



K-KLINIK-3

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr VEDY Serge
Médecin spécialiste en Biologie
Autoimmunité/Microbiologie
Laboratoire Ketterhill

E. COLI FAIT DE LA RÉSISTANCE

Anamnèse

Mme R. est une patiente de 48 ans. Elle vient consulter son médecin généraliste pour un nouvel épisode de brûlures mictionnelles avec pollakiurie. C'est le 4^{ème} épisode de ce type depuis le début de l'année.

L'examen clinique est entièrement normal. En particulier la patiente est apyrétique et ne présente pas de douleurs des fosses lombaires.

A l'exception de ces épisodes d'infection urinaire passés, Mme R. n'a pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux. Elle n'a jamais été hospitalisée.

Pour chacun des épisodes antérieurs, cette patiente a été traitée par fluoroquinolone (ciprofloxacine).

Lui restant quelques comprimés de son dernier traitement, elle a décidé de les prendre toute seule.

Après une brève amélioration, les symptômes sont finalement réapparus, l'incitant à consulter son médecin généraliste.

Avant d'initier un nouveau traitement les analyses suivantes sont prescrites : « Recherche de leucocytes et nitrites à la tigette : sédiment, culture et antibiogramme si résultats positifs ».

La tigette retrouve la présence de leucocytes(+) mais ne retrouve pas de nitrites.

Un sédiment est donc réalisé. Il confirme la présence de leucocytes (24/mm³), sans érythrocytes.

La culture met en évidence après 24 heures d'incubation la présence d'un *Escherichia coli* 10⁵ UFC/ml.

L'antibiogramme est le suivant :

Antibiotique	Interprétation
Amoxicilline	RESISTANT
Amoxicilline-acide clavulanique	SENSIBLE
Cefotaxime	RESISTANT
Ceftazidime	RESISTANT
Cefepime	RESISTANT
Meropénème	SENSIBLE
Ciprofloxacine	RESISTANT
Nitrofurantoïne	SENSIBLE
Fosfomycine	SENSIBLE
Sulfaméthoxazole-triméthoprime	SENSIBLE

Il est rendu avec le commentaire : Présence d'une beta-lactamase à spectre étendu (BLSE).

- 1- Que penser du traitement suivi pour les épisodes antérieurs ?
- 2- Un ECBU était-il vraiment nécessaire ici ?
- 3- Que penser de la stratégie « si tigette positive alors ECBU » ?
- 4- A quoi correspond une beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ?
- 5- Comment expliquer la présence de ce mécanisme de résistance chez cette patiente ?
- 6- Quelle attitude thérapeutique adopter ici ?

1- Que penser du traitement suivi pour les épisodes antérieurs ?

En l'absence de risque de complication (anomalies organiques ou fonctionnelles de l'arbre urinaire, grossesse, patient âgé avec critère de fragilité, immunodépression, insuffisance rénale chronique sévère) ou de symptomatologie évocatrice de pyélonéphrite (fièvre, douleurs lombaires ou abdominales, frissons, signes digestifs,...) ces épisodes sont considérés comme des cystites aiguës simples.

Leur prise en charge est encadrée par une recommandation du conseil scientifique

[1] : <https://conseil-scientifique.public.lu/fr/publications/antibiotherapie/cystite-court.html>

Le traitement initial recommandé est la Nitrofurantoïne (2 x 100 mg pendant 7 jours) ou la fosfomycine en dose unique.

La ciprofloxacine n'est pas recommandée en première intention pour éviter l'émergence des résistances. Les traitements initiaux des trois premiers épisodes n'étaient donc pas adaptés.

2- Un ECBU était-il vraiment nécessaire ici ?

L'épisode présenté est la quatrième de l'année. Il s'agit d'une cystite aiguë récidivante. Dans cette situation la réalisation d'un examen cyto-bactériologique des urines est nécessaire (ECBU).

[2] : <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/infections-urinaires-spilf.pdf>

Il a plusieurs objectifs :

1. Confirmer l'infection urinaire (leucocyturie > 10 / mm³) et bactériurie significative (seuil fonction de l'espèce)
2. Préciser le phénotype de résistance et adapter au mieux l'antibiothérapie : notion de traitement inadéquat itératif et situation d'échec thérapeutique
3. Documenter l'infection en cours permettra, en cas de nouvelle récurrence, de différencier l'infection chronique à rechute (même germe, conservation du même traitement probabiliste) de la ré-infection (germes différents nécessitant une adaptation thérapeutique)

3- Que penser de la stratégie « si tigette positive alors ECBU » ?

Le seul intérêt de la tigette repose sur la forte valeur prédictive négative de l'absence simultanée de leucocytes et de nitrites (VPN > 95 %).

Dans les cystites aiguës simples uniquement, un résultat négatif sur ces deux critères, permet d'éviter la réalisation d'un ECBU.

Dans une situation où l'ECBU est nécessaire d'emblée au diagnostic, le subordonner aux résultats de la tigette devient inutile.

4- A quoi correspond une beta-lactamase à spectre étendu (BLSE) ?

Les beta-lactamases sont des enzymes produites par certaines bactéries.

En détruisant les molécules antibiotiques de la famille des Beta-lactamines, elles permettent à ces bactéries de résister au traitement.

Ces molécules, support de la résistance aux Beta-lactamines, sont apparues au fur et à mesure de l'utilisation des antibiotiques.

Dans les années 40 : utilisation de la pénicilline --> apparition des pénicillinases --> résistance à la pénicilline

Dans les années 60 : utilisation de l'ampicilline puis de la céfalotine (Céphalosporine de première génération) --> apparition des céphalosporinases --> résistance C1G et C2G

Dans les années 80 : utilisation d'inhibiteur des pénicillinases (acide clavulanique) --> apparition de **beta-lactamases à spectre étendu** --> résistance C1G, C2G et C3G

Les beta-lactamases à spectre étendu sont des enzymes dérivées des pénicillinases, qui ont la capacité d'hydrolyser toutes les beta-lactamines, à l'exception des carbapénèmes (et parfois de l'association amoxicilline-acide clavulanique).

Ce mécanisme de résistance, porté par un plasmide, se transmet très rapidement entre les isolats.

Les BLSE posent donc deux types de problèmes :

Thérapeutique : impossibilité d'utiliser la plupart des beta-lactamines de manière probabiliste. Or ce sont des antibiotiques de premier ordre (bactéricide, possédant de larges indications thérapeutiques)

Epidémiologique : diffusion rapide de la résistance.

Selon une étude interne réalisée au laboratoire Ketterthill en décembre 2016, 6 % des souches de E. coli isolées dans les urines étaient productrices de BLSE (entre 3 et 4 % en Moselle la même année).

5- Comment expliquer la présence de ce mécanisme de résistance chez cette patiente ?

Les plasmides portant les gènes de résistance aux beta-lactamines sont également porteurs de gènes codant pour d'autres mécanismes de résistance : vis à vis des fluoroquinolones et des aminosides en particulier.

L'utilisation de fluoroquinolone de manière non raisonnée, entraîne une disparition des souches sensibles et permet la colonisation des organismes par les souches résistantes (sélection « naturelle ») ; ces souches sont également porteuses de gènes codant pour des BLSE.

Dans la même étude que celle citée précédemment, 21 % des souches isolées étaient également résistantes à la ciprofloxacine (vs 10-11 % en Moselle).

L'utilisation des quinolones permet l'émergence des entérobactéries productrices de BLSE.

Ces bactéries sont résistantes à plusieurs classes thérapeutiques majeures. Ce sont des Bactéries Multi Résistantes ou B.M.R.

6- Quelle attitude thérapeutique adopter ici ?

L'antibiogramme montre que cette souche est sensible aux furanes et à la fosfomycine.

Le même traitement que celui d'une cystite simple peut être entrepris.

La notion de BLSE doit entraîner un renforcement des mesures d'hygiène (lavage des mains) pour éviter la dissémination de la souche.

Cette notion devra également être prise en compte en cas de complication ultérieure nécessitant une antibiothérapie probabiliste. Le traitement probabiliste des pyélonéphrites repose en effet sur l'utilisation des C3G ou quinolones qui ne seront plus utilisables ici.

Compte tenu du caractère récidivant de l'infection des mesures prophylactiques peuvent être proposées :

- Apport hydrique suffisant
- Régularisation du transit intestinal
- Arrêt des spermicides s'il y a lieu
- Canneberge à la dose de 36 mg/jour
- Eventuellement œstrogènes en application locale après avis gynécologique (en cas de ménopause)

Si la fréquence des infections urinaires venait à augmenter, une antibioprofylaxie pourrait être envisagée (1 infection/mois).





Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterhill

K-KLINIK-4

À LA RECHERCHE DE PLAQUETTES

Anamnèse

Un homme de 56 ans est adressé pour un check-up complet.

Il n'a aucun problème de santé et n'a pas vu son médecin depuis plusieurs années. Il ne prend aucun médicament et fume depuis plusieurs années (30 PA).

Examen clinique : sans particularité

IMC :	31 kg / m ²
TA :	120 / 80 mmHg
Pouls :	72 / min
ECG :	RRS à 70 / min, sans anomalies notables

Biologie :

NFS :

Leucocytes :	9.3 G / L	Monocytes :	0.930 G / L	Plaquettes :	90 G / L
Hémoglobine :	15.9 g / dL	Basophiles :	0.170 G / L	Lymphocytes :	2 120 G / L
MCV :	84.5 fL	Erythrocytes :	5.49 T / L	Eosinophiles :	0.380 / L
Neutrophiles :	5 670 G / L	Hématocrite :	46.4 %		

Commentaire : absence d'agrégats plaquettaires

Glycémie :	105 mg / dL	TP :	90 %
Ferritine :	105 ng / mL	TCA :	N
CRP :	5 mg / L		

Bilan lipidique, hépatique et rénal N

- 1- Interprétez le bilan.
- 2- Quels sont les signes cliniques à rechercher ?
- 3- Quelles sont les causes principales d'une fausse thrombopénie ?
- 4- Quel est le risque hémorragique pour ce patient ?
- 5- Quel sera le bilan étiologique ?
- 6- Le bilan étiologique est négatif. Quel est votre diagnostic ? Comment le confirmer ? Quelle sera votre prise en charge ?
- 7- Quel paramètre plaquettaire dérivé de la NFS permet d'office d'orienter vers le mécanisme périphérique ou central d'une thrombopénie ?
- 8- Quelle cytokine est importante dans la physiopathologie d'un PTI ?
- 9- Le patient revient 6 mois plus tard. Il reste asymptomatique mais la numération plaquettaire a chuté à 25 G / L. Que proposez-vous ?

1- Interprétez le bilan

Le patient présente une thrombopénie isolée asymptomatique.

Le laboratoire contrôle sur frottis sanguin la rareté des plaquettes et l'absence d'agrégats plaquettaires. En cas de vraie thrombopénie vérifiée sans agrégats, il est inutile de demander un contrôle sur citrate de sodium. Il peut en revanche être utile de réaliser un contrôle sur un deuxième prélèvement EDTA pour voir le caractère transitoire ou non de la thrombopénie.

2- Quels sont les signes cliniques à rechercher ?

Une anomalie de l'hémostase primaire ou une anomalie quantitative ou qualitative des plaquettes s'évoque lorsqu'il existe :

- Un purpura
- Des pétéchies
- Des ecchymoses

Les signes de gravité ou de risque hémorragique élevé sont :

- Un purpura rapidement extensif
- L'existence d'un saignement muqueux
- L'association à des morbidités associées (lésions viscérales pré-existantes, âge > 60 ans, myélodysplasie, insuffisance rénale) ou traitement médicamenteux.

3- Quelles sont les causes principales d'une fausse thrombopénie ?

Les thrombopénies peuvent être artéfactuelles :

- agglutination plaquettaire induite par l'anticoagulant du tube (principalement par l'EDTA et plus rarement par le citrate)
- satellitisme plaquettaire (accumulation de plaquettes autour des polynucléaires neutrophiles en présence d'EDTA)
- dégranulation des plaquettes induites par l'EDTA et plus rarement par le citrate (pseudosyndrome de plaquettes grises)
- présence de nombreuses macroplaquettes qui ne sont pas identifiées comme plaquettes par des automates

Le laboratoire doit le signaler sur les comptes-rendus.

4- Quel est le risque hémorragique pour ce patient ?

Une thrombopénie > 50 G / L ne présente pas de risque hémorragique.

Une numération plaquettaire < 50 G / L est associée à un risque hémorragique provoqué.

Le risque hémorragique est spontané lorsque le taux de plaquettes est < 20 G / L et surtout < 10 G / L (hémorragies muqueuses, viscérales, cérébro-méningées).

Le risque hémorragique augmente avec l'âge (> 60 ans), en cas de comorbidités associées et en cas de prise d'anticoagulants ou d'antiagrégants.

A taux de plaquettes égal, le risque hémorragique est plus important dans les thrombopénies centrales que dans les périphériques. Pour ce patient il n'y a aucun risque hémorragique.

5- Quel sera le bilan étiologique ?

Devant une thrombopénie isolée et de découverte fortuite, il faut penser en 1^{er} lieu à un mécanisme périphérique par une destruction des plaquettes.

Les thrombopénies centrales sont rarement isolées (SMD, leucémie aiguë, myélofibrose, métastases) et les thrombopénies périphériques par hyperconsommation sont le plus souvent symptomatiques (CIVD, bactériémie à pyogènes, MAT, purpura fulminans).

Il est impératif d'exclure d'abord une cause iatrogène (prise récente de médicament) et/ou toxique (alcool : CDT). Le bilan étiologique doit comporter les sérologies virales (HIV, VHB, VHC, EBV, CMV), la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* et à *Mycoplasme*, un bilan d'auto-immunité (AAN, anti-DNA natif, anticoagulant lupique, anti-TPO, TRAK). Chez les patients de plus de 60 ans ou en cas de présence d'autre cytopénie ou d'altération de l'état général, il peut être recommandé de pratiquer un myélogramme pour exclure de rares cas de SMD ou de leucémie aiguë dont une thrombopénie isolée peut être la première manifestation.

6- Le bilan étiologique est négatif. Quel est votre diagnostic ? Comment le confirmer ? Quelle sera votre prise en charge ?

Le diagnostic le plus probable est un PTI (purpura thrombopénique immunologique ou idiopathique) ou thrombopénie immune qui est un diagnostic d'exclusion. Il est dû à une destruction des plaquettes par un mécanisme immunologique, avec fixation sur les plaquettes de complexes immuns circulants ou d'auto-anticorps entraînant une séquestration plaquettaire et leur destruction splénique.

Le PTI a 2 pics de survenue : chez les enfants de 1-5 ans et après 60 ans.

On distingue 3 cas selon l'évolution :

- PTI nouvellement diagnostiqué (3 premiers mois),
- PTI persistant (3-12 mois)
- PTI chronique (> 12 mois d'évolution).

Chez l'enfant, le PTI est le plus souvent d'installation aiguë suite à une infection virale et guérit dans 80 % des cas en quelques semaines. Chez l'adulte, 70 % des cas de PTI évoluent vers la chronicité.

Aucun examen complémentaire n'est spécifique de ce diagnostic. La recherche d'anticorps anti-plaquettes, si elle est effectuée, doit faire appel à la technique de MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilisation of Platelet antigen Assay) mais elle ne dépiste que les anticorps correspondant aux glycoprotéines immobilisées.

Le traitement est fonction de l'âge, de l'importance de la thrombopénie, de l'existence ou non de signes hémorragiques et de l'évolution de la maladie. Chez l'adulte de moins de 60 ans avec plaquettes > 30 G / L en l'absence des comorbidités et de syndrome hémorragique, une abstention thérapeutique sous surveillance est préconisée.

7- Quel paramètre plaquettaire dérivé de la NFS permet d'office d'orienter vers le mécanisme périphérique ou centrale d'une thrombopénie ?

Une nouvelle méthode automatisée pour quantifier de manière fiable la production plaquettaire, exprimée en fraction des plaquettes immatures (IPF), est disponible sur la nouvelle génération des hémocytomètres (SYSMEX XN). Selon les études réalisées sur ces appareils, un IPF ≥ 13 % est prédictif d'un mécanisme périphérique d'une thrombopénie et permet d'exclure les pathologies médullaires.

8- Quelle cytokine est importante dans la physiopathologie d'un PTI ?

Pendant de nombreuses années, on a pensé que le principal mécanisme impliqué dans la pathogenèse de ce trouble était la destruction et la clairance des plaquettes et des mégacaryocytes induites par le système immunitaire (principalement des anticorps). Par conséquent, le traitement reposait principalement sur l'immunosuppression par les stéroïdes, les anti-CD20 (rituximab) et les immunoglobulines (Ig). Cependant, le PTI n'est pas simplement un processus à médiation immunitaire, mais également influencé par des cytokines (thrombopoïétine). L'action de la thrombopoïétine (TPO) est complexe : d'une part, la régulation plaquettaire et mégacaryocytaire dans le sang, et d'autre part, la prolifération et la survie des cellules souches médullaires. Plusieurs études ont montré que, dans le PTI, les taux de TPO se révèlent inadéquatement normaux ou faibles pour le degré de thrombopénie. Ces données ont permis de mettre en place un traitement par des agonistes du récepteur de la TPO en stimulant, de façon dose-dépendante, la production plaquettaire.

9- Le patient revient 6 mois plus tard. Il reste asymptomatique mais la numération plaquettaire a chuté à 25 G / L. Que proposez-vous ?

Selon toutes les recommandations, il faut être prudent quant au traitement. Environ 10 % des PTI persistants vont guérir spontanément. L'objectif du traitement du PTI persistant est donc de stabiliser le chiffre de plaquettes en évitant un traitement radical, comme la splénectomie. Pour les patients avec une thrombopénie < 30 G / L (ou 30-50 G / L avec saignements /risque hémorragique/ comorbidités/ âge > 60 ans) le traitement de première ligne est la corticothérapie par prednisone 1 mg / kg (21 jours) ou dexaméthasone 40 mg / j sur 4 jours. Les IgIV à forte dose sont utilisées chez l'adulte seulement en cas d'urgence hémorragique. En cas de rechute à l'arrêt des corticoïdes ou en l'absence d'efficacité, une période d'abstention thérapeutique sous surveillance et protecteurs de la paroi vasculaire est recommandée, puis le traitement par Ig. La principale seconde ligne du traitement reste la splénectomie. Elle est proposée aux patients après au moins 1 an d'évolution de PTI résistante au traitement de première ligne si la thrombopénie reste importante. En cas d'échec ou de contre-indication de la splénectomie, d'autres options thérapeutiques de seconde ligne peuvent être mises en place : les immunodépresseurs ou les stimulateurs de la mégacaryopoïèse.

1- A l'issue de cette consultation, quelle observation pouvez-vous faire ?

Il s'agit d'une découverte fortuite d'une anomalie radiologique lors d'un examen réalisé lors d'un bilan systématisé. On découvre une opacité médiastinale de tonalité hydrique à développement postérieur gauche située sous la bronche souche non individualisable de l'aorte se projetant sur le rachis de profil.

2- A l'interprétation, le radiologue exprime un doute sur l'existence d'un anévrisme de l'aorte descendante ou d'une lésion neurogène. Qu'évoquez-vous ? Quels sont vos arguments ?

Une volumineuse hernie hiatale peut également expliquer cette image.

La topographie intrathoracique est un argument, de même que la fréquence de la pathologie et la symptomatologie.

Il existe deux grands types de hernies hiatales. Les hernies hiatales par glissement avec migration intrathoracique de la jonction œso-gastrique sont les plus fréquentes. Les hernies para-œsophagiennes sont liées à l'ascension du fundus au-dessus de la jonction. Elles comprennent les hernies par roulement et les hernies digestives autres que gastriques.

Souvent asymptomatiques, parfois compliquées d'un reflux avec dyspepsie, régurgitations et / ou œsophagite, elles peuvent aussi se manifester par des douleurs basi-thoraciques, une dyspnée, des pathologies broncho-pulmonaires récidivantes ou une anémie ferriprive par saignement occulte.

Dans le cas clinique, les épisodes à répétition de bronchite « d'allure allergique » sont possiblement à corréliser avec le diagnostic de hernie hiatale.

Sur un plan radiologique, sur le cliché de face, au tiers supérieur de la masse, il existe en superposition une hyperclarté dont la partie inférieure est horizontale et évoque un niveau hydroaérique mais qu'on ne retrouve pas sur le profil. En sous diaphragmatique, on ne retrouve pas d'image caractéristique de la poche à air gastrique.

3- Quelle conduite à tenir proposeriez-vous ?

Le patient est pauci-symptomatique. L'interprétation des images radiographiques diverge entre le radiologue et le clinicien. Le diagnostic doit de toute façon être précisé car la prise en charge et le pronostic diffèrent nettement selon l'étiologie.

De manière collégiale, il a été décidé de compléter le bilan dans un premier temps par une imagerie sous la forme d'un scanner thoraco-abdominal. Il pourra éventuellement être complété d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale, permettant d'évaluer la taille de l'œsophage, l'existence d'une œsophagite de reflux ou encore d'une néoplasie.

Une surveillance clinique et / ou un traitement médical pourra être proposé en cas de reflux, d'œsophagite. L'indication opératoire est plus claire dans les hernies hiatales symptomatiques. Il convient comme toujours de mesurer le risque opératoire en fonction des bénéfices attendus, des comorbidités du malade et de la technique opératoire retenue.

