



11 bis quai de Turenne
44000 Nantes
02 40 20 33 20
Site internet : www.cours-galien.fr



"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur

NOM :

VILLE :

Prénom :

Note sur : / 50

INTERNAT PHARMACIE

DOSSIER N°2

50 POINTS

Date : Samedi 15 janvier 2011 & Dimanche 16 janvier 2011



dossier n°2
- 1 -



Mr M., 75 ans, arrive aux urgences pour un tableau de pneumopathie fébrile. Il ne présente aucun autre antécédent, hormis une leucémie lymphoïde chronique, diagnostiquée depuis 3 ans, pour laquelle il ne reçoit aucun traitement.

Son médecin traitant, consulté dès le début de ses symptômes pulmonaires, lui a prescrit de l'amoxicilline (Clamoxyl®), qu'il prend depuis 4 jours sans constater d'amélioration.

1/- Décrivez brièvement la pathologie hématologique dont souffre Mr M. Est-ce normal qu'il ne soit pas traité pour cela ?

2/- Quelles peuvent être, dans ce contexte, les différentes étiologies de la pneumopathie de Mr M. ?

3/- Une expectoration classique accompagnée d'un lavage broncho-alvéolaire sont envoyés au laboratoire, ainsi qu'un bilan biochimique et hématologique. Quels examens, de rendu plus rapide, auraient également pu être demandés pour affiner le diagnostic ?

Les résultats des différents examens de Mr M. sont les suivants :

$\text{Na}^+ = 142 \text{ mM}$; $\text{K}^+ = 3,7 \text{ mM}$

$\text{Cl}^- = 98 \text{ mM}$; $\text{HCO}_3^- = 29 \text{ mM}$

Protéines = 76 g/L ; CRP = 276,5 mg/L

Hb = 13,5 g/dL; GR = 4,62 T/L

Ht = 40,8 % ; VGM = 88,3 fl

CCMH = 31,9 % ; TCMH = 28,1 pg

Plaquettes = 175 G/L

GB = 12,0 G/L dont PN neutrophiles = 18% (2,16 G/L), PN éosinophiles = 1 % (0,12 G/L), PN basophiles = 0%, Lymphocytes = 76 % (9,12 G/L), Monocytes = 5 % (0,6 G/L).

Présence ++ d'Ombres de Gumprecht.

Sur le LBA:

Aspect purulent

70% PNn, majoritairement non altérés, dont 20% sont infectés par des germes.

Culture positive de *Legionella pneumophila*

Sur l'expectoration :

> 25 polynucléaires/champ

10-25 cellules épithéliales/champ

flore ORL dont 10.4 UFC/ml de *Streptococcus pneumoniae*

Une radiologie pulmonaire a également été réalisée chez Mr M., orientant vers une pneumopathie interstielle.

4/- Interprétez ces résultats (valeurs normales et variations). Quel diagnostic doit être retenu chez ce patient ?

5/- Quelles sont les principales caractéristiques de ce pathogène ?

6/- Quel traitement doit être instauré chez Mr M. ? (molécule, famille, mode d'action)





11 bis quai de Turenne
44000 Nantes
02 40 20 33 20
Site internet : www.cours-galien.fr



"Le hasard ne favorise que les esprits préparés" Louis Pasteur

CORRECTION

INTERNAT PHARMACIE

DOSSIER N°2

LEGIONELLOSE

Date : Samedi 15 janvier 2011 & Dimanche 16 janvier 2011



Correction dossier n°2
- 1 -



Mr M., 75 ans, arrive aux urgences pour un tableau de pneumopathie fébrile. Il ne présente aucun autre antécédent, hormis une leucémie lymphoïde chronique, diagnostiquée depuis 3 ans, pour laquelle il ne reçoit aucun traitement.

Son médecin traitant, consulté dès le début de ses symptômes pulmonaires, lui a prescrit de l'amoxicilline (Clamoxyl®), qu'il prend depuis 4 jours sans constater d'amélioration.

1/- Décrivez brièvement la pathologie hématologique dont souffre Mr M. Est-ce normal qu'il ne soit pas traité pour cela ?

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une **accumulation monoclonale maligne de lymphocytes mûres**, majoritairement de type B, avec envahissement sanguin et médullaire.

Elle fait partie des tumeurs à cellules lymphoïdes B mûres de la classification de l'OMS.

C'est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte (**âge moyen de 65 ans**), avec un sex ratio de 2/1 (H/F) et une fréquence de 3-10 nouveaux cas / 10000 pers/ an.

Au niveau de l'hémogramme, on retrouve une **lymphocytose chronique**, c'est à dire de 4 à 200 G/L de **lymphocytes de présentation monomorphe**. En général, pas d'association avec une anémie et/ou une thrombopénie, qui sont alors des critères de gravité. Présence fréquente **d'ombres de Gumprecht ou ombres nucléaires**, qui correspondent à l'éclatement des lymphocytes lors de l'étalement du frottis.

Pour confirmer une LLC, un immunophénotypage est réalisé, permettant de confirmer le type B (positivité de CD19, 20 et 24) et de calculer le score de Matutes :

- CD5: si + => 1 point
- CD23: si + => 1 point
- CD22: si faible expression => 1 point
- FMC7: si - => 1 point
- Ig de surface: si faible expression => 1 point
 - ⇒ si score = 4 ou 5 = diagnostic de LLC confirmé
 - ⇒ si score < 3 => diagnostic de LLC rejeté

Le myélogramme et la biospsie ostéo-médullaire ne sont pas indispensables au diagnostic : la moelle est riche et présente une hyperlymphocytose > 30%, de même présentation que dans le sang. La BOM confirme l'infiltration par de petits lymphocytes matures, sans myélofibrose.

Le caryotype, la cytogénétique moléculaire et la biologie moléculaire permettent d'affiner le pronostic.

Globalement, 1/3 des patients auront une très faible évolution de leur hyperlymphocytose (peu d'influence sur leur espérance de vie). 1/3 auront une pathologie initialement à bas bruit et d'évolution progressive. Le 1/3 restant présenteront une forme agressive nécessitant un traitement dès le diagnostic.

La décision de traitement de ces LLC est fonction de la **classification bio-clinique de Binet** :

Pronostic	Stade	Définition	Survie
Bon	A	Lymphocytose et jusqu'à 2 aires ganglionnaires atteintes	> 10 ans
	A'	Idem avec lymphocytose < 30 G/L et Hb > 12 g/dl	
	A''	Idem mais lymphocytose > 30 G/L ou Hb < 12 g/dl	
Intermédiaire	B	Lymphocytose et ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes	5 ans
Mauvais	C	Lymphocytose et Hb < 10g/dl ou plaquettes < 100 G/L	2 ans

5 aires ganglionnaires définies = tête et cou, creux axillaires (uni ou bilatéral), régions inguinales (uni ou bilatéral), splénomégalie, hépatomégalie.



Si le patient est en **stade A => abstention thérapeutique**. Mr M. doit être dans ce cas.

S'il est en **stades B ou C => association de traitement symptomatique + chimiothérapie :**

- antibiotiques en cas d'infection,
- gammaglobulines si hypogammaglobulinémies antérieurement compliquées d'infections,
- transfusions sanguines si anémie mal tolérée
- corticothérapie (voire immunosuppresseurs) si manifestations auto-immunes (Anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie, ...)

- Chloraminophène (Chlorambucil®) +/- corticoïdes: chez les sujets âgés uniquement
- Fludarabine (Fludara®) +/- anti CD20 (Rituximab®) : traitement conventionnel, permet des rémissions
- Quand forte masse tumorale ou cytopénies associées : utilisation de cures de type mini-CHOP (adriamycine, cyclophosphamide, vincristine et prednisone) => peu de rémissions
- Greffes de moelle osseuse : chez le sujet jeune.

2/- Quelles peuvent être, dans ce contexte, les différentes étiologies de la pneumopathie de Mr M. ?

On est dans le cas d'une pneumopathie communautaire, survenant chez un patient fragilisé.

- **Streptococcus pneumoniae** : possible ++ en communautaire, mais sensible à l'amoxicilline en général
- **Haemophilus influenzae** : possible ++ en communautaire, mais sensible à l'amoxicilline en général
- **Legionella pneumophila** : présentation atypique, nosocomiale ou immunodéprimé, possible + en communautaire, naturellement résistant à l'amx
- **Staphylococcus aureus** : possible ++ en communautaire, fréquemment résistant à l'amoxicilline
- **Pseudomonas aeruginosa** : rarement responsable en communautaire, fréquent ++ chez les sujets atteints de mucoviscidose ou de BPCO (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive), souvent acquisition nosocomiale, résistant naturellement à l'amoxicilline.
- **Mycobacterium tuberculosis**: présentation atypique, chez les immunodéprimés ++ => peu probable ici
- **Virus de la grippe** : possible++ vu l'âge si non vacciné, surtout à titre de surinfection bactérienne dans ce cas
- **Pneumocystis carinii**: présentation atypique, peu probable ici car fréquemment retrouvé chez les VIH+ ou les immunodéprimés++

3/- Une expectoration classique accompagnée d'un lavage broncho-alvéolaire sont envoyés au laboratoire, ainsi qu'un bilan biochimique et hématologique. Quels examens, de rendu plus rapide, auraient également pu être demandés pour affiner le diagnostic ?

Dans un premier temps, une demande **d'antigènes urinaires pneumocoque et légionelle** aurait pu être effectuée. Pour la légionelle, ils sont détectables dès l'apparition des symptômes et jusqu'à deux mois post-guérison. Pour le pneumocoque, la détection est prolongée (6 semaines à 3 mois), mais la sensibilité est moyenne (50-60%).

Attention : cette technique ne permet la **détection que de Legionella pneumophila de sérotype 1**. Un test négatif n'exclut donc pas un diagnostic de légionellose.

Ces antigènes urinaires sont détectables par **immunochromatographie sur membrane** pour les deux germes (quelques minutes) et par **ELISA** (pour la légionelle, quelques heures).

La sérologie légionelle n'est pas d'un grand secours, puisqu'il faut alors mettre en évidence une augmentation du titre d'Ac > 4x pour affirmer la pathologie (+ lent que la culture des prélèvements respiratoires).



Une détection du **virus de la grippe** sur les prélèvements respiratoires, par **ELISA sur bandelette** aurait également pu être demandée ou par **immunofluorescence**. La recherche de **légionelle** peut également être réalisée par **IF**.

4/- Les résultats des différents examens de Mr M. sont les suivants :

$\text{Na}^+ = 142 \text{ mM}$; $\text{K}^+ = 3,7 \text{ mM}$

$\text{Cl}^- = 98 \text{ mM}$; $\text{HCO}_3^- = 29 \text{ mM}$

Protéines = 76 g/L ; CRP = 276,5 mg/L

Hb = 13,5 g/dL; GR = 4,62 T/L

Ht = 40,8 % ; VGM = 88,3 fl

CCMH = 31,9 % ; TCMH = 28,1 pg

Plaquettes = 175 G/L

GB = 12,0 G/L dont PN neutrophiles = 18% (2,16 G/L), PN éosinophiles = 1 % (0,12 G/L), PN basophiles = 0%, Lymphocytes = 76 % (9,12 G/L), Monocytes = 5 % (0,6 G/L).

Présence ++ d'Ombres de Gumprecht.

Sur le LBA:

Aspect purulent

70% PNn, majoritairement non altérés, dont 20% sont infectés par des germes.

Culture positive de *Legionella pneumophila*

Sur l'expectoration :

> 25 polynucléaires/champ

10-25 cellules épithéliales/champ

flore ORL dont 10.4 UFC/ml de *Streptococcus pneumoniae*

Une radiologie pulmonaire a également été réalisée chez Mr M., orientant vers une pneumopathie interstielle.

Interprétez ces résultats (valeurs normales et variations). Quel diagnostic doit être retenu chez ce patient ?

On note une **légère augmentation des bicarbonates**, due probablement aux difficultés respiratoires chez ce patient. Les **autres paramètres** du ionogramme sont **normaux**.

La **CRP** est **très fortement augmentée** et donc en faveur d'un **processus infectieux**, a priori **d'étiologie bactérienne**.

Au niveau de l'hémogramme, on note une **lymphocytose**, qui associée aux ombres nucléaires, est typique de la LLC. Ce patient ne présente **pas d'anémie ni de thrombopénie**.

Au niveau bactériologique, on note que l'examen direct du LBA était en faveur d'une étiologie bactérienne. **La culture positive de légionelle pose le diagnostic, ce germe étant toujours pathogène lorsqu'il est présent.**

L'expectoration est de qualité moyenne. En effet la présence de cellules épithéliales en nombre modéré est associée à une **faible contamination salivaire** du prélèvement. Le **pneumocoque** est retrouvé en **portage sain au niveau de la sphère ORL chez 50% des sujets**. La **faible numération de ce germe** (ainsi que la résistance à l'amoxicilline) ne permet pas d'affirmer qu'il est ici présent en tant que pathogène.

Le diagnostic chez Mr M est donc une **pneumopathie interstielle à *Legionella pneumophila***.



5/- Quelles sont les principales caractéristiques de ce pathogène ?

C'est un **bacille gram négatif** (parfois coccobacillaire), non capsulé, non sporulé et mobile.

La coloration de gram classique ne permet pas de le colorer correctement, il faut utiliser de la **fushine phéniquée basique**.

Pour mieux le mettre en évidence, on utilise un **milieu spécifique : BCYE** (contenant du charbon, de la L-cystéine, des levures et du fer). Elle ne pousse pas sur gélose au sang.

Sa **croissance est lente** (jusqu'à 10 jours), les cultures devant être regardées à J3, J5 et J10. Les colonies apparaissent en **verre fritté, avec des reflets roses**. Elle croît à 37°C sous CO₂ (jusqu'à 45°C).

C'est un **germe hydrotellurique**, retrouvé majoritairement dans l'eau, surtout stagnante et tiède.

6/- Quel traitement doit être instauré chez Mr M. ? (molécule, famille, mode d'action)

La légionelle est naturellement résistante à toutes les β -lactamines et aux aminosides. Les molécules de choix pour la traiter sont les **fluoroquinolones** (principalement la lévofloxacine, Tavanic®) ou l'association **érythromycine +/- rifampicine** pendant 15 à 21 jours.

Les fluoroquinolones ne sont pas contre-indiquées chez les sujets âgés, mais leur utilisation est déconseillée chez cette catégorie de patients (risque ++ de survenue de tendinite du tendon d'Achille).

L'érythromycine (macrolide à 14 atomes) +/- rifampicine paraît ici la plus indiquée.

Les autres macrolides (clarithromycine, roxithromycine, josamycine, télithromycine) peuvent également être utilisés.

Le mode d'action des **FQ** passe par **l'inhibition de la synthèse de l'ADN bactérien en se fixant au complexe ADN-ADN-gyrase** (empêchent la répllication et la transcription de l'ADN bactérien).

Les **macrolides** eux se **fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, empêchant ainsi l'élongation de la chaîne peptidique**.

La rifampicine agit en inhibant la transcription par inhibition de l'ARN polymérase.

