

Dossier Mycologie Septembre 2021.

Histoire clinique

Une patiente de 59 ans arrive aux urgences avec de la fièvre et une dyspnée qui s'est installée progressivement dans les cinq derniers jours à la suite d'un état de malaise général durant depuis un mois associé à une perte de poids non volontaire de deux kg. Habituellement très soucieuse de sa santé, la patiente a décalé sa venue à l'hôpital en raison de la pandémie COVID-19.

Son passé médical est complexe avec un stade terminal d'insuffisance rénale suite à une néphropathie liée à un diabète de type 1. Elle avait ainsi bénéficié en 1993 d'une double transplantation pancréatique et rénale réussie jusqu'en 2010 où une défaillance du greffon s'est produite. La patiente a ensuite été prise en charge par hémodialyse jusqu'en 2016 où elle a pu bénéficier d'une nouvelle greffe rénale. Par ailleurs, elle porte également un pacemaker qui a été remplacé il y a un an et demi. De plus, en 2011, la patiente avait été diagnostiquée d'un cancer du sein traité alors par mastectomie et élimination complète des ganglions lymphatiques, ce pourquoi elle est encore sous tamoxifène.

Les analyses révèlent les éléments suivants

- D-dimères à 40.57 µg/mL
- CRP 78 mg/L
- créatinine 270 µmol/L (ligne de base de 60 à 70 µmol/L)

Une tomodensitométrie du thorax confirme une embolie pulmonaire, la patiente est placée sous énoxaparine et le tamoxifène est arrêté. Sa tension était très labile. Un traitement empirique antimicrobien est entrepris mais sans amélioration au bout de 2 jours. Des hémocultures sont alors réalisées et se révèlent positives en 48 heures avec le développement de plusieurs colonies pâles. Un traitement antifongique est alors mis en place mais les cultures restent positives.

Analyse du cas.

- 1) Quelles hypothèses (à justifier) peut-on faire sur la pathologie motivant la consultation au regard des signes cliniques que présente la patiente ? Quels examens complémentaires (à justifier) permettraient de préciser le diagnostic ?
- 2) Préciser dans le contexte de la patiente les éléments pouvant constituer des facteurs de risques par rapport à une infection fongique.
- 3) Quelles informations complémentaires peuvent être tirées des résultats des analyses ?
- 4) Comment se justifie la mise en place d'une médication antimicrobienne empirique ? Quelles propositions pourriez-vous faire dans cet objectif ?
- 5) Quels organismes fongiques sont susceptibles de présenter des cultures positives en 48 heures ? Parmi ceux-ci, quel est l'organisme le plus probable compte tenu de la situation personnelle de la patiente ? Quel est son habitat naturel ? Citer d'autres pathologies dont ce champignon peut être responsable.
- 6) Faire une proposition pour le traitement antifongique initialement mis en place. Proposer deux alternatives pour l'échec thérapeutique qui s'est produite, le premier traitement antifongique n'ayant pas été concluant.
- 7) Quels examens complémentaires est-il nécessaire de réaliser pour déterminer l'origine de l'infection et pallier à la situation ?
- 8) Nommer la pathologie ayant conduit la patiente à consulter.

Analyse du cas. Proposition de réponses

1) Quelles hypothèses (à justifier) peut-on faire sur la pathologie motivant la consultation au regard des signes cliniques que présente la patiente ? Quels examens complémentaires (à justifier) permettraient de préciser le diagnostic ? (sur 10)

Les signes cliniques relevés sont

- la fièvre **(1)**, signe habituellement une situation infectieuse **(1)**, bactérienne ou virale ; d'autres causes sont possibles : médicaments, embolie pulmonaire, thrombose veineuse, tumeur maligne, vaccination...
- des difficultés respiratoires **(1)** apparues dans les 5 derniers jours, soit une dyspnée de caractère plutôt aiguë ; des étiologies diverses sont possibles, principalement d'origine respiratoire comme un œdème ou une embolie pulmonaire ; un phénomène infectieux est possible également.
- une situation de malaise persistante depuis un mois, signifiant un caractère chronique sous-jacent **(1)** ; cet aspect permet d'envisager une possible origine fongique **(1)** du problème.
- une perte de poids non volontaire **(1)**, 2kg : non inquiétante en soi, mais à surveiller en raison des autres signes **(1)** clinique ; pouvant être révélateur d'une pathologie sous-jacente.

Les examens à réaliser :

- une prise de sang notamment pour la formule leucocytaire **(1)**, informative en cas d'infection bactérienne **(1)**,
- une tomodensitométrie (scanner) thoracique pour vérifier la fonction pulmonaire **(1)**

2) Préciser dans le contexte de la patiente les éléments pouvant constituer des facteurs de risques par rapport à une infection fongique. (sur 7)

Les éléments diagnostiques signant habituellement une atteinte fongique sont les suivants

- chronicité **(1)**
- résistance au traitement antibiotique **(1)**
- absence de fièvre ou fièvre résistante aux antibiotiques **(1)**
- formule leucocytaire inchangée (sauf en cas d'atteinte systémique) **(1)**
- développement centrifuge en cas d'atteinte superficielle **(1)**.

Dans le cas présent, il ne s'agit pas d'une atteinte superficielle (difficultés respiratoires, malaise, fièvre...) ; en revanche, on distingue des aspects chroniques. L'ensemble est cohérent avec une atteinte profonde.

Concernant la fièvre : elle est présente, en l'absence de traitement antibiotique **(1)**, elle pourrait donc dans l'hypothèse d'une atteinte fongique, être le signe d'un stade systémique.

Aucune information n'est donnée sur la formule leucocytaire... que l'on suppose être non significative **(1)**.

3) Quelles informations peuvent être tirées des résultats des analyses ? (sur 3)

- Peu spécifique, la valeur des D-dimères peut être mise en relation avec l'embolie pulmonaire. **(1)**
- La CRP, peu spécifique également, traduit une situation inflammatoire aiguë ou chronique de l'organisme. **(1)**
- La valeur de la créatinine en connaissance de la ligne de base est cohérente avec l'insuffisance rénale de la patiente. **(1)**

4) Comment se justifie la mise en place d'une médication antimicrobienne empirique ? Quelles propositions pourriez-vous faire dans cet objectif. (sur 4)

La présence simultanée de fièvre et des difficultés respiratoires légitime **(1)** un traitement antibiotique en première intention. Dans ce type de cas de figure on propose habituellement une combinaison pipéracilline/tazobactam, antibactérien à large spectre **(1)** (classe des uréidopénicillines) associé à un inhibiteur de β -lactamase **(1)**.

La suspicion d'une atteinte systémique justifie les hémocultures. **(1)**

5) Quels organismes fongiques sont susceptibles de présenter des cultures positives en 48 heures ?

Parmi ceux-ci, quel est l'organisme le plus probable compte tenu de la situation personnelle de la patiente ? Quel est son habitat naturel ? Citer d'autres pathologies dont ce champignon peut être responsable. (sur 15)

Ce sont typiquement des levures **(1)** qui peuvent donner des cultures positives en 48 H. Elles se présente généralement sous la forme de colonies blanchâtres, plus ou moins brillantes **(1)**. On évoquera en premier la levure *Candida* **(1)** *albicans* **(1)**, dont l'habitat naturel est le tractus digestif **(1)** voire urogénital **(1)** de la patiente.

Ce champignon peut être responsable d'atteintes superficielles des candidoses oro-pharyngées **(1)**, comme le muguet buccal **(1)**, la perlèche, des atteintes génitales **(1)** comme la vulvovaginite **(1)** ou encore des onychomycoses **(1)** associées à du péri-onyxis **(1)**. Les mucites buccales peuvent évoluer en œsophagites en particulier chez des patients immunodéprimés (HIV, cancers...) **(1)**.

Ici la patiente se trouve dans une situation d'atteinte systémique, dont les signes cliniques sont peu spécifiques **(1)**, confortée par les hémocultures positives **(1)**.

6) Faire une proposition pour le traitement antifongique initialement mis en place. Proposer deux alternatives pour l'échec thérapeutique qui s'est produite, le premier traitement antifongique n'ayant pas été concluant. (sur 15)

En cas de candidémie le traitement habituellement proposé est une échinocandine **(1)**, la caspofungine **(1)**, un lipopeptide héli-synthétique **(1)** agissant par inhibition de la synthèse du β (1,3)-D-glucane **(1)**, principal constituant de la paroi fongique **(1)**.

L'amphotéricine B **(1)**, même sous forme liposomale **(1)** ne sera pas **(1)** proposée à cette patiente en raison de son insuffisance rénale **(1)**.

Le fluconazole **(1)**, un triazolé **(1)** agissant via l'inhibition de la 14 α déméthylase du lanostérol **(1)**, lui-même précurseur de l'ergostérol membranaire spécifique des champignons **(1)**, pourra être proposé en s'assurant qu'il n'y ait pas de résistance. Un autre triazolé comme le voriconazole **(1)** pourrait aussi être envisagé, tout en surveillant les fonctions hépatiques **(1)**.

7) Quels examens complémentaires est-il nécessaire de réaliser pour déterminer l'origine de l'infection et pallier à la situation ? (sur 4)

Afin de trouver l'origine de l'infection systémique, il pourrait être utile de vérifier le pacemaker **(1)** porté par la patiente, et s'il est contaminé **(1)** de le remplacer **(1)**.

Dans le cadre d'un bilan d'extension, on n'omettra pas de réaliser un examen oculaire **(1)** pour écarter une candidose oculaire pouvant faire suite à une septicémie.

8) Nommer la pathologie ayant conduit la patiente à consulter. (sur 2)

La patiente souffre d'une candidémie **(1)** ou candidose systémique **(1)**.