque d'**altérations hépatocytaires** (tumeurs); **éventuellement** γGT, phosphatases alcalines, bilirubine.