

UE 94 –Préparation au concours de l'internat
septembre 2024

Infections ORL et broncho-pulmonaires

Pr Florence Doucet-Populaire

université
PARIS-SACLAY
FACULTÉ DE
PHARMACIE



Hôpital
Antoine-Béclère
AP-HP

1

DBT1

Mr T., 40 ans, est hospitalisé suite à des hémoptysies répétées de faible abondance. Depuis 3 mois, ce patient se plaint d'asthénie, il a maigri de 6 kg et présente une toux persistante. Ce patient est originaire d'Afrique subsaharienne ; il vit en France, dans la région parisienne, depuis 5 ans et vit dans un foyer de travailleurs. Le médecin prescrit un cliché radiologique pulmonaire qui montre des opacités bilatérales dont une opacité excavée au niveau du lobe supérieur droit. Un diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué.

Questions

QUESTION N° 1 : Quels sont les éléments permettant d'orienter vers le diagnostic ?

DBT1

Enoncé (Annales)

Mr T., 40 ans, est hospitalisé suite à des **hémoptysies répétées** de faible abondance. Depuis **3 mois**, ce patient se plaint d'**asthénie**, il a maigri de **6 kg** et présente une **toux persistante**. Ce patient est **originaire d'Afrique subsaharienne** ; il est en France, dans la **région parisienne**, depuis 5 ans et vit dans un **foyer de travailleurs**. Le médecin prescrit un cliché radiologique pulmonaire qui montre des **opacités bilatérales dont une opacité excavée au niveau du lobe supérieur droit**. Un diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué.

Questions

QUESTION N° 1 : Quels sont les éléments permettant d'orienter vers le diagnostic ?

Tuberculose maladie pulmonaire

Proposition de réponse :

Signes cliniques et radiologiques évocateurs : *Signes cliniques : toux persistante, asthénie, hémoptysies et amaigrissement évoluant depuis 3 mois

*Images radiologiques typiques-

*Épidémiologie : origine géographique du patient (**pays de naissance**), vie en communauté

QUESTION N° 2 : Quel est l'agent responsable de cette maladie et ses modalités de transmission ?

Proposition de réponse : Agent responsable : Mycobactéries du complexe tuberculosis ou bacille de Koch (BK) : *Mycobacterium tuberculosis*.

La transmission est interhumaine (**parfois à partir des animaux**) et se fait par voie respiratoire (**aérienne**) (les gouttelettes de Pflügge lors de la toux) à partir via d'un patient excréteur. (remarque à l'hôpital : mise en place d'un isolement gouttelettes ou respiratoire ≠ isolement contact BMR)

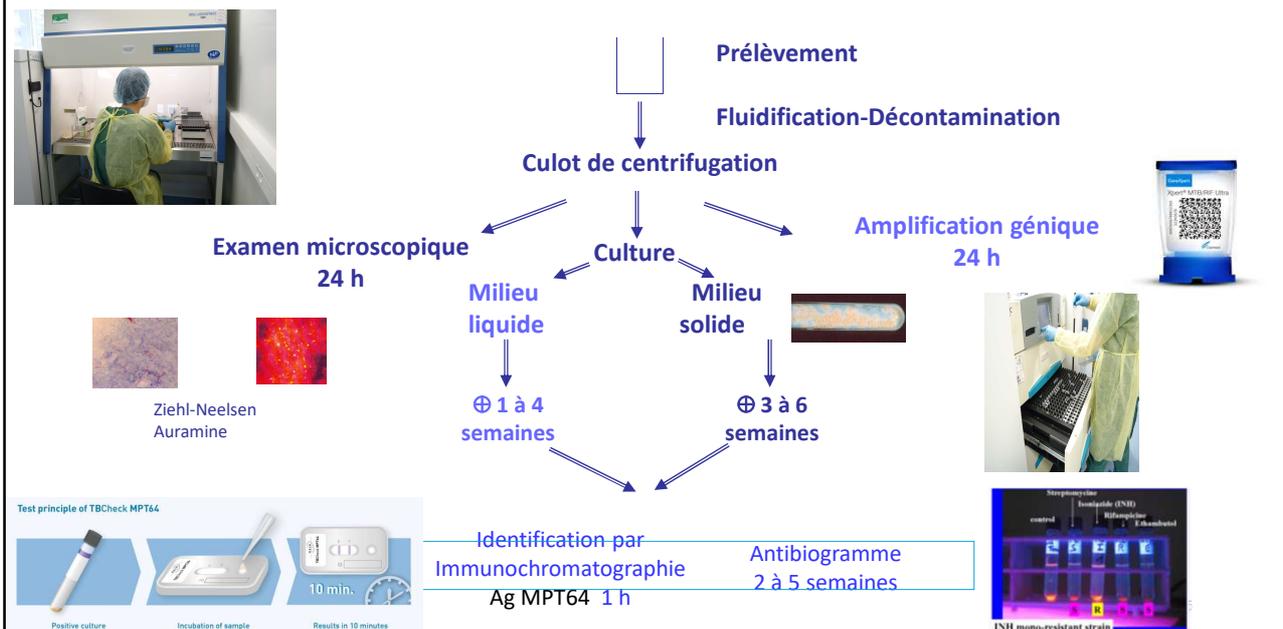
QUESTION N° 3 : Quels prélèvements biologiques doivent être effectués pour confirmer le diagnostic ?

Proposition de réponse.

La recherche doit être effectuée dans les crachats Il s'agit de l'Examen CytoBactériologique des Crachats (**Expectorations spontanées en cas de toux productive**)

ou les tubages gastriques, éventuellement aspirations bronchiques et liquides de lavage broncho-alvéolaire (**expectoration post-fibroscopique**). **Trois** examens successifs doivent être réalisés **trois jours de suite ou moins** pour augmenter la sensibilité de détection (émission intermittente de BK). Le tubage gastrique permet le diagnostic chez les patients qui ne peuvent expectorer (notamment les enfants). Il doit être réalisé le matin à jeun avant la vidange gastrique.

Diagnostic Bactériologique de la Tuberculose



QUESTION N° 4 (annales) : Quelles sont les étapes du diagnostic bactériologique ? Quels sont les délais des rendus de résultats ?

Proposition de réponse- **Etape 1** : décontamination/concentration du prélèvement **respiratoire** (crachat ou tubage) pour éliminer les contaminants d'origine rhinopharyngée. Cette décontamination repose sur la résistance de la paroi du genre à de nombreux agents chimiques et est réalisée soit par la soude ~~soit par les ammoniums quaternaires~~ + **fluidification (N-acetyl-Cysteine)**. Les échantillons sont concentrés ensuite par centrifugation. Le culot sert à l'examen **microscopique** et la mise en culture.- **Etape 2** : examen **microscopique après** coloration directement sur les crachats ou sur les culots de concentration des crachats et tubages gastriques.*Coloration de Ziehl-Neelsen mettant en évidence les bacilles acido-alcoolo résistants ou BAAR spécifiques ~~au genre~~ (BAAR roses).Mycobacterium*Coloration à l'auramine permettant une lecture plus aisée en fluorescence (BAAR verts fluorescents).Un examen positif est transmis au clinicien.- **Etape 3** :*culture sur milieux solides pour mycobactéries tels que Loewenstein-Jensen ou Coletsos. Le BK cultive en 3 à 6 semaines.*culture en milieux liquides : par exemple, milieux contenant des fluorochromes qui fluorescent en absence d'oxygène (MGIT). La détection de la croissance est plus rapide (10 à 15 jours).- **Etape 4** (sur le milieu de culture détecté positif) ou directement sur le prélèvement (de plus en plus pour la sensibilité et la rapidité du résultat) : diagnostic moléculaire par amplification génique (PCR) - Etape 5 : antibiogramme obligatoire étant donné la possibilité de BK multirésistants. Méthode des proportions sur milieux solides ou méthodes rapides en milieux liquides sur automates de détection de croissance (**MGIT**)

QUESTION N° 4 : le clinicien suspecte une tuberculose multirésistance. Donner la définition d'une tuberculose multirésistance Quels est le principal facteur de risque ? Existe-t-il un moyen de la détecter ?

- La tuberculose Multirésistance (MDR) est due à une souche de *M.tuberculosis* résistante au moins aux 2 antituberculeux majeurs : Rifampicine et Isoniazide (INH)
- facteur de risque :Traitement antérieur et pris par intermittence favorise la multirésistance (RII^{aire})

Résistance acquise : De nature chromosomique exclusivement. Par mutation puis sélection. Apparaît facilement car taux de mutation élevé, les cavernes sont très riches en bacilles : détection des mutations dans le gène *rpoB* par biologie moléculaire

Ex. Principe du test Xpert Ultra MTB/RIF

PCR en temps réel permet la Détection des mycobactéries du complexe *tuberculosis* et la Détection des mutations dans le gène *rpoB* codant pour la sous-unité β de l'ARN polymérase cible de la rifampicine. Si présence de mutation forte présomption d'une résistance phénotypique à la rifampicine et forte présomption de multirésistance car associée dans 95% des cas à la résistance à l'INH.

- **Information** : **OMS 2021** nouvelle définition de la tuberculose ultra-résistante qui correspond à une résistance aux fluoroquinolones et/ à la bédaquiline ou au linezolid + MDR

XDR-TB: TB caused by *M. tuberculosis* strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB (MDR ou résistante à la rifampicine) and which are also resistant to any fluoroquinolone and at least one additional Group A drug

Suite au signalement faite par le clinicien au centre de lutte antituberculeuse, une enquête est menée et 2 cas d'infection tuberculeuse latente (ITL) sont diagnostiquées parmi les contacts de Mr T.
 QUESTION N°5 : Quel est l'examen biologique permettant de diagnostiquer une ITL ? donner son principe.

- Qu'est-ce qu'Infection tuberculeuse ?

Pas de symptômes, pas d'anomalie d'imagerie ,pas de contagiosité

Etat instable pouvant rester en équilibre ou évoluer vers la tuberculose maladie (≈10%)

Diagnostic fondé sur un **immunodiagnostic positif**

- Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)
- tests de détection de la production d'Interféron gamma (test IGRA)

Principe : Mesure in vitro de l'interféron-gamma produit par les lymphocytes T d'une personne précédemment exposée à la tuberculose lorsqu'ils sont mis en contact avec les Ag de *M. tuberculosis*

- *Quantiferon TB (Cellestis)*
- *ELISPOT (Oxford Immunotec)*

QUESTION N°6 : Quel est le traitement mis en place pour ces cas contacts sachant que la recherche de multi résistance est revenu négative ?

RECOMMANDATIONS. Le HCSP formule les recommandations suivantes :

- Le traitement de première intention des ITL, lorsque la souche de tuberculose est présumée sensible, repose chez l'adulte et chez l'enfant sur l'association des antituberculeux isoniazide et rifampicine pendant 3 mois.
- Les alternatives possibles sont isoniazide 6 mois ou rifampicine 4 mois. L'association isoniazide et rifapentine permet une réduction de la durée du traitement, mais la rifapentine n'est pas disponible en France actuellement.

QCM révision Tuberculose

N° 1 M

Parmi les propositions suivantes concernant les infections dues à *Mycobacterium tuberculosis* sensible à la rifampicine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A- Elles sont traitées par des bêta-lactamines
- B- Le diagnostic bactériologique comprend l'examen direct et la mise en culture
- C- La réponse immune de l'hôte est principalement de type cellulaire
- D- La présence de bacilles à Gram positif à l'examen direct permet d'affirmer l'infection tuberculeuse
- E- Le vaccin BCG est un vaccin obligatoire avant l'entrée en collectivité en France

Réponses : **B, C**

QUESTION N° 5 (annales) : Quel est le traitement à instaurer ? Quelles en sont les modalités d'administration ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse. Traitement standard : Quadrithérapie pendant 2 mois : Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide; Bithérapie pendant 4 mois : Rifampicine et Isoniazide.

Au total, 6 mois de traitement. Association d'antituberculeux obligatoire pour éviter la sélection de mutants **résistants et complémentarité d'action**.

Traitement à prendre en une seule prise le matin à jeun. Importance de la bonne observance pour éviter la sélection de bactéries résistantes.

NB : Il existe des spécialités regroupant plusieurs antituberculeux pour faciliter la prise et l'observance : Rifater®. (rifampicine + INH + pyrazinamide), Rifinah® (Rifampicine + INH)

En quoi consiste le suivi (biologique et thérapeutique) d'un tel traitement ? Surveillance biologique :

	J0	J5	J30	2mois	4mois	6mois	9mois
consultation	X	X	X	X	X	X	X
Recherche Myc Complexe tub	X	X					
ALAT, ASAT	X	X	X				
NFS, Plaquettes, créatinine	X	X	X	si anomalie précédente	si anomalie précédente	si anomalie précédente	
Radio thorax	X		X	X		X	X
examen ophtalmo	X		X				

DBT2

Un patient de 76 ans, est hospitalisé pour dyspnée majeure dans un contexte fébrile (fièvre oscillant autour de 40°C), associée à une toux avec expectoration purulente. La symptomatologie a débuté brutalement 48 heures auparavant, et s'accompagne d'une éruption herpétique labiale. Le patient, très altéré, se plaint également d'une douleur thoracique basale gauche augmentant à l'inspiration. L'auscultation pulmonaire révèle un foyer de râles crépitants à gauche.

Des examens complémentaires sont effectués.

Radio pulmonaire : opacification totale du lobe inférieur gauche

Bilan sanguin : Hb : 14,3 g/100ml
 Leucocytes : 18,7 G/l (dont 70% PN)
 PNN = 13,09 G/L
 Plaquettes : 210 G/l
 pH 7,42
 CRP : 325 mg/L
 Saturation en O₂ : 92%

Gaz du sang en air ambiant (artériel) :
 pO₂ = 70 mm Hg (N > 80)
 pCO₂ = 32 mm Hg (N 35-45)

Devant ce tableau clinique, le patient est hospitalisé en service de médecine et un traitement antibiotique probabiliste à base de Ceftriaxone (1g/j) est débuté.

Questions

QUESTION 1 : Commenter le bilan biologique. Quel diagnostic peut-on évoquer, et quelles sont les différentes hypothèses étiologiques ?

- Commentaires : signes
 - Cliniques
 - Signes généraux d'infection (en gras noir)
 - Localisation infection : pulmonaire (en rouge)
 - Radiologiques
 - Biologiques
- Diagnostic évoqué

pneumonie aigue communautaire (PAC)

Un patient de 76 ans, est hospitalisé pour **dyspnée majeure** dans un contexte **fébrile** (fièvre oscillant autour de **40°C**), associée à une **toux avec expectoration purulente**. La symptomatologie a **débuté brutalement** 48 heures auparavant, et s'accompagne d'une éruption herpétique labiale. Le patient, très **altéré**, se plaint également d'une **douleur thoracique basale gauche** augmentant à l'inspiration. **L'auscultation pulmonaire révèle un foyer de râles crépitants à gauche**, la fréquence pulmonaire est à 26/min.

Des examens complémentaires sont effectués.

Radio pulmonaire : **opacification totale du lobe inférieur gauche**

Bilan sanguin : Hb : 14,3 g/100ml	Normal
Leucocytes : 18,7 G/l (dont 70% PN)	Hyperleucocytose
PNN = 13.,09 G/L	Polynucléose neutrophile
Plaquettes : 210 G/l	Normal
pH 7,42	Normal
CRP : 325 mg/L	Augmentée
Saturation en O ₂ : 92%	Diminuée (N > 94%)
Gaz du sang en air ambiant (artériel) :	
pO ₂ = 70 mm Hg (N > 80)	Diminuée
pCO ₂ = 32 mm Hg (N 35-45)	Diminuée

Etiologies

- *Streptococcus pneumoniae* demeure le germe le plus probable du fait de la fréquence, des signes précédents, du début brutal, de l'aspect unilatéral
- *Haemophilus influenzae*
- *Legionella pneumophila*

QUESTION 2: Quels sont les prélèvements pouvant être effectués pour l'examen bactériologique par culture? Préciser les modalités de ces examens.

- Prélèvements bactériologiques :
 - **Examen cyto bactériologique des crachats = ECBC**
 - Recueil de l'expectoration, après rinçage buccodentaire, lors d'un effort de toux (éventuellement aidé par un kinésithérapeute) dans un pot stérile
 - Examen macro, micro, mise en culture (Gélose au Sang et Chocolat)
 - Détermination de la bonne qualité du crachat : (X10)
 - Leucocytes > 25/champ → témoin de l'origine basse des sécrétions
 - Cellules épithéliales < 10/champ → témoin d'une contamination salivaire
 - **Hémoculture**
 - Prélèvement au pli du coude après asepsie rigoureuse. Acheminement rapide au laboratoire à température ambiante pour introduction dans l'incubateur (automate d'hémoculture)

3) Un diplocoque à Gram positif capsulé est retrouvé au direct dans les différents prélèvements. Quelle est l'étiologie la plus probable ?

Streptococcus pneumoniae du fait de la morphologie, la coloration de Gram (cocci à Gram + lancéolés) et la prévalence (1^{ère} étiologie des PAC en France)

Rappels

- Culture : Bactérie exigeante → culture sur gélose au sang Columbia alpha hémolytique sous 5% de CO₂ en aérobiose à 35±2°C
- Bactérie anaérobie-aéro tolérante
- Sensible à l'optochine et lyse des colonies par la bile
- Catalase -, Oxydase -

4) En absence de bactéries à l'examen direct, quel test rapide aurait pu être effectué ?

Indiquez sa sensibilité et sa spécificité.

Antigénurie urinaire pneumococcique à partir d'un échantillon d'urines fraîches (immunochromatographie)

- Il détecte polysaccharide C de surface de tous les types de *S. pneumoniae*. Il existe des réactions croisées avec d'autres streptocoques alpha-hémolytiques (*Streptococcus mitis* et *Streptococcus oralis*).
- Rapide car résultat en 15 min après l'arrivée au laboratoire
- (Rappel : pas d'intérêt en urgence si clinique et ECBC de bonne qualité)
- Il n'est pas forcément spécifique (positif chez certains porteurs et en cas d'infection récente) : 67% à 100% et sensibilité d'environ 77% à 88% donc existence de faux négatifs et faux positifs : aide au diagnostic en l'absence d'autres arguments.

5) L'étiologie supposée étant confirmée, le traitement probabiliste doit-il être modifié ?

Comment se fera le relais par voie orale ?

Pour les PAC graves (76 ans et hospitalisation),

avec suspicion de pneumocoque le traitement recommandé est C3G injectables (cefotaxime ou ceftriaxone) en 1^{ere} intention. Les macrolides ne sont pas nécessaires dans ce cas clinique.

- On ne change donc pas le traitement probabiliste mais la proposition de repasser à l'amoxicilline est aussi juste car on a déjà l'information qu'il s'agit d'un pneumocoque et il y a < 10 % de souches de pneumocoque résistantes à l'amoxicilline
- **Attention, le FQ anti pneumococcique (retenir seulement la lévofloxacine) ne se rajoutent pas aux bêlactamines, elles se mettent à la place de B-lactamines+macrolides**
- Le relais per os se fera par amoxicilline

6) Existe-t-il des problèmes de résistance à cette famille d'antibiotiques chez la bactérie responsable de cette pathologie ? Le cas échéant, quel en est le mécanisme et comment les détecter ?

oui, Pneumocoque de sensibilité diminuée aux Pénicillines = PSDP = Diminution de la sensibilité aux betalactamines

- Modification de l'affinité des PLP (sensibilité non rattrapée par les inhibiteurs de bêta-lactamases)
- Mise en évidence par un disque d'Oxacilline 1 µg/ml sur l'antibiogramme : milieu MH-F (MH + 5% sang de cheval défibriné mécaniquement + 20 mg/L β-NAD), 35±2°C en présence de 4 à 6% CO₂ en aérobiose 16 à 24 h mais ce test ne peut apprécier le niveau de résistance
- devant toute souche de sensibilité diminuée (OXA-1 < 20 mm), il y a lieu de déterminer la CMI d'au moins une des bêta-lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone).

7) Quelles mesures prophylactiques ultérieures pouvez-vous conseiller à ce patient ?

Vaccination :

S. pneumoniae possède une capsule, structure composée de sucres complexes (appelés polyosides ou polysaccharides) enveloppant la bactérie et expliquant pour partie sa virulence. Selon la nature de ces polyosides, plusieurs sortes de pneumocoques sont définies, appelées sérotypes. Il existe environ une centaine de sérotypes du pneumocoque, dont l'importance est variable en médecine humaine. Ces sérotypes sont désignés par des chiffres parfois suivis d'une lettre (exemple : pneumocoque de sérotype 1 ou de sérotype 19F). Le polyoside capsulaire est utilisé comme antigène vaccinal : un vaccin contre un sérotype donné n'est donc le plus souvent pas efficace contre un autre sérotype.

Recommandation

les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primo-vaccination pneumococcique par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC13) suivie au moins 8 semaines plus tard d'une dose de Vaccin polyosidique non conjugué 23-valent (VPP 23) ;

Remarques:

VPV13 : Dirigé contre 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

Le vaccin pneumococcique 13-valent est efficace dès l'âge de 2 mois et procure une protection de longue durée. Ce vaccin est disponible pour la vaccination des nourrissons et enfants depuis 2010 et pour les enfants et adultes à risque élevé d'infection à pneumocoque depuis 2013.

VPP 23 : Dirige contre 23 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33.

Le vaccin pneumococcique 23-valent ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de 2 ans. Il vient en complément du vaccin 13-valent pour compléter la protection pour les personnes à risque d'infections graves. La durée de protection est de trois à cinq ans. Ce vaccin est disponible depuis 1983.

DBT3

Une femme de 80 ans, grabataire est hospitalisée dans un établissement de long séjour. On note dans ces antécédents une sclérose en plaque nécessitant la pose d'une sonde urinaire à demeure et un diabète non-insulino dépendant. Il y a 10 mois, une fracture de fémur a aggravé la grabatisation et entraîné la survenue d'une escarre sacrée. Elle vient de présenter une pneumopathie de déglutition traitée par amoxicilline-Ac clavulanique, mais 2 jours plus tard survient un syndrome de détresse respiratoire nécessitant son transfert en réanimation et son intubation. Le traitement est modifié pour du cefotaxime IV en réanimation. 3 jours plus tard devant la persistance des symptômes une aspiration bronchique, des hémocultures sont réalisées. Une recherche de « BMR » a été réalisée à son entrée en réanimation.

L'aspiration bronchique donne les résultats suivants :

Examen microscopique

Présence de nombreux polynucléaires et de **Bacilles à Gram négatif**

Culture

Après 18 h de culture, nombreuses colonies de bacilles à Gram négatif, **oxydase +, ne fermentant pas le lactose.**

Question 1 : Quel micro-organisme a été isolé de l'aspiration bronchique ? Préciser son habitat.

Bacilles à Gram négatif, culture + en 18H, oxydase +, ne fermentant pas le lactose (≠ entérobactérie) : *Pseudomonas aeruginosa*

+ réanimation

Habitat : Bactérie ubiquitaire, retrouvée dans l'environnement hospitalier, particulièrement en milieu humide

Question 2 : Décrivez les 2 principaux pigments produits par cette bactérie.

Mise en évidence de pigments sur milieux spécifiques :

King A favorise la production de pyocyanine spécifique de *Pseudomonas aeruginosa*

King B favorise la production de pyoverdine commune aux *Pseudomonas*

Question 3 : Citer une méthode permettant son identification après culture.

L'identification peut se faire à partir des colonies (J1) par La technologie MALDI-TOF MS (matrix-assisted laser desorption-ionization – time of flight mass spectrometry).

qui peut identifier les microorganismes jusqu'au niveau de l'espèce. Le principe se base sur l'ionisation des protéines bactériennes ribosomales par un rayon laser et la création de pics caractéristiques (spectre). A partir d'une base de données de spectres, le logiciel associé recherche la correspondance à l'espèce de la bactérie selon un indice de fiabilité entre les deux spectres.

Question 4 : S'agit-il d'une infection nosocomiale ? Justifier. Est-elle fréquente ?

Hospitalisation depuis plus de 48 Heures : Infection nosocomiale

Elle est fréquente : 2ème cause d'infection nosocomiale, PAVM = Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique très fréquente chez patients de réanimation

3^e germe en cause dans les infections nosocomiales

Question 5 : Le traitement doit être modifié. Justifier cette modification. Quel(s) antibiotique (s) peut(peuvent) être utilisé en attendant l'antibiogramme ?

Pseudomonas aeruginosa est naturellement résistant au cefotaxime (et à l'amoxicilline + Acide clavulanique)

Quel traitement ? Ceftazidime IV, Tazocilline IV, Imipénème IV +/- Amikacine IV, Ciprofloxacine mais dernier choix car sélection de mutants résistants

Résistance naturelle aux antibiotiques Bacille à Gram négatif

Traitements	DCI Dénomination commune internationale	Bacilles Gram négatif Résistance naturelle			
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Phénotype sauvage	<i>Escherichia Coli</i> Phénotype sauvage		
Beta lactames Pénicilline G : pour G(+) Oxacilline = Pénicilline M = G(+) (G(-) résistants)	Pénicillines				
		Amoxicilline	R	S	
		Carboxypénicillines	Ticarcilline	S	S
		Ureidopénicillines IV : intraveineuse	Piperacilline	S	S
	Céphalosporines				
	IV	Céfotaxime	R	S	
		Ceftriaxone	R	S	
		VO Cefixime	R	S	
	IV	Ceftazidime	S	S	
		Céfépime	S	S	
	Carbapénèmes				
	IV	Imipénème/ Méropénème	S	S	
	Ertapénème	R	S		
Fluoroquinolones	Norfloxacine			R	S
	Ofloxacine			R	S
	Levofloxacine			R	S
	VO ou IV	A la base pour contrer <i>Streptococcus pneumoniae</i> Ciprofloxacine	S	S	
		Moxifloxacine	R	S	

Un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est isolé lors de la recherche de BMR. Question 6 : Expliquer le mécanisme de cette résistance aux antibiotiques.

SARM : Acquisition du gène *mecA* (*mecC*) = fragment d'ADN de 2,1 kb codant une protéine liant une protéine de liaison à la pénicilline additionnelle (PLP2a) • Cette transpeptidase PLP2a a une affinité faible vis-à-vis des β -lactamines • résistance à quasiment toute la famille des β -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline • Exception : nouvelle céphalo anti-staph (ceftaroline, ceftobiprole) • Le gène *mecA* est inclus dans un élément génétique mobile : la cassette staphylococcique (SCCmec, staphylococcal cassette chromosome mec).

Question 7: Comment la résistance à l'oxacilline est-elle recherchée au laboratoire à partir d'une culture de *S. aureus* ?

Antibiogramme (méthode de diffusion en milieu gélosé): disque de ceftoxitine

Détection de la PLP2a par immunochromatographie

PCR *mecA*

Question 8: Que signifie BMR ? Où et comment sont-elles recherchées ?

BMR = Bactérie multirésistante

On recherche les SARM (écouvillonnage nasale) et les entérobactéries productrices de BLSE (écouvillonnage rectal).

« BLSE : beta-lactamase à spectre étendu : (acquisition d'une betalactamase hydrolysant les pénicillines et les céphalosporines) : sensible à l'action des inhibiteurs de betalactamases

Question 8 : l'antibiogramme réalisé sur la souche de *S. aureus* montre que la souche est aussi résistante à certains aminosides. Précisez le mécanisme de résistance aux aminosides et les phénotypes de résistance possibles.

Résistance acquise par inactivation enzymatique d' 3 classes d'enzymes :

APH : aminoglycosides-O-phosphoryltransférases

ANT : aminoglycosides-O-adényltransférases

AAC : aminoglycosides-N-acétyltransférases

Phénotypes de résistances sont variables selon les enzymes et la fréquence des enzymes est variable selon les espèces bactériennes :

Chez *S. aureus*

Profil K (amikacine), KT, KTG → Si résistance à la Gentamicine, Résistance à tous les Aminosides

Phénotype de résistance chez le *S. aureus*

Profil K (amikacine), KT, KTG → Si résistance à la Gentamicine, Résistance à tous les Aminosides

Phénotypes	Enzymes	Kanamycine Amikacine	Tobramycine	Gentamicine Netilmicine
Sauvage		S	S	S
K	APH(3') - III	R	S	S
KT	ANT-(4')-(4'')	R	R	S
KTG	AAC(6')-APH(2'')	R	R	R

DBT4

Un homme de 46 ans, non-fumeur, est vu aux urgences pour dyspnée, fièvre à 40°C associée à une toux avec des expectorations purulentes. **Il évoque un syndrome grippal quelques jours auparavant.** Le patient se plaint également d'une douleur thoracique gauche qui a débutée quelques jours auparavant. L'auscultation révèle un foyer de râles crépitants. La radiographie pulmonaire montre une opacification parenchymateuse partielle du lobe inférieur gauche. La fréquence respiratoire est supérieure à 30/mn.

Mr D. est hospitalisé en service de médecine.

Un prélèvement sanguin est pratiqué aux urgences dont les résultats sont les suivants :

– Hb : 14,3 g/100 ml

– Leucocytes : 25 G/L dont 90% de polynucléaires neutrophiles – Plaquettes 210 G/L

• CRP : 350 mg/L

Questions :**1- Quel diagnostic évoquez-vous ? Justifier votre réponse****Pneumonie aigüe communautaire (PAC)****Justification**

Maladie infectieuse : Fièvre à 40°C ; Argument biologique : hyperleucocytose, Augmentation CRP

Arguments cliniques : Atteinte respiratoire basse Localisation pulmonaire : Dyspnée, douleur thoracique, toux, expectorations purulentes, râles crépitants

Image radiologique

Bilan Biologique : Hyper Leucocytose à PN ; CRP très élevée signe d'une inflammation liée à l'infection bactérienne

2- Quelles sont les différentes hypothèses étiologiques bactériennes par ordre de fréquence (se limiter à 3)?
(Bactéries au programme de l'internat)

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

***Staphylococcus aureus* (post grippe)**

Legionella pneumophila

+/-Entérobactéries

3- Quels examens à visée étiologique peuvent être réalisés ? Préciser le type de prélèvements et le délai de rendu des résultats

Recherche d'Ag urinaire pneumocoque et légionnelle, rendu dans l'heure à partir d'un échantillon d'urines

Expectoration (ECBC) à partir d'une expectoration ou crachat : examen microscopique rendu à J0,

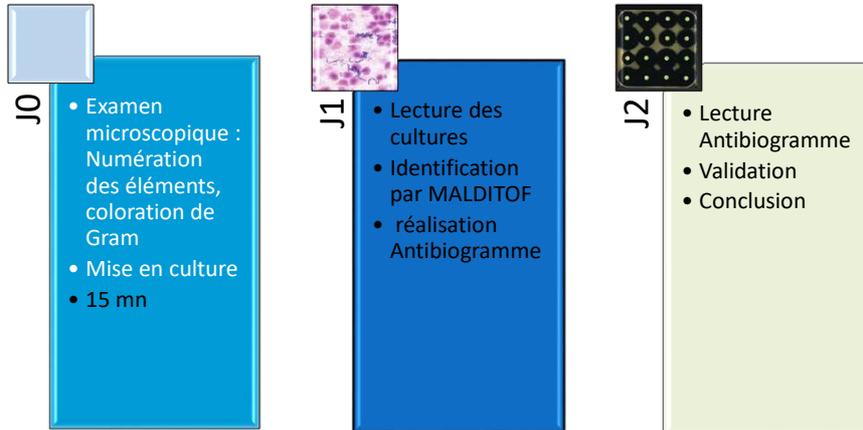
culture à 24-48 h, si culture positive, l'antibiogramme est rendu à 48-72 h

Eventuellement PCR à partir des sécrétions trachéobronchiques

Le malade n'est pas grave, il n'y a pas d'indication à réaliser un LBA.

4-Décrire brièvement les différentes étapes de la prise en charge de l'ECBC lors de son arrivée au laboratoire de bactériologie (J0)

Examen bactériologique



Après 24 H d'incubation, la culture de l'expectoration est $<10^5$ UFC/ml sur la gélose au sang et positive sur la gélose chocolat avec 10^7 UFC/ml d'un petit bacille à Gram négatif polymorphe.

QUESTION 5. Quelle est l'espèce bactérienne retrouvée en culture la plus probable ? Comment peut-on l'identifier ?

Haemophilus influenzae : petits bacilles à Gram négatif aéro-anaérobies facultatifs exigeants pour leur croissance deux facteurs présents dans le sang ; Gélose au sang cuit dite gélose chocolat supplémenté en NAD qui peut être partiellement détruit par la cuisson polyvitex (biomérieux)

Identification : Spectrométrie de masse MALDITOF

-exigence en facteurs de croissance

Gélose au sang cuit (chocolat) car exigeant en hémine (facteur X) et en NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) (facteur V) une atmosphère enrichie en CO_2 favorise la croissance à 35°C .

Détection par la méthode des disques imprégnés de facteurs X, V, X+V sur gélose Trypticase-soja

- Oxydase + (parfois lente), catalase +

QUESTION 6. Existe-t-il des problèmes de résistance aux bêta-lactamines chez cette bactérie ? Si oui quels en sont les mécanismes et comment les détecte-on en pratique au laboratoire ?

Oui car souche sauvage sensible aux amino-pénicillines et céphalosporines mais résistance acquise

-Soit par Production de Beta-lactamase plasmidique type TEM (~30%).

Détection : test utilisant une céphalosporine chromogène.

-Soit Diminution d'affinité des PLP (PLP3)

Détection : en 2 étapes, dépistage puis détermination des CMI des molécules destinées à l'usage clinique

Anciennes recommandations : détection à l'aide d'un disque ampicilline $2\mu\text{g}$ ou de cefalotine $30\mu\text{g}$ car naturellement résistant à l'oxacilline.

Nouvelles recommandations : disque de pénicilline G (1unité) : dépistage des souches productrices de β -lactamase et des souches de sensibilité réduites (mutants de PLP) . Si diamètre ≥ 12 mm souche sensible aux β -lactamines ; si diamètre < 12 mm, déterminer la CMI.

Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé sur Mueller-Hinton + 5% de sang débriné de cheval et 20 mg/L de β -NAD (milieu MH-F), Incubation 5% de CO_2 , $35-37^\circ\text{C}$, $18\text{H}\pm 2\text{h}$.

Pour les CMI, même milieu avec l'utilisation de Etest

DBT5**ENONCE**

Monsieur M. âgé de 50 ans est hospitalisé pour une fièvre à 40°C persistante malgré un traitement par 3 grammes d'amoxicilline débuté il y a 72 heures. Il présente une dyspnée importante et des douleurs abdominales. La radiographie pulmonaire montre des opacités alvéolaires touchant les lobes inférieurs. Les signes pulmonaires ont débuté il y a 5 jours, à son retour de vacances. Il est tabagique. A l'arrivée en pneumologie, un examen bactériologique des crachats (ECBC) est réalisé

QUESTIONS

QUESTION1: Quelle pathologie infectieuse est suspectée ? Justifiez ce diagnostic par rapport aux informations données dans la description du cas clinique.

Pneumonie aigue communautaire (PAC)**Légionellose**

- facteurs de risque : âge avancé, sexe masculin (sexe ratio 2,6), tabagisme, séjour dans un lieu potentiellement contaminant (+ traitement ou pathologie immunosuppressive)
- fièvre élevée, dyspnée et image alvéolaire associés à des signes digestifs (et des myalgies, échec d'un traitement par β -lactamines

DBT 5

QUESTION 3: A quelle espèce appartient la bactérie responsable de la pathologie respiratoire de Monsieur M. ?

Legionella pneumophila

QUESTION 4 : Par quels tests de diagnostic peut-on détecter ce pathogène ?

- Détection d'antigènes solubles urinaires (antigénurie) de *Legionella pneumophila* par Immunochromatographie sur membrane (lipopolysaccharide), résultat en 15 minutes à partir d'un échantillon d'urines. Détection uniquement du sérotype 1 (sensibilité ~80% et spécificité ~99%)
- Culture à partir d'un pvt pulmonaire sur milieu spécifique BCYE
- PCR *Legionella pneumophila* (tous sérotypes) sur Pvt pulmonaire

DBT5

- **QUESTION 5 : Quelle famille d'antibiotiques pourrait-être utilisée pour le traitement de cette pathologie ? Justifier votre choix**

Résistance naturelle aux betalactamines

Macrolides

Fluoroquinolones

Rifampicine

Stratégie du choix thérapeutique



Gravité de la légionellose	Choix antibiotique
Infection légère à modérée Prise en charge ambulatoire ou en service de médecine hors USI	Monothérapie par macrolide
Infection grave (Hospitalisation en USI ou réanimation) Et/ou Patient immunodéprimé	Monothérapie par fluoroquinolone Association de 2 antibiotiques parmi: Macrolide par voie IV (1) Fluoroquinolone (2) Rifampicine (3)

C

(1) De préférence spiramycine IV

(2) Cette classe d'antibiotiques expose au risque d'émergence de souches résistantes. L'association aux Macrolides potentialise l'allongement de l'intervalle QTc. Le risque de tendinopathie doit être pris en compte chez le sujet âgé ou sous corticothérapie par voie générale

(3) Interactions médicamenteuses à prendre en compte en particulier chez le patient greffé.

Pas de bénéfice démontré des combinaisons intégrant la rifampicine. Risque d'augmentation des effets secondaires hépatiques.

Posologies et mode d'administration des antibiotiques en cas de légionellose confirmée



Famille d'antibiotique	DCI	Posologies quotidiennes pour un adulte à fonctions rénale et hépatique normales
Macrolides*	azithromycine	VO: 500mg x 1/jour
	clarithromycine	VO: 500 mg x 2/jour
	roxithromycine	VO: 150 mg x 2/jour
	josamycine	VO: 1g x 2/jour
	spiramycine	IV: 3M UI x 3/jour VO: 9M UI x en 2 ou 3 prises
	érythromycine	IV: 1g x 3 ou 4/jour VO 1g x 3/jour
Fluoroquinolones*	levofloxacin	IV ou VO: 500 mg x 1 à 2/jour
	ofloxacin	IV ou VO: 400 à 800 mg/jour en 2 à 3 prises
	ciprofloxacine	IV: 400mg x 2 à 3/jour VO: 500 à 750 mg x2/jour
Rifampicine	rifampicine	IV ou VO: 20 à 30 mg/Kg/j en 2 perfusions ou prises par jour

* Substances listées, pour chaque famille, par ordre de préférence basé sur le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication

QCM révision

N° 2 M

Parmi les propositions suivantes concernant les infections respiratoires lesquelles sont fausses

- A- Elles sont toutes traitées par des bêta-lactamines
- B- Il y a plus ce cas de légionellose en France que de Tuberculose
- C- L'utilisation de l'amoxicilline + Ac Clavulanique est toujours à privilégier en première intention
- D- le diagnostic de legionellose se fait principalement par PCR
- E- la méningite à *H.influenzae* est une complication fréquente des PAC à *H. influenzae*

Réponses : **A, B, C, D, E**

QCM révision

N° 2 M

Parmi les propositions suivantes concernant les infections respiratoires lesquelles sont fausses

- A- Elles sont toutes traitées par des bêta-lactamines **non ex légionellose**
- B- Il y a plus ce cas de légionellose **2201** en France que de Tuberculose **4728 en 2023**
- C- L'utilisation de l'amoxicilline + Ac Clavulanique est toujours à privilégier en première intention **non AMX**
- D- le diagnostic de legionellose se fait principalement par PCR **non Ag urinaire**
- E- la méningite à *H.influenzae* est une complication fréquente des PAC à *H. influenzae* **non sérotypes différents**

Réponses : **A, B, C, D, E**