

**Avertissement** : Cliquer sur un mot en [bleu](#) permet de faire un lien direct dans le texte.  
L'outil "Recherche" (jumelles) de Acrobat Reader permet de rechercher des mots.

***Université Catholique de Louvain***

***Faculté de Médecine***



# ***MICROBIOLOGIE MEDICALE***

***Prof. M. Delmée***

***2003-2004***

## *Table des matières*

---

### INTRODUCTION

#### CHAPITRE I :

L'épidémiologie des maladies infectieuses

#### CHAPITRE II :

L'épidémiologie des infections hospitalières

#### CHAPITRE III :

Mécanismes du pouvoir pathogène

#### CHAPITRE IV :

Les antibiotiques

#### CHAPITRE V :

Vaccination et sérothérapie

#### CHAPITRE VI :

Les bactéries impliquées dans les infections  
du tractus respiratoire supérieur

#### CHAPITRE VII :

Les bactéries impliquées dans les infections  
du tractus respiratoire inférieur

#### CHAPITRE VIII :

Les bactéries impliquées dans les infections des voies urinaires

#### CHAPITRE IX :

Les microorganismes impliqués dans les  
infections du système nerveux central

#### CHAPITRE X :

Les microorganismes impliqués dans les  
infections du tractus digestif

#### CHAPITRE XI :

Les microorganismes impliqués dans les  
infections des tissus cutanés

#### CHAPITRE XII :

Les infections transmises par les animaux

#### CHAPITRE XIII :

Les microorganismes impliqués dans les  
infections du tractus génital

#### CHAPITRE XIV :

Eléments de protozoologie

#### CHAPITRE XV :

Eléments d'helminthologie

#### CHAPITRE XVI :

Les infections chez le patient immuno-compromis

## Introduction (voir aussi les [diapositives](#))

---

Les bactéries peuplent la Terre depuis plusieurs milliards d'années et il a bien fallu que l'Homme, apparu bien après, compose avec elles pour trouver un *modus vivendi*. Le corps humain porte sur lui et en lui un nombre plus grand de bactéries que celui de ses propres cellules. Tout se passe bien pour la grande majorité des humains en bonne santé : c'est qu'il s'est établi entre eux un état d'équilibre dont ils bénéficient tous les deux.

Certaines bactéries sont franchement hostiles et elles ont existé depuis toujours. L'Homme, comme tous les vertébrés, a, de tous temps, été exposé aux infections microbiennes. L'histoire relate des épidémies catastrophiques à toutes les époques. Depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle (Pasteur, Koch... et la découverte de l'étiologie microbienne transmissible des infections), beaucoup a été fait pour diminuer le nombre et la gravité des maladies infectieuses. Chronologiquement, l'instauration des mesures d'hygiène et d'asepsie, la vaccination et la découverte d'agents anti-infectieux (antibiotiques, anti-viraux...) ont profondément amélioré la condition humaine.

On a rêvé, surtout avec les antibiotiques, de voir disparaître les infections. Il n'en est malheureusement rien et, en ce début de XXI<sup>ème</sup> siècle, les pathologies infectieuses, avec plus de 17 millions de morts tous les ans, restent la première cause de mortalité dans notre monde.

La situation catastrophique observée dans les pays en voie de développement est évidemment due à une pauvreté engendrant des conditions d'hygiène désastreuses - amplifiées encore par les conditions climatiques -, et une carence désolante de moyens médicaux préventifs et curatifs.

La situation dans nos pays industrialisés est meilleure mais loin d'être parfaite. L'infection est de loin le premier motif de consultation du médecin généraliste. Plus de 5% des malades hospitalisés développent une infection durant leur hospitalisation. En Belgique, près de deux mille personnes meurent encore chaque année d'infection pneumococcique et les antibiotiques sont, de loin, les médicaments les plus vendus.

Une autre constante de la pathologie infectieuse est sa continuelle évolution. Depuis 20 ans, des dizaines de nouveaux microorganismes impliqués en pathologie ont été décrits. D'anciennes maladies réapparaissent, d'autres disparaissent... De nouvelles épidémies surviennent.

L'Homme en bonne santé, nous l'avons dit, a trouvé un état d'équilibre avec le monde microbien, qui lui est conféré principalement par une gamme importante de moyens physiologiques de défense. Cet équilibre est constamment menacé : d'abord parce qu'il rencontre à tout moment de nouvelles bactéries (en serrant la main, en mangeant, en respirant, en voyageant...) et qu'il lui arrive ainsi de rencontrer des microorganismes disposant de systèmes de virulence auxquels il ne peut résister ; ensuite parce que lui-même peut occasionnellement voir certains de ses mécanismes de défense altérés ou perdus. Tous les paramètres de cet équilibre instable évoluent perpétuellement, et sans doute aujourd'hui beaucoup plus qu'aparavant. En voici des exemples:

- **La population change et son comportement évolue.**

La pyramide des âges a fortement évolué durant le XX<sup>ème</sup> siècle, et la population vieillit globalement, augmentant la proportion de personnes plus sensibles à l'infection.

Les transhumances augmentent de façon exponentielle, favorisant le brassage des populations, tout profit pour la dissémination des pathologies épidémiques et des souches résistantes.

Les comportements sexuels ont fortement évolué depuis trente ans favorisant des épidémies nouvelles comme le SIDA.

La médecine a fait d'énormes progrès ces dernières décennies mais il y a un gros revers à la médaille : le nombre de patients immunodéprimés ou présentant un déficit des mécanismes de défense ou restant hospitalisés pour de longues périodes s'est accru très considérablement (les prématurés, les greffés, les poses de prothèses artificielles, la malnutrition, les thérapies anti-cancéreuses...)

- **Les bactéries changent**

Les bactéries ont évolué en manifestant un extraordinaire pouvoir d'adaptation, surtout dans l'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques, un phénomène qui s'accroît de façon constante et inquiétante. De nouvelles bactéries sont découvertes, certaines diminuent d'incidence, voire disparaissent, d'autres réapparaissent ou montrent des modifications de leur pathogénicité.

- **L'environnement change**

Toute une série de facteurs dans notre environnement ont évolué et certaines modifications ont entraîné une augmentation du risque infectieux et de sa dissémination : la mondialisation de l'industrie, la pollution, la structure de bâtiments modernes et, en particulier, celle des hôpitaux. L'hôpital moderne, par beaucoup d'aspects, favorise l'infection : pression antibiotique importante favorisant la sélection de souches multi-résistantes, équipes pluridisciplinaires multipliant les contacts des patients, multiplicité des portes d'entrées (cathéters...)

Le médecin, qui vit au cœur de ces problèmes, doit donc bien connaître les microorganismes, leur physiologie, leur mode de transmission, leur pathogénicité et les moyens de lutter contre eux. Mais il doit aussi bien connaître ses patients qui, tous, présenteront des niveaux variables de défense vis-à-vis des microbes. Il devra enfin, ne considérer un cours de microbiologie que comme une base qu'il devra sans cesse remettre à jour.

A une échelle plus large, il faut observer que les pathologies infectieuses se développent dans trois grands environnements fondamentalement différents :

1. Le **Tiers-monde** paie le plus lourd tribut aux pathologies infectieuses qui y restent épidémiques ou endémiques sans que nous n'y apportions de grandes améliorations. Cela nous concerne, d'abord par souci d'humanité, ensuite parce que les transhumances en font des pathologies d'importation de plus en plus importantes.
2. Dans nos pays industrialisés, les pathologies infectieuses acquises "**à domicile**" ont fortement régressé, pas disparu. On ne meurt plus de choléra à Bruxelles mais on y souffre très souvent d'infection et on y meurt encore de méningite, de pneumonie...
3. L'**hôpital** est le troisième environnement. Il se distingue des deux précédents par la nature de sa population faite de patients présentant un haut risque infectieux et rassemblés en un lieu très fermé. C'est un problème majeur.

Ces trois environnements nécessitent de la part du monde médical des approches différentes : les bactéries que l'on y retrouve sont fort différentes bien que des recoupements existent; les populations sont différentes. Chacun a son épidémiologie propre.

La médecine a comme mission naturelle de lutter contre les pathologies infectieuses et de permettre la diminution du nombre de cas et de leur gravité, voire leur éradication. On distingue trois niveaux d'action qui opèrent en séquence :

1. La **prévention**. C'est à ce niveau que se sont réalisés et se réalisent encore les progrès les plus profitables pour la population. La

prévention suppose l'étude la plus approfondie de l'épidémiologie des maladies infectieuses (voir chapitres 1 et 2) qui permet de cerner les différents paramètres du cycle infectieux et d'agir aux niveaux les plus appropriés (élimination des réservoirs, des vecteurs de transmission, vaccinations...)

2. Le **diagnostic**. C'est le préalable indispensable à l'étape suivante (curative). La rapidité du diagnostic augmente à la fois l'efficacité de tout traitement et la prévention de toute dissémination. C'est un domaine où les progrès ont été considérables (voir séances de travaux pratiques).
3. Le **curatif**. Il repose essentiellement sur les traitements antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux...). C'est le domaine le plus fragile tant les microbes ont montré des capacités génétiques illimitées pour échapper aux traitements médicaux (voir chapitres 4 et suivants).

La population en général et le monde médical en particulier ont beaucoup trop tendance à privilégier la recherche de progrès au niveau curatif, gardant instinctivement la volonté de se débarrasser de ces microorganismes qui nous importunent trop souvent. Le reste de ce syllabus essaiera de démontrer que l'attitude la plus sage consiste à connaître le mieux qu'on puisse ce monde microscopique et son comportement, et à promouvoir la prévention.

-----  
-----

# CHAPITRE I : L'épidémiologie des maladies infectieuses (voir aussi les *diapositives*)

---

L'**épidémiologie médicale** étudie l'histoire naturelle des maladies dans un groupe d'êtres vivants. Elle envisage les origines, les causes, les mécanismes pathogènes, les voies de propagation et les modalités de persistance. Elle peut donc s'appliquer aux maladies infectieuses. Celles-ci étant des maladies transmissibles, le but de l'épidémiologie est essentiellement de déboucher sur des mesures de prévention qui visent à rompre la chaîne épidémiologique.

La façon la plus grossière d'évaluer la fréquence des infections est de calculer le "**taux d'attaque**" qui est le nombre de cas d'une pathologie divisé par la population dans laquelle elle s'est développée. On l'évalue plus adéquatement au moyen de deux indices :

la **prévalence** exprime le nombre d'infections relevées à un moment déterminé dans un groupe de population

l'**incidence** est le nombre de nouveaux cas d'infection survenant dans un groupe de population durant une période déterminée (souvent exprimée par année).

L'indice de prévalence est souvent différent de celui d'incidence, et est influencé par la durée habituelle de la maladie.

Une maladie infectieuse peut survenir de trois manières différentes dans une population :

**épidémique**: l'incidence atteint brusquement un niveau élevé dans un groupe de population puis disparaît ou revient à un niveau normal.

**endémique**: l'infection présente une incidence constante au cours du temps dans la population

**sporadique**: l'infection d'incidence très faible se présente sous forme de cas dispersés, sans liaison apparente (notion essentiellement géographique).

## ***Le cycle de l'infection***

---

Le cycle de l'infection fait intervenir en séquence l'agent pathogène, son réservoir, un mode de transmission, et un hôte réceptif. Des circonstances extérieures peuvent en moduler le fonctionnement.

### ***1. L'agent pathogène***

Son aptitude à transmettre une infection dépend entre autres :

- de son degré de virulence (voir chapitre 'Pathogénie microbienne')
- de qualités intrinsèques comme la vitalité ou la résistance dans le milieu extérieur (spores), du rythme de reproduction, du caractère respiratoire
- de la facilité d'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques (mutation, plasmides...)

### ***2. Le réservoir***

Le réservoir d'un microorganisme est le site où il réside et se multiplie. Le réservoir peut être l'homme, les animaux ou l'environnement :

- Le **réservoir humain** peut être l'individu malade ou la flore commensale de l'individu sain. Certains germes sont strictement adaptés à l'homme qui en constitue le seul réservoir. L'agent pathogène se trouve alors chez les individus touchés par l'infection mais aussi chez des "porteurs sains". Ce portage asymptomatique de bactéries potentiellement pathogènes peut faire suite à une infection symptomatique ou s'installer d'emblée chez une personne ayant une immunité naturelle contre le microorganisme. Le danger de ce portage est accru le plus souvent par l'ignorance de son état par le porteur.
- Différentes espèces **animales** peuvent constituer un réservoir de germes pathogènes pour l'homme. Une maladie infectieuse touchant une espèce animale et pouvant se transmettre à l'homme porte le nom de zoonose (on dit parfois anthropozoonose ). Ici aussi il peut s'agir d'un animal malade ou d'un porteur sain. Certaines bactéries pathogènes pour l'homme peuvent d'ailleurs faire partie de la flore commensale de certains animaux. (Voir chapitre "Maladies transmises par les animaux".)
- L'**environnement** constitue essentiellement un réservoir pour les germes saprophytes dont certaines espèces peuvent se comporter comme des pathogènes "opportunistes" dans des circonstances très précises (cfr. Epidémiologie hospitalière). Certaines bactéries pathogènes peuvent survivre un temps parfois prolongé dans le milieu extérieur (eau, sol, aliments) qui agira cependant plutôt comme vecteur que comme réservoir dans ces conditions.



Par opposition au réservoir, la **source** d'une infection est le site à partir duquel il est transmis à un hôte, soit directement soit indirectement. La source et le réservoir peuvent ne pas être les mêmes : dans la fièvre typhoïde par exemple, le réservoir est le plus souvent la vésicule d'un individu porteur sain mais la source de contamination est un aliment qui a été contaminé par cet individu.

### **3. Le mode de transmission**

Les trois modes de transmission principaux sont :

- l'inhalation ;
- l'ingestion ;
- le **contact direct** : la transmission peut être directe, surtout lorsque le germe en cause est peu résistant, par exemple dans les maladies sexuellement transmises.

Dans de nombreux cas, la transmission à partir d'un réservoir humain ou animal est indirecte et fait intervenir des **vecteurs vivants ou inertes**. Ce transport dépend largement des voies d'excrétion du germe chez le contaminateur. S'il n'y a pas de porte de sortie (infection intratissulaire) il n'y a pas de contagion possible sans le concours d'un vecteur animé comme par exemple un insecte piqueur ou suceur (fièvre récurrente, malaria,...). Si le germe est excrété par les urines, les selles, les sécrétions respiratoires, il peut être transmis par contact direct ou souiller des objets, les mains de personnes intermédiaires (infections hospitalières, par exemple), l'eau potable (fièvre typhoïde, choléra), les aliments (staphylocoques, *Salmonella*,...). La **résistance du germe dans le milieu extérieur** joue un rôle considérable. Les germes Gram positif résistent en général bien à la dessiccation et survivent sur des poussières ou des squames cutanées, d'où l'importance de la voie aéroportée, e. a. dans les salles d'opération. Les bacilles Gram négatif survivent bien dans l'eau et les endroits humides, mais guère dans les poussières.

Certains vecteurs peuvent jouer un rôle d'**amplificateur du contagion** ; l'exemple le plus typique est fourni par des aliments souillés au départ par un petit nombre de bactéries qui se sont multipliées lors de la conservation pour atteindre des nombres considérables, dépassant largement le seuil d'infectivité.

Les vecteurs de transmission n'interviennent évidemment que dans la transmission horizontale de l'infection : homme-homme ou animal-homme. Ils sont nécessairement absents dans la **transmission verticale** de la mère au fœtus qui engendre une infection congénitale (syphilis, toxoplasmose,...). De même lorsque des germes des flores commensales de l'organisme deviennent occasionnellement pathogènes, l'infection est

endogène et n'implique aucun moyen de transmission alors que les mécanismes décrits plus haut s'appliquent aux infections d'origine exogène.

#### ***4. L'hôte réceptif***

C'est le dernier maillon de la chaîne épidémique. La porte d'entrée peut varier d'après les agents pathogènes. Elle est parfois identique à la voie d'excrétion du disséminateur, par exemple dans beaucoup d'infections respiratoires. Mais elle peut être différente comme dans la plupart des infections entériques où l'excrétion est fécale et la pénétration buccale. Les arthropodes vecteurs inoculent généralement le germe par voie transcutanée. Certaines bactéries ne peuvent pénétrer dans l'organisme qu'à la faveur d'une plaie au niveau des téguments, qui devient une condition essentielle à l'éclosion de la maladie (tétanos).

Enfin, l'état d'immunité de l'hôte joue un rôle prépondérant (cfr. infections hospitalières). Dans une population immunisée par une vaccination adéquate il est possible d'atteindre le seuil de non-transmission qui permet d'éradiquer - au moins provisoirement - la maladie dans cette collectivité.

#### ***5. Les circonstances extérieures***

Certaines circonstances extérieures aux éléments de la chaîne de transmission peuvent influencer celle-ci. Des conditions climatiques, le froid, l'humidité peuvent agir sur les différents maillons de la chaîne. L'état de nutrition d'une population, les conditions d'hygiène, les habitudes sociales sont bien connues pour affecter le cheminement des maladies transmissibles. La tuberculose et le choléra par exemple ont des taux de morbidité et de mortalité très différents d'après le type de population dans lequel ils sévissent.

# ***Techniques épidémiologiques***

---

Pour être efficace la prophylaxie doit s'exercer au niveau d'un ou de plusieurs maillons (les plus faibles) de la chaîne épidémiologique, ce qui impose en premier lieu une information correcte pour chaque type d'infection. L'étude de l'épidémiologie des maladies infectieuses peut être réalisée principalement par deux approches différentes : les approches descriptive ou analytique.

## ***1. L'épidémiologie descriptive***

Comme son nom l'indique, elle consiste à recueillir un maximum d'informations concernant la survenue d'une infection au sein d'une population.

Ce recueil comprend :

- l'enregistrement des cas
- des informations sur l'écologie de l'agent et ses réservoirs
- une information sur les vecteurs possibles
- le dépistage des malades et porteurs

Pour ce faire, des mesures administratives existent à l'échelle nationale. Les maladies contagieuses doivent être déclarées au Ministère de la Santé Publique par l'intermédiaire du médecin inspecteur d'hygiène de la province.

Il existe dans la plupart des pays un **Institut d'Hygiène ou de Santé Publique** qui est chargé de la surveillance épidémiologique et plus particulièrement des souches microbiennes isolées par les laboratoires. La collaboration - généralement non obligatoire - de ces laboratoires-vigies est précieuse et permet de suivre les caractéristiques et l'évolution des agents pathogènes dans une région.

Les grandes maladies épidémiques quaranténaires (peste, choléra, fièvre jaune...) font l'objet d'une surveillance internationale qui est assurée par l'**Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.)**

Ces données de l'épidémiologie descriptive permettent l'observation de l'évolution séculaire de certaines pathologies infectieuses, de leur évolution périodique au fil des ans, de leur évolution saisonnière mais surtout de la survenue d'épidémies.

## ***2. L'épidémiologie analytique***

Cette approche a pour but d'identifier les causes d'une infection ou d'estimer les facteurs de risque. Les deux techniques les plus couramment utilisées sont l'étude **cas/contrôles** et l'étude de **cohortes**.

Dans les études cas/contrôles, on compare rétrospectivement tous les paramètres qui ont pu influencer la survenue de la pathologie chez le groupe de patients malades et chez un groupe de personnes comparables aux patients mais qui n'ont pas développé la pathologie. Ceci permet de déterminer très souvent les facteurs de risque statistiquement significatifs. Exemple : si l'on compare six convives d'un repas qui ont souffert d'une diarrhée à la suite d'un repas à six autres convives du même repas qui n'ont pas souffert de cette diarrhée, on remarquera facilement, par exemple, que les six malades ont été les seuls à manger de la crème glacée.

Dans l'étude de cohortes, on étudie prospectivement un facteur de risque suspecté dans deux groupes de population comparables: l'un soumis au risque, l'autre pas. On peut ainsi, par exemple, évaluer le risque infectieux lié aux transfusions sanguines en comparant une population qui a reçu une transfusion avec une autre qui n'en a pas reçue.

### ***Prophylaxie des maladies infectieuses***

---

L'application des mesures de prophylaxie peut être individuelle ou collective.

- **Individuelle:** protection de l'hôte réceptif contre un risque d'infection, hygiène individuelle, vaccination visant uniquement à protéger l'individu.
- **Sociale ou collective :** éviction de sujets contagieux dans certaines collectivités ; hygiène publique (environnement, distribution d'eau potable, circuits de production et de distribution alimentaire) ; vaccination ayant ici pour but d'enrayer la progression d'une maladie endémique ou épidémique dans la population (cfr vaccination).

*Des incidences différentes pour une même maladie peuvent entraîner des attitudes prophylactiques opposées. Un bon exemple est fourni par la tuberculose : dans les pays à forte incidence, une politique de vaccination généralisée assure la meilleure prévention alors que dans des pays à faible incidence, comme le nôtre, une politique de dépistage systématique par intra-dermo réaction sera préférée.*

## Chapitre II : L'épidémiologie des infections hospitalières

---

On appelle **infection nosocomiale** ou **hospitalière**, toute infection survenant chez un malade hospitalisé pour une cause autre que cette infection. Cette définition exclut les infections dont le malade est porteur à l'admission à l'hôpital ou pour lesquelles il est en incubation. Elle inclut par contre des infections contractées en cours d'hospitalisation mais qui ne se manifestent qu'après la sortie du malade. On estime classiquement à 48 h après le début de l'hospitalisation le délai pour considérer qu'une infection est nosocomiale.

Ces infections constituent un problème considérable puisqu'on admet que leur incidence, dans les pays industrialisés, est de 5% des malades admis à l'hôpital. Le taux de prévalence est environ double. Ces taux peuvent évidemment varier assez largement d'après les hôpitaux et le genre de médecine qu'on y pratique, ou d'après les différents services à l'intérieur d'un hôpital.

Les infections nosocomiales s'inscrivent dans un modèle épidémiologique particulier par plusieurs de leurs composantes.

On peut schématiquement invoquer 4 facteurs principaux qui forment la trame épidémiologique des infections hospitalières :

4. La présence de malades dont les défenses immunitaires locales ou générales sont plus ou moins fortement déprimées, les rendant particulièrement réceptifs aux infections ; c'est ce que les anglo-saxons appellent le "**compromized host**".
5. La présence, chez de nombreux malades, de **portes d'entrées** anormales pour les bactéries : plaies opératoires, cathétérismes, sondages, endoscopies ... Toutes ces interventions peuvent être à l'origine d'infections iatrogènes.
6. La **pression** exercée par les **antibiotiques** est particulièrement marquée dans le milieu hospitalier et entraîne la sélection de souches résistantes. L'équilibre de l'écologie bactérienne s'est ainsi modifié dans le milieu hospitalier et on peut parler de véritables "souches hospitalières". Outre leur résistance aux antibiotiques, les principaux constituants de ces flores hospitalières sont aussi caractérisés par une résistance assez grande dans le milieu extérieur. C'est ainsi que les

souches hospitalières appartiennent essentiellement aux staphylocoques et à différentes espèces de bacilles Gram négatif, surtout les entérobactéries et *Pseudomonas*.

7. Le **caractère multi-disciplinaire** de la médecine hospitalière actuelle, multipliant le nombre de personnes différentes en contact avec le patient et multipliant le nombre d'exams techniques qu'il doit subir, est également générateur de risques infectieux et facilite la transmission des microorganismes.

## **Réservoirs**

---

- Les **malades** constituent le réservoir principal des germes hospitaliers. Leur flore endogène, même normale, peut être à l'origine d'une infection nosocomiale, par exemple lors d'une opération. Même en dehors de toute antibiothérapie la flore endogène des hospitalisés se modifie, mais c'est surtout l'usage des antibiotiques qui entraîne une colonisation par des germes inhabituels. On a démontré que la colonisation du pharynx par des bacilles Gram négatif était beaucoup plus fréquente chez les personnes hospitalisées que dans la population générale.
- Le **personnel soignant** peut jouer également le rôle de réservoir de germes pathogènes, par exemple lors du portage nasal de staphylocoques dorés.
- L'**environnement** joue un rôle de réservoir pour des germes à caractère saprophyte : les *Pseudomonas* peuvent se multiplier dans les vases de fleurs, voire même dans certaines solutions antiseptiques. De plus l'environnement hospitalier peut héberger temporairement des germes pathogènes comme les staphylocoques qui résistent longtemps à la dessiccation et ont été disséminés par les malades et les porteurs.

## **Vecteurs**

---

Un des principaux vecteurs des germes hospitaliers est constitué par les **mains** des personnes approchant les malades. Les infections croisées, dans un service, à partir d'un malade index sont souvent manuportées.

Un autre vecteur important est le **matériel médical** servant à différents actes médicaux, tels que trousse de perfusion, sondes intravasculaires, cathéters etc., ainsi que les liquides perfusés, solutions médicamenteuses,... C'est la voie la plus habituelle dans l'apparition d'infections nosocomiales dues à des germes de l'environnement, peu

pathogènes et typiquement "opportunistes", de sorte que ce type d'infection doit immédiatement faire soupçonner une origine iatrogène.

## ***Réceptivité de l'hôte***

---

Celle-ci varie en fonction du type de malade. Il est dès lors normal de trouver des secteurs de l'hôpital où le risque infectieux est particulièrement élevé : les unités de soins intensifs (surtout par les portes d'entrées multiples, la pression antibiotique), les services d'oncologie et s'occupant des hémopathies malignes (par l'état d'immuno-dépression des malades), les services de néo-natologie (par la réceptivité des prématurés et nouveau-nés) sont quelques exemples typiques.

## ***Prévention***

---

### ***1. Surveillance***

Les hôpitaux sont légalement tenus d'instituer un **Comité d'Hygiène Hospitalière** qui est chargé d'organiser la surveillance des infections nosocomiales et de prendre les mesures adéquates pour les prévenir ou les combattre.

Certains hôpitaux possèdent un **médecin hygiéniste** et/ou une infirmière chargés de l'hygiène hospitalière. Par ailleurs la surveillance des infections et la détection d'une épidémie veut se faire efficacement par le biais du laboratoire de microbiologie lorsque celui-ci isole, par exemple, de manière répétée une souche inhabituelle chez plusieurs malades. Certains points névralgiques de l'environnement ou de l'activité médicale sont soumis à un contrôle bactériologique régulier : appareils de stérilisation, eau de piscine de revalidation, unité aseptique, reins artificiels en hémodialyse, etc.

La recherche du portage de germes potentiellement pathogènes par le personnel hospitalier peut être indiquée dans des situations ponctuelles : frottis nasal (staphylocoques dorés), bacilles Gram négatif sur les mains,...

## **2. Application des règles d'hygiène au niveau du nursing et des actes médicaux**

Etant donné l'importance de la transmission manuportée pour les germes hospitaliers, le lavage hygiénique des mains s'impose après chaque manipulation de malade, ainsi que l'observation de règles d'asepsie rigoureuses dans les gestes médicaux tels que : pose de cathéters, pose de sondes (surtout de sondes à demeure), changement de perfusions, etc...

*Se laver les mains entre chaque patient est le geste de prévention le plus important que doit apprendre le médecin.*

La récente introduction de flacons individuels contenant de l'alcool et un peu de silicone (pour éviter le dessèchement de la peau) facilite grandement ce geste. Il a été montré que la simple friction avec cette solution est plus efficace que le lavage complet à l'eau et aux désinfectants, tout en étant plus rapide et beaucoup plus facile.

## **3. Isolement des malades**

### *Isolement protecteur*

Il vise à protéger un malade particulièrement fragile contre des contaminations extérieures. C'est dans cette optique qu'il faut comprendre l'installation de "chambres propres" ou d'"Unités aseptiques" dans les services de malades à haut risque tels que ceux affectés d'hémopathies malignes ou subissant une greffe de moelle osseuse. De plus ces malades sont souvent soumis à un traitement antibiotique visant à "décontaminer" le tractus intestinal afin de diminuer le risque d'infections endogènes.

### *Isolement des malades infectés et contagieux*

Il a pour but d'éviter la dispersion des germes pathogènes du malade. D'après le caractère pathogène de l'agent, la localisation de l'infection et les risques de dispersion qui en découlent, on distingue l'isolement absolu (variole, fièvres hémorragiques,...), l'isolement entérique (fièvres typhoïdes, *Clostridium difficile*...), l'isolement respiratoire ou l'isolement cutané.



#### ***4. Antibiothérapie***

Une politique d'emploi des antibiotiques dans l'hôpital afin d'éviter l'abus et l'utilisation désordonnée des antibiotiques est préconisée. L'usage restrictif et orienté de l'antibiothérapie permet de limiter l'apparition des souches résistantes dans l'écosystème du milieu hospitalier.

## **CHAPITRE III : Mécanismes du pouvoir pathogène (voir aussi les *diapositives*)**

---

Le pouvoir pathogène est une expression de la relation hôte-parasite. Il est donc nécessaire d'intégrer les notions propres à l'agression microbienne avec celles des mécanismes de défense de l'organisme, c'est-à-dire l'immunité (cfr. Cours d'immunologie).

Il existe quatre mécanismes généraux par lesquels les bactéries peuvent provoquer une pathologie chez l'homme ou l'animal :

- 1. l'adhérence suivie de colonisation**
- 2. l'invasion des tissus**
- 3. la production de toxines**
- 4. le déclenchement d'une réponse immunitaire délétère.**

Il existe des cas où un seul de ces mécanismes est utilisé exclusivement : la carie dentaire représente l'exemple type de maladie infectieuse causée exclusivement par une colonisation bactérienne (la plaque dentaire) ; *Clostridium botulinum*, pour citer un autre exemple, n'est pathogène que par la neurotoxine qu'il produit.

Le plus souvent, cependant, plusieurs mécanismes sont utilisés simultanément. Par exemple, *Vibrio cholerae* provoque une diarrhée grave causée par l'action d'une toxine, mais il n'induit ce phénomène que s'il a pu préalablement se fixer aux entérocytes.

### **1. Les facteurs d'adhérence et la colonisation**

---

L'attachement des bactéries aux cellules humaines constitue très souvent le phénomène initial dans le processus infectieux. La spécificité des sites de fixation reconnus par une bactérie explique souvent la spécificité d'organe pour une infection donnée ou la prédominance de telle bactérie : *Vibrio cholerae* reconnaît des sites de fixation sur l'entérocyte et provoque exclusivement des pathologies intestinales ; les souches de *Escherichia coli* possédant des adhésines spécifiques pour les cellules épithéliales vésicales sont responsables de la grosse majorité des infections urinaires.

On distingue deux grandes catégories de facteurs d'adhérence : les adhésines protéiques et les facteurs d'adhérence de nature polysaccharidique.

## Les adhésines protéiques

Les *E.coli* sont parfois recouverts de divers poils. On réserve le terme de 'pili' pour désigner les poils sexuels. Les autres sont qualifiés de **fibrillae** lorsqu'ils sont longs, flexibles et fins ou de **fimbriae** s'ils sont rigides, courts et épais. Ces poils servent le plus souvent à l'adhérence.

Ces propriétés d'adhérence ont été montrées pour la première fois sur les souches de *E.coli* entérotoxigènes impliquées dans la colibacillose du porc et du veau, par W. Smith dans les années soixante. Les souches toxigènes ne produisent de pathologie que si elles possèdent conjointement un "facteur de colonisation" (CFA : colonization factor antigen) constitué d'un antigène protéique spécifique d'espèce.

Les fimbriae des souches de *E.coli* isolées dans la majorité des infections urinaires ont également été caractérisés. L'adhésine appelée Pap, dont il existe de nombreux sérotypes, se fixe sur des cérébrosides se trouvant à la surface des cellules épithéliales du tractus urinaire mais aussi dans le stroma des érythrocytes du groupe sanguin P (qui sont agglutinés par ces souches de *E.coli*).

Les souches de *E.coli* isolées dans les méningites du nouveau-né appartiennent au sérotype K:1 et possèdent une adhésine qui se fixe spécifiquement sur les glycoprotéines et les glycolipides contenant un site spécifique.

Des adhésines protéiques ont été caractérisées également chez *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Vibrio cholerae*.

## Les facteurs d'adhérence polysaccharidiques

Certaines bactéries font appel à des polysaccharides à leur surface pour permettre leur adhérence à certaines surfaces de leur hôte et favoriser la colonisation.

- *Streptococcus mutans* possède la propriété de polymériser les résidus glucose du saccharose en glucans dans lesquels prédominent soit les liaisons alpha 1-6 (dextrans), soit les liaisons alpha 1-3 (mutans). Le mutan est particulièrement insoluble et résistant à la biodégradation bactérienne. *S.mutans* adhère spécifiquement au glucan, lequel adhère à la surface de la dent, permettant ainsi l'ancrage de la bactérie. L'acidité produite par la bactérie reste confinée à l'endroit de production, par ce réseau de glucans, ce qui induit la carie dentaire.
- *Staphylococcus epidermidis* produit à sa surface un polysaccharide adhérent que l'on appelle 'slime' ou 'glycocalix' qui favorise fortement sa

fixation sur les matériaux de prothèse (implants orthopédiques, valves cardiaques...)

- *Pseudomonas aeruginosa* produit un polysaccharide colloïdal appelé 'alginate' qui lui permet de se fixer à l'épithélium bronchique des patients souffrant de mucoviscidose, qui produisent un mucus trachéo-bronchique anormalement abondant et visqueux.

## ***2. L'invasion des tissus***

---

C'est la multiplication de l'agent pathogène à l'intérieur des tissus de l'hôte. Celle-ci entraîne une réaction inflammatoire qui peut éventuellement s'accompagner d'un processus pyogène localisé (abcès) ou diffus. La voie lymphatique peut jouer un rôle important dans l'extension de l'invasion. Dans ce cas, le premier relais des ganglions lymphatiques peut constituer une barrière efficace. Si elle est forcée, la lymphe peut entraîner les bactéries vers la circulation générale. De même si un vaisseau thrombosé dans le foyer inflammatoire est envahi par les microbes, ceux-ci peuvent entrer dans la circulation sanguine, causant une septicémie, stade ultime de l'invasion généralisée. Malgré notre connaissance imparfaite du pouvoir invasif des bactéries, une série de facteurs y sont impliqués, sans que ceux-ci ne jouent nécessairement un rôle déterminant dans le processus. Ces facteurs, très diversifiés sont parfois appelés "invasines" dont voici quelques exemples :

### ***Les "agressives" ou "invasives" de surface***

---

- La capsule polysaccharidique, outre son importance dans l'adhérence, joue un rôle déterminant dans la virulence de certaines bactéries (pneumocoques, bacille du charbon). La capsule retarde ou empêche la phagocytose ce qui favorise indirectement la multiplication du germe dans les tissus. On remarque fréquemment que les variants de bactéries pathogènes ayant perdu leur capsule ont également perdu leur virulence.
- Certaines protéines de paroi jouent un rôle dans la virulence. La protéine M de *Streptococcus pyogenes*, dont on connaît plus de 80 sérotypes, limite le dépôt de C3b à la surface de la bactérie ce qui réduit l'opsonisation et, partant, la phagocytose.
- D'autres structures de surface telles que des lipopolysaccharides (LPS) chez les bactéries Gram négatif jouent un rôle dans la virulence (par exemple chez certains *Shigella* ou bacilles dysentériques).

## ***Les enzymes inactivatrices de la réponse immunitaire ou de la réponse inflammatoire***

---

- Des endoprotéases spécifiquement actives sur les immunoglobulines de la classe IgA1 (immunoglobulines sécrétées) sont produites par des bactéries telles que *Neisseria*, *Haemophilus* et *Streptococcus*. Ces protéases suggèrent un mécanisme de défense des bactéries contre des anticorps locaux produits au niveau des muqueuses sur lesquelles elles s'implantent.
- Les streptocoques des groupes A et G possèdent à leur surface une peptidase qui clive spécifiquement le facteur C5a du complément qui est impliqué dans le chimiotactisme des cellules phagocytaires.

## ***Enzymes facilitant la pénétration tissulaire***

---

Des enzymes bactériennes peuvent détruire les composants du tissu collagène ou les barrières fibrineuses.

- Plusieurs bactéries produisent des fibrinolysines. C'est le cas des staphylocoques (staphylokinases) et des streptocoques (streptokinases).
- Beaucoup de bactéries Gram positif sécrètent une hyaluronidase qui désagrège le tissu conjonctif en dépolymérisant l'acide hyaluronique.
- *Clostridium perfringens* sécrète une collagénase qui désintègre le réseau de collagène des muscles.

## ***Cytolysines***

---

Beaucoup de bactéries invasives sécrètent des hémolysines qui, outre leur activité cytotolytique, peuvent, par leur action hémolytique, augmenter la disponibilité en fer.

On distingue les streptolysines produites par les bactéries Gram positif qui sont actives sur toutes les membranes contenant du cholestérol, les hémolysines de bacilles Gram négatif et les phospholipases de *Clostridium perfringens* qui ont un effet nécrosant et hémolytique.

## ***Les systèmes d'approvisionnement en fer***

---

Les bactéries ont besoin de fer pour leur développement (à la concentration d'environ  $10^{-6}$  M). Dans l'organisme humain, le fer est complexé par des chélateurs dont les principaux sont : la transferrine, la lactoferrine, la ferritine et la conalbumine. Ceux-ci maintiennent le fer libre à des concentrations très inférieures aux besoins des bactéries. Les bactéries utilisent différents systèmes pour s'approvisionner en fer.

- **Production de sidérophores.** La plupart des bactéries disposent de chélateurs de fer, appelés sidérophores, capables par leur affinité d'arracher le fer à l'organisme. Ils sont sécrétés par les bactéries puis récupérés, chargés de fer, par des récepteurs spécifiques de la membrane. Ils appartiennent à deux catégories : des composés contenant un groupement phénolate et d'autres contenant un groupement hydroxamate. L'entérochéline de *E.coli* et la pyochéline de *Pseudomonas aeruginosa* sont des exemples de sidérophore contenant des phénolates. Plusieurs entérobactéries produisent de l'aérobactine, un sidérophore de la classe des hydroxamates.

- **Récepteurs pour la lactoferrine ou la transferrine.** Les *Neisseria* pathogènes (gonocoques et méningocoques) synthétisent un récepteur membranaire qui fixe la transferrine et permet d'en prélever le  $Fe^{+++}$ . Certaines souches ont également un récepteur pour la lactoferrine. Ces deux types de récepteurs apparaissent spécifiques des transporteurs humains, ce qui pourrait contribuer à expliquer que l'homme soit le seul hôte de ces pathogènes.

- **Capacité d'utiliser un sidérophore étranger.** Certaines bactéries sont dépourvues de sidérophores, ce qui réduit notablement leur invasivité. Les surcharges en fer (hémosidéroses) favorisent les infections par ces bactéries, grâce à une plus grande disponibilité de fer libre. C'est le cas, par exemple, de *Yersinia enterocolitica* et de *Listeria monocytogenes*. Curieusement, *Y.enterocolitica*, tout en étant dépourvue de sidérophores, possède des récepteurs pour des sidérophores de la classe des hydroxomates produits par d'autres micro-organismes, en particulier la desferrioxamine élaborée par un *Streptomyces*. Elle peut donc utiliser le fer de la desferrioxamine saturée à partir du fer arraché à l'organisme. La desferrioxamine (Desferal) est parfois utilisée pour traiter les maladies avec surcharge en fer. Dans ce cas, les infections à *Y.enterocolitica* risquent d'être aggravées par une disponibilité du fer encore plus grande. L'effet inverse se produirait chez *Listeria* qui n'a pas cette possibilité d'utiliser la desferrioxamine et pour lequel le fer excédentaire de l'organisme sera rendu indisponible par le médicament.

Par ailleurs la fièvre entraîne une diminution du fer sérique et pourrait donc contribuer à ralentir le développement microbien.

## ***Parasitisme intracellulaire***

---

Certaines bactéries sont capables de résister à la lyse après phagocytose par les leucocytes et les macrophages, et se multiplient à l'intérieur de ces cellules en y survivant parfois pour des périodes prolongées. Ces germes à l'abri des défenses, entraînent souvent des infections chroniques ou des rechutes. C'est le cas du bacille tuberculeux, de l'agent de la brucellose, de la listériose, de certains champignons et parasites.

## ***3. Production de toxines***

---

Les toxines sont des poisons cellulaires produits par certaines bactéries. Lorsqu'elles sont secrétées dans le milieu ambiant on parle d'"exotoxines", alors que les "endotoxines" sont des composants du corps bactérien qui ne sont libérées que lors de sa lyse.

### ***A. Les exotoxines***

---

Les exotoxines connues à l'heure actuelle sont de nature protéique. Elles ont un mode d'action variable ; de même, les cellules cibles varient également. Leur activité biologique peut être extrême puisque la dose mortelle des plus actives d'entre elles est de l'ordre d'une fraction de microgramme. Dans certains cas elles peuvent rendre compte de la totalité de tableau pathologique mais souvent elles interviennent en conjonction avec d'autres mécanismes et notamment avec le pouvoir invasif.

Leur mécanisme d'action commence à être mieux compris et les lésions tissulaires ou cellulaires qu'elles engendrent sont souvent caractéristiques.

#### ***a. Toxines bloquant la synthèse protéique***

La toxine diphtérique en est un exemple. Elle inactive le facteur d'élongation EF-2 de la cellule eucaryote par ADP-ribosylation. En tant qu'enzyme elle peut inactiver plusieurs molécules de EF-2. Cette toxine a un poids moléculaire de 62.000 daltons ; elle est constituée d'une sous-unité A possédant l'activité de ribosylation et de sous-unités B assurant la fixation de la toxine sur les récepteurs cellulaires. Les cellules du myocarde et des surrénales sont particulièrement sensibles.

Une toxine agissant par le même mécanisme a été décrite chez *Pseudomonas aeruginosa*

## ***b. Les neurotoxines***

Les principales toxines neurotropes sont produites par des *Clostridium*, respectivement agents du tétanos et du botulisme. L'une et l'autre provoquent des paralysies, la première de type spastique, la seconde de type flasque. La toxine tétanique remonte le long des trajets nerveux et agit au niveau central sur la jonction entre un neurone moteur et l'interneurone de la voie inhibitrice, provoquant une stimulation du neurone moteur. La toxine botulique résorbée par voie digestive lors d'intoxications alimentaires agit sur le système nerveux périphérique au niveau de la jonction neuro-musculaire, des muscles lisses principalement, en bloquant la libération d'acétyl-choline (Cfr. *C.tetani* et *C.botulinum*).

## ***c. Les entérotoxines***

Une première catégorie d'entérotoxine possède une action dite cytotonique, laissant intacte la cellule, mais provoquant des troubles du métabolisme électrolytique. D'autres toxines entérotropes sont de véritables cytotoxines détruisant la cellule entérique.

Le prototype de l'entérotoxine agissant comme cytotonine est la toxine du choléra ou "choléragène". Celle-ci agit en activant l'adénylate cyclase par ADP-ribosylation de la protéine régulatrice. Il en résulte une accumulation d'AMP cyclique intracellulaire et une excrétion accrue d'eau et d'électrolytes. Comme beaucoup de toxines protéiques, le choléragène, d'un poids moléculaire de 84.000 daltons, est composé d'une sous-unité A responsable de l'activité toxigène et d'une sous-unité B composée de 5 polypeptides identiques disposés en couronne autour de A et assurant la fixation de la toxine aux récepteurs des entérocytes, en l'occurrence le ganglioside GM1.

D'autres entérotoxines agissent de manière très semblable : la toxine LT (thermolabile) des *E.coli* entérotoxigènes est très voisine de celle du choléra, tandis que la toxine ST (thermostable) de ces mêmes germes active la guanylate cyclase.

Parmi les entérotoxines à action cytotoxique, la principale est celle produite par *Shigella dysenteriae*. On a retrouvé des toxines analogues appelées "Shiga-like-toxins" (SLT) chez divers *E.coli* entéropathogènes et plus particulièrement chez ceux qui sont impliqués dans des colites hémorragiques avec syndrome urémique (*E.coli* O:157, H:7).

D'autres entérotoxines sont plus difficiles à classer suivant leur mode d'action, encore mal élucidé. C'est le cas des entérotoxines staphylococciques dont il existe 5 variétés antigéniques et qui ne relèvent d'aucun des deux mécanismes précités.



Une des toxines entériques de *Clostridium difficile* a également une action cytotoxique.

### ***c. Les toxines de Bordetella pertussis***

Les toxines de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche, sont de connaissance récente. L'une d'elle est une adénylate cyclase activée par la colmoduline, d'origine eucaryote et n'existant pas chez les bactéries.

La toxine appelée "pertussinogen" agit également par activation de l'adénylate cyclase via l'inhibition d'une protéine régulatrice. Elle a un effet hypoglycémiant, l'accumulation d'AMP cyclique entraînant une sécrétion d'insuline.

Certaines exotoxines peuvent être transformées en anatoxines ou toxoïdes par l'action du formol : ce traitement leur fait perdre leur pouvoir toxique sans affecter leur structure antigénique et donc leur pouvoir immunogène. Ceci est mis à profit dans la préparation des vaccins anti-toxines (cfr. Vaccination).

### ***B. Les endotoxines***

---

Elles font partie de la paroi bactérienne, n'ont pas de toxicité spécifique et ne peuvent pas être transformées en anatoxines. Seules les bactéries Gram négatif possèdent des endotoxines constituées par le lipopolysaccharide de paroi. C'est le "lipide A" qui est responsable de la toxicité, les chaînes polysaccharidiques intervenant dans la composition de l'antigène somatique ou antigène "O" des germes Gram négatif. Lors de la lyse bactérienne dans les infections à germes Gram négatif, la libération de l'endotoxine est responsable du "choc endotoxique" caractérisé par des phénomènes vasculaires, hypotension par extravasation vasculaire, action sur les leucocytes et libération par ceux-ci de composés pyrogènes.

## **4. Le déclenchement d'une réponse immunitaire délétère**

Les exemples de ce type de phénomène pathogène sont nombreux : rhumatisme articulaire aigu (RAA) ou glomérulo-néphrite aiguë après infection à *Streptococcus pyogenes* ; arthrite ou érythème noueux après infection à *Yersinia*...

Le mécanisme pathogène est vu dans le cours d'immunologie médicale.

### **Bases génétiques du pouvoir pathogène**

Les mécanismes pathogéniques évoqués plus haut sont codés par un ou plusieurs gènes. Si dans le cas des toxines un seul gène ou un petit nombre de gènes gouverne(nt) le mécanisme, le pouvoir invasif, souvent multifactoriel, est fréquemment sous la dépendance de différents gènes. Quoiqu'il en soit, la partie du support génétique de la bactérie codant pour la pathogénicité est généralement minime et des bactéries voisines comme les différentes espèces d'entérobactéries dont certaines sont pathogènes et d'autres commensales, ne présentent pas de différence fondamentale dans leur génome.

Quoique le chromosome représente la plus grande partie du génome de la bactérie, il apparaît que de nombreux déterminants de pathogénicité soient portés par du matériel génétique extrachromosomique, par exemple des plasmides ou des bactériophages.

Le bacille de la diphtérie est l'exemple classique d'un caractère de pathogénicité, en l'occurrence la toxine, dont le gène est porté par un phage (phage de Freeman). La bactérie doit donc être lysogénisée pour devenir toxigène et il existe chez l'homme de nombreuses souches de *Corynebacterium diphtheriae* non pathogènes.

Le cas de *Clostridium botulinum* est particulier : ces germes, produisant les toxines A, B, C, D ou E, n'ont été rassemblés dans une espèce unique que parce qu'ils produisent tous une toxine dont l'activité correspond à la toxine botulique. Ces toxines sont codées par des phages différents et les bacilles qui les hébergent sont parfois très différents sur le plan des autres caractères. Ou alors, comme c'est le cas de *Clostridium botulinum* C et D et *Clostridium novyi* A, il s'agit d'une bactérie identique quoique portant des noms différents, mais qui héberge des phages distincts codant ou non pour une toxine botulique.

Les exemples de caractères pathogènes codés par des plasmides sont encore plus nombreux : les *E.coli* entérotoxigènes dont la toxine et les structures d'adhérence sont codés par des plasmides (Cfr ci-dessus) ; une partie du pouvoir invasif des *Shigella* (bacilles dysentériques) est codé par un plasmide ; curieusement un plasmide presque identique se retrouve

chez des *E.coli* entéro-invasifs dont le pouvoir pathogène ressemble à s'y méprendre à celui des *Shigella*. La virulence des *Yersinia* (*Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* et *Y.enterocolitica*) est codée par un plasmide de 70 kilobases, très semblable chez les trois espèces et contrôlant des propriétés qui ne se manifestent qu'à 37°C : dépendance en Calcium et apparition de protéines membranaires particulières.

La toxine tétanique serait également sous la dépendance d'un plasmide et certains facteurs de virulence du bacille du charbon ("antigène protecteur") également.

Il est donc clair que le pouvoir pathogène n'est pas une propriété immuable d'une bactérie et que sa liaison avec une espèce déterminée n'a pas un caractère absolu.

Le fait que les mécanismes pathogènes qui sont à la base du parasitisme, soient aussi souvent portés par des génomes extrachromosomiques s'inscrit sans doute dans l'évolution des espèces et dans la conquête d'une niche écologique nouvelle, moyennant l'acquisition d'un caractère manquant à la bactérie originelle.

## CHAPITRE IV : Les antibiotiques (voir aussi les [diapositives](#))

---

Ce chapitre n'a pour but que de rappeler de façon synthétique les principales notions concernant l'antibiothérapie qui ont été vues dans le cours de microbiologie générale, et qui seront importantes pour la compréhension du cours présent.

Les antibiotiques sont des **substances naturelles** élaborées par des bactéries ou des champignons. On leur assimile **des substances de synthèse** qui ont des propriétés analogues et qu'on appelle substances chimiothérapeutiques. Par ailleurs de nombreuses molécules d'antibiotiques ont fait l'objet de modifications chimiques menant à des **dérivés semi-synthétiques**.

Les antibiotiques et substances chimiothérapeutiques manifestent une action antibactérienne en empêchant la multiplication des bactéries ou en entraînant leur destruction par une action, à l'échelle moléculaire, au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils sont doués d'une **toxicité sélective** vis-à-vis des bactéries, contrairement aux désinfectants qui sont également nocifs pour les cellules de l'hôte. Cette activité ne s'étend cependant pas uniformément à toutes les espèces bactériennes et l'on parle d'antibiotiques à **spectre large** lorsque leur action s'exerce sur une grande diversité d'espèces de bactéries, et d'antibiotiques à **spectre étroit** lorsqu'elle se limite à une ou à quelques catégorie(s) de micro-organismes. Le spectre d'un antibiotique est un élément capital dont il sera tenu compte pour choisir une antibiothérapie adaptée à chaque situation clinique.

Un antibiotique est **bactériostatique** lorsqu'il inhibe la multiplication des bactéries sans les tuer. Il est **bactéricide** lorsque son action va jusqu'à la destruction de la cellule bactérienne. Dans certains cas, un antibiotique peut être bactériostatique à une certaine concentration et bactéricide à une concentration supérieure. Certaines associations d'antibiotiques peuvent avoir un effet **synergique**, c'est-à-dire un effet supérieur à la somme des deux effets séparés. C'est souvent le cas des antibiotiques bactéricides, par exemple les aminoglycosides et les  $\beta$ -lactamines.

Les antibiotiques peuvent être classés par familles présentant une structure plus ou moins analogue et agissant sur une même cible. Il existe cependant des substances de structures très différentes agissant sur une même cible. On peut donc aussi les classer suivant leur mécanisme d'action.

## ***Mécanismes d'action***

---

Il existe quatre modes d'action principaux qui sont repris dans le tableau 1:

### ***1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne***

Les  $\beta$ -lactamines et les glycopeptides agissent en interférant avec la synthèse du peptidoglycan. Les  **$\beta$ -lactamines** interfèrent avec la polymérisation des sous-unités de peptidoglycan et l'attachement de celui-ci à l'ancienne paroi cellulaire. Leur action inhibe la réticulation du peptidoglycan par inhibition de la transpeptidation au niveau des PBP (penicillin binding protein). Les **glycopeptides** interfèrent en se liant à l'extrémité D-ala-D-ala des précurseurs du peptidoglycan et en empêchant leur incorporation dans le peptidoglycan en formation.

### ***2. Antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique***

Il existe quelques agents antimicrobiens qui agissent en désorganisant la membrane lipoprotéique, altérant la perméabilité et provoquant la mort cellulaire : les polymyxines principalement, qui sont très peu utilisées.

### ***3. Antibiotiques agissant sur la synthèse des protéines***

Ces antibiotiques agissent au niveau du ribosome bactérien, soit au niveau de la sous-unité 30S, soit au niveau de la sous-unité 50S. La différence entre le ribosome bactérien et le ribosome des cellules eucaryotes explique la toxicité sélective de ces antibiotiques pour les bactéries.

### ***4. Antibiotiques actifs sur les acides nucléiques***

Les quinolones sont des substances de synthèse qui agissent en inhibant des enzymes (topoisomérase ou ADN-gyrase) qui participent à l'enroulement des brins d'ADN. Les nitrofuranes et les nitro-imidazoles provoquent des cassures de l'ADN. La rifampicine est un inhibiteur de l'ARN polymérase en se liant à une de ses quatre sous-unités et interfère avec la production d'ARN messager.

---

*Il est important de noter que pour qu'un antibiotique donné puisse exercer son action spécifique sur une bactérie, il doit en tout premier lieu parvenir à son site d'action. La vancomycine par exemple est un glycopeptide de PM élevé qui a un spectre limité aux bactéries à Gram positif; elle n'a aucune action sur les bacilles à Gram négatif, non pas parce qu'elle n'agit pas au niveau du peptidoglycan mais bien parce qu'elle ne peut pas traverser la paroi externe de ces bactéries.*

---

## **Mécanismes de résistance**

---

La notion de résistance des bactéries aux antibiotiques est une notion délicate à cerner puisqu'il s'agit d'un niveau de la concentration inhibitrice de l'antibiotique qui ne peut être apprécié qu'en fonction de la référence à laquelle on fait appel. Sur le plan thérapeutique, qui constitue la principale référence en bactériologie médicale, on peut dire qu'une souche est résistante à un antibiotique lorsque la concentration minimale inhibitrice de celui-ci dépasse largement la concentration que l'on peut obtenir dans les tissus de l'organisme infecté, ce qui compromet l'action thérapeutique chez le malade. On distingue la résistance intrinsèque et la résistance acquise.

- Une bactérie qui ne possède pas la cible appropriée à un antibiotique ou qui ne permet pas la pénétration de celui-ci ou qui le détruit, possède une **résistance** dite **naturelle** ou **intrinsèque** à ce composé. Dans ce cas la résistance affecte globalement toutes les souches d'une espèce déterminée.
- Outre ces mécanismes naturels, les bactéries ont développé progressivement un nombre incalculable de mécanismes leur permettant de résister à de nombreux antibiotiques : il s'agit d'une **résistance** dite **acquise**.

On sait que la résistance acquise n'est pas le résultat d'une adaptation de l'ensemble de la population mais bien d'une sélection de mutants préexistants en très petit nombre dans la population et porteurs de déterminants génétiques codant pour la résistance à cet antibiotique. Ces mutants passent inaperçus et sont concurrencés par la population normale en l'absence de l'antibiotique. **C'est donc l'usage de ce dernier qui exerce une pression pour sélectionner les mutants et faire émerger une nouvelle population résistante. L'antibiotique n'induit pas de résistance, il sélectionne les souches qui le sont.**

On distingue quatre modes principaux d'acquisition de résistance.

### ***1. Modification d'affinité de la cible de l'antibiotique***

Des modifications même minimales (un seul acide aminé parfois) de la cible d'un antibiotique peuvent modifier l'affinité des deux éléments et entraîner une résistance.

Des staphylocoques ont développé une résistance aux bêta-lactamines et à l'oxacilline en produisant une nouvelle PBP qui a perdu toute affinité pour ces composés tout en continuant son action dans la formation du peptidoglycan.

La modification d'une des sous-unités de l'ADN gyrase produit de même l'acquisition d'une résistance aux quinolones.

### ***2. Modification de la perméabilité***

Toute diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne peut entraîner l'apparition d'une résistance aux composés qui ne peuvent plus traverser cette paroi. Ceci est souvent rencontré chez les bactéries Gram négatif par diminution de la taille des porines.

Certaines bactéries ont développé des mécanismes actifs d'efflux qui rejettent les antibiotiques qui ont pénétré.

### ***3. Production d'enzymes détruisant les antibiotiques***

- Le mécanisme de résistance aux bêta-lactamines le plus important est celui des **bêta-lactamases** qui sont des enzymes qui hydrolysent le noyau bêta-lactame. Ces enzymes se retrouvent à la fois chez les bactéries Gram positif et Gram négatif, chez les espèces aérobies et anaérobies. La synthèse peut être médiée par le chromosome comme par un plasmide.
- La résistance aux aminoglycosides s'opère le plus souvent par la production d'enzymes provoquant une acétylation, une phosphorylation ou une adénylation des molécules, ce qui empêche leur action au niveau ribosomal.

#### **4. By-pass d'une étape métabolique sensible à l'antibiotique**

Les bactéries résistantes aux glycopeptides, par exemple, contournent l'inhibition des précurseurs du peptidoglycan au niveau de la terminaison D-Ala-D-Ala en produisant d'autres précurseurs D-Ala-D-Lac insensibles aux glycopeptides.

---

*Le mécanisme de résistance influe fortement sur l'attitude thérapeutique à utiliser. En voici un exemple : si un staphylocoque doré est résistant à l'amoxicilline par production d'une  $\beta$ -lactamase, l'ajout d'acide clavulanique à l'amoxicilline (c'est la composition de l'Augmentin) permet de récupérer l'activité car l'acide clavulanique est un inhibiteur spécifique de cette  $\beta$ -lactamase. Par contre, les souches de staphylocoque doré résistantes aux  $\beta$ -lactamines par modification de l'affinité des PBP sont définitivement résistantes à toutes les  $\beta$ -lactamines qui n'ont plus de site d'action, et il faut utiliser un antibiotique d'une autre classe.*

---

### **Aspects génétiques de la résistance**

---

#### **1. Mutations chromosomiques**

Dans toute population microbienne il peut exister des mutants portant un déterminant de résistance à l'un ou l'autre antibiotique. La proportion en est souvent très faible variant de  $10^{-5}$  à  $10^{-8}$  d'après les genres et les antibiotiques. Cette résistance peut atteindre d'emblée un niveau élevé ou s'établir par paliers grâce à des mutations successives. Comme la mutation est ponctuelle, qu'elle n'affecte qu'un seul antibiotique et que sa fréquence est basse, ce type de résistance a un impact plus limité sur le plan clinique que les mécanismes suivants sauf si ces bactéries sont sélectionnées par une pression antibiotique importante.

Toutefois pour certains antibiotiques une fréquence relativement élevée (supérieure à  $10^{-6}$ ) de résistance chromosomique peut se manifester. Lors de traitements prolongés dans des infections chroniques et en présence d'importantes populations bactériennes, l'émergence de résistance est possible. L'exemple typique en est la tuberculose (cfr. mycobactéries) où la bi- ou trithérapie est la règle. En effet en combinant 2 ou 3 antibiotiques, on multiplie les fréquences de mutations propres à chaque antibiotique, par exemple  $10^{-5} \times 10^{-6} \times 10^{-6} = 10^{-17}$ . Les chances de rencontrer une souche résistante aux 3 antibiotiques sont très faibles vu la probabilité infinitésimale d'avoir une bactérie porteuse des 3 mutations ponctuelles.



## **2. Résistance plasmidique**

La résistance plasmidique est caractérisée par deux propriétés qui ont un impact considérable sur son expression clinique et épidémiologique:

a) Beaucoup de plasmides codent pour la résistance à plusieurs antibiotiques, appartenant souvent à des familles différentes. La résistance peut donc être d'emblée multiple sans intervention nécessaire de la pression directe de certains antibiotiques concernés.

b) La résistance peut être transférable, c'est à dire passer d'une cellule bactérienne à une autre par conjugaison (cfr. cours de génétique bactérienne). Ce transfert est très fréquent chez les plasmides des bactéries Gram négatif mais existe également chez quelques plasmides de germes Gram positif. Les plasmides capables d'assurer eux-mêmes leur transfert sont dits "autotransférables", c.à d. qu'ils portent le gène codant pour la synthèse des pili responsables de la conjugaison et pour la régulation de fréquence du transfert. Ils sont comparables en cela au facteur sexuel F.

Ces plasmides peuvent être transférés non seulement à des bactéries de la même espèce mais aussi à des individus d'espèces différentes, parfois non apparentées à l'espèce donatrice.

## **3. Les transposons**

Sur certains plasmides, les gènes de résistance sont flanqués de chaque côté par de courtes séquences d'ADN appelées "séquences d'insertions", qui sont identiques mais disposées en sens inverse. Ces ensembles sont doués d'une extraordinaire mobilité et peuvent, en dehors de toute homologie génétique, se transposer soit sur d'autres plasmides soit sur le chromosome. Ces "gènes sauteurs" flanqués de leurs séquences d'insertions, sont appelés "transposons". Les transposons peuvent coder pour différentes propriétés des bactéries, mais plusieurs gènes de résistance aux antibiotiques sont des transposons.

Ces transposons ne provoquent pas seulement leur propre transposition mais il peuvent également mobiliser des plasmides non auto-transférables par fusions de réplicons. De plus, ils peuvent provoquer des délétions de gènes lors de leur insertion.

## ***Aspects épidémiologiques de la résistance***

---

La dissémination de bactéries résistantes est un phénomène complexe qui, d'une échelle individuelle, peut rapidement prendre une ampleur locale, régionale, voire mondiale. Un exemple démonstratif est celui des staphylocoques dorés qui, à l'époque de l'introduction en médecine de la pénicilline en 1945, étaient tous sensibles à cet antibiotique et qui, actuellement, sont résistants partout dans le monde pour plus de 90% des souches.

La dissémination de bactéries résistantes est le plus souvent basée sur le schéma suivant :

- L'administration d'antibiotiques exerce sur une population bactérienne une **pression de sélection** permettant **l'émergence d'un clone résistant**.
- Ces bactéries résistantes peuvent alors coloniser un **réservoir** (l'intestin, la peau...) ou **infecter** un individu.
- Une **transmission horizontale**, de patient à patient, peut alors survenir et donner lieu à des **épidémies locales**. Notons qu'ici la pression de sélection liée à une antibiothérapie devient beaucoup moins primordiale.

Ensuite, la dissémination peut s'opérer à une échelle plus vaste, **régionale** ou **nationale**, toujours par transmission inter-humaine.

- Si le mécanisme de résistance est véhiculé par un plasmide ou un transposon, la **transmission entre espèces bactériennes** peut s'opérer à tous les niveaux et sera d'autant plus importante que la dissémination sera large.

## ***L'emploi des antibiotiques en médecine***

---

On utilise les antibiotiques à titre **curatif** ou **prophylactique**.

### ***Curatif***

Le patient dont on a fait le diagnostic d'infection bactérienne peut bénéficier d'un traitement antibiotique. On distinguera deux cas :

- lorsque le diagnostic précis a été établi, à savoir l'identification de la bactérie en cause et l'établissement de sa sensibilité aux antibiotiques, le médecin choisira l'antibiotique le plus approprié en considérant : le spectre le plus étroit couvrant la bactérie en cause, la toxicité, le mode d'administration, le coût...
- lorsqu'une étiologie précise manque, le traitement se fera sur base empirique en faisant un '*pari bactériologique raisonné*' se basant sur l'étiologie la plus probable en fonction de la clinique et sur la sensibilité prévisible en fonction de l'épidémiologie locale. Il importera (ce qui ne se fait que rarement malheureusement) de corriger la prescription si un diagnostic de laboratoire devient disponible les jours qui suivent, surtout pour essayer de réduire le spectre.

### ***Prophylactique***

C'est une des formes de consommation d'antibiotique les plus préjudiciables de par son impact sur les résistances.

La majorité des actes chirurgicaux et, en particulier, la chirurgie orthopédique ou cardiaque, bénéficient de l'administration prophylactique d'antibiotiques : on injecte ceux-ci juste avant l'incision et durant les premières heures après l'opération pour prévenir l'installation d'un foyer infectieux au niveau du site opératoire. L'utilité en a été démontrée mais l'application se fait trop souvent de façon exagérée : emploi d'antibiotiques à spectre trop large, pendant trop longtemps et à trop fortes doses.

D'autres indications prophylactiques concernent l'endocardite et la méningite.

**Tableau 1. Les principales classes d'antibiotiques**

<b>Classe</b>	<b>mode d'action</b>	<b>toxicité</b>
β-lactamines	<u>paroi</u> : affinité pour PBP, inhibe la réticulation du peptidoglycan	Allergie
glycopeptides	<u>paroi</u> : action sur la synthèse du peptidoglycan	+++ néphrotoxicité
aminoglycosides	<u>synthèse des protéines</u> : action sur la sous-unité 30S du ribosome	+++ néphro- et oto-toxicité
tétracyclines	<u>synthèse des protéines</u> : empêche la liaison ARNt - ARNm au niveau sous-unité 30S du ribosome	+ dent, os
macrolides	<u>synthèse des protéines</u> : action sous-unité 50S du ribosome	peu : troubles gastro-intestinaux
lincosamines	<u>synthèse des protéines</u> : action sous-unité 50S du ribosome	peu
quinolones	fixation à la sous-unité A de l'ADN gyrase	cartilage de croissance

**Tableau 2. Spectre et résistance des principales classes d'antibiotiques**

molécule 'type' β-lactamines	Spectre	résistance
pénicilline pénicilline G	cocci et bacilles Gram (+) cocci Gram (-) spirochètes	pénicillinase
• aminopénicilline amoxicilline  amoxy + ac.clavulanique	idem + bacilles Gram (-)  idem + producteurs de β- lactamase	β-lactamase
uréido-pénicilline pipéracilline	idem+ <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	β-lactamase
oxacilline (méthicilline)	staphylocoque (résiste à la pénicillinase du staphylocoque)	R par modification PBP
• céphalosporine I céfazoline	spectre large sauf <i>Pseudomonas</i>	β-lactamase chromosomique
céphalosporine II céfuroxime	plus actif sur bacille(-), moins sur les Gram(+)	β-lactamase large spectre
céphalosporine III ceftazidime	large spectre Gram(-) + <i>P.</i> <i>aeruginosa</i>	β-lactamase large spectre
monobactam aztréonam	Gram (-) exclusivement	β-lactamase large spectre
carbapenem imipenem	très large spectre Gram(+), Gram(-), anaérobies	
<b>glycopeptide</b>		
vancomycine	Gram (+)	plasmides VAN
<b>aminoglycosides</b>		
gentamicine	large spectre : bacilles Gram (-), <i>Pseudomonas</i> , Staphylocoques	enzymes neutralisantes
<b>tétracyclines</b>		
doxycycline	large spectre, + rickettsies, mycoplasmes, spirochètes	plasmide: diminution de perméabilité
<b>macrolides</b>		
érythromycine	Gram (+), <i>Chlamydia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Campylobacter</i> , cocci (-), <i>Haemophilus</i>	modification de la cible
<b>lincosamides</b>		
clindamycine	spectre des macrolides + anaérobies	modification de la cible
<b>quinolones</b>		
ciprofloxacine	large spectre : surtout Gram(-)	modification de la cible

## *CHAPITRE V : Vaccination et sérothérapie*

---

---

La vaccination et la sérothérapie mettent à profit les mécanismes de défense immunitaire comme moyens préventifs ou curatifs des maladies infectieuses.

### ***Vaccination***

---

Elle a pour but de déclencher chez l'individu une immunisation active contre l'agent pathogène ou sa toxine, sans toutefois provoquer la pathologie.

Le but ultime de la vaccination est l'éradication de la maladie. Ceci n'est guère envisageable que pour des microorganismes dont le seul hôte est l'homme et qui ne peuvent persister dans l'environnement. Le seul succès à ce niveau est celui de la variole considérée comme éradiquée.

Les vaccins dirigés contre des maladies bactériennes sont constitués soit de **bactéries tuées**, soit de **bactéries vivantes de virulence atténuée**, soit de **composants de ces bactéries**, soit de **toxines bactériennes**. Le problème essentiel est d'obtenir un vaccin dont l'effet pathogène est supprimé ou fortement atténué sans que son immunogénicité n'en soit affectée. La multiplicité antigénique des souches est également un obstacle.

#### ***A. Vaccins constitués de bactéries tuées***

Les germes sont tués soit par la chaleur modérée, soit par l'acétone ou le phénol. Ces vaccins n'engendrent généralement qu'une immunisation de durée limitée et de qualité imparfaite. Ils ne stimulent que l'immunité humorale et donc augmentent l'effet opsonisant du sérum pour favoriser la phagocytose et la lyse par le complément. Parmi les vaccins bactériens tués, celui dirigé contre la coqueluche a une efficacité modérée, de même que le vaccin antityphique. Le vaccin anticholéra est également de ce type mais son efficacité est faible.

#### ***B. Vaccins vivants atténués***

Ces vaccins sont généralement plus efficaces car ils stimulent non seulement l'immunité humorale mais aussi l'immunité cellulaire et ceci les rend seuls valables dans les infections à germes intracellulaires comme la tuberculose où l'immunité humorale ne joue pas de rôle important.

Certains peuvent être administrés par voie orale (ou par aérosols) et stimuler la production locale d'IgA. Ils ne nécessitent qu'une faible dose, car les germes atténués se multiplient dans l'organisme. Cependant leur conservation peut poser problème car ils doivent rester vivants. Enfin, les vaccins vivants peuvent causer des accidents, chez les immuno-déficients et ils ne peuvent être administrés durant la grossesse.

Le meilleur exemple de ces vaccins est le B.C.G. (bacille de Calmette-Guérin) utilisé comme vaccin antituberculeux. Il s'agit d'une souche de *Mycobacterium bovis* dont la virulence a été atténuée par de très nombreux (230!) passages sur milieu bilié. Un vaccin atténué anticholéra basé sur l'utilisation d'une souche ne produisant plus la sous-unité A de la toxine n'a pas donné les résultats espérés, la souche mutée provoquant encore de la diarrhée.

Par ailleurs, un vaccin anti-typhoïde utilise une souche mutante (Ty21a) au niveau du gène *GalE* qui code pour la galactose-epimérase. Ce vaccin semble doué d'une efficacité prometteuse mais son mode d'administration doit encore être mis au point.

### **C. Vaccins acellulaires**

Ils sont constitués de composants antigéniques immunogènes de la cellule bactérienne, qui suscitent la formation d'anticorps protecteurs. Les constituants les plus souvent utilisés sont des polysaccharides des structures de surface de la bactérie.

Ils ont le désavantage de n'induire qu'une réponse primaire car ils ne stimulent pas les cellules T "mémoire". Ceci a pour conséquence d'induire une réponse de courte durée et de n'induire aucune réponse chez l'enfant en dessous de 2 ans. Ainsi en est-il du vaccin pneumococcique qui contient 23 déterminants antigéniques de polysaccharides capsulaires.

Les vaccins "conjugués" associent l'antigène polysaccharidique à une anatoxine protéique (diphtérique ou tétanique) pour susciter une mémoire immunitaire. Le plus beau succès obtenu dans ce domaine est sans conteste le vaccin dirigé contre l'antigène capsulaire "b" de *Haemophilus influenzae*. En une dizaine d'années il a permis de réduire à (presque) zéro le nombre de cas de méningites et d'épiglottites aiguës.

De même, un vaccin conjugué contre le méningocoque C est actuellement commercialisé et particulièrement utile compte tenu de l'épidémiologie (voir chap. syst. nerveux central).

Un nouveau vaccin pneumococcique conjugué comprenant 7 antigènes différents est actuellement administré aux USA et en cours de développement chez nous.

## ***D. Vaccins antitoxiques***

Les toxines protéiques des bacilles Gram positif peuvent être transformées en **anatoxines** ou toxoïdes par le formol. Ce sont ces anatoxines qui sont, en particulier dans la diphtérie et le tétanos, utilisées comme vaccins contre ces maladies.

Le maintien d'une immunisation requiert des rappels réguliers.

## ***Utilisation des vaccins***

---

Les vaccins induisent une immunité de durée limitée, particulièrement les vaccins tués et les anatoxines. Ils doivent, si l'on veut prolonger l'effet protecteur, comporter des rappels effectués à intervalles de quelques années, variables suivant les cas, après la vaccination de base qui comporte généralement 2 ou 3 injections espacées de quelques semaines.

Dans la plupart des cas, l'effet protecteur d'un vaccin ne se fait sentir que 4 à 6 semaines (ou plus) après la première dose.

Certains vaccins peuvent être combinés sans que l'effet immunogène ne soit diminué; au contraire, il est parfois renforcé. C'est le cas de certains vaccins tués et d'anatoxines. L'association anatoxine diphtérique - anatoxine tétanique - *Bordetella pertussis* tués (coqueluche) ou vaccin Di-Te-Per est classique. Par contre il est déconseillé d'associer des vaccins vivants.

Tous les vaccins comportent des risques, parfois négligeables, parfois plus importants, d'effets secondaires indésirables voire de complications graves, même mortelles (comme certaines encéphalites). L'administration d'un vaccin doit donc toujours mettre en balance le bénéfice de l'effet protecteur et le risque de complications.



Seul le vaccin contre la poliomyélite est obligatoire en Belgique. Le schéma préconisé (et le plus souvent appliqué ) pour les enfants et les adolescents est le suivant :

Age	diphtérie	tétanos	coqueluche	<i>Haemophilus influenzae 'b'</i>	rubéole, rougeole, oreillon	hépatite B	polio
2 mois	*	*	*	*			*
3 mois	*	*	*	*		*	(*)
4 mois	*	*	*	*		*	*
13-14 mois	*	*	*	*		*	*
15 mois					*	(*)	
5-6 ans	*	*	(*)			(*)	*
10-12 ans					*	(*)	
14-16 ans	*	*				(*)	(*)

## ***Sérothérapie et séroprévention***

---

Elles visent à conférer une immunité passive transitoire lorsqu'un risque infectieux immédiat ne permet pas d'attendre le délai nécessaire pour obtenir une immunité active par une vaccination. Si la maladie est déclarée on parlera de sérothérapie; si au contraire il existe un risque imminent d'infection, comme dans le cas d'une plaie tétanigène, on fera de la séroprévention ou de la séroprophylaxie.

L'immunisation passive consiste à administrer un sérum riche en anticorps dirigés contre l'agent pathogène ou la toxine, pour autant que la protection contre la maladie relève essentiellement de l'immunité humorale. Ce sérum est généralement obtenu par hyperimmunisation d'espèces animales comme le cheval ou le bœuf. Ces anticorps étrangers ont cependant une courte durée d'action puisque leur demi-vie est en moyenne de 3 semaines. De plus, les protéines étrangères de ces sérums ont l'inconvénient de déclencher une sensibilisation ou un phénomène de rejet qui peut être cause de la "maladie sérique" surtout lors de l'administration répétée du sérum d'une même espèce animale. Ces réactions peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique mortel. C'est la raison pour laquelle on tend à remplacer les sérums d'origine animale par des préparations de gammaglobulines humaines provenant de donneurs ayant une bonne immunité contre l'agent pathogène. Les gammaglobulines humaines anti-tétaniques provenant de donneurs vaccinés ont remplacé le sérum de cheval qui était classiquement utilisé. La sérothérapie contre les maladies bactériennes a été pratiquement abandonnée depuis l'utilisation des antibiotiques. C'est surtout dans les maladies à toxines qu'elle garde des indications.

**Tableau synthétique des principales espèces bactériennes rencontrées en pathologie humaine (voir aussi les *diapositives*)**

<p><b>COCCI gram (+)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus</i>  <i>S. aureus</i> (coagulase +)  Staphylocoques coagulase (-)  <i>S. epidermidis</i>  <i>S. saprophyticus</i></li> <li>• <i>Streptococcus</i>   <u>groupe β-hémolytique</u>  <i>S. pyogenes</i> (groupe A)  <i>S. agalactiae</i> (groupe B)  groupe C et G   <u>groupe α ou non-hémolytique</u>  <i>S. pneumoniae</i> (pneumocoques)  <i>S. milleri</i>  <i>S. mutans</i>  <i>S. mitis, sanguis...</i></li> <li>• <i>Enterococcus</i>  <i>E. faecalis</i>  <i>E. faecium</i></li> </ul>	<p><b>COCCI gram (-)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Neisseriaceae</i>  <i>N. meningitidis</i>  <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>• <i>Moraxella catarrhalis</i></li> </ul> <hr/> <p><b>BACILLES gram (+)</b></p> <p><u>Bacilles gram (+) sporulés aérobie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacillus</i>  <i>B. anthracis</i>  <i>B. cereus</i></li> </ul> <p><u>Bacilles gram (+) sporulés anaérobies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium</i>  <i>C. tetani</i>  <i>C. botulinum</i>  <i>C. perfringens</i>  <i>C. difficile</i></li> </ul> <p><u>Bacilles gram (+) non sporulés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Corynebacterium</i>  <i>C. diphtheriae</i>  <i>C. jeikeium</i></li> <li>• <i>Lactobacillus</i></li> <li>• <i>Actinomyces</i></li> </ul>
<p><b>BACILLES gram (-)</b></p> <p><u>Bacilles gram (-) facultatifs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Enterobacteriaceae</i>  <i>Escherichia coli</i>  <i>Proteus, Providencia</i>  <i>Klebsiella, Serratia, Enterobacter</i>  <i>Citrobacter</i>  <i>Salmonella enteritidis</i>  <i>S. typhimurium...</i>  <i>S. typhi, S. paratyphi</i>  <i>Shigella, Yersinia</i></li> </ul> <p><u>Bacilles gram (-) aérobie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• autres <i>Pseudomonas, Acinetobacter, Burkholderia, Stenotrophomonas</i></li> </ul> <p><u>Bacilles gram (-) anaérobies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides</i></li> <li>• <i>Fusobacterium</i></li> </ul> <p><u>Autres bacilles gram (-)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> <li>• <i>Pasteurella</i></li> <li>• <i>Brucella</i></li> <li>• <i>Legionella</i></li> </ul>	<p><b>VIBRIONS gram (-)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Campylobacter</i></li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i></li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> </ul> <hr/> <p><b>SPIROCHETES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> <li>• <i>Borrelia burgdorferi</i></li> <li>• <i>Leptospira</i></li> </ul> <hr/> <p><b>MYCOBACTERIES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• <i>M. leprae</i></li> <li>• Mycobactéries atypiques</li> </ul> <hr/> <p><b>MYCOPLASMES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>• <i>Ureaplasma urealyticum</i>  <i>Mycoplasma hominis</i></li> </ul> <hr/> <p><b>RICKETTSIA &amp; COXIELLA</b></p> <hr/> <p><b>CHLAMYDIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• <i>Chlamydia psittaci</i></li> <li>• <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> </ul>

# CHAPITRE VI : Les bactéries impliquées dans les infections du tractus respiratoire supérieur

---

(voir aussi les [diapositives](#))

## Généralités

Le tractus respiratoire supérieur comprend le nez, le pharynx, les sinus, le larynx et l'oreille moyenne. Le nez et le pharynx sont normalement colonisés par une flore bactérienne abondante principalement constituée de cocci Gram positif et de germes anaérobies (tableau V-1). Il existe un portage occasionnel de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* et de *Neisseria meningitidis* au niveau du pharynx, et de *Staphylococcus aureus* au niveau nasal. Les sinus, le larynx et l'oreille moyenne sont normalement stériles.

La majorité des infections de cette sphère ORL sont acquises de sources exogènes (personnes malades ou porteurs) via des sécrétions infectées transférées par voie directe ou par inhalation de particules en aérosol (toux, éternuement...). Les sites stériles sont le plus souvent infectés par l'intrusion directe de microorganismes au départ du pharynx. Les obstacles au drainage correct de ces cavités (rhinite, hypertrophie lymphoïde...) constituent le principal facteur de risque.

Les mécanismes de défense impliquent le tissu lymphoïde et la sécrétion d'IgA au niveau de la muqueuse. Le système muco-ciliaire joue un rôle important dans la défense à ce niveau ainsi que le flux salivaire.

## Etiologies

- La **rhinite** est toujours d'origine virale et ne sera pas discutée ici.
- La **pharyngite** ou l'**angine** sont provoquées dans une moitié des cas par des virus. *Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hémolytique du groupe A) est la première cause bactérienne (un quart à un tiers des cas). *Arcanobacterium haemolyticum*, les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques des groupes C et G, et l'association de germes anaérobies de l'angine de Vincent sont des causes moins fréquentes.
- La **sinusite** a le plus souvent comme origine une insuffisance de drainage des cavités occasionnées par une infection virale, une rhinite allergique, la plongée sous-marine... La sinusite aiguë est provoquée par *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* le plus souvent (moitié des cas); *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ou des virus sont d'autres causes

possibles. La sinusite chronique est souvent polymicrobienne avec une forte composante de germes anaérobies.

- L'**otite externe** est une infection du conduit auditif externe atteignant la peau et les cartilages de l'oreille. Elle se manifeste par une douleur et des démangeaisons associées à un oedème et un écoulement purulent. Elle est souvent déclenchée par une baignade en piscine ou un temps chaud et humide. *Pseudomonas aeruginosa* en est une cause fréquente.
- L'**otite moyenne** est une des pathologies les plus fréquentes rencontrées chez l'enfant en bas âge, dans nos pays. Les germes venant du pharynx pénètrent via les trompes d'Eustache. Tout problème de drainage à ce niveau (végétations lymphoïdes) favorise l'infection. L'irruption de bactéries entraîne une réaction inflammatoire de la muqueuse avec formation de pus et production locale d'immunoglobulines. Les microbes impliqués sont les mêmes que dans la sinusite (*S.pneumoniae* et *H.influenzae* surtout). Dans les formes chroniques, les germes anaérobies mais aussi *Pseudomonas aeruginosa* sont rencontrés.
- L'**épiglottite aiguë** est une infection bactérienne de l'épiglotte qui évolue rapidement vers l'obstruction des voies aériennes. Elle constitue une urgence médicale. Elle se voit surtout chez l'enfant de 2 à 4 ans. *H.influenzae* de type 'b' en est la cause.
- La **diphtérie** et la **coqueluche** sont devenues des maladies très rares dans notre pays où la vaccination est généralisée.
- La cavité buccale est fréquemment le siège d'infections. La candidose buccale ou **muguet** est causée par un champignon microscopique, *Candida albicans*, et survient le plus souvent chez le patient cancéreux ou après un traitement antibiotique prolongé.

*Streptococcus mutans* est impliqué dans la genèse de la **carie dentaire**. Les infections périodontiques et les abcès dentaires sont généralement d'origine polymicrobienne avec une prédominance de bactéries anaérobies. *Actinomyces* peut se retrouver seul dans des abcès purulents.

Tableau V-1 : flores pharyngée et nasale commensales		
	flore pharyngée	flore nasale
commensaux habituels	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptocoques <math>\alpha</math>- ou non hémolytiques</li> <li>• bactéries anaérobies</li> <li>• <i>Neisseria</i>, <i>Moraxella</i></li> <li>• Staphylocoques blancs</li> <li>• corynébactéries</li> <li>• <i>Haemophilus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• staphylocoques blancs</li> <li>• corynébactéries</li> </ul>
portage occasionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>

## ***Streptococcus***

Les streptocoques sont des cocci Gram (+) se distinguant des staphylocoques par leur disposition en chaînettes et leur absence de catalase.

On différencie les nombreuses espèces de streptocoques sur base du type d'hémolysine qu'elles produisent:

- le **groupe  $\beta$ -hémolytique** comprend les espèces qui produisent une hémolysine de type  $\beta$  capable de lyser les globules rouges complètement, ce qui se remarque à une zone transparente autour des colonies sur milieu contenant du sang (voir travaux pratiques).

La distinction des espèces dans ce groupe se base sur des différences antigéniques au niveau de polysaccharides de la paroi (classification de Lancefield, 15 groupes de A à O) : les principales espèces pathogènes sont *S.pyogenes* (groupe A) et *S.agalactiae* (groupe B). Les sérogroupes C, F et G sont plus rares et moins graves. Le séro groupe D comprend essentiellement les entérocoques qui, taxonomiquement, ne sont pas considérés comme des streptocoques bien qu'ils s'en rapprochent très fort (voir infections urinaires).

- le **groupe  $\alpha$ -hémolytique ou non hémolytique** comprend les espèces produisant une hémolysine  $\alpha$  créant une zone verdâtre autour des colonies sur milieu au sang, ou ne produisant aucune hémolysine; ce groupe comprend les espèces commensales de la flore buccale (*Streptococcus mitis*, *S.sanguis*, *S.mutans*, *S.milleri* ...) et une espèce pathogène majeure, *S.pneumoniae* ou pneumocoque.

## ***Streptococcus pyogenes (streptocoque $\beta$ -hémolytique du groupe A)***

---

### ***Virulence***

L'antigène de groupe est un polysaccharide de la paroi de la bactérie. Il est déterminé par agglutination. A l'intérieur du groupe A, il existe une soixantaine de sous-groupes sur base des différences antigéniques observées au niveau d'une protéine de paroi "M". Cet antigène protéique M, superficiel, est le principal responsable de la virulence : il permet l'**adhérence aux cellules épithéliales** et une **résistance à la phagocytose**. Il est immunisant et protège contre une réinfection par le même sérotype.

Les hémolysines produites sont appelées streptolysines; elles ont un pouvoir inhibiteur sur le chimiotactisme. Elles suscitent la formation d'anticorps appelés antistreptolysines (ASLO) autrefois utilisés pour faire le diagnostic.

*S.pyogenes* peut produire des toxines erythrogyènes (voir scarlatine) et la toxine du syndrome du choc toxique.

### ***Pathologies***

*S.pyogenes* se rencontre schématiquement dans trois groupes de pathologies infectieuses. A la suite de ces infections primaires peuvent survenir, dans certains cas, des complications aseptiques:

#### ***1. Les infections à porte d'entrée muqueuse***

Les **pharyngites** sont les manifestations les plus fréquentes des infections streptococciques aiguës et *Streptococcus pyogenes* est la principale bactérie responsable des angines érythémateuses ou érythématopultacées qui touchent surtout les enfants à partir de 4 ans et les jeunes adultes. Ces angines comportent un risque de rhumatisme articulaire aigu (RAA). Les autres infections des voies aériennes supérieures liées à *S. pyogenes* sont les **sinusites**, les **mastoidites** et les **otites moyennes aiguës**.

#### ***2. Les infections cutanées et sous-cutanées***

(voir chapitre des infections des tissus cutanés)

L'**impétigo** peut être streptococcique ou staphylococcique ou les deux à la fois. Les **surinfections** de plaies, de brûlures, d'eczéma ou d'ulcères par *S. pyogenes* sont fréquentes. L'**érysipèle** est une dermoépidermite aiguë récidivante streptococcique. La **cellulite** streptococcique est une infection cutanée ou sous-cutanée; son extension rapide avec nécrose tissulaire et envahissement régional et systémique est synonyme de

cellulite gangréneuse et d'infection sous-cutanée nécrosante grave, on l'appelle la gangrène streptococcique (**fasciite nécrosante**).

### **3. Les autres infections**

Les autres infections profondes sont les **pneumopathies** et abcès du poumon, les **salpingites** et **infections puerpérales**. Quelle que soit sa localisation, toute infection suppurée peut s'accompagner d'une thrombophlébite et se compliquer d'une septicémie avec ou sans métastases cérébro-méningées, ostéo-articulaires ou endocardiques.

### **4. Les complications aseptiques post-streptococciques**

Elle sont caractérisées par un syndrome inflammatoire survenant jusqu'à six semaines après une infection initiale symptomatique ou non.

#### ***la scarlatine***

Certaines souches de *S.pyogenes* produisent une toxine érythrogène, codée par un phage. Il existe trois variants antigéniques de cette toxine : A, B et C. Cette toxine provoque un rash érythémateux caractéristique dans le décours immédiat d'une angine, débutant au visage puis gagnant l'ensemble du corps. La langue présente une congestion des papilles qui lui donne un aspect de 'fraise'. Après une semaine, les zones cutanées entrepris desquamement progressivement. La maladie survient souvent de manière épidémique dans les crèches et les écoles.

Le phage ne peut coloniser que certains sérotypes "M".

La toxine est immunogène, ce qui explique qu'un individu ne fait pas deux fois une scarlatine sauf s'il s'agit d'un type antigénique différent. Il peut cependant être réinfecté par un streptocoque scarlatinogène sans faire d'éruption, et transmettre la scarlatine à un autre individu sans présenter lui-même d'éruption.

#### ***la glomérulo-néphrite aiguë (GNA)***

Cette complication, devenue très rare chez nous, survient 10 à 21 jours après une infection à *S.pyogenes* et est due à la formation de complexes immuns qui se déposent dans les glomérules rénaux en déclenchant une réaction inflammatoire par activation des systèmes du complément et de la coagulation. La symptomatologie est marquée par des oedèmes, de l'hypertension et une hématurie.

Seuls 4 ou 5 parmi les sous-groupes "M" (dits néphritogènes) provoquent ce type de réactions chez certains patients.

La maladie évolue favorablement le plus souvent, en quelques jours à un mois. Moins de 3% des cas cependant peuvent évoluer vers la chronicité, entraînant une perte progressive de la fonction rénale.



Une seconde attaque est rare de sorte qu'une prophylaxie à base de pénicilline n'est pas nécessaire comme dans le rhumatisme articulaire aigu.

### ***le rhumatisme articulaire aigu (RAA)***

C'est une complication grave quoique très rare chez nous. Elle est, comme la GNA, de nature purement inflammatoire. On n'en connaît pas le mécanisme exact. Des Ac dirigés contre des Ag streptococciques réagissent avec des composants du cœur, des articulations et d'autres tissus. Des granulomes se forment. Elle survient chez le sujet jeune 1 à 5 semaines après un épisode infectieux aigu à *S.pyogenes*, exclusivement localisé aux muqueuses (angine...) et non à la peau. Elle est caractérisée par une arthrite des grosses articulations et une atteinte spécifique des valves cardiaques qui laisse des séquelles irréversibles. "Le RAA lèche les articulations et mord le cœur". La chorée est une complication ultérieure neurologique rare lorsque les Ac réagissent avec les neurones.

Un individu ayant fait une première crise a une probabilité plus grande d'en faire d'autres lorsqu'il refait une infection à *S.pyogenes* et, à chaque fois, le risque de séquelles cardiaques graves s'accroît.

L'incidence a fortement baissé depuis vingt ans dans notre pays mais une recrudescence a été observée récemment aux Etats-Unis. Elle reste fréquente dans les pays en voie de développement.

### ***le syndrome du choc toxique***

Il est principalement associé aux infections cutanées les plus graves et surtout à la fasciite nécrosante (voir chapitre des infections cutanées). Il se manifeste, au départ, par de la température, des myalgies et une douleur au niveau de la lésion. Il évolue rapidement en 24 à 48 h avec apparition de dyspnée, de confusion, d'hypotension. La mortalité est importante : 30 à 50 %.

Le mécanisme semble lié à une réaction immunitaire anormale suite à la libération d'une exotoxine appelée TSST (Toxine du syndrome du choc toxique). Il est semblable au syndrome du choc toxique observé avec *Staphylococcus aureus*.

### ***l'érythème noueux***

L'érythème noueux est une dermo-hypodermite nodulaire aiguë dont l'étiologie streptococcique doit être envisagée. Il y a d'autres étiologies (voir *Yersinia*)

### ***Diagnostic***

La culture d'un frottis de gorge ou d'un frottis de plaie permet le diagnostic dans la majorité des cas. La détection directe des antigènes de *S.pyogenes* est parfois utilisée. C'est une technique rapide (quelques

minutes) qui est parfois conseillée pour décider du bien-fondé d'un traitement antibiotique.

Le diagnostic sérologique par recherche des anticorps anti-streptolysines O (ASLO) et antistreptodornases permet un diagnostic rétrospectif lors des complications tardives (RAA, GNA). Ces anticorps n'apparaissent qu'au 10ème jour.

### ***Prophylaxie - Traitement***

*S.pyogenes* reste jusqu'à présent toujours sensible à la pénicilline qui constitue le premier choix thérapeutique. Les macrolides sont choisis en cas d'allergie aux pénicillines mais il y a actuellement 3 à 20% de souches résistantes et ce taux augmente progressivement.

La prévention du RAA comprend :

- le traitement rapide des infections
  - la prise d'antiinflammatoires pour stopper l'atteinte valvulaire
  - l'injection de pénicilline sous forme 'retard' pour prévenir toute nouvelle infection à *S.pyogenes*.
  - la prophylaxie antibiotique (à large spectre), chez le sujet ayant une atteinte valvulaire, de toute intervention chirurgicale et, en particulier, des soins dentaires dans le but de prévenir l'endocardite (infection des valves lésées).

### ***Haemophilus influenzae***

---

Le genre *Haemophilus* est constitué de petits bacilles Gram négatif facultatifs qui requièrent, pour leur croissance, certains facteurs contenus dans le sang : l'hémine (ou facteur X) et le NAD (ou facteur V), d'où leur nom. Ce sont des bactéries de la flore commensale des muqueuses des voies respiratoires hautes et de la bouche.

*H.influenzae* est l'espèce pathogène principale.

*H.ducreyi* est une espèce pathogène rare provoquant une maladie sexuellement transmissible.

Les autres espèces sont : *H.parainfluenzae* (la plus fréquente), *H.aphrophilus*, *H.paraphrophilus*, *H.haemolyticus*, *H. para-haemolyticus*. Ce sont des commensaux de la flore buccale et du tractus respiratoire supérieur. Ils causent parfois des endocardites.

## **Pathogénicité**

Il est essentiel de distinguer les souches non capsulées d' *H.influenzae* des souches capsulées.

Ces dernières disposent d'une capsule de type polysaccharidique qui protège les bactéries contre la phagocytose par les polymorphonucléaires et les macrophages. Elles produisent aussi bien souvent une IgA protéase. Ces deux propriétés leur confèrent un pouvoir invasif.

Il existe six variétés antigéniques différentes de capsule (a,b,c...f) mais les souches "b" sont celles que l'on rencontre presque exclusivement en pathologie humaine.

Les souches d' *H.influenzae* de type "b" (Hib) font fréquemment partie de la flore commensale de l'enfant (voir ci-dessous). Celui-ci bénéficie des Ac maternels pendant les 2-3 premiers mois de la vie. Par la suite, pendant une fenêtre s'ouvrant jusqu'à l'âge de 4-5 ans il devient très sensible aux Hib et c'est à cet âge que se déclarent les pathologies les plus graves (épiglottite, méningite). Les Ac anticapsulaires ne sont pas produits à cet âge en raison de l'immaturation des mécanismes immunitaires, cette immunisation étant T- indépendante.

Les souches non capsulées sont des résidents habituels de la flore commensale pharyngée de l'homme.

## **Réservoir**

L'homme est le seul réservoir de *H.influenzae*. La transmission se fait par voie aérienne ou par contact direct avec les sécrétions respiratoires. L'exposition à cette bactérie se fait à la naissance et 80% de la population est "porteuse" durant les premiers mois de la vie. Cependant, les souches capsulées sont présentes à l'état de portage surtout dans le très jeune âge et beaucoup moins par la suite (30 à 70 % en dessous de un an, 12% de un à quatre ans et 0 à 3% de 5 à 15 ans).

## ***Pathologies***

### **Les souches capsulées**

sont responsables de pathologies souvent graves observées presque exclusivement en dessous de cinq ans. Elles sont prévenues par la vaccination (voir ci-dessous)

#### ***l'épiglottite aiguë***

Cette infection due à Hib est caractérisée par une inflammation et un œdème importants de l'épiglotte. Elle se marque par un état infectieux sévère (le germe provoque souvent une bactériémie) aggravée de difficultés respiratoires croissantes. C'est une urgence médicale nécessitant hospitalisation, antibiothérapie iv(cefotaxine) et, si requis, trachéotomie.

#### ***la méningite***

La méningite Hib était, avant la vaccination, la première cause de méningite chez l'enfant en dessous de cinq ans. La mortalité est importante : 3 à 7%.

#### ***des arthrites,***

ou plus rarement, des **infections cutanée** profondes (« cellulite ») qui sont causées par les bactériémies.

### **Les souches non capsulées**

Sont des causes fréquentes d'infections des voies respiratoires supérieures à tous âges : sinusites et otites moyennes aiguës, conjonctivites. Chez l'adulte bronchiteux chronique, elles sont des causes fréquentes d'exacerbations aiguës. Elles provoquent des broncho-pneumonies, surtout chez les patients à l'état général altéré.

## ***Immunité***

L'immunité s'acquiert principalement contre la capsule polysaccharidique. L'acquisition est passive chez le nouveau-né; elle peut se faire sous forme d'IgA présentes dans le lait maternel. L'immunisation est très faible chez l'enfant de 3 mois à deux ans même après infection sévère.

Un vaccin dirigé contre les souches encapsulées de type b est introduit depuis peu et donne d'excellents résultats en termes de prévention des infections graves chez l'enfant, qui ont fortement régressé ces dernières années ou même presque disparu dans certains pays. La vaccination

permet d'obtenir une immunité humorale anticapsule qui va permettre la phagocytose du germe (anticorps opsonisants).  
Il s'agit d'un vaccin conjugué associant l'antigène capsulaire « b » à une anatoxine tétanique ou diphtérique.

### ***Diagnostic***

Uniquement par culture avec ajout de facteurs de croissance (X et V : voir travaux pratiques)

### ***Sensibilité aux antibiotiques***

Alors qu'initialement toutes les souches étaient sensibles à l'ampicilline, on note actuellement une augmentation considérable de la résistance à cet antibiotique, par production d'une bêta-lactamase (30 à 40%). Les céphalosporines de 3<sup>me</sup> génération conservent leur activité.

## ***Streptococcus mutans***

---

### ***Ecologie - Pathogénie***

*S. mutans* appartient à la flore buccale commensale chez plus de 90% des personnes dans nos pays occidentaux. Il est impliqué dans la genèse de la carie dentaire.

A partir du saccharose présent en bouche, provenant de l'alimentation, *S. mutans* synthétise du glucane qui est un polysaccharide de haut poids moléculaire, et forme ainsi une matrice épaisse à la surface de la dent, où sont emprisonnées les bactéries (plaque dentaire). Celles-ci utilisent pour leur métabolisme les sucres alimentaires, produisant de l'acide lactique qui décalcifie localement la dent. Les enzymes bactériennes protéolytiques achèvent de provoquer une cavité dans l'émail, la carie. Celle-ci peut donc être regardée comme une des pathologies infectieuses les plus fréquentes chez nous.

*S. mutans* est également une cause fréquente d'endocardite.

## ***Facteurs de virulence***

La démonstration des facteurs de virulence de *S.mutans* a été obtenue principalement en comparant la virulence ("cariogénicité") de mutants défectifs pour certains gènes par rapport aux souches types. Les cinq principaux mécanismes de virulence impliqués dans la carie sont les suivants :

### ***1. Synthèse de glucanes insolubles***

La synthèse à partir de saccharose de glucanes insolubles riches en branchements  $\alpha$ -1-3 est essentiel pour la virulence. Les mutants défectifs perdent l'aspect rugueux des colonies sur milieu au saccharose (voir TP), ne produisent pas de polysaccharides à leur surface, ne produisent pas de plaque dentaire chez l'animal nourri au saccharose et n'induisent pas de carie.

### ***2. Synthèse de polysaccharides intracellulaires***

Les mutants défectifs peuvent s'accumuler à la surface de la dent en présence de saccharose et persister dans l'éco-système, mais ils n'induisent pas de carie. La raison principale est que ces polysaccharides intracellulaires fournissent à la bactérie un substrat qui lui permet de maintenir une production d'acides pendant les périodes où il n'y a pas d'apport de sucres extérieurs ( entre les repas et pendant le sommeil).

### ***3. Tolérance à l'acidité***

Cette tolérance est indispensable pour la survie de la bactérie et sa croissance à pH bas

### ***4. Production d'acide lactique***

Cette production est indispensable à la cariogénicité, du moins pour les caries des couronnes. Les mutants déficients en lactate déshydrogénase perdent leur pouvoir cariogène. L'acide lactique est d'évidence l'agent le plus puissant de la déminéralisation.

### ***5. Production d'endodextranases***

Cette production permet apparemment au *S.mutans* d'envahir l'éco-système formé à la surface de la dent par les souches productrices de glucanes extracellulaires riches en liaisons  $\alpha$ -1-6, hydro-solubles (les autres streptocoques *S.sanguis* et *S.mitis*)

## **Rôle du sucre**

Le métabolisme de *S.mutans* à la surface de la dent est fort différent selon qu'il y a ou non présence de saccharose.

- En absence de saccharose, les cellules de *S.mutans* s'adsorbent (de façon réversible) à la surface de la pellicule externe de glycoprotéines déposée à la surface de la dent grâce aux fimbriae. Elles produisent très peu de polysaccharides internes. Les souches de *S.sanguis* (non cariogènes) ont une bien meilleure affinité pour la pellicule en absence de saccharose.
- Toute alimentation riche en saccharose modifie profondément la situation. *S.mutans* adhère alors à la pellicule de façon irréversible et les cellules bactériennes adhèrent les unes aux autres. Ce phénomène est clairement lié à la production de glucanes riches en liaisons  $\alpha$ -1-3, insolubles. Les streptocoques synthétisent aussi des glucanes  $\alpha$ -1-6 et des fructanes solubles qui diffusent au travers de la plaque, mais cette propriété n'est pas nécessaire à la virulence.

*S.mutans* synthétise des polysaccharides intracellulaires pendant sa phase de croissance. Ils les utilisera uniquement en cas de diminution des apports extérieurs, ce qui produira l'acidité.

Du glucose et du fructose libres sont aussi produits et utilisés dans la glycolyse, produisant ainsi de l'acide.

## **Prévention**

Les brossages dentaires réguliers (après chaque repas !) et l'abstention de sucres entre les repas constituent la meilleure prévention. Le fluor est un élément de prévention important.

Des vaccins sont en cours d'élaboration... sans succès retentissant pour l'instant.

## ***Autres bactéries***

---

### ***Streptocoques $\beta$ -hémolytiques des groupes C et G***

---

Comme *S.pyogenes*, ils provoquent des pharyngites et des infections cutanées. Ils ne provoquent, par contre, jamais les complications rencontrées avec le premier.

### ***Arcanobacterium haemolyticum***

---

*A.haemolyticum* est un petit bacille Gram positif ressemblant aux corynébactéries. C'est un agent de pharyngites, parfois accompagnées de rash scarlatiniforme (évoquant l'angine à *S. pyogenes*). Son incidence est probablement sous-estimée à l'heure actuelle à cause de la difficulté d'identification et la confusion avec l'angine streptococcique. L'antibiotique le plus actif est l'érythromycine.

### ***Corynebacterium***

---

Les corynébactéries sont de petits bacilles Gram positif qui se divisent dans le sens de la largeur, ce qui est à l'origine de la disposition en "V", en palissades, en paquets d'épingles, etc. et jamais en chapelets. L'espèce pathogène principale est *C.diphtheriae*; à côté de celle-ci existent une série d'espèces commensales habituellement dénommées "bacilles diphtéroïdes" qu'on retrouve sur la peau et les muqueuses. *C.jejkeium* est une espèce possédant une résistance étendue à beaucoup d'antibiotiques, et qu'on retrouve dans des septicémies chez des patients immunodéprimés. *C.urealyticum* est également une espèce résistante aux antibiotiques, impliquée dans des infections urinaires.

### ***Corynebacterium diphtheriae***

---

#### ***Pathogénie. Epidémiologie***

Agent de la diphtérie humaine, *C.diphtheriae* se trouve essentiellement dans le pharynx où, en dehors d'un portage asymptomatique, il peut provoquer l'angine diphtérique caractérisée par la formation de dépôts fibrineux appelés fausses membranes. Le bacille diphtérique se développe localement et ne donne jamais d'infection généralisée; il n'y a jamais septicémie. Les complications de l'angine diphtérique relèvent de deux mécanismes pathogéniques :



8. Le "**croup**" : extension des fausses membranes au larynx et obstruction de la glotte entraînant la mort par asphyxie.
9. Production d'une **exotoxine** qui est résorbée et véhiculée par le sang jusqu'aux organes cibles, surtout le myocarde et les surrénales, et qui provoque la mort par myocardite aiguë.

L'épidémiologie est fortement influencée par la vaccination. Lorsque 75% des membres de la communauté sont vaccinés, la propagation de la maladie est arrêtée. La diphtérie a régressé en Belgique au point que les cas enregistrés au cours des dernières années n'atteignent que quelques unités au maximum. La diphtérie est par contre en nette recrudescence dans les pays de l'Est.

### ***Propriétés bactériologiques***

La toxine est une protéine de P.M. d'environ 72.000 Da qui inhibe la synthèse des protéines (cfr. partie générale). Seules les souches lysogénisées par le bactériophage "β" (Freeman) sont toxigènes. C'est une toxine de type A-B. Le fragment A inactive le facteur d'élongation EF-2 par ribosylation de l'adénosine diphosphate, ce qui inhibe la synthèse protéique. Pour des raisons inconnues, les cellules myocardiques et nerveuses sont les plus sensibles.

### ***Immunité. Prophylaxie***

La vaccination préventive au moyen de l'anatoxine de Ramon n'est pas obligatoire mais recommandée. Elle est généralement administrée sous forme de vaccin triple Di Te Per ou D.P.T (diphtérie, pertussis (=coqueluche), tétanos) aux enfants vers l'âge de trois mois, en deux injections à 4-6 semaines d'intervalle, suivies d'un rappel après un an.

Le traitement curatif consiste à administrer aussi précocement que possible du sérum antidiphtérique dès que le diagnostic d'angine diphtérique est posé

## ***Bordetella pertussis***

---

### ***Pathogénie. Epidémiologie***

Le genre *Bordetella* comprend des bacilles Gram négatif dont le seul représentant important est *B.pertussis*, agent de la coqueluche.

*B.pertussis* se trouve dans les voies respiratoires supérieures où, après une période d'incubation de 7 à 14 jours, il occasionne une affection catarrhale banale avec toux qui dure une semaine. Durant cette période le germe se multiplie activement et est facilement décelable. Ce n'est qu'après que s'installent les symptômes typiques: quintes de toux coqueluchoïdes qui persistent pendant plusieurs semaines (en moyenne 4 à 6 semaines) et qui sont dues à des lésions irritatives de la muqueuse respiratoire provoquées par une exotoxine. A ce stade, les germes sont peu nombreux ou absents mais les lésions installées ne régressent que lentement.

La maladie est particulièrement dangereuse pour les nourrissons et grave jusqu'à l'âge de deux ans (asphyxie, complications broncho-pneumoniques). D'anciens vaccinés peuvent présenter des formes frustes. La maladie est rare après l'âge scolaire. La contagiosité est maximale durant la période catarrhale. Elle disparaît au cours de la période des quintes, et bien avant la fin de celle-ci.

### ***Prophylaxie***

Vaccination au moyen de germes tués. Ce vaccin est généralement combiné à celui de la diphtérie et du tétanos (Di - Te - Per) et administré dès l'âge de 3 mois: en effet les anticorps maternels n'agissent guère sur les maladies bactériennes, et c'est durant les premiers mois que la protection de l'enfant est la plus pressante surtout lorsque des frères et sœurs plus âgés risquent d'apporter le germe dans le milieu familial.

## ***Actinomyces***

---

*Actinomyces* est un bacille Gram positif ramifié anaérobie. Il est l'agent de l'actinomycose. Il s'agit d'une suppuration de la région cervico-faciale avec fistulisation et formation dans le pus de "grains actinomycosiques" constitués d'un enchevêtrement de bacilles Gram positif filamenteux et ramifiés, qui permettent de poser le diagnostic. *A.israelii* en est l'espèce principale, souvent associé à d'autres germes (anaérobies, *Actinobacillus*). *A.israelii* est sensible à la pénicilline.

## ***Fusobacterium et angine de Vincent***

---

Les *Fusobacterium* sont des bacilles Gram négatif anaérobies stricts très polymorphes qui vivent en commensaux dans les cavités buccale, intestinale et vaginale mais qui, dans certaines circonstances favorisantes, peuvent être à l'origine de pathologies infectieuses principalement des voies respiratoires. Ils sont responsables d'une amygdalite particulière, l'**angine de Vincent**, caractérisée par une ulcération nécrotique et hémorragique de l'amygdale associée à une fétidité de l'haleine. L'examen microscopique de l'exsudat amygdalien est typique : il montre la présence de bacilles fusiformes Gram négatif associés à des spirochètes (*Treponema vincentii*). Une complication grave est la thrombophlébite suppurée de la veine jugulaire. La pénicilline est active.

## ***CHAPITRE VII : Les bactéries impliquées dans les infections du tractus respiratoire inférieur***

---

(voir aussi les [diapositives](#))

### ***Généralités***

Le tractus respiratoire inférieur comprend la trachée, les bronches et les poumons. Les microorganismes peuvent y accéder par voie aérienne, par voie hématogène ou, plus exceptionnellement, par accès direct dans la cavité thoracique. L'accès par voie aérienne se fait par inhalation de gouttelettes d'aérosol ou de poussières, ou par aspiration de liquide à partir du naso-pharynx.

La contamination peut être d'origine **exogène** : personne malade, porteur ou environnement. Très souvent cependant, elle est d'origine **endogène** : le portage asymptomatique de pneumocoques au niveau pharyngé est très fréquent, surtout durant les mois d'hiver, de même que celui de *Staphylococcus aureus*, *H.influenzae* et du streptocoque du groupe A.

### ***Les mécanismes de défense de l'hôte***

L'arbre respiratoire humain dispose d'éléments mécaniques lui permettant de se défendre contre l'infection : le réflexe épiglottique ainsi que le réflexe de la toux; le mucus bronchique; le mouvement des cellules épithéliales ciliées de la trachée. Au niveau alvéolaire, les macrophages exercent une action phagocytaire intense et le drainage lymphatique assure l'élimination des microorganismes phagocytés.

Les facteurs susceptibles de fragiliser ces mécanismes de défense sont divers : pollution atmosphérique, irritants tels que la cigarette, les vapeurs toxiques, le froid. Beaucoup de pathologies pulmonaires prédisposent aux infections : la bronchite chronique, la mucoviscidose...

## ***Etiologies***

L'infection de l'arbre respiratoire inférieur peut impliquer la trachée (trachéite), les bronches (bronchite, bronchiolite) ou les poumons (pneumonie, abcès).

La **bronchiolite** est diagnostiquée chez les enfants de moins de deux ans et est due le plus souvent à un virus (virus respiratoire syncytial). Le pronostic est sévère.

Les **bronchites et trachéo-bronchites aiguës** sont des infections de l'épithélium respiratoire cilié qui tapisse l'arbre bronchique, caractérisées par une inflammation aiguë avec oedème diffus et hypersécrétion bronchique. Cela se traduit cliniquement par une toux ramenant souvent des crachats mucopurulents, avec dyspnée modérée et fièvre inconstante. La plupart des bronchites aiguës sont d'origine virale. Cette infection virale peut, dans un certain nombre de cas, se surinfecter après quelques jours d'évolution avec des bactéries commensales des voies respiratoires supérieures (*H. influenzae*, *S.pneumoniae*). Un faible pourcentage des bronchites aiguës est d'origine bactérienne, due à *Mycoplasma pneumoniae* et plus rarement à *Bordetella pertussis*.

Les **bronchites chroniques** sont caractérisées histologiquement par des lésions graves de l'épithélium bronchique, induites par l'inhalation de substances toxiques (fumée de cigarettes, poussières et gaz toxiques dans les environnements pollués) ou par des infections itératives. Cette inflammation chronique entraîne une toux incessante ramenant, surtout le matin, une expectoration mucopurulente. A cela s'ajoute un état d'insuffisance respiratoire chronique exacerbé par des épisodes aigus souvent déclenchés par des surinfections. Les germes les plus fréquemment isolés sont ceux de la flore commensale des voies aériennes supérieures, tels que *H. influenzae* (souches non capsulées) ou *S. pneumoniae*. Plus rarement, on peut isoler des souches de *S.aureus* ou de bacilles à Gram négatif (en cas de sélection, par une antibiothérapie).

Les **pneumonies aiguës** sont des infections du parenchyme pulmonaire habituellement localisées à un segment ou à un lobe pulmonaire. Les bactéries gagnent les alvéoles pulmonaires à la suite d'une inhalation d'aérosols contaminés ou d'une aspiration des sécrétions des voies aériennes supérieures contenant une flore commensale abondante.

De nombreux facteurs favorisent l'apparition des pneumonies. Tout d'abord, les altérations de la conscience (coma, anesthésie, intoxication alcoolique ou opiacée...) atténuent ou abolissent la toux et le réflexe épiglottique, permettant l'aspiration de la flore commensale dans les bronches. De plus l'exposition au froid peut aussi diminuer le réflexe épiglottique. La fumée de cigarettes, l'inhalation de poussières toxiques ou encore une infection virale diminuent la capacité d'élimination des germes par l'arbre bronchique en lésant l'épithélium respiratoire cilié. De

même, toute obstruction bronchique (tumeurs, corps étrangers) peut favoriser l'apparition d'infections pulmonaires. Enfin, on connaît la fréquence et la gravité des pneumonies chez les immunodéprimés (leucémies en aplasie...), chez qui l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires peut être abolie ou fortement diminuée. La plupart du temps, les pneumonies aiguës spontanées chez des personnes en bon état général sont dues au pneumocoque (50-90 % des cas), plus rarement à *H.influenzae* (2 -18 % des cas) à *Moraxella catarrhalis* ou *S.aureus* (2-10 %).

Chez le vieillard, ces pneumonies spontanées peuvent prendre un tour dramatique et entraîner encore aujourd'hui une mortalité importante malgré l'antibiothérapie. Les pneumonies du vieillard sont souvent la conséquence d'une surinfection bactérienne au cours d'une infection virale (grippe). En dehors du pneumocoque, les germes en cause sont le plus souvent *H.influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* et *S. aureus*

Les **pneumonies par aspiration** chez les sujets présentant des troubles de la conscience sont souvent de diagnostic difficile, parfois uniquement décelées par l'examen radiologique. L'aspiration massive des bactéries de la flore commensale des voies respiratoires supérieures, parfois associée à la régurgitation de liquide gastrique irritant, concourt à déclencher des pneumonies souvent nécrosantes avec tendance à l'abcédation. Les germes en cause sont surtout des bactéries anaérobies (45-60 % des cas).

Les **pneumonies nosocomiales** se voient chez les sujets immunodéprimés, hospitalisés notamment pour cancers, leucémies, transplantations d'organe, comas... Dans près de 60% des cas, ce sont des bactéries à Gram négatif qui sont la cause de ces pneumonies : *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Serratia*, *Enterobacter sp*, *P.aeruginosa*. Plus rarement il s'agit de *Legionella* ou d'autres bactéries (*S.aureus*).

Les **pneumonies atypiques** se voient surtout chez les enfants de plus de 5 ans ou l'adulte jeune. La maladie associe fièvre avec malaise, écoulement nasal, maux de tête, toux et parfois douleurs thoraciques dyspnéisantes. Ces pneumonies sont surtout dues à *M.pneumoniae*, plus rarement à des germes tels que *Coxiella* ou *Chlamydia psittaci*, ou même à des virus (myxovirus, adénovirus).

## ***Haemophilus influenzae***

---

voir chap. voies respiratoires supérieures.

## ***Streptococcus pneumoniae***

---

Les pneumocoques provoquent des infections très sévères à tout âge, mais avec une extrême gravité jusqu'à deux ans et après soixante ans.

Les infections pneumococciques constituent chez nous un important problème de santé publique. La fréquence, la gravité et la mortalité de ces infections restent très élevées malgré une antibiothérapie disponible et efficace.

### ***Propriétés bactériologiques***

Ce sont des diplocoques (association par deux) Gram positif de forme typique "lancéolée". Ils sont entourés d'une capsule polysaccharidique. Ils ne produisent pas de toxine. Le pouvoir pathogène est typiquement invasif.

Les antigènes principaux sont les antigènes capsulaires polysaccharidiques, dont il existe 84 sérotypes. La capsule est un élément capital de la virulence car elle rend le germe résistant à la phagocytose. Les souches avirulentes (souches "rough") sont dépourvues de capsule. Seuls les anticorps contre l'antigène capsulaire confèrent une immunité valable. Le typage des antigènes capsulaires, pratiqué dans le temps pour l'application d'une sérothérapie aujourd'hui abandonnée, a de nouveau de l'intérêt dans le cadre d'un programme de surveillance des souches, qui vise à adapter la composition d'un vaccin aux types capsulaires les plus fréquemment rencontrés dans une région.

Certains sérotypes capsulaires sont plus impliqués que d'autres dans les pneumonies. Le sérotype 3 produit une très grosse capsule et est considéré comme le plus invasif.

Les pneumocoques produisent une IgA protéase spécifique. Bien que le rôle exact de cette protéase ne soit pas bien connu, il est probable que celle-ci joue un rôle dans la capacité de la bactérie à coloniser et à envahir la muqueuse étant donné le rôle des immunoglobulines dans les défenses des muqueuses.

## ***Ecologie, pathogénie***

Les pneumocoques peuvent être commensaux dans les voies respiratoires supérieures. Ils sont présents chez 20 à 70 % des adultes. Ils provoquent une infection lorsque les mécanismes de défense de l'hôte sont fragilisés. Ce sont des parasites extracellulaires qui sont rapidement tués lorsqu'ils sont ingérés par les neutrophiles ou les macrophages.

Ils provoquent :

- des **pneumonies lobaires** (surtout chez les alcooliques), des **broncho-pneumonies** chez les enfants et les vieillards e.a. après infections virales (grippe), ou des **pleurésies**; 75% des pneumonies bactériennes acquises en dehors de l'hôpital sont provoquées par *S.pneumoniae*; la mortalité est de 5-10% mais les chiffres montent à 25% en cas de bactériémie associée, et à près de 50% chez les patients de plus de 50 ans ayant une maladie sous-jacente; la pneumonie est typique par son début soudain et brutal ("coup de tonnerre dans un ciel serein") marquée par un "frisson solemnel", avec fièvre importante, expectorations purulentes et sanglantes et douleurs thoraciques;
  - des **méningites**; c'est l'un des trois agents principaux; il s'agit de la première cause chez l'adulte. L'infection se fait par voie hématogène dans le décours d'une pneumonie ou d'une bactériémie, ou par contamination de proximité dans des cas de sinusite...
  - des **bactériémies** qui sont fréquentes dans le décours des méningites comme des pneumonies et sont associées à une forte mortalité; on peut les rencontrer de façon primaire chez l'enfant de moins de deux ans sans foyer infectieux localisé;
  - des **sinusites, otites et mastoïdites**;
  - des **arthrites, endocardites et péritonites** peuvent aussi se voir.

Les infections à *S.pneumoniae* ont une incidence hivernale supérieure à l'incidence estivale.

Les sujets splénectomisés et les agammaglobulinémiques sont particulièrement sensibles aux infections pneumococciques.



## **Diagnostic**

- l'**examen direct** microscopique du LCR, du pus ou de sécrétions pulmonaires permet de visualiser les diplocoques gram positif encapsulés; la recherche directe de l'antigène capsulaire libre par une technique d'anticorps fixés sur latex, peut accélérer le diagnostic;
  - la **culture** et, en particulier, l'hémoculture sont performantes, cette dernière en particulier en cas de pneumonie.

## **Prophylaxie. Immunité. Antibiotiques**

Un vaccin contenant le polysaccharide des 23 principaux sérotypes rencontrés chez nous est utilisé depuis quelques années. Son indication concerne les personnes à haut risque : personnes âgées (>65 ans) bronchitiques ou cardiaques, alcooliques, splénectomisés... Les enfants ne répondent malheureusement pas à ce vaccin mais un nouveau vaccin conjugué devrait apparaître prochainement.

Les pneumocoques sont très sensibles à la pénicilline qui est l'antibiotique de choix. Des souches résistantes ont fait leur apparition et constituent un problème croissant actuellement en Europe. Le mécanisme est une modification de l'affinité pour la pénicilline des P.L.P. (protéines liant les pénicillines). Le support génétique de cette résistance est chromosomique et non plasmidique. On comptait en 2001 que 15% des souches belges étaient résistantes. Les résistances aux macrolides et aux tétracyclines sont devenues importantes (30 - 40 %)

## ***Moraxella catarrhalis***

---

Diplocoques Gram négatif apparentés aux Neisseria. Parfois classés également dans les bacilles Gram négatifs.

*M.catarrhalis* est une bactérie commensale du pharynx, qui est actuellement reconnue comme une cause rare d'otite, de sinusite et d'infection du tractus respiratoire inférieur (trachéite, pneumonie, exacerbation de bronchite chronique, empyème).

Un pourcentage important des souches isolées actuellement (>90%) produit une bêta-lactamase conférant une résistance aux pénicillines.

## ***Mycoplasma pneumoniae***

---

Les mycoplasmes sont les plus petits procaryotes capables de se multiplier de façon autonome. Ils appartiennent à la classe des Molliculites. Il ne possèdent pas de paroi de type bactérien, étant incapables de synthétiser le peptidoglycane ou ses précurseurs, d'où leur insensibilité totale à l'action des bêta-lactamines.

Ils sont très sensibles à la pression osmotique.

Leur génome de petite taille ne leur permet pas de multiples possibilités enzymatiques d'où leurs exigences nutritionnelles très sévères. Leur croissance sur milieu de culture spécifique est possible mais très lente (1 à 2 semaines).

Trois espèces sont importantes en pathologie humaine : *Mycoplasma pneumoniae* (anciennement agent d'Eaton), *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*. Les deux derniers sont des commensaux des voies génitales. Leur rôle en pathologie est incertain. Il n'en sera pas discuté dans ce cours.

Trouvé dès 1944 par Eaton dans des "pneumonies atypiques primitives" ou "pneumonies à virus", *M.pneumoniae* fut longtemps dénommé "agent d'Eaton" et reconnu comme n'étant pas un vrai virus en raison de sa sensibilité aux tétracyclines. C'est en 1962 que Chanock réussit à le cultiver sur milieu non vivant et à prouver son appartenance aux mycoplasmes.

### **Ecologie - Pathologie**

*M.pneumoniae* est une cause fréquente de pneumonies ou de trachéobronchites. On parlait avant de 'pneumonie atypique primitive' parce que c'était une forme de pneumonie pour laquelle aucune étiologie bactérienne n'était connue, et qui ne répondait pas à la pénicilline. Il touche de préférence les adolescents et les jeunes adultes chez qui il constitue 20% de tous les cas de pneumonie.

La transmission se fait de personne à personne par inhalation d'aérosols infectés. Cette bactérie n'est cependant pas très contagieuse et sa transmission nécessite des contacts étroits.

La virulence de l'organisme est considérable puisque de 1 à 100 bactéries sont capables d'infecter la moitié des volontaires soumis au test. La pathogénicité est liée au pouvoir d'adhérence sur les cellules épithéliales ciliées de l'arbre respiratoire. Les mycoplasmes ne pénètrent pas les

cellules mais causent leur mort par production d'une quantité importante d' $H_2O_2$  qui va stopper les mouvements ciliaires et léser les cellules.

Dans la majorité des cas, l'infection est bénigne et se manifeste par un épisode de bronchite ou de pharyngite. L'incubation est longue (jusqu'à trois semaines) et le portage pharyngé peut se prolonger pendant plusieurs semaines ou mois chez le convalescent. Ceci explique le cheminement lent d'une épidémie à l'intérieur d'une collectivité fermée, les cas s'échelonnant souvent sur plusieurs mois.

## **Diagnostic**

La sérologie avant tout, étant donné les délais et les difficultés rencontrés pour cultiver *M.pneumoniae* (il faut près de trois semaines pour obtenir une culture). L'amplification PCR est une technique prometteuse.

## **Traitement**

Les tétracyclines et les macrolides protègent les animaux d'expérience contre les effets de l'inoculation du germe. Leur activité dans l'infection humaine est plus discutée, mais elles pourraient raccourcir l'évolution de la maladie. Les macrolides (érythromycine...) ont la meilleure activité. Certaines fluoroquinolones sont actives.

## **Legionella**

---

*Legionella pneumophila* est un bacille Gram négatif qui n'est apparenté à aucun autre groupe de bactéries.

*En 1976, lors de la Convention des Vétérans de la Légion Américaine réunis à Philadelphie, 221 participants présentèrent une infection respiratoire avec pneumonie sévère qui fut fatale pour 34 d'entre eux. Cette épidémie ne trouva pas d'emblée d'explication étiologique mais fut rapprochée d'épidémies antérieures, notamment celle connue sous le nom de "fièvre de Pontiac" qui représente une autre forme, plus bénigne, de la maladie. Après plusieurs mois de recherche, une bactérie jusqu'alors inconnue fut identifiée comme agent étiologique de cette épidémie et reçut le nom de Legionella pneumophila.*

## **Caractères bactériologiques - écologie**

Il existe plus de vingt espèces différentes au sein du genre *Legionella* dont la plus importante en pathologie humaine est *L.pneumophila*. Cette

dernière se subdivise en quatorze sérogroupes. Le séro groupe 1 est le plus fréquemment isolé et le plus pathogène.

La niche écologique des *Legionella* est avant tout l'eau où elles sont capables de survivre dans des conditions extrêmes : on les retrouve dans les eaux douces naturelles, dans l'eau de distribution, dans les réserves d'eau chaude des buildings modernes, dans les systèmes de conditionnement d'air... Les aérosols d'eau contaminée constituent la voie de transmission la plus fréquente. La persistance dans l'eau est souvent liée au parasitisme des amibes qui s'y trouvent.

## ***Pathologie***

L'infection peut produire un large éventail de symptomatologies allant de la **séroconversion asymptomatique**, à un syndrome constitué de fièvre modérée, céphalées, myalgie (**fièvre de Pontiac**), jusqu'à la **pneumonie** à localisation alvéolaire qui est assez souvent fatale.

L'allure épidémique est classique et concerne des groupes de personnes ayant circulé dans des endroits où la contamination est abondante.

Au moins deux tiers des cas concernent des patients fumeurs ou ayant une pathologie sous-jacente (diabète, cancer, alcoolisme...); les cas nosocomiaux touchent principalement les patients dont l'immunité cellulaire est altérée (greffes, leucémies lymphoïdes..).

La pathogénèse de ces infections n'est pas bien comprise : l'immunité cellulaire joue un rôle majeur; la multiplication intracellulaire dans les monocytes sanguins et les macrophages a été observée; le rôle des toxines produites par certaines souches n'est pas clair.

## ***Diagnostic***

- Par culture des expectorations ou des produits d'aspiration pulmonaire, sur des milieux de culture spéciaux.
- Par détection directe du germe par immunofluorescence
- Par examen sérologique.

## ***Traitement***

*Legionella* est résistant aux  $\beta$ -lactamines par production de  $\beta$ -lactamase et répond le mieux à l'érythromycine et à la rifampicine ainsi qu'aux fluoroquinolones.

## Les mycobactéries

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des *Mycobacteriaceae*. Elles sont caractérisées par leur aptitude à conserver la coloration malgré l'action combinée de l'alcool et des acides dilués : elles sont dites acido-alcool-résistantes. Leur paroi est très mince mais comprend une proportion inhabituelle de lipides : plus de 60% du poids sec de la bactérie alors qu'on en retrouve à peine 3% chez les bactéries à Gram négatif et 0,5% chez les Gram positif. Beaucoup de ces lipides sont des molécules de haut poids moléculaire comme l'acide mycolique. Cette gaine cireuse, fortement hydrophobe entraîne certaines propriétés particulières:

- acido-alcool-résistance à la coloration
- résistance aux antiseptiques hydrosolubles
- résistance à la dessiccation et au froid
- résistance aux enzymes des phagocytes (peu de lipases dans les lysosomes)
- échanges nutritifs ralentis, d'où allongement du temps de génération et des infections plus lentes et chroniques
- formation de follicules granulomateux, reproductibles expérimentalement par injection d'extraits lipidiques
- hypersensibilité retardée vis-à-vis des protéines des mycobactéries. Elle ne peut être induite qu'en présence des complexes lipidiques.

Ce sont des aérobies strictes. Leur multiplication est beaucoup plus lente que celle des autres bactéries : le temps de doublement de *Mycobacterium tuberculosis* est de 15 à 18 heures, celui de *M.leprae* de 12 jours, comparés aux 15 minutes d'*Escherichia coli*.

Plusieurs dizaines d'espèces sont maintenant identifiées. Certaines sont principalement des saprophytes du sol, de l'eau et de certains aliments. D'autres sont des commensales de l'homme et des animaux et se comportent comme des bactéries opportunistes. Certaines, enfin, sont des parasites stricts de l'homme ou des animaux : *M.tuberculosis*, *M.africanum*, *M.bovis*, *M.leprae*, *M.lepraemurium*, *M.paratuberculosis*, *M.microti*.

D'un point de vue médical, les mycobactéries peuvent être rangées en trois grandes catégories :

1. Les mycobactéries responsables de la tuberculose des mammifères: *M.tuberculosis*, *M.africanum*, *M.bovis*, et *M.microti*. Le BCG (voir vaccin) est une variété avirulente de *M.bovis*.
2. Les mycobactéries qui ne provoquent pas la tuberculose mais qui sont cultivables in vitro et qu'on désigne le plus souvent par l'appellation

"mycobactéries atypiques". Elles se comportent comme des bactéries opportunistes et sont actuellement beaucoup plus souvent impliquées en pathologie humaine, notamment chez les sidéens. Les espèces *M. avium* et *M. intracellulare* sont les plus fréquentes.

3. Les mycobactéries responsables de la lèpre de l'homme (*M. leprae*) et de la lèpre du rat (*M. lepraemurium*). Ces deux espèces ne sont pas (ou très difficilement) cultivables in vitro.

Les mycobactéries ne produisent pas de toxines ni d'enzymes. Elles tiennent principalement leur virulence de leur capacité à résister à l'ingestion par les macrophages et à se multiplier à l'intérieur des cellules.

Quoique la coloration de Gram soit peu appropriée pour les colorer, les mycobactéries doivent être rangées parmi les bactéries à Gram positif. Elles se colorent notamment par la méthode de Ziehl qui est basée sur leur acido-résistance.

## ***Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK)**

---

La tuberculose est une maladie chronique provoquée par *Mycobacterium tuberculosis*, qui touche principalement le poumon mais qui peut atteindre d'autres organes.

De très endémique dans nos pays au XVIII<sup>me</sup> et XIX<sup>me</sup> siècles (300-400 décès par 100 000 habitants par an) la tuberculose a décliné progressivement au XX<sup>me</sup> siècle sous l'action conjuguée de l'amélioration de l'hygiène, de l'amélioration du diagnostic et de la prévention, du vaccin et de l'antibiothérapie. L'OMS prédisait son éradication dans les pays industrialisés pour le début du siècle prochain. Depuis 1987 malheureusement, nous assistons à une recrudescence inquiétante. Elle est liée à plusieurs facteurs :

- l'augmentation du nombre de personnes à risque parce qu'immunodéprimées (SIDA...)
- l'émergence de souches résistantes
- la paupérisation qui dégrade les conditions de vie (dortoirs publics...)
- l'augmentation des transhumances

Dans les pays en voie de développement, la tuberculose continue à faire des ravages. L'OMS estime à plus de trois millions le nombre de décès annuels. On estime à près de 2 milliards le nombre d'êtres humains contaminés, ce qui en fait une des pathologies infectieuses les plus répandues dans le monde.

En Belgique, l'incidence de la tuberculose était de 16 pour 100.000, ce qui correspond à 1648 cas de toutes origines par an.

### ***Ecologie. Pathogénie. Epidémiologie***

Le bacille de la tuberculose (Bacille de Koch ou B.K.) est présent dans les lésions tuberculeuses en position intra- et extracellulaire. Grâce à sa résistance à la dessiccation, il peut persister longtemps dans les poussières (expectorations desséchées). Le bacille peut persister durant des années dans des lésions fibreuses ou calcifiées de malades guéris ou ayant résisté à la maladie; toutefois on ne parle pas de "porteurs de germes", la bactérie n'ayant pas de porte de sortie dans ce cas.

### ***Primo-infection***

La pénétration du germe se fait dans la grande majorité des cas au niveau du poumon, par l'inhalation de particules chargées de microbes, suffisamment petites (moins de 5  $\mu$ ) pour atteindre les alvéoles. Cette primo-infection peut évoluer de différentes manières :

- stade exsudatif avec nombreux bacilles et polynucléaires suivi de guérison;
- stade de la prolifération avec formation de tubercules et guérison par fibrose et calcification (peu de germes);
- confluence et extension des tubercules qui se caséifient et forment une caverne; si celle-ci entre en communication avec une bronche, l'oxygénation favorise la croissance du B.K. qui prolifère; la lésion devient pluri-bacillaire et le bacille est excrété avec les expectorations; le malade devient contagieux.

Dans tous les cas le bacille migre vers les ganglions du hile pulmonaire et, dans les cas favorables, y est arrêté et s'enferme dans les lésions calcifiées.

La primo-infection évolue donc généralement vers la guérison et la persistance des bacilles dans les lésions entraîne un état d'immunité relative (= prémunition) qui protège contre de nouveaux contages. Cet état se traduit par un virage des tests tuberculiques.

### ***Tuberculose secondaire***

Une réinfection endogène est cependant possible, même après plusieurs années, par réveil des bacilles latents. Une tuberculose de réinfection exogène peut néanmoins aussi se produire si le contage est massif.

La dissémination peut se faire :

- de proche en proche
- par les bronches vers d'autres secteurs pulmonaires
- par voie lymphatique
- par voie sanguine: localisations extra-pulmonaire, ganglionnaire, méningée, ostéo-articulaire et génito-urinaire.

L'épidémiologie dépend de plusieurs facteurs qui font de la tuberculose une maladie sociale. L'Homme est à la fois l'unique réservoir et l'agent de transmission de *M.tuberculosis*. Les conditions d'hygiène, de nutrition, d'habitat et l'efficacité du dépistage dans la lutte contre la tuberculose, influencent l'état endémique de la maladie.

### ***Caractères bactériologiques***

- Bâtonnets de 2 à 5  $\mu$ , acido-résistants, présentant souvent une coloration fragmentaire.
- La culture est lente, en moyenne de 3 semaines, et ne se fait que sur milieu spécial à base d'œuf dont le plus classique est le milieu de Löwenstein.
- Les antigènes principaux sont les antigènes protéiques qui servent à préparer la tuberculine utilisée dans les tests tuberculiques (cuti-réaction, intradermo-réaction).
- Le pouvoir pathogène expérimental est très marqué pour le cobaye, qui fait une tuberculose évolutive après l'inoculation d'un nombre minime de germes.

### ***Diagnostic de laboratoire***

La mise en évidence du B.K. dans les produits pathologiques (expectorations, pus, urines, liquide de ponction) peut se faire par 4 procédés dont les deux premiers sont habituellement utilisés conjointement.

1. **Examen direct** après coloration de **Ziehl** ou par la méthode à l'auramine. Bien que sa sensibilité soit limitée (il faut au moins 10.000 germes/ml), la rapidité de réponse, comparée à la culture très lente, en fait un examen particulièrement utile.
2. **La culture** sur Löwenstein. Les cultures sont généralement positives vers la 3ème ou 4ème semaine.



Elles sont examinées chaque semaine et considérées négatives après un délai de 2 mois.

3. L'amplification génique par la **technique PCR** trouve ici une de ses applications les plus prometteuses. Elle est de plus en plus utilisée.
4. L'inoculation du produit au cobaye était considérée comme le procédé le plus sensible. Toutefois, l'apparition de souches résistantes aux agents antituberculeux, surtout à l'I.N.H., qui ont perdu leur virulence pour le cobaye, rend ce test moins fiable actuellement.

Le diagnostic indirect de l'infection tuberculeuse est basé sur l'allergie tuberculique (Voir immunité).

### ***Immunité***

Les anticorps sériques ne semblent pas avoir de rôle protecteur. C'est l'immunité cellulaire qui est en cause (interaction lymphocytes T - macrophages).

Dans les macrophages normaux, le bacille se multiplie et tue finalement la cellule. Chez un individu ayant eu un contact avec le bacille par primo-infection ou vaccination au B.C.G., les bacilles se multiplient peu ou guère sans pour autant que la digestion des B.K. par le macrophage soit complète (manque de lipase dans le lysosome). Le macrophage "immun" se comporte donc différemment. Le fer joue également un rôle. Le bacille tuberculeux élabore une "mycobactine" capable d'arracher le fer à la transferrine et à la ferritine.

Cet état d'immunité est objectivé par le virage des tests tuberculiques. Une cuti-réaction peut donc signifier que l'individu a fait une primo-infection sans maladie avec immunité relative ou qu'il fait une tuberculose maladie.

La prophylaxie est basée sur le dépistage précoce de la maladie ou des sujets ayant un virage récent des tests tuberculiques, et sur la vaccination éventuelle.

Le vaccin B.C.G. (bacille Calmette-Guérin) est préparé à partir d'une souche bovine vivante atténuée. Dans les populations à forte incidence tuberculeuse (plus de 5% de taux de virage annuel de la cuti), le vaccin systématique chez le jeune enfant est indiqué. Dans les populations à faible incidence, le vaccin est généralement réservé aux individus à risque qui sont cuti négatifs (médecins, infirmiers, etc.). Même dans ces conditions, il est de plus en plus souvent déconseillé parce que son

efficacité n'est pas totale et qu'il supprime la possibilité d'un diagnostic ultérieur par les tests tuberculiques.

Dans les pays à forte endémicité, le risque d'infection exogène est plus important que le risque endogène : les individus cuti négatifs seront surveillés et éventuellement vaccinés. Dans les pays à faible endémicité le risque de réveil endogène est plus important que le risque exogène: les individus dont le virage de la cuti s'est fait récemment seront surveillés et soumis à une chimioprophylaxie.

## ***Traitement***

Le traitement de la tuberculose active est basé sur trois principes qui le différencient des traitements usuels :

1. utilisation de **substances spécifiques** (les antibiotiques habituels sont inactifs sur le bacille tuberculeux); les quatre principales sont la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et la pyrazinamide;
2. **polychimiothérapie** (association de plusieurs antituberculeux simultanément) pour éviter la sélection de bacilles mutants résistants et le développement d'une résistance acquise ;
3. une **durée de six à neuf mois** étant donné le cycle de multiplication très lent et la localisation profonde des lésions.

Le pourcentage de souches présentant une résistance à un ou plusieurs antituberculeux a fortement augmenté ces dernières années. Ce phénomène est surtout observé dans le tiers-monde et est principalement lié à une absence de moyens pour pratiquer une polychimiothérapie adéquate et à une mauvaise compliance au traitement. Les transhumances favorisent la dissémination mondiale de ces souches résistantes, ce qui constitue un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial.

## ***Chimioprophylaxie des primo-infections***

On admet que 10% des individus infectés par le bacille tuberculeux (repérés grâce au virage des test tuberculiques) développeront l'une ou l'autre manifestation clinique de la tuberculose. La chimioprophylaxie vise à détruire le petit nombre de bacilles vivants présents dans les lésions de tuberculose primaire. Afin de ne pas traiter inutilement 90% des infectés qui ne développeront jamais une tuberculose active, la chimioprophylaxie sera limitée aux sujets à haut risque : moins de 35 ans ou virage récent des tests, contact étroit récent avec un tuberculeux contagieux, immunodépression (VIH ou autre), malnutrition, diabète, lésions pulmonaires fibrotiques, marginalité sociale, immigré de zone endémique...

L'isoniazide seul pendant six mois est préconisé. Le petit nombre de bacilles supposé permet de ne pas craindre un risque d'émergence de résistance.

## ***Autres mycobactéries***

---

### ***Mycobacterium bovis***

---

C'est l'agent de la tuberculose bovine, pathogène également pour l'homme. La source de contamination humaine principale est le lait. Le bacille pénètre par voie digestive et donne généralement des localisations extra-pulmonaires, en particulier osseuses (mal de Pott = tuberculose vertébrale, etc.). Ces localisations ne donnent pas au bacille bovin de porte de sortie comparable à la tuberculose pulmonaire et la contagion interhumaine est donc minime. Cette forme de tuberculose a régressé de manière spectaculaire, plus tôt que celle à *M. tuberculosis* dans notre pays, suite à l'éradication de la tuberculose bovine par les vétérinaires et par un contrôle bactériologique efficace et la pasteurisation généralisée du lait.

### ***Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen**

---

Agent de la lèpre qui touche encore plus de 10 millions d'individus dans le monde, le bacille de la lèpre est en régression suite aux progrès de l'hygiène et à une certaine concurrence entre tuberculose et lèpre. Dans la forme lépromateuse les lésions sont mutilantes, extensives et riches en bacilles, pauvres en lymphocytes. Dans la forme tuberculoïde, la résistance est meilleure, les lésions lentes et peu extensives, pauvres en bacilles et riches en lymphocytes.

*M. leprae* est incultivable in vitro et l'infection expérimentale n'est possible que chez l'armadillo (tatou). Son temps de génération est très lent (plus ou moins 20 jours) ce qui explique le caractère torpide et insidieux de l'infection. Le diagnostic peut se faire par une recherche du germe au moyen de la coloration de Ziehl dans les lésions lépromateuses ou dans un raclage nasal (rhinite lépreuse).

La réaction à la lépromine (Mitsuda) est positive chez les malades atteints de forme tuberculoïde ou les individus sains au contact de lépreux. Elle est négative dans les formes lépromateuses (mauvaise défense) et chez les individus sains en dehors des foyers. La chimiothérapie fait appel aux sulfones et à la rifampicine. Le BCG donnerait parfois de bons résultats prophylactiques.

## **Mycobactéries atypiques**

---

Les mycobactéries atypiques sont, à l'inverse de *M.tuberculosis* et *M.bovis*, des bactéries de l'environnement qui peuvent devenir pathogènes opportunistes, responsables d'infections localisées (pulmonaires, ganglionnaires ou cutanées). Chez le sujet immunodéprimé, et surtout le sidéen, elles peuvent être responsables d'infections généralisées. *M. avium-intracellulare* est, de loin, l'espèce la plus fréquemment isolée dans ce contexte. Elle est généralement résistante aux tuberculostatiques et le traitement de ces infections est difficile. Les nouvelles quinolones semblent être actives

*M. kansasii* peut surinfecter des lésions tuberculeuses évolutives ou guéries, surtout chez les mineurs silicotiques.

*M.marinum* peut donner des granulomes cutanés (maladies des aquariophiles).

*M.scrofulaceum* peut parfois donner des adénites chez les enfants.

*M.fortuitum* et *M.chelonei* sont peu pathogènes mais se présentent actuellement comme bactéries opportunistes, agents d'infection de certaines plaies, parfois de bactériémies.

## *CHAPITRE VIII : Les bactéries impliquées dans les infections des voies urinaires (voir aussi les [diapositives](#))*

---

### **Généralités**

Les infections urinaires sont les infections les plus fréquentes chez l'homme après les infections respiratoires. Elles sont presque toujours d'origine bactérienne.

La **cystite** est la forme la plus banale; l'infection reste limitée à la paroi vésicale. Elle survient avec une grande fréquence chez la jeune femme. Elle entraîne une dysurie, une pollakiurie et des douleurs sus-pubiennes. Les cystites nosocomiales sont très fréquentes.

La **pyélonéphrite aiguë** implique les uretères et les reins et est une complication d'une cystite. Les bactéries gagnent par voie ascendante le parenchyme rénal, souvent à la faveur d'un reflux vésico-urétéral lié à un obstacle ou d'une diminution du péristaltisme urétéro-vésical. L'atteinte rénale se traduit par des douleurs lombaires habituellement unilatérales avec fièvre, pyurie et signes de cystite.

Elle peut évoluer vers la **pyélonéphrite chronique** avec fibrose interstitielle et périglomérulaire qui aboutit à la destruction du rein.

Les **abcès périnéphrétiques** peuvent être secondaires à une obstruction des voies urinaires avec pyélonéphrite ou à une métastase infectieuse au cours d'une septicémie.

On parle d'infection urinaire compliquée en présence d'anomalies anatomiques, de calculs urinaires, d'objets étrangers ou chez les patientes enceintes ou les patients souffrant de diabète, de prostatite ou de maladie sous-jacente.

## ***Pathogénèse***

Le tractus urinaire est normalement stérile excepté au niveau des 2 à 3 derniers centimètres de l'urètre et de la région génitale qui sont principalement colonisés par une flore Gram positif (staphylocoques coagulase négative, corynébactéries, lactobacilles, entérocoques...). Les infections des voies urinaires basses se font par **voie ascendante** et sont le plus souvent provoquées par des bactéries Gram négatif d'origine fécale qui colonisent l'urètre. Les facteurs qui conditionnent le risque infectieux sont le nombre de bactéries et leur virulence qui est liée à leur mobilité, la présence de pili, la production d'uréase et la présence de capsule.

L'infection est plus fréquente chez la femme pour des raisons anatomiques (urètre plus court, flore vaginale...). Elle est favorisée par les rapports sexuels. Chez l'homme, l'infection est le plus souvent liée à une instrumentation (endoscopie, sondage...). Chez le jeune enfant mâle, la répétition d'infections doit faire penser à une anomalie anatomique.

Le moyen de défense naturel le plus efficace de l'arbre urinaire est mécanique : le flux d'urines. Dès lors, toute stase favorise l'infection. Les facteurs d'adhérence de la bactérie qui sont variables, d'une part, et la richesse en récepteurs présents chez l'hôte ainsi que leur type, d'autre part, expliquent les différences épidémiologiques. Certaines relations avec le groupe sanguin et les antigènes d'histocompatibilité ont été démontrées.

La grossesse, l'hypertrophie prostatique, les calculs rénaux, les tumeurs et tout rétrécissement des voies urinaires sont des facteurs favorisant l'infection de par la stase urinaire qu'ils provoquent.

La pose d'une sonde urinaire favorise la remontée de bactéries dans la vessie. Le maintien d'une sonde à demeure entraîne le dépôt à la surface de celle-ci d'un biofilm auquel vont adhérer les bactéries.

Les infections hautes peuvent être produites par voie ascendante ou par voie hématogène.

## **Etiologie**

*Escherichia coli* est, de loin, l'agent étiologique le plus fréquent (>80%). Le reste est provoqué, chez la femme, par les autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Proteus*...) et *Staphylococcus saprophyticus*, chez l'homme, par les entérobactéries, les entérocoques et des staphylocoques autres que *S.saprophyticus*. En milieu hospitalier, *E.coli* est moins prédominant et la part des autres entérobactéries (souvent plus résistantes aux antibiotiques) est plus équilibrée.

*Enterococcus faecalis* est assez souvent isolé, surtout en milieu hospitalier et le plus souvent en association avec d'autres germes.

Lors d'une infection haute d'origine hématogène, d'autres espèces plus rares peuvent aussi être retrouvées : l'abcès rénal est le plus souvent dû à *Staphylococcus aureus*. *Mycobacterium tuberculosis* et *Salmonella typhi* sont des étiologies classiques mais plus rares.

## **Diagnostic**

L'urine est normalement stérile mais, lors de l'émission par les voies naturelles, elle est contaminée par la flore commensale de l'urètre et du périnée. La numération des germes dans l'urine permet de distinguer la contamination (< 10.000 germes/ml) de l'infection (> 100.000 germes/ml).

Cette règle ne s'applique pas lorsque l'urine est prélevée par cathéter ou par ponction supra-pubienne où toute présence bactérienne signale une infection.

## **Les entérobactéries**

---

Les entérobactéries sont des bacilles Gram négatif, facultatifs, retrouvés partout dans le sol, dans l'eau, et surtout dans l'intestin de l'homme et des animaux. Elles comprennent un nombre très élevé de genres et d'espèces. Leur abondance dans l'intestin, leur mobilité, la rapidité de leur multiplication, l'acquisition fréquente de mécanismes de résistance aux antibiotiques expliquent qu'elles soient les bactéries les plus souvent impliquées en pathologie infectieuse humaine, surtout en milieu hospitalier.

Outre une résistance naturelle aux antibiotiques actifs sur les germes Gram positif (pénicillines, macrolides), les entérobactéries présentent fréquemment une résistance acquise aux antibiotiques à large spectre. Cette résistance est souvent conditionnée par la présence de plasmides porteurs de déterminants de résistances multiples et transférables à

d'autres bactéries Gram négatif. La détermination de la sensibilité par l'antibiogramme est donc indispensable.

On peut schématiquement subdiviser l'ensemble des entérobactéries en deux groupes :

- d'une part les entérobactéries qui font partie des flores fécales commensales habituelles de l'homme et des animaux; ce groupe comprend principalement *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Serratia*, *Citrobacter*...

Ces espèces ne provoquent pas de pathologies intestinales comme les suivantes mais sont très fréquentes dans beaucoup d'infections extra-intestinales, en premier lieu dans les infections urinaires;

- d'autre part les espèces pathogènes pour l'intestin, dont l'ingestion provoque une infection intestinale (*Salmonella enteritidis*, *Yersinia*, *Shigella* et certaines souches d'*E.coli* dites "pathogènes") ou un syndrome septicémique (*Salmonella typhi*).

Ce dernier groupe sera vu en détail dans le chapitre consacré aux infections de l'appareil digestif.

## ***Escherichia coli***

---

C'est, de loin, l'espèce bactérienne la plus souvent impliquée en pathologie infectieuse chez l'homme. Les principales pathologies qu'*E.coli* provoque sont les suivantes :

1. plus de 80% des **infections urinaires** acquises en communauté et 40 à 50% de celles acquises à l'hôpital; la constance d'*E.coli* dans la flore fécale, sa physiologie (respiration facultative, multiplication rapide...) et les facteurs d'adhésion (voir plus bas) sont les trois explications principales de cette prépondérance.
2. les souches entérotoxigènes, entéroinvasives ou entéroadhérentes sont responsables d'une proportion significative des **diarrhées infectieuses** (voir chap. sys.digest.)
3. méningites néonatales, pneumonies nosocomiales, infections hépatobiliaires, abcès abdominaux et pelviens, septicémies... Au total, de 40 à 50% de toutes les **infections nosocomiales**



Il existe une grande variété antigénique d'*E.coli*. On dénombre 155 antigènes somatiques (O), 100 antigènes capsulaires (K) et 50 antigènes flagellaires (H).

L'antigène capsulaire K1 procure une résistance à l'action bactéricide du sérum et des neutrophiles : il est retrouvé dans les cas de méningite néonatale.

Les souches urinaires sont d'origine fécale. La virulence est liée au pouvoir d'adhésion conféré par des adhésines localisées sur les pili ou fimbriae. L'adhésine de type I se lie à des glycoprotéines contenant du mannose à la surface des cellules épithéliales vésicales et se retrouve sur la plupart des souches responsables de cystite. Une autre adhésine "gal-gal" se retrouve sur les souches de pyélonéphrite survenant chez la femme qui n'a pas d'anomalie de l'arbre urinaire.

Près de 50% des souches d'*E.coli* sont résistantes à l'amoxicilline par production d'une  $\beta$ -lactamase qui est, le plus souvent, inhibée par l'acide clavulanique et les autres inhibiteurs. Il existe actuellement des souches productrices de  $\beta$ -lactamases à spectre élargi qui leur confèrent une résistance à toutes les  $\beta$ -lactamines, à l'exception de l'imipénème. Ces souches posent de sérieux problèmes thérapeutiques en milieu hospitalier.

## ***Klebsiella***

---

Les espèces du genre *Klebsiella* possèdent fréquemment une fine capsule mucoïde et sont résistantes à l'ampicilline et à la carbénicilline. Elles sont fréquemment isolées dans les infections urinaires mais aussi dans les infections de plaie et les bactériémies, principalement lorsque ces infections sont nosocomiales.

Certaines *K. pneumoniae* peuvent être en cause dans des pneumopathies aiguës (ancien bacille de Friedlander). *K. ozenae* se rencontre également dans les voies respiratoires et peut être l'agent d'infections bronchiques chroniques dans les bronchiectasies ou la mucoviscidose, ... *K. rhinoscleromatis* est l'agent du rhinosclérome (bacille de Frietsch), rare dans nos régions.

## ***Enterobacter et Citrobacter***

---

Ces germes sont habituellement résistants aux céphalosporines de première génération, parfois même à celles des nouvelles générations. On assiste actuellement à une augmentation des complications dues à ces entérobactéries depuis l'emploi plus intensif des nouvelles céphalosporines.

## ***Serratia***

---

*Serratia marcescens* était un germe pratiquement inconnu des cliniciens il y a une vingtaine d'années. Il est devenu important comme opportuniste hospitalier (par exemple dans les services de soins intensifs). Ceci est en rapport avec sa résistance naturelle aux  $\beta$ -lactamines jointe à une résistance plasmidique fréquente qui a permis l'implantation de ces souches en milieu hospitalier.

Certaines souches produisent un pigment rouge (prodigiosine); elles sont rares actuellement. Les céphalosporines à large spectre (ceftazidime) ainsi que les aminoglycosides sont habituellement actifs.

## **Groupe *Proteus-Providencia***

---

Ce groupe comprend les espèces principales suivantes:

- Proteus mirabilis* et *P. vulgaris*
- Morganella (Proteus) morganii*
- Providencia rettgeri*, *P. stuartii*, *P. alcalifaciens*

Toutes ces bactéries ont une désaminase très active vis-à-vis de la phényl-alanine qui est transformée en acide phényl-pyruvique (A.P.P.) ce qui constitue le meilleur test d'identification. La plupart ont une uréase. *P. mirabilis* et *P. vulgaris* ont la particularité d'envahir la surface des milieux solides, phénomène très gênant lorsqu'il faut isoler des bactéries qui leur sont associées.

Tous ces *Proteus* et *Providencia* peuvent se trouver dans diverses infections surtout des voies urinaires. *P. mirabilis* est le plus fréquent. Il possède une uréase très active ce qui provoque une forte alcalinité des urines. Ce pH élevé prédispose le patient à la formation de calculs urinaires en induisant la précipitation de sels normalement présents dans l'urine. Il diminue également l'efficacité de certains antibiotiques utilisés pour traiter les infections urinaires.

Parmi les *Providencia*, *P. stuartii* est le plus important en milieu hospitalier où il peut provoquer des infections nosocomiales et de petites épidémies de services (urologie, soins intensifs, etc.). *P. mirabilis* est naturellement sensible aux  $\beta$ -lactamines, mais peut présenter une résistance plasmidique. Les autres espèces sont productrices de  $\beta$ -lactamases et fréquemment résistantes à l'ampicilline et aux céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération.

## ***Staphylococcus saprophyticus***

---

Il s'agit d'un staphylocoque coagulase négatif. *S.saprophyticus* est l'agent d'infections urinaires avec pyurie, survenant surtout chez la femme adulte.

L'adhésine de *S.saprophyticus* est une lactosamine qui se lie à un récepteur oligosaccharidique à la surface des cellules uroépithéliales. Le sédiment urinaire de ces patientes est caractéristique avec des leucocytes, des érythrocytes, et de nombreux cocci en grappes ou adhérents aux cellules.

## ***Enterococcus***

---

Le genre *Enterococcus* se rapproche du groupe des streptocoques non hémolytiques. Toutes les espèces possèdent un antigène de surface qui correspond au séro groupe D dans la classification de Lancefield.

Les entérocoques appartiennent à la flore fécale commensale de l'homme. Ils peuvent se retrouver aussi dans le tractus biliaire, attestant ainsi leur capacité à survivre à de hautes concentrations en bile.

Ils se retrouvent fréquemment en pathologie. *Enterococcus faecalis* est l'espèce la plus souvent isolée (90%) suivie de *E.faecium* (8%).

1. Ils causent des **infections urinaires**, souvent chez l'homme âgé et dans environ 15% des infections urinaires nosocomiales. Beaucoup de ces infections sont peu symptomatiques.
2. Ils constituent une des principales étiologies des **infections nosocomiales** : infections de plaies surtout après chirurgie gastro-intestinale, abcès intra-abdominal, péritonite. Le plus souvent ils sont associés dans ces infections à d'autres bactéries, des entérobactéries ou des germes anaérobies.
3. Ils constituent la troisième cause d'**endocardite**.

Les entérocoques sont résistants aux céphalosporines ce qui explique leur émergence en milieu hospitalier. Ils peuvent aussi devenir très résistants aux aminoglycosides. Récemment, des souches résistantes à la vancomycine ont été isolées. Elles posent de sérieux problèmes en milieu hospitalier. La résistance est liée à la présence d'un gène plasmidique dont il existe plusieurs variantes (van A, B, C ou D).

# CHAPITRE IX : Les microorganismes impliqués dans les infections du système nerveux central

(voir aussi les [diapositives](#))

## Généralités

Le cerveau et la moelle épinière sont protégés des pressions mécaniques et de toute déformation par les os du crâne et de la colonne vertébrale, qui font également obstacle à la pénétration des microorganismes. Les vaisseaux sanguins et les nerfs qui traversent ces os sont les principales voies de contamination. Les infections du système nerveux central (SNC) par **voie sanguine** sont les plus fréquentes. La **voie nerveuse** est plus rare et ne concerne que quelques virus comme l'herpes ou la rage. Il peut survenir aussi des infections par **voie locale** lors d'infections de l'oreille ou des sinus, ou de maladies congénitales (spina bifida), ou encore d'actes chirurgicaux ou de traumatismes.

La principale pathologie infectieuse rencontrée au niveau du SNC est la **méningite aiguë** dont la morbidité, la mortalité et les séquelles sont parmi les plus graves. On rencontre également des **méningites et méningo-encéphalites bactériennes subaiguës ou chroniques**, des **abcès épiduraux et sous-duraux** et des **abcès cérébraux**.

## Physiopathologie de la méningite aiguë

Les méningites aiguës spontanées font généralement suite à une infection récente du nasopharynx. Les bactéries les plus fréquemment retrouvées chez l'adulte et l'enfant sont :

- *Neisseria meningitidis* ou méningocoque
- *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque
- (*Haemophilus influenzae*)

*H.influenzae* était la première cause chez l'enfant mais, comme signalé précédemment, son incidence a fortement régressé depuis l'introduction de la vaccination. *N.meningitidis* constitue la première cause chez l'adolescent et le jeune adulte, *S.pneumoniae* chez la personne âgée.

Après implantation sur la muqueuse des voies respiratoires, les bactéries envahissent le chorion et passent dans le sang où leur résistance à la phagocytose prolonge la durée de la bactériémie et expose le cerveau à l'infection. Le risque d'infection est directement lié à la durée et à l'ampleur de la bactériémie. Les bactéries atteignent l'espace sous-arachnoïdien, habituellement en franchissant les plexus choroïdes. Le

mécanisme de ce passage est inconnu, mais il semble que les polysaccharides capsulaires jouent un rôle dans ce passage.

Pénétrant dans les ventricules cérébraux, elles infectent rapidement l'espace sous-arachnoïdien. Les produits bactériens tels que l'acide teichoïque des pneumocoques ou les lipooligosaccharides de *Haemophilus influenzae* induisent le déclenchement d'une réaction inflammatoire intense à la fois humorale et tissulaire (libération de cytokines) qui altère le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique, notamment le transport du glucose et la perméabilité aux protéines. Dans les toutes premières heures survient une exsudation protéique avec présence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de protéines inflammatoires (CRP, albumine, fibrine...), production locale d'immunoglobulines spécifiques et augmentation du nombre de globules blancs polynucléaires.

La réaction inflammatoire cellulaire infiltre rapidement les enveloppes du cerveau (leptoméninges) et peut entraîner rapidement des conséquences très graves en bloquant la circulation du LCR, d'où hypertension intracrânienne, suppurations, abcès, nécrose...

### ***Les autres étiologies***

La méningite **néo-natale** est de diagnostic plus difficile : elle prend généralement un caractère insidieux et est peu symptomatique. Les germes rencontrés sont ceux de la flore périnéale de la mère contractés lors de l'accouchement. Les principaux sont *Escherichia coli* (surtout les souches possédant la capsule polysaccharidique de type K1), et *Streptococcus agalactiae* (streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe B). A cet âge, ces infections sont mortelles dans un tiers des cas et laissent des séquelles neurologiques graves dans beaucoup d'autres.

*Listeria monocytogenes* provoque des méningites chez le nouveau-né également, mais aussi chez la personne âgée immunodéficiente.

La méningite tuberculeuse (*Mycobacterium tuberculosis*) est devenue rare. Elle est associée dans plus de la moitié des cas à une tuberculose pulmonaire disséminée.

D'autres bactéries pouvant donner des méningites sub-aiguës ou chroniques sont *Treponema pallidum* (agent de la syphilis), *Borrelia burgorferi* (agent de la maladie de Lyme), des rickettsies ou des mycoplasmes. Ils sont décrits dans d'autres chapitres.

*Cryptococcus neoformans* est un champignon microscopique provoquant, dans de rares cas, une méningite grave chez des patients dont l'immunité cellulaire est déprimée. C'est un problème important chez le patient souffrant d'un SIDA.

Les **méningites post-traumatiques ou post-chirurgicales** sont causées le plus souvent par des staphylocoques (blancs ou dorés) et plus rarement par des entérobactéries ou des germes anaérobies.

Les **abcès cérébraux** ont comme première étiologie le *Streptococcus milleri*, parfois en association avec des germes anaérobies.

### ***Diagnostic***

Les symptômes cliniques évocateurs sont la fièvre avec céphalées, raideur de nuque, vomissement en jet, léthargie, photophobie, confusion ou coma. La survenue est souvent brutale. Des pétéchies et du purpura se voient dans les formes les plus graves de méningite à méningocoque.

Le diagnostic de laboratoire est basé sur l'examen du LCR obtenu par ponction lombaire. Le liquide est trouble, voire purulent. L'examen microscopique permet de visualiser les globules blancs et de distinguer les trois bactéries principales qui présentent des morphologies différentes. Les monocytes sont présents. La méningite virale est caractérisée par une majorité de lymphocytes alors que la méningite bactérienne est marquée par une abondance de polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) qui donnent au LCR un aspect purulent directement visible.

La recherche directe d'antigènes spécifiques peut se faire pour diagnostiquer les principales étiologies bactériennes.

La culture est plus lente mais permet, lorsqu'elle est positive, de déterminer la sensibilité aux antibiotiques. La grande fragilité des bactéries impliquées (et en particulier celle du méningocoque) rend nécessaire une mise en culture très rapide du LCR après le prélèvement.

## Comparaison

Le tableau suivant compare les trois méningites les plus fréquentes

	<i>N.meningitidis</i>	<i>H.influenzae</i>	<i>S.pneumoniae</i>
<b>virulence</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• capsule poly-saccharidique</li><li>• pili</li><li>• endotoxine</li><li>• IgA protéase</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• capsule poly-saccharidique</li><li>• pili</li><li>• endotoxine</li><li>• IgA protéase</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• capsule poly-saccharidique</li><li>• IgA protéase</li></ul>
<b>patient</b>	enfant, adolescent	enfant (<5 ans)	tous âges (surtout < 2 ans et vieillard)
<b>diagnostic microscopique</b>	diplocoques Gram (-) intra- et extra-cellulaires	bacilles Gram (-)	diplocoques Gram (+)
<b>mortalité</b>	7-10%	5%	20-30%
<b>séquelles</b>	<1%	9%	15-20%
<b>vaccin</b>	Vaccin conjugué contre sérogroupes A et C	vaccin conjugué contre le type 'b'	vaccin polyvalent (23 sérogroupes)  vaccin conjugué (7 sérogr) en développement

## *Neisseria meningitidis*

Les *Neisseria* sont des cocci Gram négatif se présentant le plus souvent sous forme de diplocoques présentant un aspect microscopique dit en "grains de café". Il existe plusieurs espèces commensales non pathogènes de la bouche et du tractus urogénital et deux espèces pathogènes majeures : *N.meningitidis* ou méningocoque responsable de méningite et *N.gonorrhoeae* ou gonocoque responsable de la blennorragie (voir chap. tractus génital).

### **Ecologie**

Le rhinopharynx constitue la porte d'entrée et l'habitat principal de *N.meningitidis*. Porteurs sains et malades sont les réservoirs du germe. Plus de 10% de la population serait colonisée au niveau du rhinopharynx.

La transmission se fait par voie aérienne à des distances courtes en raison de la fragilité du germe. La promiscuité et le sous-développement favorisent donc la transmission.

## **Virulence**

La production d'**IgA** **protéases** et de **sidérophores**, la présence à leur surface de **pili** d'adhésion à forte affinité pour les cellules du nasopharynx, et la **capsule polysaccharidique** sont les principaux facteurs de virulence de *N.meningitidis*. La capsule permet de résister à la phagocytose et à la lyse par l'action du complément. Les lipopolysaccharides de la paroi agissent aussi comme de puissantes **endotoxines**.

Les mécanismes intimes expliquant la dissémination à partir de l'oropharynx et le franchissement de la barrière hématoméningée restent mal élucidés.

## **Physiopathologie**

On reconnaît chez l'Homme l'existence de sujets non-réceptifs, partiellement réceptifs et réceptifs. Parmi ces derniers, certains le sont soit du fait de déficits immunitaires héréditaires (telle la déficience en complément) ou acquis, soit parce qu'ils ne possèdent pas d'anticorps protecteurs bactéricides développés lors d'une rencontre antérieure avec une souche du même sérogroupe.

La colonisation du naso-pharynx précède la méningite. Un pourcentage important de la population peut être colonisée de façon asymptomatique en période normale, chiffre qui augmente encore dans les collectivités (pensionnat, casernes, dancings...) et en période épidémique. Dans ces cas de portage cependant, les souches sont le plus souvent non capsulées. L'attachement aux cellules épithéliales se fait par les pili. Ce portage asymptomatique confère une immunité

Seul un très faible pourcentage de la population colonisée par des souches capsulées va développer une méningite. L'immunité semble jouer un rôle majeur. La production d'IgG et d'IgM contre le méningocoque active le complément et provoque la lyse de la bactérie. La production d'IgA en excès par le jeune adulte pourrait empêcher la fixation des immunoglobulines d'autres types et favoriser l'infection. Les déficiences en facteurs du complément favorisent également l'infection.



## ***Formes cliniques***

La **septicémie** : la dissémination sanguine suit la colonisation nasopharyngée. Elle ne s'accompagne pas toujours d'une méningite

La **méningite** se présente sous forme aiguë avec présence de pétéchies dans plus de la moitié des cas. Certaines formes peuvent être fulminantes avec développement d'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée et décès en quelques heures (syndrome de Waterhouse-Friederichsen).

## ***Epidémiologie***

Les polysaccharides existent sous douze formes antigéniques différentes, ce qui permet le sérogroupage des souches à des fins d'épidémiologie.

Le séro groupe A est à l'origine de la plupart des grandes épidémies, surtout en Afrique où la région sub-saharienne ("meningitis belt") connaît des poussées épidémiques périodiques. Le séro groupe C a été à l'origine d'épidémies dans des communautés fermées en Amérique du Nord, surtout dans l'armée américaine (casernes, camps militaires). Le séro groupe B est prédominant dans notre pays et en Europe, où il se présente davantage sous forme sporadique ou en petits foyers et touche plus volontiers les jeunes enfants.

La Belgique a connu une poussée de méningocoques vers 1970, où les cas ont plus ou moins décuplé par rapport aux années précédentes. Alors que la situation était stabilisée à une moyenne de +/- 2 cas par mois durant les années '80, on assiste depuis 1995 à une recrudescence des cas.

On observe un pic saisonnier classique à la fin de l'hiver et au début du printemps. La moitié des cas surviennent avant 10 ans et un tiers entre 15 et 39 ans. La particularité de l'épidémie actuelle est que le séro groupe C est devenu en 2001 plus fréquent que le séro groupe B, ce qui rend le vaccin "C" conseillé.

## ***Traitement***

La méningite à méningocoque est une urgence médicale de premier ordre. L'instauration d'une antibiothérapie doit être précoce et à base de pénicilline ou de ceftriaxone, de préférence après avoir fait la ponction lombaire pour faciliter le diagnostic bactériologique.

Des souches résistantes à la pénicilline sont apparues depuis plusieurs années, particulièrement en Espagne. Elles restent rares.

## ***Prévention***

Une prophylaxie à base de rifampicine (ou ceftriaxone ou ciprofloxacine en une seule dose) est conseillée dans l'entourage proche du patient ('kissing contacts'). La pénicilline n'élimine pas les cellules attachées au niveau du naso-pharynx.

Le polysaccharide des groupes A et C est immunogène et a permis la préparation d'un vaccin; par contre, le polysaccharide B est de poids moléculaire inférieur, est peu immunogène et n'a pas permis jusqu'à présent la préparation d'un vaccin à l'efficacité démontrée. Le vaccin C est conseillé en Belgique aux enfants, adolescents et jeunes adultes.

## ***Haemophilus influenzae***

---

Les principales caractéristiques de *H.influenzae* ont été vues dans le chapitre des voies respiratoires supérieures.

Les anticorps anticapsulaires constituent une protection efficace contre les infections profondes. La protection par les anticorps maternels se termine trois à quatre mois après la naissance. Un vaccin dirigé contre l'antigène 'b' offre de belles perspectives de prévention.

L'ampicilline est l'antibiotique de premier choix. Cependant on observe actuellement un pourcentage croissant de souches productrices de  $\beta$ -lactamases. Les céphalosporines de 3ème génération sont actives sur les souches résistantes à l'ampicilline.

## ***Streptococcus pneumoniae***

---

Les principales caractéristique de *S.pneumoniae* ont été vues dans le chapitre des voies respiratoires inférieures.

L'invasion du sang et des méninges par les souches capsulées de pneumocoques est rare mais grave. Elle est plus fréquente chez l'enfant en dessous de 2 ans, chez le vieillard et chez les personnes splénectomisées. L'otite et la sinusite peuvent être le point de départ de cas.

La difficulté d'obtention d'un vaccin efficace tient à la variété antigénique. Cependant le vaccin polyvalent (23 sérogroupes) tenant compte de l'épidémiologie locale est maintenant de bonne efficacité.

La pénicilline est un premier choix thérapeutique. Cependant, le nombre de souches résistantes (par modification génétique des PBP entraînant

une diminution de l'affinité pour la pénicilline et non par production de  $\beta$ -lactamase) va croissant (15% actuellement).

## ***Listeria monocytogenes***

---

*Listeria monocytogenes* est un petit bacille Gram positif non sporulé, ayant une certaine ressemblance avec les corynébactéries. Il est mobile et a la capacité de se multiplier à des basses températures jusqu'à 4°C (psychrophilie), ce qui permet d'utiliser cette propriété comme méthode d'enrichissement sélectif des cultures. Cela explique également le danger de voir se multiplier la bactérie dans les aliments contaminés même lorsqu'ils sont conservés au froid.

### **Ecologie**

*L.monocytogenes* est une bactérie très ubiquitaire. On la retrouve dans la flore fécale des animaux et de l'homme (5 à 30%). Elle contamine fréquemment les aliments. Certains aliments ont été plus particulièrement incriminés dans des épidémies récentes : produits laitiers (surtout les fromages à pâte molle), viandes hachées, pâtés, légumes.

### **Pathologie**

*L.monocytogenes* est peu pathogène pour l'individu normal et ne se manifeste que dans des circonstances particulières.

Il se rencontre essentiellement dans deux situations pathologiques:

1. **l'infection périnatale;** lors d'une infection peu symptomatique ou inapparente de la femme enceinte, un passage transplacentaire du germe au fœtus peut survenir avec comme conséquence pour ce dernier, avortement, mortinatalité ou infection néonatale (méningite et septicémie).
2. **les septicémies et méningites chez les malades immunodéprimés;** ce sont particulièrement les malades ayant subi une greffe d'organe et soumis à un traitement déprimant l'immunité cellulaire, qui sont touchés; *L.monocytogenes* est, en effet, une bactérie intracellulaire qui est essentiellement sous la dépendance des mécanismes immunitaires à médiation

cellulaire; les malades hématologiques ou ceux ayant d'autres maladies systémiques peuvent également être atteints.

## **Traitement**

L'ampicilline est bien active sur *L.monocytogenes*. Les céphalosporines de troisième génération sont elles inactives ce qui explique qu'en cas de méningite chez le nouveau-né ou l'enfant de moins de trois mois, on associe habituellement ampicilline et céphalosporine.

## ***Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -hémolytique du groupe B)**

---

*S.agalactiae* ou streptocoque  $\beta$  hémolytique du groupe B est une des principales sources d'infection et de mortalité chez le nouveau-né. Il est retrouvé avec une fréquence variant de 10 à 30% dans le tractus génital de la femme, où il ne donne lieu à aucune symptomatologie. Chez la femme enceinte toutefois, les streptocoques du groupe B peuvent, au moment de l'accouchement, infecter l'enfant et provoquer une méningite, une septicémie ou une broncho-pneumonie mortelles. C'est, avec *Escherichia coli*, l'agent le plus fréquent des méningites néo-natales (de 1 pour 400 à 1 pour 2000 naissances). Les facteurs de risque incluent l'accouchement prématuré, la rupture de membrane de longue durée, et les fièvres lors de l'accouchement. Entre 1 et 2% des enfants nés d'une mère porteuse du germe vont développer une infection, et 5% de ceux-ci en mourront. De 15 à 30% de ceux qui survivent à une méningite garderont des séquelles neurologiques.

La prévention de cette maladie consiste à faire un dépistage du portage chez la femme enceinte entre la 35<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaine de grossesse. En cas de culture positive, une antibiothérapie prophylactique à base de pénicilline sera instaurée au moment de l'accouchement, mais uniquement dans les cas où le fœtus présente un risque (prématurité, rupture de membrane,...).

*S.agalactiae* peut également provoquer des infections urinaires.

## ***Cryptococcus neoformans***

---

*Cryptococcus neoformans* est un champignon microscopique capable de pousser sur milieu de culture en 2 à 5 jours. Il est entouré d'une capsule polysaccharidique dont il existe quatre sérotypes. Le réservoir des types A et D se trouve dans les fientes d'oiseaux, du pigeon en particulier.

La contamination se fait par inhalation de poussières contaminées. Le microorganisme est habituellement phagocyté et tué. Chez les patients immunodéprimés (SIDA, Hodgkin, sarcoïdose, patient sous corticothérapie...) le germe peut proliférer dans le poumon et disséminer dans le SNC.

La méningite, dans ce cas-ci, a un décours moins aigu, plus insidieux et, donc, de diagnostic plus difficile. Les cellules encapsulées visibles après coloration à l'encre de Chine dans le LCR permettent de faire le diagnostic au laboratoire. On peut aussi rechercher la présence d'antigènes capsulaires.

Le traitement fait appel à l'amphotéricine B, substance toxique. La mortalité est élevée (>30% et davantage en cas de SIDA).

## ***Abcès épiduraux et sous-duraux***

---

Les abcès épiduraux se constituent entre l'os et la dure-mère à la suite d'une infection locale (sinusite, mastoïdite, traumatisme ou intervention chirurgicale). Ce sont le plus souvent des abcès polymicrobiens incluant des staphylocoques, des streptocoques, des bacilles Gram (-) et des anaérobies.

Les abcès sous-duraux sont des collections purulentes qui se constituent entre la dure-mère et l'arachnoïde. Ils sont rapidement extensifs. Ils sont très souvent une complication d'une sinusite ou d'une otite. Les bactéries impliquées sont les mêmes que ci-dessus.

## ***Abcès du cerveau***

---

Ce sont des suppurations siégeant dans le parenchyme cérébral qui font suite le plus souvent à un foyer chronique d'infections oto-rhino-laryngologiques ou stomatologiques (sinusite, otite, foyer dentaire...). Les bactéries gagnent le tissu cérébral par contiguïté ou par suite de thrombose veineuse. Ils sont aussi souvent polymicrobiens. *Streptococcus milleri* est très souvent isolé ainsi que les germes anaérobies. Lorsqu'ils sont consécutifs à un traumatisme crânien, une intervention chirurgicale ou une septicémie, les staphylocoques et les bacilles Gram (-) sont souvent isolés.

# *CHAPITRE X : Les microorganismes impliqués dans les infections du tractus digestif*

---

---

## ***Généralités***

Les diarrhées infectieuses sont extrêmement fréquentes. Dans les pays en voie de développement, elles sont une des principales causes de mortalité. Dans ces pays, la probabilité pour un enfant d'atteindre l'âge de 7 ans est de 50%, et les principales causes de mortalité sont les diarrhées et les infections respiratoires. Dans nos pays, c'est une cause importante de morbidité.

De nombreux virus, bactéries, parasites provoquent des diarrhées. Chacun de ces microorganismes se présente sous des aspects épidémiologiques et cliniques propres qui permettent d'aiguiller le diagnostic.

## ***Epidémiologie***

La transmission des infections intestinales se fait principalement par la **voie fécale-orale**, avec comme vecteurs principaux les **aliments**, l'**eau** de boisson ou les **maines**. Le plus souvent, c'est par l'ingestion d'eau ou d'aliments qui ont été contaminés, directement ou indirectement, par les matières fécales d'un porteur de germes, d'un malade ou d'un animal. Chez les petits enfants la voie fécale-orale directe est possible. Les doigts sont évidemment là des vecteurs importants.

L'hygiène joue un rôle majeur, en particulier l'hygiène des mains et de l'alimentation. Le risque diarrhéique est directement lié aux conditions sanitaires de la région dans laquelle on se trouve, et à la saison. Pas étonnant que l'incidence soit la plus élevée dans les pays chauds en voie de développement.

## ***Mécanismes de défense***

1. L'**estomac** constitue le premier rempart contre l'infection intestinale. Les bactéries sont très sensibles au pH acide que l'on retrouve en période post-prandiale. La chirurgie ou les médicaments anti-acide augmentent le risque infectieux.
2. La **flore intestinale commensale** joue un rôle déterminant. Cette flore constituée de  $10^9$  à  $10^{11}$  germes d'espèces très variées par gramme de matière fécale est très stable dans le temps. C'est

principalement le phénomène de compétition pour les substrats nutritifs qui joue. La production par cette flore résidente de métabolites toxiques comme les acides gras volatils ou encore la déconjugaison des acides biliaires par les anaérobies peuvent également jouer un rôle inhibiteur vis-à-vis de bactéries entéro-pathogènes.

La flore intestinale est essentiellement constituée de germes anaérobies (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*...); parmi la flore aérobie ou facultative, les entérobactéries (*E.coli*...) et les entérocoques sont prédominants. La flore du nouveau-né contient une proportion plus importante de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et n'atteindra l'"état adulte" que vers l'âge de deux ans.

3. La **motilité intestinale** et le **mucus** à la surface des cellules épithéliales jouent un rôle protecteur en empêchant l'attachement des bactéries à la muqueuse.
4. L'**immunité locale** sous forme d'IgA sécrétoires joue un rôle également en prévenant l'attachement à la muqueuse des microorganismes ou en facilitant leur destruction.
5. Les **protéases digestives** se trouvant dans la lumière intestinale jouent également un rôle protecteur notamment en s'attaquant aux toxines bactériennes.

#### Définitions

- **gastro-entérite** : syndrome gastro-intestinal comportant des nausées, vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales.
- **diarrhée** : émissions de selles trop fréquentes et/ou trop liquides; habituellement le résultat d'une atteinte de l'intestin grêle, impliquant un déficit hydro-électrolytique.
- **dysenterie** : atteinte inflammatoire du tractus gastro-intestinal associée à la présence de sang et/ou de pus dans les matières fécales et accompagnée de fièvres et de douleurs abdominales; habituellement le résultat d'une atteinte du colon.
- **entérocôlite**: inflammation entreprenant à la fois la muqueuse du colon et celle de l'intestin grêle.

## Fréquences

La fréquence respective des différentes étiologies microbiennes dans les infections gastro-intestinales varie fortement en fonction de la localisation géographique.

- Chez nous, les virus sont en cause très souvent chez le jeune enfant, moins par la suite. *Campylobacter jejuni* suivi de près par *Salmonella* sont les deux causes bactériennes les plus fréquentes de gastro-entérite. *Shigella*, *Yersinia* et les *E.coli* pathogènes sont plus rares.
- *C.difficile* est la première cause des diarrhées survenant à l'hôpital.
- Lors d'un voyage en zone tropicale par contre, les *E.coli* entérotoxigènes, *Shigella* et *Campylobacter* sont les premières causes des diarrhées. Les infections parasitaires (amibes...) sont également très fréquentes.

## Mécanismes pathogènes

De façon sommaire, les microorganismes peuvent provoquer une pathologie digestive de trois façons :

1. en modifiant les flux hydro-électrolytiques au niveau de l'intestin grêle par l'action de **toxines** : ce mécanisme est exclusivement d'origine bactérienne; il peut s'agir d'entérotoxines ou de cytotoxines; celles-ci peuvent être ingérées d'emblée dans le cas des toxi-infections alimentaires où la bactérie a produit la toxine lors de sa pullulation dans l'aliment, ou sécrétées in situ dans l'intestin;
2. en **envahissant** la muqueuse iléale ou colique et en s'y multipliant;
3. en **pénétrant la muqueuse laissée intacte** pour atteindre le système réticulo-endothélial et y proliférer.

Il est important de noter que le nombre de bactéries qu'il est nécessaire d'ingérer pour provoquer une infection varie énormément d'une espèce à l'autre. Alors qu'une centaine de *Shigella*, de *Campylobacter* ou de kystes de *Giardia* ou d'amibes suffisent, il faut plus de  $10^5$  *Salmonella* et plus de  $10^8$  *Vibrio cholerae* ou *E.coli* pathogènes. Cette notion de nombre de germes contaminants est à mettre en relation avec l'hygiène alimentaire. Toute multiplication d'une bactérie dans un aliment mal conservé augmente le risque infectieux.



Pour qu'un microorganisme puisse provoquer une infection intestinale il faut donc qu'il soit ingéré en quantité suffisante et qu'il possède des propriétés d'adhésion ou d'invasion pour permettre de vaincre les différentes barrières de défense.

*Nous distinguerons successivement les diarrhées provoquées par l'ingestion d'aliments contenant des toxines, puis celles provoquées par l'ingestion de bactéries entéropathogènes; ensuite nous verrons le cas des colites survenant dans le décours d'une antibiothérapie et, enfin, nous analyserons le problème particulier des infections de la muqueuse gastrique par Helicobacter pylori. Notons que certains protozoaires (Giardia, Entamoeba) et la plupart des helminthes peuvent provoquer des infections intestinales. Ils seront vus dans les chapitres spécifiques qui leur sont consacrés.*

## **1. Les agents de toxi-infections alimentaires**

Les toxi-infections alimentaires sont caractérisées par :

1. la survenue brusque dans les heures qui suivent l'ingestion d'un aliment contaminé de nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhées;
2. l'apparition simultanée chez plusieurs personnes ayant partagé un même repas;
3. la résolution rapide des symptômes, généralement en moins de 24 heures.

La cause en est la prolifération de bactéries dans un aliment contaminé mal conservé avec production dans celui-ci de toxines. C'est l'ingestion de quantités massives de toxines préformées, à action digestive, qui provoque les symptômes. Toutes les personnes qui ont ingéré la nourriture incriminée sont touchées simultanément. Les antibiotiques sont bien entendu sans action.

### **Staphylococcus aureus**

Fréquente sur la peau et les mains (voir Chap. syst.cutané) cette bactérie contamine souvent les aliments non cuits où elle peut proliférer si la "chaîne du froid" n'est pas respectée : pâtisserie, mayonnaises, charcuteries, crevettes, filet américain, salades de pommes de terre... Si la souche est entéro-toxinogène et si elle se multiplie dans l'aliment, des toxines sont produites et accumulées dans l'aliment.

La symptomatologie débute 3 à 6 heures après l'ingestion, brutalement dans un contexte non fébrile, en associant des vomissements, une diarrhée aqueuse abondante, des douleurs abdominales et des céphalées. Ces signes évoluent favorablement en 24 à 48 heures.

De telles épidémies sont fréquentes durant les mois chauds et sont classiques dans les repas de groupe (barbecue...)

Au moins cinq entérotoxines antigéniquement distinctes ont été identifiées. Elles sont résistantes à la chaleur.

## ***Clostridium perfringens***

---

*C. perfringens* est décrit dans le Chap. des infections cutanées dans le contexte de la gangrène gazeuse. Les intoxications alimentaires sont ici le plus souvent dues à de la volaille précuite en masse puis refroidie puis enfin réchauffée pour être servie. La contamination par les spores vient de l'intestin de l'animal. La première cuisson est insuffisante pour détruire les spores mais peut créer une diminution du potentiel redox permettant la croissance de la bactérie et la libération de toxine. Il s'agit d'une entérotoxine protéique résistante à la température, qui fait partie de la spore et est libérée en cas de germination. Elle exerce son action dans l'iléon où elle inhibe le transport du glucose, altère l'épithélium intestinal et provoque une fuite protéique dans la lumière intestinale.

Les symptômes (diarrhée aqueuse, crampes abdominales) surviennent 8 à 24 heures après l'ingestion et persistent environ 24 heures.

Le diagnostic peut se faire en mettant en évidence les *Clostridium* dans l'aliment.

## ***Bacillus cereus***

---

*B. cereus* est un bacille Gram positif formant des spores. Il peut provoquer deux types d'intoxication alimentaire : la première survient après une courte incubation de 1 à 5 heures et est caractérisée par des vomissements, des crampes abdominales avec éventuellement de la diarrhée, persistant de 8 à 10 heures; la seconde survient 10 à 12 heures après l'ingestion et provoque une diarrhée aqueuse avec nausées et crampes abdominales persistant une douzaine d'heures. Il s'agit de deux toxines différentes, la première est résistante à la chaleur, la seconde pas.

La contamination de l'aliment doit être abondante (plus de  $10^5$  germes/gramme). Il s'agit souvent de riz, de pâtes, de fromages.

## ***Clostridium botulinum***

---

Les Clostridium sont des bacilles Gram positif anaérobies stricts sporulés. Il en existe une grande variété d'espèces, dont beaucoup sont des saprophytes du sol. Quatre espèces se démarquent par leur pathogénicité pour l'homme. *Clostridium tetani* responsable du tétanos, *C.perfringens* (et d'autres espèces également : voir chapitre infections cutanées) responsable de la gangrène gazeuse et de toxi-infection (voir ci-dessus), *C.difficile* responsable de la colite pseudo-membraneuse (voir plus loin dans ce chapitre) et *C.botulinum*. Tous les quatre produisent une ou plusieurs **exotoxines** responsables de la pathologie.

*C.botulinum* n'est pas un germe entéropathogène. Il trouve sa place ici en raison de son mode de contamination alimentaire mais c'est essentiellement le système nerveux qui est touché.

### ***Ecologie-Pathogénie-Epidémiologie***

Assez répandu dans la terre, parfois présent dans l'intestin de certains animaux (porc, poissons), c'est le seul microbe exclusivement saprophyte qui peut toutefois provoquer une maladie grave, due à la toxine qu'il élabore dans un aliment contaminé et conservé dans des conditions (anaérobiose) lui permettant de se multiplier. C'est donc essentiellement une intoxication alimentaire - en fait la plus grave - mais heureusement la plus rare.

Deux raisons expliquent l'épidémiologie du botulisme:

- a. La **thermo-résistance de la spore**: elle résiste des heures à  $100^{\circ}\text{C}$ ; il faut au moins 10 minutes à  $120^{\circ}\text{C}$  pour la détruire.
- b. La **résistance de la toxine à l'acidité gastrique**; elle est cependant relativement thermolabile (détruite vers  $80$  à  $90^{\circ}\text{C}$ ): il en résulte que si un aliment suspect est chauffé à ébullition juste avant d'être consommé, tout danger disparaît.

Les conserves préparées industriellement sont généralement sans danger, l'expérience ayant appris les temps de chauffage et les températures nécessaires à éliminer les spores. Par contre, les conserves artisanales ou ménagères sont éventuellement dangereuses.

Un syndrome particulier de botulisme infantile (entre 1 et 8 mois) a été décrit surtout aux Etats-Unis. Il est dû à l'implantation de *C.botulinum* dans l'intestin du bébé, provoquant constipation et faiblesse, mais peu de mortalité. L'origine pourrait en être l'ajoute de miel aux biberons, qu'il vaut donc mieux éviter avant l'âge de 1 an (la flore commensale est alors

assez développée pour inhiber l'implantation d'un bacille botulique de passage).

## ***Toxines***

C'est une neurotoxine de nature protéique qui agit en bloquant la libération ou la production de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire, provoquant ainsi des paralysies flasques. L'incubation nécessaire à la résorption de la toxine est de 12 à 48 h. Toute la toxine est résorbée à la fois, contrairement à ce qui se passe dans la diphtérie ou le tétanos. C'est une des toxines les plus actives: la dose mortelle pour l'homme est d'environ 0,1 µg.

Il existe cinq types antigéniquement distincts de toxines botuliques: A à E. Les toxines A, B et E ont la mortalité la plus lourde.

## ***Diagnostic***

Il est surtout clinique : l'atteinte neurologique est brutale, débutant fréquemment par une atteinte faciale, une diplopie, une dysphagie, et une bouche sèche, pour être suivie par une paralysie flasque et symétrique; les vomissements sont fréquents; le patient est le plus souvent apyrétique.

C'est surtout dans l'aliment suspect (s'il en reste!) que l'on peut rechercher le bacille par culture, ou sa toxine par injection à la souris. Cette recherche de toxine peut se faire aussi dans le sang du malade, tant qu'elle n'est pas fixée.

## ***Prophylaxie et traitement***

Le traitement du malade est décevant pour la raison suivante: contrairement aux autres maladies à toxine (diphtérie, tétanos) où la toxine est élaborée in vivo et résorbée au fur et à mesure de sa production, dans le botulisme toute la toxine est ingérée et résorbée en une fois. Quand apparaissent les premières paralysies, il y a une forte probabilité que toute la dose de toxine soit déjà fixée (ce n'est qu'exceptionnellement que l'on peut encore mettre en évidence de la toxine libre dans le sang). Or, l'antitoxine ne neutralise que les toxines non encore fixées. Le sérum pourra évidemment protéger plus efficacement les personnes encore en incubation (c.à.d. qui ont consommé le même aliment à un repas plus tardif que le ou les malades). On emploie généralement le sérum polyvalent (A + B + E), mais si le type a pu être déterminé, le sérum monovalent correspondant est évidemment préférable.

## ***2. Les bactéries responsables de gastro-entérites et de dysenteries***

---

Dans les pays d'Europe occidentale, *Campylobacter* et *Salmonella* sont les deux causes bactériennes les plus fréquentes de gastro-entérite. La première est légèrement plus fréquente que la seconde.

### ***Campylobacter***

---

*Campylobacter* est un bacille Gram négatif incurvé (vibron) appartenant à la famille des *Spirillaceae*. Le genre se compose de nombreuses espèces dont la plus importante en pathologie humaine est *C.jejuni*. *C.coli* est une espèce très semblable qu'il n'y a pas lieu de distinguer en pratique.

*C. jejuni* constitue l'étiologie la plus fréquente des entérites chez nous, précédant même *Salmonella*. Cette entérite, de type invasif, est généralement bénigne et touche plus particulièrement les enfants. Elle peut se compliquer d'invagination, de colite nécrosante, et présenter des rechutes dans environ 20% des cas. Chez des personnes immunodéprimées, le germe peut provoquer une septicémie à point de départ intestinal. Les *Campylobacter* isolés d'hémoculture appartiennent cependant plus souvent à une autre espèce : *C. fetus*. *C.upsaliensis* est une autre espèce impliquée plus rarement dans des entérites.

*C.jejuni* est un commensal intestinal de nombreuses espèces animales, surtout les volailles. La contamination de la volaille vendue dans le commerce chez nous est très fréquente. L'origine de l'infection humaine est alimentaire. La charge infectante nécessaire est faible, ce qui explique la possibilité d'épidémies d'origine hydrique. Le lait cru a été impliqué dans des épidémies étendues.

L'incubation varie de 1 à 7 jours probablement en fonction de la charge infectante. Fièvre modérée, nausées, crampes abdominales et diarrhée sont les symptômes principaux. Cette dernière est souvent aqueuse mais parfois accompagnée de pus et de sang ce qui lui confère un caractère 'pseudo-dysentérique'. La résolution est spontanée en quelques jours dans la majorité des cas.

Le diagnostic se fait exclusivement par la culture du germe à partir des selles, sur milieu sélectif.

Dans la majorité des cas, l'entérite à *Campylobacter* ne nécessite pas de traitement antibiotique. Toutefois, l'érythromycine et les fluoroquinolones sont actives et raccourcissent l'excrétion du germe. Les

formes prolongées ou compliquées peuvent bénéficier de ce traitement spécifique.

## ***Salmonella***

---

Taxonomiquement parlant, on ne distingue plus actuellement qu'une seule espèce de *Salmonella* : *S. enterica*. Cette espèce comprend cependant plus de 2300 sous-types sérologiques différenciés sur base des antigènes somatiques (O) et flagellaires (H) (classification de Kauffmann-White). Ces sérotypes possèdent des noms propres (anciennement noms d'espèces). Pour la facilité ce sont ces noms que nous retiendrons pour les décrire.

Dans la pratique, il importe de distinguer très nettement deux groupes de *Salmonella*.

1. Quatre sérotypes de *Salmonella* sont adaptés à l'homme, qui en constitue le seul réservoir, et chez qui ils provoquent une maladie stéréotypée : la **fièvre typhoïde**. Ce sont *S. Typhi* (bacille d'Eberth), *S. Paratyphi A*, *S. Paratyphi B* (bacille de Schotmüller) et *S. Paratyphi C* (bacille d'Hirschfeld), accessoirement *S. Sendai*.
2. La plupart des autres sérotypes peuvent être responsables de gastro-entérites. Beaucoup cependant n'ont jamais été isolés chez l'homme. C'est la cause bactérienne de gastro-entérite la plus fréquente après *Campylobacter* dans notre pays. Les sérotypes le plus fréquemment isolés chez nous sont *S. Typhimurium* et *S. Enteritidis*.

## ***Virulence***

Le premier mécanisme utilisé est l'adhérence aux entérocytes de la bordure en brosse. Ces derniers vont englober les bactéries avec formation d'une vacuole. Le germe ainsi internalisé va, au bout de quelques heures, se multiplier et entraîner la destruction de la cellule infectée (processus invasif). Dans d'autres cas on peut observer une translocation du germe vers la membrane latérobasale des cellules intestinales, puis sa pénétration dans les macrophages de la *lamina propria*. La généralisation de l'infection est alors possible par voie sanguine (septicémie) ou par voie lymphatique (fièvre typhoïde).

## ***La fièvre typhoïde***

---

### ***Pathologie-Epidémiologie***

Les germes pénètrent - même en nombre restreint - par voie digestive et après une incubation assez longue (1 à 3 semaines) traversent la muqueuse intestinale et **envahissent** le tissu lymphoïde péri-intestinal (plaques de Peyer). De là, le germe passe avec la lymphe dans la circulation, ce qui détermine un état septicémique. A la phase d'état, le tableau de septicémie est caractérisé par une fièvre élevée et peut s'accompagner de tufos (prostration, obnubilation). La mortalité est importante.

La septicémie n'est donc pas une complication accidentelle mais s'inscrit dans l'évolution normale de la maladie. Par ailleurs, les plaques de Peyer peuvent s'ulcérer et entraîner une perforation intestinale et une péritonite. Le malade guéri peut rester porteur de germes pendant des mois ou des années, les bactéries persistant surtout dans les voies biliaires.

La libération d'endotoxines joue un rôle important dans la pathogénie de la maladie, d'où le danger de l'administration d'une forte dose d'antibiotique qui risque de provoquer une lyse massive des bactéries (réaction d'Herxheimer).

La transmission se fait surtout par l'eau potable lors des épidémies étendues. Mais le contact direct ou les aliments peuvent également être en cause dans la propagation. Le contrôle bactériologique strict des eaux de consommation ainsi que la surveillance du réservoir de germes (porteurs) expliquent la diminution spectaculaire des fièvres typhoïdes dans les pays à hygiène développée. En Belgique, une quarantaine de cas sont encore enregistrés annuellement; il s'agit surtout de *S. Typhi* (2/3 des cas environ). Plusieurs de ces souches sont isolées durant les mois d'août-septembre chez des personnes revenant de vacances passées dans des pays où l'endémie est importante (Inde, Pakistan, Bangladesh...).

### ***Diagnostic***

L'hémoculture est positive durant la première semaine de la maladie.

La coproculture peut être positive depuis le début de la maladie, mais surtout après les premiers jours; elle peut rester positive chez le convalescent (portage).

Le sérodiagnostic peut être obtenu par la réaction de Widal.

## **Prophylaxie**

Elle concerne surtout le contrôle bactériologique des eaux et le dépistage des porteurs de germes qui devront être écartés de certaines professions (cuisinier!).

La vaccination peut se faire au moyen d'une suspension de *S. Typhi* tués ou d'un vaccin vivant atténué (cfr. Partie générale).

## **Traitement**

L'hospitalisation et l'administration intraveineuse d'antibiotiques s'imposent quand cela est possible. Le chloramphénicol, l'ampicilline et le cotrimoxazole (triméthoprim + sulfaméthoxazole) sont utilisés classiquement. Les nouvelles fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, ...) sont de plus en plus utilisées.

## **Gastro-entérites à Salmonella**

### **Pathologie. Epidémiologie**

Contrairement aux *S. Typhi* et *S. Paratyphi* qui ne se retrouvent que chez l'homme, les *Salmonella* d'entérites sont rencontrées chez l'homme comme chez les animaux. Il s'agit donc d'une **zoonose**. Le germe pénètre par voie digestive et doit être ingéré en très grand nombre ( $>10^5$ ) pour déclencher la maladie chez l'adulte sain. L'acidité gastrique serait, entre autres, responsable de la destruction de la majorité des germes ingérés. Ce contagion massif est réalisé par l'ingestion d'aliments dans lesquels le germe s'est multiplié comme dans un milieu de culture (non-respect de la chaîne du froid dans la préparation des aliments).

*Les nourrissons et les jeunes enfants sont toutefois plus sensibles à l'infection qui peut être induite par l'ingestion d'un nombre minime de bactéries.*

Après une courte incubation de quelques heures à 1 jour, le germe se multiplie dans la lumière intestinale en provoquant un syndrome inflammatoire intestinal avec diarrhée souvent muco-purulente et sanguinolente. Chez les nourrissons, la déshydratation peut entraîner un état de toxicose grave. Généralement, la maladie est bénigne. Il n'y a normalement pas de septicémie, mais elle peut cependant survenir exceptionnellement à titre de complication chez des sujets débilisés. Des localisations extra-intestinales sont possibles, en particulier des méningites à *Salmonella* chez les enfants, des ostéites, etc. Plusieurs éléments expliquent la recrudescence récente de cette pathologie :



- Une cause indirecte importante concerne les aliments pour bétail (farines de viande et de poissons) qui sont souvent riches en *Salmonella*: le bétail devient porteur de germes et la chaîne de transmission est amorcée. Ceci explique l'apparition de nouveaux sérotypes inconnus jusque là dans une région (exemple: *S. Panama* introduite chez les porcs en Hollande a été le 2e type par ordre de fréquence chez l'homme en Europe occidentale).
- L'adaptation de certaines souches aux poulets d'élevage entraîne la contamination des oeufs, en grosse augmentation. L'industrialisation de ces élevages amplifie la dissémination.
- La souillure des viandes à l'abattoir (dépeçage) à partir d'animaux sains porteurs de germes explique le risque lié aux viandes préparées ou hachées.
- Les repas 'industrialisés' (catering) pour avions, cantines, hôpitaux... Non-observance de la chaîne du froid.

Ces Salmonella présentent une forte recrudescence durant l'été. Dans nos régions, *S. Typhimurium* (bacilles d'Aertryck) et *S. Enteritidis* représente la grosse majorité des isolements.

Il est intéressant de noter que, depuis quelques années, *S. Enteritidis* est devenu plus fréquent que *S. Typhimurium* mais que cela s'est fait par augmentation des cas de *S. Enteritidis* sans diminution de *S. Typhimurium*.

### **Antigènes**

La structure antigénique des *Salmonella* permet de définir des sérotypes (plus de 2300) classés par groupes sérologiques et ordonnés dans le tableau de White-Kauffmann. L'identification de ces sérotypes peut avoir un intérêt pour le diagnostic médical, par ex. pour différencier un type responsable de syndrome typhoïde d'un type de gastro-entérite; elle est aussi utile pour surveiller l'épidémiologie de ces germes.

### **Diagnostic**

Le seul procédé de diagnostic valable est la coproculture, qui est positive dès les premières heures de la maladie. L'hémoculture ne sera indiquée que dans de rares complications septicémiques.

## **Traitement**

Dans les cas non compliqués, l'abstention de toute antibiothérapie est la règle, d'autant plus qu'elle a l'inconvénient de prolonger le portage intestinal des *Salmonella*.

Dans les formes sévères ou chez les malades fragiles risquant des complications, des antibiotiques à action générale tels que l'ampicilline ou le cotrimoxazole sont indiqués. Toutefois l'antibiothérapie devra tenir compte de l'antibiogramme, certaines souches présentant une multi-résistance aux antibiotiques. Ici aussi les nouvelles quinolones pourraient trouver une indication.

De plus en plus fréquemment, l'on observe des *Salmonella* multirésistantes qui s'installent en milieu hospitalier et y touchent les malades fragiles. Elles se comportent comme des bactéries hospitalières. Ce fait est par exemple observé chez *S. Dublin* qui provoque, chez des malades prédisposés, des infections extra-intestinales ou des complications septicémiques.

## ***Les Escherichia coli "pathogènes"***

---

*E.coli* est l'espèce d'entérobactérie la plus fréquente en pathologie infectieuse humaine (voir chap. voies urinaires). Il existe au sein de cette espèce une grande variété de souches dont certaines manifestent une pathogénicité pour le tractus intestinal. On dénombre plusieurs catégories d'*E.coli* pouvant provoquer une entéropathie, qui se distinguent par des mécanismes pathogènes et une épidémiologie différents.

### **a) *Les E.coli de gastro-entérites infantiles (E.P.E.C. = enteropathogenic E.coli)***

Certaines souches appartenant à des sérotypes déterminés, (entre autres: O:26, O:55, O:111, O:114, O:127, O:128, etc.) peuvent causer un syndrome entéritique grave avec déshydratation et toxicose chez les enfants de moins de 2 ans. Les prématurés y sont particulièrement sensibles. Des épidémies, souvent très meurtrières, ont surtout sévi en Europe et en Amérique du Nord vers les années 60. Elles sont en régression depuis une quinzaine d'années, aussi bien en ce qui concerne leur fréquence que leur gravité et elles ne constituent plus un problème majeur en Belgique à l'heure actuelle. Par ailleurs, dans les cas de diarrhées sporadiques la présence de ces sérotypes est de signification douteuse.

On sait actuellement que leur mécanisme pathogénique est dû à un phénomène d'entéro-adhérence qui efface la bordure en brosse des entérocytes. Ils peuvent également sécréter une toxine létale pour certaines cellules en culture (cellules Vero, d'où le terme "vérotoxine"). Le facteur d'adhérence des EPEC est porté par un plasmide et peut être recherché par PCR.

Le diagnostic se fait par coproculture; les sérotypes entéro-pathogènes peuvent être identifiés au moyen d'une épreuve d'agglutination dans les sérums spécifiques, mais ce diagnostic n'a qu'une valeur relative puisque le mécanisme de pathogénicité n'est pas directement lié au sérotype.

**b) Les *E. coli* entéro-invasifs (E.I.E.C. = Entero-invasive *E. coli*)**

Leur mécanisme d'action est identique à celui de *Shigella* à qui ils sont étroitement apparentés. Ils appartiennent à quelques sérotypes particuliers: O:28, O:112, O:124,... Ils se rencontrent dans des diarrhées infantiles ou d'adultes et sont rares dans nos régions. Comme *Shigella*, ils possèdent un plasmide codant pour le pouvoir invasif. Ils envahissent les cellules épithéliales du gros intestin, s'y multiplient et causent des réactions inflammatoires localisées pouvant aboutir à des ulcérations. Ils sont rares en Europe occidentale.

**c) Les *E. coli* entérotoxigènes (E.T.E.C. = Entero-toxicogenic *E. coli*)**

Les E.T.E.C. produisent deux entérotoxines: la toxine ST, thermostable, de faible poids moléculaire et non antigénique d'une part, et d'autre part la toxine LT, thermolabile, de poids moléculaire élevé et antigéniquement apparentée à la toxine du choléra. Ces toxines agissent par activation de la guanylate-cyclase (ST) et de l'adénylate-cyclase (LT). Il en résulte une perte hydrique et électrolytique importante, comme dans le choléra. Ces toxines peuvent exister seules ou associées entre elles dans la même souche. Elles sont codées par un plasmide (ENT). De plus, pour exercer leur pouvoir pathogène, ces bactéries doivent disposer d'un mécanisme d'adhérence à la muqueuse intestinale. Cette propriété est conférée par la présence de "fimbriae" spéciales, d'antigénicité spécifique et dénommées: CFA I et CFA II (Colonization Factor antigen I et II). Ces antigènes de fixation sont également sous la dépendance de plasmides.

Les ETEC sont la cause la plus fréquente de diarrhée chez les enfants des pays en voie de développement, avec une mortalité importante. C'est aussi la cause principale de la "diarrhée du voyageur" ou "turista". L'eau contaminée est la principale source de contamination.

Le diagnostic est basé sur la recherche du pouvoir toxigène des souches, ce qui ne se fait pas facilement. Quoique certains sérotypes semblent plus fréquemment être associés au caractère d'entérotoxigénicité (O:6, O:8, O:16, O:25, O:27, O:78, O:148, O:159), la

détermination du sérotype n'a pas de valeur absolue, la toxinogénèse étant une propriété dépendante de la présence d'un plasmide.

**d) Les *E.coli* entéro-hémorragiques (*E.H.E.C.* = *entero-hemorrhagic E.coli*)**

Ceux-ci appartiennent essentiellement (mais pas exclusivement) au type sérologique O157 : H7. Ils causent une diarrhée hémorragique qui peut être compliquée du **syndrome hémolytique-urémique**. Non invasifs, ils produisent de puissantes cytotoxines actives par exemple sur les cellules Vero (ils sont de ce fait également dénommés VTEC) mais immunologiquement ou fonctionnellement reliées aux toxines de *Shigella dysenteriae* type 1. Cette toxine est sous la dépendance d'un bactériophage.

Les toxines "Shigalike" ou SLT (il en existe deux types I et II), sont des protéines de 70 kDa qui ont une conformation de type A-B. La fixation se fait sur un récepteur glycolipidique. L'action se fait sur les ribosomes par inhibition de la synthèse protéique.

La diarrhée est aqueuse, parfois sanglante et peut évoluer vers une colite hémorragique plus grave.

Dans environ 10% des cas, survient un syndrome hémolytique-urémique (SHU) plus souvent chez le jeune enfant (<8 ans), la femme enceinte et les personnes âgées(>65 ans). Celui-ci est caractérisé par la survenue brusque d'une thrombopénie, d'une hémolyse, d'une insuffisance rénale aiguë avec anurie et d'un purpura. Il est dû à l'action des toxines et du LPS.

La mortalité est de 5%. Les séquelles rénales avec insuffisance rénale chronique et hypertension se voient dans près de 40% des cas.

La contamination est alimentaire. La dose infectante est faible. La viande bovine ou le lait peuvent en être la source et des épidémies sont observées, principalement dans des homes pour personnes âgées ou des collectivités d'enfants. Les antibiotiques sont sans effet et semblent même augmenter la production de toxines.

## ***Shigella***

---

### ***Pathologie-Epidémiologie***

*Shigella* est l'agent de la **dysenterie bacillaire** (*Entamoeba histolytica* est l'agent de la dysenterie amibienne). Il s'agit d'une infection intestinale localisée essentiellement au gros intestin où le germe se multiplie en

provoquant une inflammation de la muqueuse se traduisant par une diarrhée glaireuse et sanguinolente. Il n'y a pas d'essaimage dans la circulation, mais les phénomènes locaux peuvent s'accompagner de toxicose et de déshydratation. La contamination peut se faire à partir d'un très petit nombre de bactéries. Le phénomène invasif touche la muqueuse et diminue vers les couches profondes. Un plasmide codant la virulence des *Shigella* a été mis en évidence.

Ces germes peuvent être cause d'épidémies étendues ou de cas sporadiques et ne se rencontrent que chez l'homme. La transmission fait intervenir différents vecteurs: l'eau, comme dans la fièvre typhoïde, les aliments, les contacts directs ou par objets interposés, ce qui lui vaut le nom de "maladie des mains sales". Les mouches peuvent également être un vecteur surtout dans les pays chauds. Les shigelloses ont une incidence moindre dans nos régions que les entérites à *Salmonella* avec lesquelles elles partagent une pathogénie très semblable. Les formes graves et épidémiques sont au contraire fréquentes dans les pays tropicaux.

Quatre espèces sont distinguées sur la base de critères biochimiques et sérologiques:

- *Shigella dysenteriae*, comprenant le bacille de Shiga, responsable de formes graves dans les régions tropicales (Asie, Amérique Centrale et Afrique); c'est le seul qui secrète une exotoxine; on la rencontre rarement chez nous, presque toujours chez des personnes revenant de zones endémiques.
- *Shigella flexneri*, groupe cosmopolite causant des épidémies et des cas sporadiques de gravité variable; (chez nous, souvent importé de l'étranger);
- *Shigella boydii*, exceptionnelle en Europe, moins pathogène;
- *Shigella sonnei*, la plus fréquente chez nous (+70% des *Shigella* isolées); elle est généralement la cause d'entérites bénignes et touche plus particulièrement les enfants; parfois petites épidémies de crèches ou d'écoles (entre autres en Angleterre où ce germe est plus fréquent qu'en Belgique).

Le diagnostic de ces infections se fait par coproculture.

## **Traitement**

L'ampicilline et surtout le cotrimoxazole sont les antibiotiques les plus utilisés mais il existe ici aussi des souches multirésistantes, plus

fréquentes que chez *Salmonella*. Les quinolones et plus particulièrement les nouvelles fluoroquinolones sont très actives sur *Shigella*.

## ***Yersinia***

---

Le genre *Yersinia* comprend trois espèces principales: *Y.pestis* , *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica*.

Tous ces germes se développent mieux en culture à une température voisine de 28-30°C. Certaines propriétés de virulence ne se manifestent qu'à 37°C et sont sous la dépendance d'un plasmide de virulence (protéines de paroi, calcium-dépendance) (cfr. partie générale).

### ***Yersinia pseudotuberculosis***

---

#### **Pathologie. Epidémiologie**

*Y.pseudotuberculosis* ou bacille de Malassez et Vignal est répandu chez diverses espèces animales, en particulier les rongeurs et les oiseaux.

Il provoque chez l'homme des **adénites mésentériques**. La pénétration se fait par voie digestive. Le germe se loge dans les ganglions de la région iléo-caecale, déterminant une adénite réticulaire; celle-ci peut réaliser un **syndrome pseudo-appendiculaire**. A côté de cette manifestation principale qui survient surtout chez les enfants et les adolescents on peut observer de très rares cas de septicémies survenant surtout chez des cirrhotiques ou des diabétiques. L'infection à bacille de Malassez et Vignal peut être suivie dans certains cas d'un érythème noueux. L'origine de la contamination est probablement alimentaire.

Le germe peut être recherché dans les ganglions mésentériques lorsque le malade est opéré. Il est rarement décelable en coproculture!

Plusieurs antibiotiques à large spectre sont actifs en particulier la streptomycine, les tétracyclines, le cotrimoxazole.

## *Yersinia enterocolitica*

---

### **Pathologie. Epidémiologie**

*Y. enterocolitica* peut provoquer chez l'homme plusieurs types de pathologies :

- une **entérite**, rappelant les entérites à *Salmonella*, d'allure souvent traînante et généralement bénigne, chez les petits enfants (quelques mois à 5 ans).
- un **syndrome de la fosse iliaque droite** lié à une **adénite mésentérique** comme avec *Y. pseudotuberculosis*, mais souvent accompagné d'une inflammation des derniers centimètres de l'iléon (iléite terminale) chez l'adolescent et le jeune adulte; environ 4 à 6% des syndromes aigus de la fosse iliaque droite sont dus à *Yersinia*.

Un **érythème noueux** complique parfois un épisode abdominal, surtout chez la femme. De même des **arthrites réactionelles aseptiques** sont observées chez les individus HLA B27.

La seule donnée épidémiologique valable est le portage très fréquent (plus de 50%) chez les porcs, des mêmes sérotypes que ceux rencontrés chez l'homme. Il est prouvé en Belgique que la consommation de viande de porc hachée crue est un facteur de risque important.

Contrairement aux *Salmonella*, l'incidence des entérites à *Yersinia* est plus forte durant les mois froids de l'année.

Il existe de nombreux sérotypes, dont principalement le type 3 et le type 9 sont trouvés dans les infections humaines en Europe. Le type 9 a des antigènes très étroitement apparentés à ceux des *Brucella* (sérodiagnostic !).

### **Diagnostic**

Par coproculture ou examen sérologique.

## Traitement

L'ampicilline est toujours inactive, de même que les autres  $\beta$ -lactamines (présence de  $\beta$ -lactamases!). Les antibiotiques les plus actifs sont les tétracyclines (doxycycline) chez l'adulte et le cotrimoxazole chez l'enfant.

### *Yersinia pestis*

---

Le bacille de Yersin existe chez les rongeurs sauvages qui représentent le réservoir naturel du germe et chez lesquels peut sévir la "peste sylvatique". De tels foyers existent en différents points du globe: Extrême Orient, Afrique Orientale, Amérique du Sud, Californie. Chaque année, entre 500 et 1.000 cas de peste humaine sont relevés par l'OMS.

Le vecteur intermédiaire principal entre la peste sylvatique et la peste humaine est le rat, animal très sensible au bacille pesteux. L'épizootie chez les rats est propagée par leurs ectoparasites, essentiellement par les puces (*Xenopsyla cheopis*). Le bacille se développe dans le tube digestif de la puce, le bloquant et incitant l'insecte à piquer davantage: lors de morsures, des bacilles sont régurgités dans la plaie, assurant ainsi la transmission de la maladie. Lorsque la population de rats est décimée, les ectoparasites en surnombre provenant des cadavres cherchent de nouveaux hôtes: si le nombre de rats survivants est réduit, les puces peuvent chercher à parasiter des hôtes inhabituels, en particulier l'homme. Les puces peuvent rester infectantes pendant plusieurs semaines.

Le rôle joué par les rats dans l'épidémiologie de la peste explique le cheminement des grandes épidémies de l'histoire. Ces rongeurs étant fréquents dans les ports, le point de départ d'une épidémie sur un continent se situait presque invariablement dans une ville portuaire où des rats pesteux provenant d'un foyer lointain étaient amenés par les navires.

Chez l'homme, la maladie peut revêtir différents aspects suivant la porte d'entrée du germe et le stade d'évolution.

- Après la morsure de puce, le germe se développe sur place et après une courte incubation de 3 à 6 jours atteint par voie lymphatique le premier relais ganglionnaire (souvent inguinal en cas de morsure aux membres inférieurs). Là, la bactérie est provisoirement arrêtée et provoque le gonflement et la suppuration du ganglion, réalisant la **peste bubonique**, le bubon pouvant se fistuliser et laisser s'écouler le pus. Ce stade local est parfaitement curable et le malade est peu contagieux.

- La barrière ganglionnaire est rapidement franchie et à la forme bubonique fait suite la **peste septicémique**, rapidement mortelle.

- Au cours de l'essaimage du germe, les poumons peuvent être le siège d'un **foyer pneumonique**. Cette pneumonie pesteuse rend le malade contagieux, les expectorations étant très riches en bacilles. La propagation se fait alors très rapidement d'homme à homme par l'inhalation de particules chargées de germes qui engendrent d'emblée une peste pneumonique sans passer par le stade bubonique.



## ***Aeromonas***

---

*Aeromonas hydrophila* est un bacille Gram négatif classé dans la famille des *Vibrionaceae*, impliqué dans des diarrhées et des pathologies extra-intestinales. La plupart de ces dernières concernent des infections de plaies, de peau, des pneumonies d'aspiration, des septicémies consécutives à un contact avec une source d'eau. Les deux tiers touchent des patients cancéreux, diabétiques ou en insuffisance hépato-biliaire. Le rôle d'*A. hydrophila* dans les diarrhées est encore incertain étant donné que cette bactérie est parfois isolée de personnes saines.

Les infections intestinales concernent les enfants principalement. La diarrhée est hydrique, avec éventuellement de la fièvre et des vomissements. Dans 20% des cas elle est accompagnée de sang et de mucus dans les selles.

*A. hydrophila* produit des toxines et des enzymes extracellulaires qui sont impliquées dans la pathologie.

## ***Vibrio***

---

Les vibrions sont des bacilles Gram négatif incurvés. Le genre *Vibrio* comprend de nombreuses espèces dont la plus importante en pathologie humaine est *V. cholerae*. Cette espèce est chargée d'un long passé historique caractérisé par de nombreuses pandémies et épidémies dévastatrices. Il n'y a actuellement plus aucun cas en Belgique si ce n'est de très rares cas importés.

## ***Vibrio cholerae***

---

### ***Pathologie-Epidémiologie***

Jusqu'au 19<sup>e</sup> siècle, le vibron du choléra était resté limité à son aire de dispersion naturelle, c'est-à-dire l'Asie méridionale. Le cours du Gange a toujours constitué un foyer permanent d'endémie. Au cours du siècle dernier, plusieurs poussées vers l'Ouest eurent lieu, qui amenèrent le germe loin hors de son foyer original et engendrèrent de véritables pandémies. Le point de départ en était souvent les pèlerinages de la Mecque qui provoquaient des déplacements considérables de populations parmi lesquelles de nombreux porteurs de germes. Au cours de ces dernières années, une poussée épidémique touche de nombreux pays d'Afrique, du pourtour méditerranéen et d'Amérique du sud; à noter que cette 7<sup>e</sup> pandémie est due au biotype E1 Tor considéré auparavant comme très peu pathogène.

La pathogénie du choléra est caractérisée par une multiplication du germe dans la lumière intestinale (jusque  $10^8$  à  $10^9$  vibrions par ml de selles) entraînant une diarrhée hydrique profuse. La perte liquide peut

atteindre 20 litres par jour, occasionnant en même temps un déséquilibre ionique avec acidose et hypokaliémie. Le mucus intestinal est détruit par une mucinase, et une **exo-toxine**, appelée "cholérage", active l'adényl-cyclase, d'où accumulation d'AMP-cyclique dans les cellules épithéliales du grêle, entraînant une excrétion massive de NaCl et d'eau. (voir partie générale)

Le vibron n'a qu'une agressivité relative et l'éclosion de la maladie est fortement favorisée par un état de malnutrition, d'irritation intestinale ou d'achlorhydrie gastrique; la maladie prend de ce fait une allure plus grave et plus épidémique dans les régions sous-développées; on a dit que la gravité d'une épidémie de choléra reflétait le degré d'infrastructure sanitaire d'une région. Cette agressivité relative du germe explique aussi que, pour un malade, il existe en moyenne de 5 à 10 individus infectés asymptomatiques qui deviennent porteurs de germes et contribuent à disséminer la maladie. Certains peuvent devenir porteurs chroniques (1 à 2% à Calcutta).

L'épidémiologie est dominée par la transmission hydrique, comme c'est le cas dans d'autres maladies entériques. Il est donc peu probable que des épidémies étendues puissent survenir dans les pays où le contrôle bactériologique des eaux est strictement appliqué, même si des foyers localisés éclataient. La surpopulation, le manque d'hygiène corporelle et alimentaire peuvent aussi contribuer à la propagation de la maladie.

### ***Antigènes***

*V.cholerae* (agent du choléra) appartient au type antigénique O-1 qui comprend trois types sérologiques (Inaba, Hikojima et Ogawa) et deux biotypes, le classique et le biotype El Tor. Le sérotype O-139 est depuis quelques années responsable de nouveaux foyers épidémiques.

Les souches non O-1, non O-139 (anciennement: vibrons non-agglutinables ou NAG) sont moins pathogènes mais peuvent néanmoins être causes de diarrhées.

### ***Diagnostic***

La coproculture permet de mettre le germe en évidence.

### ***Prophylaxie. Antibiotiques***

Le contrôle bactériologique de l'eau potable et la surveillance des porteurs de germes sont les éléments majeurs de la prévention. L'immunisation au moyen d'un vaccin tué est possible. Ce vaccin est cependant peu efficace.

Le traitement antibiotique (tétracyclines en particulier) a une certaine utilité mais est insuffisant par lui-même pour enrayer l'évolution de la maladie déclarée. Tout au plus peut-il raccourcir la période d'excrétion du germe.

L'essentiel est la réhydratation et le rétablissement de l'équilibre électrolytique par des perfusions de liquide. La chlorpromazine qui antagonise la production d'AMP cyclique peut aussi être utile.

### ***Vibrio parahaemolyticus***

---

Vibron marin se trouvant surtout dans les coquillages et les poissons et pouvant donner chez l'homme une infection alimentaire 4 à 6 heures après ingestion de ces produits. Ces entérites sont surtout signalées en Extrême-Orient et dans quelques autres régions.

Ce vibron ne se développe que sur des milieux contenant 3 à 7% de NaCl (germe halophile).

### ***Autres Vibrions halophiles***

---

D'autres vibrions halophiles tels que *V. alginolyticus* et *V. vulnificus* peuvent être impliqués dans des otites, et rarement des phlegmons, ou septicémies chez des personnes fragilisées. Les antécédents font généralement état d'un contact avec l'eau de mer ou des coquillages, crustacés, etc... (blessures lors de baignades, p.ex.).

### **3. La colite pseudo-membraneuse et les diarrhées après antibiothérapie. Clostridium difficile**

#### ***Pathologie-Epidémiologie***

*Clostridium difficile* est un bacille Gram positif sporulé anaérobie. Il a été reconnu en 1978 comme l'agent étiologique de la **colite pseudomembraneuse** (CPM). Cette pathologie aiguë a la particularité de survenir dans la grande majorité des cas à la suite d'une antibiothérapie. Le facteur de virulence principal est la production de **deux toxines** (toxine A ou entérotoxine, toxine B ou cytotoxine) qui induisent les lésions. Celles-ci affectent la muqueuse du colon et du rectum et sont caractérisées par un infiltrat inflammatoire important et par la présence de fausses membranes fibrineuses adhérentes à la muqueuse. La diarrhée est le symptôme principal: elle est le plus souvent aqueuse ou muco-purulente, plus rarement hémorragique. Les formes cliniques sont variables et vont de cas mortels qui restent rares (chez les personnes âgées surtout) à des cas de simple diarrhée régressant spontanément.

Le taux de portage intestinal asymptomatique est faible dans la population adulte (0-3 %). Les cas groupés sont par contre fréquents en milieu hospitalier. Les unités les plus touchées sont celles où les patients séjournent longtemps (chirurgie orthopédique en particulier), sont âgés et reçoivent des antibiotiques à visée prophylactique ou curative. Les spores de *C. difficile* colonisent très rapidement l'environnement du patient hospitalisé et sont difficiles à éradiquer. Il est possible de trouver des spores sur les clenches de porte, les lavabos, les tables de nuit, ... dans la chambre d'un patient, déjà 48 h après la survenue d'une diarrhée. Ces spores sont extrêmement résistantes même aux désinfectants utilisés couramment en milieu hospitalier, et sont donc une source de contamination à long terme.

#### ***Epidémiologie chez le nouveau-né et l'enfant***

La situation chez les nouveau-nés et les jeunes enfants est totalement différente de celle observée chez l'adulte. Le portage asymptomatique de *C. difficile* y est très fréquent. Des taux de 20 à 70 % sont observés dès les premières semaines de vie et diminuent progressivement jusqu'à atteindre les pourcentages comparables à ceux de l'adulte vers 3-4 ans. Les raisons de l'absence de symptomatologie sont encore mal comprises.

Des cas de CPM et de DAA ont été cependant rapportés chez de très jeunes enfants. Ceux-ci ne sont donc pas totalement réfractaires à ces pathologies.

## **Physiopathologie**

La séquence d'événements menant à la pathologie intestinale est très particulière :

1. Le point déclenchant est une **perturbation de la flore intestinale**, situation qui se crée lors d'une antibiothérapie, ou qui existe d'office chez le nouveau-né ou le jeune enfant chez qui la flore est en formation. L'individu qui possède une flore intestinale normale est protégé.
2. Le dépeuplement du "territoire" intestinal va permettre la **colonisation par *C. difficile***, s'il est présent; celui-ci profite, dans cette situation, de la protection privilégiée qui lui est conférée par la sporulation. La source de contamination est soit endogène (le portage) soit exogène (l'environnement d'une chambre d'hospitalisation...)
3. Si la souche est non-toxigène, le portage restera asymptomatique. Dans le cas contraire, les **toxines** sont produites. Il est maintenant bien acquis que les deux toxines A et B précédemment évoquées sont les principaux facteurs pathogènes.
4. Les toxines provoquent **une altération de la muqueuse intestinale** et les conséquences en sont une symptomatologie qui varie de la CPM sévère, et même parfois mortelle, à la diarrhée banale.

## **Diagnostic**

Le diagnostic est basé sur l'isolement du germe par **culture** des matières fécales et par la **recherche**, dans les selles, de la présence **des toxines**.

## **Traitement**

- L'arrêt de l'antibiotique en cause, si ce n'est déjà fait, doit être préconisé dans la mesure du possible.
  - La vancomycine et le métronidazole sont les deux traitements possibles. On préfère le dernier en première intention en raison des problèmes de résistance aux glycopeptides que l'usage de vancomycine pourrait induire chez d'autres bactéries comme les entérocoques.

Les rechutes sont fréquentes. Elles ne sont jamais dues à l'apparition d'une résistance mais bien à la recolonisation du patient par la même souche. Elles sont traitées comme l'épisode initial. Des probiotiques peuvent être ajoutés.

## ***Prophylaxie***

Pour éviter tout risque épidémique, des précautions d'**isolement entérique** doivent être prises vis-à-vis des malades hospitalisés et la **décontamination de la chambre** doit être faite pendant l'hospitalisation et à sa sortie.

## ***4. Gastrite et ulcère duodéal à Helicobacter pylori***

---

*Helicobacter pylori* est une bactérie Gram négatif spiralée (vibron) isolée dans l'estomac humain pour la première fois au début des années 80. Sa croissance est lente, son type respiratoire est microaérophile. Elle possède une uréase extrêmement active.

*H.pylori* est isolé de la muqueuse gastrique de quasiment tous les cas de **gastrite antrale** (type B) ainsi que dans les **ulcères duodénaux**. On le retrouve également dans les cas d'ulcère gastrique et de dyspepsie non-ulcéreuse. Il a été montré que l'éradication du germe prévient les rechutes d'ulcère duodéal.

Sa localisation se situe entre les cellules muqueuses et le mucus gastrique. Le mécanisme exact par lequel il exerce sa pathologie est mal connu. Sa forte activité uréasique lui confère sans doute sa capacité à résister au pH gastrique très acide. *H.pylori* semble exercer une action sur la production d'acides dans l'estomac.

La prévalence augmente progressivement avec l'âge. Il n'y a pas de réservoir connu. La contamination est probablement inter-humaine. Dans certaines régions d'Afrique et d'Asie, la prévalence est proche de 100%. C'est sans doute une des -si pas la -pathologies infectieuses les plus répandues dans le monde.

Le diagnostic peut se faire :

- de façon directe par **examen microscopique** et/ou culture de biopsies gastriques ou duodénales
  - de façon indirecte par un **examen sérologique** ou un **test respiratoire** consistant à faire ingérer au patient de l'urée marquée radioactivement qui, en cas de présence de *H.pylori*, va donner du CO<sub>2</sub> radioactif expiré.

Le traitement consiste en une cure de plusieurs antibiotiques (métronidazole, ampicilline, clarithromycine ou tétracycline) associés à des drogues anti-acide.

# CHAPITRE XI : Les microorganismes impliqués dans les infections des tissus cutanés

---

## Généralités

La peau constitue un moyen de défense efficace contre l'invasion des tissus sous-jacents par les bactéries. La flore commensale comprend quelques centaines de bactéries par cm<sup>2</sup> aux endroits les plus secs (avant bras...), mais jusqu'à plusieurs dizaines de milliers aux endroits humides (creux axillaire...) Les staphylocoques prédominent avec les corynébactéries. On peut aussi trouver des levures, des bactéries Gram négatif ou des germes anaérobies (*Propionibacterium*) à la base des follicules pileux et au niveau des glandes.

La majorité des infections cutanées sont consécutives à une effraction de l'épiderme :

- blessure accidentelle, brûlure...
  - plaie chirurgicale, sonde, cathéter...
  - morsures d'animaux, piqûres d'insectes...

Les infections superficielles alors que l'épiderme reste intact concernent principalement les infections provoquées par les champignons microscopiques.

La peau peut également être le siège de manifestations secondaires à des infections profondes (fistulisation d'abcès...) ou à la libération de toxines (scarlatine, syndrome du choc toxique).

## Etiologies

En fonction de la localisation de l'infection aux différents niveaux histologiques de la peau on distinguera les infections et les étiologies principales suivantes :

niveau histologique	infection	étiologies principales
épiderme	impetigo	<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i>
derme	érysipèle	<i>S.pyogenes</i>
follicule pileux	folliculite furoncle	<i>S.aureus</i>

tissus graisseux	cellulite	<i>S.pyogenes</i> <i>S.aureus</i>
muscle, fascia	myonécrose gangrène	inf. mixtes anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> <i>S.pyogenes</i>

## ***Staphylococcus aureus***

---

On distingue, dans la famille des Staphylocoques, deux grandes catégories :

1. Le **staphylocoque doré** ou ***Staphylococcus aureus***, pathogène majeur en médecine. Cette espèce produit plusieurs exo-toxines ou enzymes qui constituent ses principaux mécanismes de pathogénicité. Une de ces enzymes, la **coagulase**, est utilisée au laboratoire pour la distinguer des autres espèces de staphylocoques.
  
2. Les **staphylocoques blancs**, ou staphylocoques coagulase négative : ce groupe rassemble plusieurs espèces dont la principale est *S.epidermidis*. Il s'agit d'espèces commensales de la peau, des muqueuses ou du tractus digestif. Ils possèdent très peu de caractères de pathogénicité. Ils sont causes occasionnelles d'infections sur prothèses ou d'endocardites. *S.saprophyticus* provoque des infections urinaires chez la femme (voir chap. voies urinaires)



## ***Epidémiologie - Pathogénie***

De 10 à 15% de la population est porteuse de *S.aureus* au niveau cutané ou nasal. Ce portage constitue la principale source de contamination pour l'individu lui-même comme pour les autres. Le problème se pose surtout au niveau du personnel soignant à l'hôpital.

Les enzymes et toxines produites provoquent une lyse cellulaire importante avec forte réaction inflammatoire et afflux de neutrophiles, résultant en la formation de pus : il s'agit d'une bactérie très **pyogène**.

Certaines souches peuvent être recouvertes d'une capsule polysaccharidique appelée '**slime**' qui leur confère des propriétés d'adhérence et de résistance à la phagocytose : ce sont ces souches que l'on isole le plus souvent dans les infections profondes invasives.

*S.aureus* possède, en commun avec les staphylocoques blancs, des protéines de surface qui ont une affinité pour la fibronectine, une glycoprotéine présente sur les tissus et dans le plasma; cette propriété facilite notamment la fixation sur les matériaux d'implants (orthopédiques...). Les staphylocoques sont la première cause d'infections sur matériel de prothèse (voir chap. : Infections chez le patient immunocompromis).

## ***Infections cutanées***

*S.aureus* est la cause la plus fréquente d'**infections de la peau** telles que abcès ou furoncles. L'infection débute au niveau d'une lésion même minime de l'épiderme ou du follicule pileux. La contamination est le fait du sujet lui-même qui peut être porteur, ou d'une tierce personne.

- L'**impétigo** est une infection de l'épiderme (assez fréquemment au niveau de la commissure des lèvres), rencontrée surtout chez l'enfant, progressant en surface et difficile à éradiquer; la contagiosité est grande; *S.aureus* en est une cause plus rare que *Streptococcus pyogenes* auquel il est souvent associé.
- Le **furoncle** est une infection qui débute au niveau d'un follicule pileux; la 'tête' du furoncle ('point blanc') finit par laisser le pus s'écouler à la peau. Certaines localisations sont plus dangereuses (furoncle de la lèvre supérieure) ou très douloureuses (conduit auditif externe). L'association de plusieurs furoncles s'appelle **anthrax**. Les récurrences multiples doivent suggérer un portage nasal ou une pathologie sous-jacente comme le diabète.

L'orgelet désigne une atteinte de la paupière, l'onyxis et le périonyxis des atteintes de la base de l'ongle.

## ***Infections nosocomiales***

De par ses propriétés épidémiologiques (portage cutané...), pathogéniques et sa résistance aux antibiotiques (voir ci-dessous), *S.aureus* est une des bactéries les plus fréquentes dans les infections chez le patient hospitalisé. Il est une des trois premières causes en fréquence avec les entérobactéries et *P.aeruginosa*. Les infections de plaies chirurgicales, de brûlures, et les bactériémies sont les sites d'infections les plus fréquents. La contamination horizontale entre patients est surtout manuportée et, le plus souvent, le fait du personnel médical ou paramédical.

## ***Autres infections***

Outre les infections cutanées, *S.aureus* peut également provoquer des infections profondes, viscérales, toujours graves : pneumonies de surinfection, ostéomyélite, abcès profonds (du sein notamment), endocardites, empyèmes, infections sur prothèse, et arthrite (souvent d'origine iatrogène après infiltration ou ponction)...

Comme vu plus haut, *S.aureus* peut aussi être à l'origine de toxi-infections alimentaires.

## ***Syndrome de Ritter (ou de Lyell)***

Il s'agit d'une infection de la peau à *S.aureus*, au départ banale, mais où la souche produit une exotoxine appelée 'exfoliatine' provoquant en 24 à 48 h. un décollement étendu de l'épiderme. La résolution est habituelle.

## ***Syndrome du choc toxique***

Cette manifestation systémique rare est le résultat de la libération d'une exotoxine (TSST toxic shock syndrome toxin) par certaines souches de *S.aureus*. Il y a septicémie et toxémie avec un rash cutané suivi de desquamation. Il a été décrit aux USA dans les années '80 principalement suite à l'usage de tampons périodiques chez la femme mais peut également survenir au décours d'infections à des localisations autres que génitales.

## **Traitement**

**L'augmentation croissante de la résistance aux antibiotiques des souches de *S.aureus* est un problème médical majeur actuellement.**

Alors que toutes les souches étaient sensibles à la pénicilline il y a soixante ans, près de 95% des souches isolées actuellement sont résistantes par production de  $\beta$ -lactamases d'origine plasmidique. Elles restent cependant sensibles aux pénicillines stables aux  $\beta$ -lactamases comme l'oxacilline et la méticilline, les céphalosporines ou encore les associations d'amoxicilline avec un inhibiteur de  $\beta$ -lactamases comme l'acide clavulanique.

La résistance des staphylocoques à la méticilline et l'oxacilline (MRSA : methicillin resistant *S. aureus*) est apparue il y a de nombreuses années déjà, mais le phénomène a connu une croissance inquiétante ces dernières années. La résistance est due à la production par la bactérie de protéines liant les pénicillines (PLP ou PBP *penicillin binding proteins*) qui ont une affinité diminuée pour les  $\beta$ -lactamines. Ces PBP modifiées sont codées par le gène *mecA* qui est chromosomique. Cette résistance est croisée pour toutes les  $\beta$ -lactamines. De plus, pour une proportion importante de ces MRSA, des résistances croisées à d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides...) sont observées de sorte que ces souches ne sont plus sensibles qu'aux seuls glycopeptides (vancomycine, teicoplanine). Quelques souches résistantes à ces glycopeptides ont été décrites au Japon et aux USA en 1997.

Le pourcentage de souches MRSA parmi les isolats de laboratoire varie de pays à pays (de 1 à plus de 50%) mais, aussi, d'hôpitaux à hôpitaux. Les hôpitaux drainant les pathologies les plus lourdes sont généralement plus atteints et surtout certaines unités, en particulier les soins intensifs. Les unités de révalidation ou de soins pour personnes âgées sont elles aussi fréquemment contaminées. Dans ces endroits, des épidémies où une transmission de patient à patient peut-être démontrée, s'observent souvent.

## **Prévention**

La surveillance hospitalière des infections à *S.aureus*, et en particulier des souches MRSA comprend le dépistage du portage nasal et cutané de ces souches par les malades mais aussi par le personnel soignant (médecins, infirmières...) L'éradication se fait par traitement local, notamment avec un antibiotique à action topique exclusive, la mupirocine.

Des mesures strictes d'isolement et de prévention, principalement par la désinfection des mains lors des soins entre chaque patient, sont le principal moyen de lutte.

## ***Streptococcus pyogenes* ( $\beta$ -hémolytique du groupe A)**

---

Cette bactérie, première cause d'angine bactérienne, a été vue en détail dans le chapitre traitant des voies respiratoires supérieures.

*S.pyogenes* est une cause fréquente d'infections cutanées :

- **impétigo** en association, souvent, avec *S.aureus*;
  - **érysipèle**, qui est une cellulite superficielle, marquée par un érythème, un gonflement et la chaleur d'une région cutanée avec extension au niveau lymphatique ou en profondeur;
  - **cellulite**;
  - **les infections sur plaies de brûlures**;
  - **fasciite nécrosante**, infection profonde atteignant le fascia, aponévrose musculaire, rapidement progressive et pouvant être accompagnée d'un syndrome de choc toxique; la mortalité de ces cas est importante.

Ces infections peuvent entraîner les mêmes complications que les infections pharyngées.

La pénicilline reste le premier choix thérapeutique, avec l'érythromycine comme alternative en cas d'allergie.

## ***Clostridium perfringens***

---

*C.perfringens*, bacille Gram positif anaérobie sporulé, est l'agent le plus répandu de la gangrène gazeuse qui peut être également due à des espèces voisines: *C. novyi*, *C. septicum* et d'autres qui peuvent être associées au premier.

### ***Pathologie***

La gangrène gazeuse est une complication de plaie contuse, déchiquetée comprenant des tissus dévitalisés et mal irrigués qui assurent des conditions anaérobies suffisantes. Les germes, d'origine tellurique ou fécale, vont se développer et lyser les tissus musculaires et conjonctifs par leurs enzymes protéolytiques (collagénases ...) et assurer une progression parfois foudroyante de l'infection avec myolyse, nécrose tissulaire et production de gaz. Ce mécanisme invasif est compliqué par

l'élaboration d'exotoxines qui sont résorbées et complètent le tableau clinique. Les plaies de guerre, les accidents de travail et de la circulation, sont les plus favorables à cette complication. Les souillures par de la terre permettent l'apport de spores et la présence de corps étrangers favorise l'anaérobiose.

*C. perfringens* peut se trouver dans la flore fécale humaine et, de ce fait, être le point de départ de suppurations abdominales, souvent d'allure gangreneuse : appendicites, péritonites, infections puerpérales avec septicémie.

Certaines souches du type A sont parfois impliquées dans des toxi-infections alimentaires (voir tractus digestif).

### ***Propriétés bactériologiques***

*C. perfringens* se présente comme un gros bacille trapu, dont les spores n'apparaissent généralement pas en culture. La culture est facile en anaérobiose et est très gazogène. Le diagnostic par culture d'un écouvillon ou d'un produit de plaie infectée est aisé. L'examen direct est souvent suggestif.

La principale toxine produite est la toxine alpha qui est une lécithinase responsable de l'action hémolytique, se manifestant même in vivo, et qui constitue une partie du mécanisme pathogénique. Cette toxine est neutralisée par l'antisérum correspondant ce qui permet une neutralisation spécifique de l'activité lécithinasique sur milieu à l'œuf.

### ***Traitement***

- Toilette chirurgicale de la plaie pour éliminer les tissus dévitalisés qui favorisent l'anaérobiose.
  - Oxygène hyperbare au niveau des lésions : on le fait de façon mesurée, l'oxygène étant lui-même toxique pour les tissus.
  - La pénicilline est active mais pénètre mal dans les foyers nécrotiques dévascularisés.
  - L'amputation chirurgicale est nécessaire dans les cas fort évolutifs.
  - La sérothérapie ne joue qu'un rôle accessoire

## ***Cellulite et infection d'ulcères cutanés***

---

La grande majorité des cellulites sont provoquées par *S.pyogenes* et *S.aureus*. Plus occasionnellement, d'autres germes peuvent en être la cause : citons, par exemple, les infections causées par *Vibrio vulnificus* ou *Vibrio alginolyticus*, après contact d'une plaie avec de l'eau de mer.

Chez les patients dont l'irrigation des membres est mauvaise, en particulier chez les diabétiques, des ulcères cutanés chroniques se développent fréquemment. Les causes en sont multiples et ce sont souvent des associations de germes qui sont identifiées : *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et populations mixtes anaérobies. Résultat d'hospitalisations multiples, des germes polyrésistants d'origine nosocomiale posent des problèmes de traitement difficiles.

## ***Clostridium tetani***

---

### ***Ecologie-Pathogénie-Epidémiologie***

*C.tetani* ou bacille de Nicolaïer est un germe tellurique (surtout sols calcaires et humides), présent aussi dans l'intestin des herbivores (surtout cheval), et parfois chez l'homme.

Une multiplication, même minime et discrète, dans une plaie entraîne la production d'une toxine neurotrope ("tétanospasmine") qui, soit par voie nerveuse, soit par voie sanguine va se fixer sur des gangliosides du système nerveux central, provoquant le blocage des synapses inhibitrices, d'où contractures et paralysies spastiques.

La période d'incubation moyenne est d'une semaine, mais peut aller de 2 jours à 2 ou 3 semaines, en fonction de la quantité de toxine produite. On cite parfois des incubations plus longues (plusieurs mois): il s'agit alors de spores restées dormantes, qui se réveillent lors d'un 2e traumatisme.

En principe, toute plaie peut être tétanigène. Les causes favorisantes sont celles qui assurent l'anaérobiose nécessaire: tissus mal irrigués dans les plaies irrégulières et déchiquetées, présence de corps étrangers (épines, échardes, etc...), présence d'une flore pyogène associée qui consomme l'oxygène.

Classiquement, ce sont les plaies de guerre ou d'accidents de rue ou de travail qui sont les plus redoutées. Toutefois, ces plaies graves entraînent généralement la mise en œuvre de mesures prophylactiques. C'est pourquoi, actuellement, une bonne moitié des cas surviennent suite à des

plaies minimales (échardes...), qui n'ont souvent pas été soignées par un médecin, chez des personnes âgées qui n'ont pas été revaccinées.

Citons comme cas particuliers les tétanos compliquant des ulcères de jambes chroniques et mal soignés, des avortements, le "tétanos néonatorum" provenant de la plaie ombilicale, toujours très grave, encore fréquent (jusqu'à 10%) dans certains pays en développement, et le risque particulier chez les drogués pratiquant des injections sans précautions d'asepsie.

Le nombre de cas en Belgique est passé de plus de 100 cas par an il y a 20 ans, à +/- 30 cas actuellement. L'OMS estime supérieure au million la mortalité annuelle mondiale par tétanos.

### ***Propriétés bactériologiques***

*C. tetani* se présente sous forme de bâtonnets dont la spore terminale donne une image en baguette de tambour. La culture est difficile voire impossible à partir d'une plaie infectée.

La toxine est une protéine d'un poids moléculaire de +/-70.000 Da dont on ne connaît qu'un type antigénique (cfr. partie générale).

Un milligramme de toxine pure contient  $10^7$  doses létales pour la souris; la dose mortelle pour l'homme serait de 0,1 à 0,2 mgr. Tous les animaux sont sensibles à l'injection expérimentale de cette toxine, mais le tétanos naturel est rare chez les animaux. Cette toxine est assez labile; elle ne se résorbe pas per os. Elle peut être transformée en anatoxine par le formol (= vaccin).

Le diagnostic est presque exclusivement clinique. Il n'y a que peu de bacilles dans la plaie, et ils sont difficiles à isoler.

### ***Immunité***

L'infection locale au niveau de la plaie est minime et peu extensive. C'est essentiellement vis-à-vis de la toxine qu'il convient d'être immunisé pour résister au tétanos.

Il n'existe aucune immunité spontanée: la dose mortelle de toxine est inférieure à la quantité minimale immunogène et les quelques personnes qui guérissent du tétanos n'en conservent aucune immunité.

L'immunisation artificielle, tant des animaux que de l'homme, est devenue possible depuis que Ramon (1924) a découvert qu'au contact du formol à 4% la toxine se transforme en "anatoxine" ou "toxoïde", dont la toxicité a disparu tout en maintenant l'antigénicité.

## **Prévention**

**Le médecin consulté pour une plaie est tenu responsable de la survenue d'un tétanos et doit donc s'assurer d'une prévention efficace.**

- La **toilette chirurgicale de la plaie** est le premier geste préventif: désinfection, extirpation soigneuse de tout corps étranger, suppression éventuelle des tissus non irrigués, etc...
  - La **vaccination** nécessite trois doses successives à un mois d'intervalle, avec rappel à un an et tous les 10 ans. Cette vaccination est obligatoire dans de nombreux pays, mais pas en Belgique. Son emploi systématique doit être conseillé. Il est le seul garant d'une diminution de l'incidence telle qu'observée actuellement.
  - L'**antibiothérapie** (pénicilline), pour restreindre la prolifération tant du bacille tétanique que de toute flore pyogène associée, est relativement peu utile parce que l'antibiotique diffuse mal dans les tissus dont l'irrigation sanguine est compromise; de plus, il diminue la prolifération microbienne mais ne tue pas les spores.
  - La **sérothérapie** est utile dans certains cas.

\* Si le blessé a été correctement vacciné (avec rappel en temps voulu) depuis moins de 10 ans, une injection de rappel d'anatoxine est suffisante. Seules des plaies extrêmement déchiquetées ou ayant entraîné une forte hémorragie justifieraient en outre une injection de sérum.

\* Si le blessé ne jouit pas d'une immunité active, le sérum préventif à court terme est formellement indiqué. On peut actuellement disposer de gammaglobulines antitétaniques humaines donnant une protection pendant 25 à 30 jours. Il est toujours indiqué de pratiquer simultanément - mais dans une autre seringue et à un autre endroit - une injection d'anatoxine ("Séro-anatoxithérapie"), première piqûre d'une vaccination qui devra être complétée par la suite, et qui fait succéder une immunisation active à l'immunité passive (et passagère) de la sérothérapie.

- Le traitement du tétanos déclaré est surtout symptomatique et nécessite des soins intensifs.



## ***Propionibacterium acnes et l'acné***

---

Une réponse excessive aux hormones androgènes mène à une augmentation de la production de sébum, de kératinisation et de la desquamation des canaux sébacés. Si ceux-ci se bouchent, *P.acnes* se multiplie dans ces poches et produit des acides gras ainsi que des enzymes qui provoquent une inflammation. Le comédon se couvre souvent de mélanine.

Le traitement comprend souvent de l'isotrétinoïne et des tétracyclines au long cours.

## ***Les agents de mycoses cutanées***

---

Les agents de mycoses humaines sont des champignons microscopiques appartenant aux levures, aux moisissures, aux espèces biphasiques et aux dermatophytes..

Les **moisissures** forment des hyphes (ensemble de filaments formant un mycélium); la reproduction asexuée résulte en une formation de sporanges qui libèrent les spores, responsables de la dissémination (l'infection s'acquiert principalement par inhalation.)

Les **champignons lévuriformes** se présentent sous forme de cellules indépendantes d'environ 10-20 µ, de coloration Gram positive, qui se multiplient par bourgeonnement.

Les **espèces biphasiques** ont un comportement lévuriforme en culture et filamenteux dans les lésions.

Les **dermatophytes** sont des agents de mycoses superficielles des tissus kératinisés. Ce sont les seuls agents de mycoses qui soient parasites obligés de l'animal ou de l'homme.

Tous les champignons microscopiques sont des microorganismes très répandus dans l'environnement. Plusieurs levures (*Candida*) sont des constituants habituels des flores commensales humaines. Ils se comportent en grande majorité comme des agents d'infections **opportunistes**. Leur mécanisme de pathogénicité est de type **invasif**.

Ils peuvent se cultiver sur des milieux de culture. Ils sont totalement **insensibles aux antibiotiques**, ce qui en fait des agents fréquents de surinfection chez les personnes sous antibiothérapie et chez les immunodéprimés. Ils sont par contre sensibles aux antifongiques dont les principales classes sont :

- les polyènes (nystatine, amphotéricine B)
  - la griséofulvine (pour les dermatophytes)
  - les imidazolés (miconazole, kétoconazole...)

Des résistances à ces dernières molécules apparaissent.

## ***Candida***

---

L'espèce la plus fréquemment rencontrée chez l'homme est *C. albicans*. C'est un commensal présent en petit nombre dans le pharynx et le tube digestif. Il peut devenir pathogène dans différentes circonstances surtout suite à un bouleversement de la flore bactérienne par les antibiotiques (colonisation fréquente des voies respiratoires et du tube digestif), ainsi que suite à un état d'immunodépression. Cette levure peut causer des **stomatites** ("muguet"), des **vaginites** (voir chap. voies génitales), des **infections des ongles** (perionyxis), des **infections des plis cutanés** (intertrigo). Des infections profondes telles que des pneumopathies et des localisations viscérales se voient de plus en plus fréquemment chez les malades immuno-déprimés (surtout dans les hémopathies malignes). Elle est aussi à l'origine d'endocardites sur prothèses et chez les héroïnomanes.

L'examen microscopique permet de voir des cellules levuriformes bourgeonnantes, parfois des filaments de pseudomycélium. La culture peut se faire sur les milieux bactériologiques habituels. *C. albicans* est distinguée des autres espèces par la formation de "tubes germinatifs" en sérum, par la présence de chlamydospores et la fermentation et l'utilisation de sucres (auxanogramme).

Parmi les autres *Candida*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et d'autres espèces peuvent occasionnellement se rencontrer comme pathogènes opportunistes.

*Cryptococcus neoformans* provoque des méningites chez les sujets immunocompromis (voir chap. SNC).

## ***Aspergillus***

---

Le genre *Aspergillus* comprend de nombreuses espèces ubiquitaires dans notre environnement.

*A. fumigatus* provoque rarement des infections chez l'homme:

- l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique chez certains patients asthmatiques;
- l'aspergillome ; masse mycélienne qui se développe dans une cavité pulmonaire (caverne tuberculeuse, séquelle de cancer...)
- l'aspergillose invasive chez le patient immunodéprimé, souvent au stade terminal.

Traitement difficile car ne répond qu'à des substances toxiques et peu de défense immunitaire efficace.

## ***Sporothrix et Blastomyces***

---

Il s'agit de deux germes à comportement biphasique provoquant des infections sous-cutanées.

Ils comprennent de nombreuses espèces à dispersion géographique limitée (USA, Tropiques) se retrouvant sous forme filamenteuse surtout sur les végétaux. Elles provoquent des lésions granulomateuses sous-cutanées chroniques. La contamination se fait généralement au niveau de petites plaies (surtout aux jambes chez les travailleurs agricoles). *Sporothrix* pénètre surtout au niveau d'échardes ou épines. Il est très sensible à l'iodure de potassium.

## ***Dermatophytes***

---

On distingue :

- les dermatophyties = mycose de la peau glabre
- les teignes = mycoses des cheveux
- le sycosis = mycose de la barbe
- l'onychomycose = mycose des ongles

Trois genres sont impliqués: *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*.

*Microsporum audouinii* est l'agent le plus fréquent de teignes chez l'enfant, avec alopecie en grandes plaques d'allure epidémique dans les écoles. *M.canis* donne les memes symptomes mais les epidémies sont familiales et fugaces.

*Trichophyton tonsurans* provoque des epidémies scolaires d'alopecies en petites plages rondes: le cheveu est bourré de spores en chaînes (*endothrix*).

*T. schoenleinii* est l'agent de la teigne favique: la plus grave, mais limitée aux pays méridionaux. Il s'agit d'une alopecie disséminée

*T. rubrum* provoque plus souvent le sycosis (infection à la base des poils), les onychomycoses (infection des ongles) et "l'athlete foot" (*tinea pedis*).

## CHAPITRE XII : Les infections transmises par les animaux

---

### Généralités

Les animaux domestiques, les animaux d'élevage tout comme les animaux sauvages peuvent être sources d'infections pour l'homme. Les virus, les bactéries, les champignons microscopiques et les protozoaires sont autant de causes possibles. La source est l'animal malade ou l'animal 'porteur'. Les voies de transmission sont multiples. On peut schématiquement distinguer quatre modes de transmission :

- Les infections digestives par **contamination alimentaire** d'origine animale ont été vues dans le chapitre des pathologies digestives (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*...).
- Les infections sur **morsures** ou **griffades** sont le résultat de l'inoculation directe intradermique de germes appartenant le plus souvent à la flore commensale d'animaux (*Pasteurella*, *Capnocytophaga*, *Bartonella*) ou plus rarement venant d'animaux malades (rage).
- La **transmission directe** se voit soit par **pénétration transcutanée** d'un microbe à partir d'une eau souillée par des animaux malades (leptospiroses...), par **contamination de plaies** ou d'excoriations (brucellose, tularémie...) ou par **transmission aérienne** (brucellose, fièvre Q).
- Beaucoup d'infections sont la résultante d'un cycle infectieux dans lequel intervient un **arthropode vecteur** qui transmet la pathologie en piquant ou mordant un être humain (borréliose, rickettsiose...). Nous avons cité la peste. Des maladies parasitaires (qui seront vues dans le chapitre particulier qui leur est consacré) sont transmises de cette façon, comme la malaria.

## Les infections sur morsures ou griffades d'animaux

Les infections suite à une morsure ou une griffade d'un animal domestique (ou sauvage) sont fréquentes. On en dénombre entre 1 à 3 millions par an aux USA et plus de 500 000 par an en France où elles constituent plus de 1% des urgences à l'hôpital. Les enfants en sont les principales victimes, le pic d'incidence se trouvant entre 5 et 14 ans. Les morsures de chiens sont plus fréquentes que celles de chats; ces dernières donnent cependant davantage de complications infectieuses.

Elles sont loin d'être anodines. Les cas mortels ne sont pas rarissimes. Nous retiendrons trois bactéries caractéristiques dans les étiologies.

### Pasteurella

*Pasteurella multocida* ou *septica* est le bacille du choléra des poules étudié par Pasteur. C'est un germe très répandu chez différentes espèces animales dont il est un commensal banal ou au contraire un agent pathogène important. Il s'agit d'un bacille Gram négatif appartenant à la même famille que *Haemophilus* mais il n'a pas les besoins nutritifs de ce dernier.

Chez l'homme, son rôle pathogène se limite avant tout aux **infections des plaies par morsure ou griffade**, surtout de **chat**, mais aussi de **chien**. Après une incubation de quelques heures apparaît un « phlegmon pasteurellien » caractérisé par une lymphangite extensive, souvent spectaculaire. La douleur est importante. La généralisation septicémique du germe est cependant exceptionnelle. Par contre, des séquelles osseuses, articulaires et tendineuses prolongées sont fréquentes. Ces lésions torpides peuvent apparaître sans manifestations aiguës.

Ce germe est parfois associé à des infections respiratoires, surtout en cas de bronchectasies. De rares cas de méningites sont signalés, toujours post-traumatiques.

La **capsule**, par ses propriétés antiphagocytaires, est le facteur principal de virulence. Une toxine protéique est responsable des éventuelles lésions osseuses et articulaires.

Le **diagnostic** se fait par isolement du germe (parfois difficile) dans la sérosité des plaies ou dans les expectorations.

*Pasteurella* est très sensible à la pénicilline et diffère en cela de la plupart des autres bacilles Gram négatif. Bonne sensibilité également aux autres antibiotiques, mais le traitement doit être précoce.

## ***Capnocytophaga canimorsus***

---

*Capnocytophaga canimorsus* est un bacille Gram négatif qui peut provoquer des infections graves chez des patients immunodéprimés après morsure de chien.

L'alcoolisme, les leucémies, les lymphomes, la corticothérapie, et la splénectomie sont des facteurs favorisants.

L'infection locale au niveau de la morsure se présente sous forme d'une cellulite qui peut, chez les patients cités ci-dessus, rapidement dégénérer en septicémie, endocardite, méningite ou pneumonie. Chez le splénectomisé, un tableau fulminant avec choc septique, syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), insuffisance rénale et détresse respiratoire peut être observé.

La pénicilline reste un premier choix thérapeutique.

## ***La maladie des griffes du chat***

---

L'infection atteint, dans la majorité des cas, des enfants. Trois à dix jours après griffade, morsure ou léchage par un chat, apparaissent, le plus souvent sur les membres supérieurs, des papules qui s'ulcèrent volontiers et persistent une à trois semaines. Deux semaines plus tard, survient une adénopathie régionale souvent axillaire en rapport avec la localisation primaire. Un ou plusieurs ganglions sont gonflés et douloureux. Ils évoluent de façon chronique pendant 2 à 4 mois, voire davantage. L'état général reste excellent. Le pronostic est bon.

L'image histologique du ganglion est typique et montre une hyperplasie folliculaire.

Un bacille Gram négatif, jusqu'alors inconnu, a été récemment isolé et semble être l'agent causal : *Bartonella henselae*. Cette bactérie serait également impliquée dans l'angiomatose bacillaire, pathologie observée chez le patient souffrant d'un SIDA.

La résolution spontanée est la règle.

## ***Les infections d'origine animale transmises par voie directe***

---

### ***Bacillus anthracis***

---

La famille des *Bacillaceae* comprend le genre *Bacillus* dont l'espèce pathogène majeure est *B.anthraxis*. Les autres *Bacillus*, ubiquitaires, sont généralement désignés sous le nom de « pseudo-charbonneux ». Tous ces germes forment des spores résistantes. Ce sont des bacilles Gram positif aérobies.

#### ***Ecologie. Rôle pathogène. Epidémiologie***

*Bacillus anthracis* ou bacille du charbon est l'agent d'une zoonose qui touche les herbivores chez lesquels le germe pénètre par voie digestive pour donner rapidement ensuite une septicémie mortelle.

Chez l'homme, la porte d'entrée est généralement constituée par une blessure ou excoriation cutanée : il s'y développe une pustule nécrotique (**pustule maligne**). A ce stade local le charbon est parfaitement curable. Sans traitement il se développe une lymphangite et le germe détermine rapidement une septicémie mortelle. La bactérie se retrouve dans tous les organes, surtout la rate qui est noirâtre et bourrée de bacilles. Il existe une forme pneumonique due à l'inhalation des spores. Le charbon est surtout une maladie à caractère professionnel. Les premières personnes exposées sont celles en contact avec du bétail atteint : fermiers, vétérinaires, personnel d'abattoir. Toutefois le charbon étant devenu rare parmi le bétail en Europe, ces cas sont très peu fréquents. Il existe un risque dans les industries qui travaillent avec des produits d'origine animale importés d'autres continents: industries des colles et gélatine (os broyés), des feutres (poils), tanneries (peaux). C'est un agent potentiel de guerre bactériologique.

*B.anthraxis* doit sa virulence à la présence d'une capsule et la production d'une toxine. Cette dernière est constituée de trois protéines différentes.

Contrairement aux autres *Bacillus*, producteurs de pénicillinase, *B.anthraxis* est très sensible à la pénicilline.

### Les bacilles pseudo-charbonneux

Ce sont des saprophytes très répandus dans la nature et très résistants à cause de leurs spores, jouant pour cette raison un rôle important en bactériologie alimentaire. Le plus ressemblant au charbon est *B.cereus*, généralement sans signification pathologique. Il a été décrit dans le chapitre consacré aux infections du tractus digestif (toxoinfections alimentaires). Il peut occasionnellement provoquer des infections oculaires.

## **Brucella**

Les Brucella sont des bacilles Gram négatif, d'origine animale, qui peuvent infecter l'homme. La brucellose est donc une **zoonose**.

Il existe trois espèces de *Brucella*: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*.

- *B. melitensis* existe chez les chèvres et les moutons et est endémique dans les régions du bassin méditerranéen. La maladie humaine porte le nom de fièvre de Malte ou fièvre ondulante.
- *B. abortus* est plus spécifique des bovins et provoque l'avortement épizootique des vaches. Cette variété est cosmopolite et provoque chez l'homme la maladie de Bang.
- *B. suis* existe en particulier en Amérique du Nord où elle provoque l'avortement épizootique de la truie. Cette espèce de *Brucella* est rarement rencontrée chez l'homme.

## **Pathologie**

Chez l'animal toutes les Brucella montrent une pathogénicité particulière pour les femelles en gestation mais le germe reste souvent latent et est hébergé par des porteurs asymptomatiques.

Chez l'homme, *B.melitensis* aussi bien que *B.abortus* provoquent une **infection généralisée avec état septicémique**, marquée par des pics de fièvre, et un grand abattement. Des localisations viscérales ou ostéo-articulaires subséquentes sont possibles. La maladie passe généralement par une phase aiguë durant laquelle les germes sont décelables dans le sang, surtout chez *B.melitensis*; elle a toutefois une forte tendance à passer à la **chronicité**, les bactéries se logeant dans le système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle osseuse, ganglions) où leur position intracellulaire les met relativement à l'abri des défenses naturelles ou artificielles. *B. melitensis* est plus pathogène pour l'homme que *B. abortus*.



La contamination humaine peut se faire **par les aliments** chez *B.melitensis* : lait cru de chèvre ou de brebis, fromage de chèvre insuffisamment fermenté et non pasteurisé (région méditerranéenne). Le **contact direct** (éventuellement par inhalation) avec les animaux atteints est une seconde voie de contamination : ce sont donc surtout les fermiers, vétérinaires, personnel d'abattoir qui seront touchés. La maladie est plus fréquente en milieu rural. L'incubation est de 2 à 3 semaines. Les contaminations de laboratoire ne sont pas rares.

### ***Diagnostic***

Le diagnostic se fait par hémoculture (croissance lente en 1 à 3 semaines) ou, plus souvent, par examen sérologique (réaction de Wright) où il faut tenir compte de fréquentes réactions croisées.

### ***Prévention-Traitement***

La prévention inclut la surveillance et l'éradication de la maladie chez le bétail, l'hygiène des produits laitiers...

Les tétracyclines constituent le premier choix thérapeutique de l'infection humaine. La position intracellulaire du germe impose un traitement de longue durée. L'association de tétracycline et de rifampicine est plus bactéricide et prévient mieux les rechutes. L'association triméthoprim-sulfaméthoxazole remplace les tétracyclines chez l'enfant.

### ***Francisella tularensis***

Très petit bacille Gram négatif de culture difficile, *Francisella tularensis* est l'agent de la tularémie, qui touche principalement les rongeurs, en particulier les lièvres en Europe occidentale. Ce germe, très petit, est doué d'un pouvoir de pénétration remarquable à travers l'épiderme aminci ou les excoriations cutanées. C'est donc chez des chasseurs et des marchands de gibier que l'infection humaine se rencontrera le plus fréquemment, suite aux manipulations d'animaux tularémiques. la transmission par des insectes (moustiques) est parfois observée dans les pays nordiques.

Ce germe est très rare en Belgique mais existe dans les pays limitrophes. Il est plus fréquent en Europe orientale et en Scandinavie. La maladie peut revêtir une forme locale: ganglion qui évolue vers la suppuration (bubon), ou une forme typhoïque, généralisée, parfois avec éruption après une incubation d'environ 6 jours.

## ***Leptospira interrogans***

---

*Leptospira interrogans* est un spirochète responsable de la **leptospirose ictéro-hémorragique**. C'est une zoonose. Il existe plusieurs types de ces leptospiroses dus à des sérotypes différents répandus dans la nature chez des animaux distincts.

L'homme se contamine par contact avec des eaux souillées par les urines de rats surtout, mais aussi de renard, de loutre, de chien ou de porc. L'affection est plus fréquente en Hollande que chez nous (canaux). Le spirochète pénètre au travers de la peau ou par voie digestive. Après une incubation de 7 à 12 jours, il y a septicémie (le leptospire reste dans le sang pendant 8 à 10 jours) avec hépato-spléno-mégalie, fièvre, myalgie et adénopathies. L'ictère survient ensuite. Quand le germe a disparu du sang, on peut encore le trouver dans le rein où il provoque une insuffisance rénale qui est assez grave. La mortalité est de 5 à 30%.

Le diagnostic est sérologique avant tout.

La pénicilline reste le premier choix thérapeutique

## ***Les infections transmises par un arthropode vecteur***

---

### ***Borrelia burgdorferi***

---

*Borrelia burgdorferi* est un spirochète responsable de la « maladie de Lyme » qui tient son nom de la ville du Connecticut aux USA où fut décrit en 1975 le premier cas.

L'hôte animal habituel de ce microorganisme est le cerf ou d'autres animaux sauvages à qui il est transmis par des tiques du genre *Ixodes*. L'homme est contaminé par une morsure de tique infectée. En Europe et aux USA, la fréquence augmente durant les mois chauds où les balades en forêt sont plus fréquentes. Il n'y a pas de transmission de personne à personne.

La bactérie se multiplie localement et, après une incubation d'environ une semaine, des premiers symptômes de myalgies, fièvre, céphalées, lymphadénopathies accompagnent une lésion cutanée typique appelée « **érythème chronique migrant** ». L'érythème progresse régulièrement pendant plusieurs semaines de façon excentrique, le centre reprenant progressivement un aspect normal. C'est la progression sous-cutanée locale du spirochète qui explique ce tableau.

Chez le patient non traité, des manifestations secondaires surviennent dans 75% des cas, d'une semaine à plus de deux ans après le début :

- **articulaires** (arthralgies) (des complexes immuns sont trouvés dans le liquide articulaire).
- **neurologiques** (atteinte méningée, radiculite, paralysies en particulier paralysie faciale)
- **cardiaques** (myopéricardite, blocs auriculo-ventriculaires)
- **cutanées** (érythème nodulaire)

Une phase tardive peut survenir des mois ou des années après le début de la maladie avec des atteintes **cutanées** (acrodermite chronique atrophiante), **articulaires** (arthrites chroniques), **neurologiques** (encéphalomyélite).

Le diagnostic est avant tout sérologique, la culture étant difficile. La PCR peut aider.

Les pénicillines, les céphalosporines et les tétracyclines sont efficaces.

#### *Borrelia recurrentis*

*B.recurrentis* est un spirochète responsable de la 'fièvre récurrente'. Il en existe deux formes bien distinctes par leur épidémiologie et par leur mode de transmission:

la forme à poux qui est devenue fort rare

la forme à tiques qui, elle, reste endémique dans certaines régions tropicales et subtropicales.

Le spirochète détermine chez l'homme une septicémie intermittente par sa présence dans le sang. Après 3 ou 4 jours, la fièvre disparaît, puis revient après 5 ou 6 jours. La pathologie reste relativement bénigne.

En présence de spirochètes, l'organisme fabrique des anticorps qui détruisent les spirochètes dans le sang, mais quelques uns, dans les tissus profonds (surtout nerveux) parviennent à échapper à la lyse et subissent une mutation les rendant résistants aux premiers anticorps. L'organisme fait de nouveaux anticorps pour lutter contre ce second modèle de spirochète. Nouvelle poussée de fièvre -> nouvelle mutation et ainsi de suite. Il existe 5 à 6 antigènes différents (d'où 5 à 6 poussées). C'est la seule maladie ayant un tel processus.

Le diagnostic se fait par la recherche des spirochètes dans le sang au moment des stades fébriles.

Pénicilline et tétracyclines sont actives.

## *Rickettsia*

---

Les *Rickettsia* sont de très petits bacilles (1 $\mu$  sur 0,2 à 0,6 $\mu$ ) intracellulaires, incultivables sur milieux non-vivants, colorables par le Giemsa et la coloration de Gimenez ou Machiavello, plus difficilement par le Gram. Leur paroi indique cependant qu'il s'agit de bacilles Gram négatif.

Tous, à l'exception de *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q, maladie rare à localisation pulmonaire) sont transmis aux humains par des arthropodes (tiques, poux, puces ou autres acariens) et tous, à l'exception du typhus épidémique, ont comme réservoir des vertébrés. Il n'y a pas de transmission d'homme à homme. Ces bactéries se multiplient au niveau de l'endothélium vasculaire provoquant des **vasculites** au niveau cutané, du SNC ou du foie. Ce sont des infections multi-systémiques. Le passage à la chronicité est fréquent.

Leur propagation est favorisée par des conditions d'hygiène très faible.

Elles appartiennent à trois groupes pathogéniques principaux et ont une dispersion géographique tantôt cosmopolite tantôt limitée à certaines régions.

	espèce	maladie	vecteur	réservoir	gravité	localisation
groupe des fièvres exanthématiques	<i>R.rickettsii</i>	fièvre pourprée des montagnes rocheuses	tiques	chiens, rongeurs	+	USA
	<i>R.conorii</i>	fièvre boutonneuse de Marseille	tiques	chiens	+	Méditerranée
groupe du typhus	<i>R.prowazeki</i>	Typhus exanthématique	poux humains	humains	++	Afrique, Amér.sud
	<i>R.typhi</i>	Typhus murin	puces des rongeurs	rongeurs	+	Cosmopolite
Autres	<i>Coxiella burnetii</i>	fièvre Q	(inhalation de poussières)	animaux sauvages et domestiques	+	Cosmopolite
	<i>R.quintana</i>	Fièvre des tranchées	poux	humains	+	Asie, Afrique, Amér.sud

Le diagnostic est surtout sérologique.

Les tétracyclines sont le premier choix thérapeutique.

# CHAPITRE XIII : Les microorganismes impliqués dans les infections du tractus génital

## Généralités

Les infections du tractus génital peuvent impliquer la prostate, l'épididyme, le pénis, l'urètre, la vulve, le vagin, le col, l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires. Majoritairement il s'agit de **maladies sexuellement transmises (MST)** et les microorganismes impliqués sont des bactéries, des virus, des levures ou des parasites. Les agents des MST sont des pathogènes dont le réservoir est la personne infectée. Les MST ne restent pas toujours limitées exclusivement aux organes génitaux (rectite, pharyngite gonococciques...). Certaines peuvent donner aussi des atteintes multi-systémiques (VIH, syphilis).

Les manifestations des MST sont très variables : elles sont résumées et mises en rapport avec les différents agents étiologiques dans le tableau suivant.

N.B : Les infections génitales peuvent n'être pas sexuellement transmises, comme la vaginite à *Candida albicans* ou la vaginite aspécifique.

Tableau : Principaux agents étiologiques et symptômes

Symptômes	agents étiologiques possibles
irritations vaginales, décharge malodorante	<i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i>
écoulement urétral ou cervical avec brûlures à la miction	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
chancre sur organes génitaux externes	<i>Treponema pallidum</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> (lymphogranulome vénérien)
papules, vésicules, ulcérations douloureuses	<i>Herpes simplex</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
lymphadénopathies inguinales	<i>H. ducreyi</i> <i>C. trachomatis</i>

L'incidence des MST a évolué considérablement durant les dernières décennies. L'énorme impact médical, mais aussi psychologique, de l'émergence du SIDA a jeté un peu d'ombre sur les autres MST qui n'en demeurent pas moins bien présentes.

Alors que la gonococcie surtout, et la syphilis également, étaient de loin les plus fréquentes jusqu'au milieu de ce siècle, leur incidence diminua, dans un premier temps, suite à l'introduction des antibiotiques et de la pénicilline en particulier.

La "libération sexuelle" des années soixante liée, entre autres, à l'utilisation de la pilule - en remplacement du préservatif - provoqua une recrudescence importante des MST. On vit surgir des pathologies plus diverses et résistantes au traitement usuel (pénicilline) : herpès, chlamydia... La mobilité croissante des populations (vacances, voyages d'affaires...) fut (et reste) un facteur de prolifération important.

Enfin, l'apparition du SIDA, vers 1980, a elle aussi profondément remanié les comportements sexuels et, de la sorte, l'épidémiologie des autres MST.

Il est à noter qu'aucune des maladies impliquées ici ne possède de prévention vaccinale. La prévention s'exerce donc essentiellement au niveau des comportements dans les relations sexuelles (port du préservatif, contrôle du portage chez les prostituées...)

## ***Neisseria gonorrhoeae***

---

La famille des *Neisseriaceae* comprend deux espèces pathogènes: *N.meningitidis* responsable de méningites (voir chapitre consacré aux infections du système nerveux central), *N.gonorrhoeae* ainsi que des espèces commensales. Ce sont des cocci Gram négatif qui ont la particularité morphologique de s'associer toujours par deux (diplocoques) pour former des images facilement reconnaissables dites en "grain de café". L'observation de ces images extra- ou intra-cellulaires (dans les polymorphonucléaires neutrophiles) permet le diagnostic direct aussi bien de la méningite à méningocoque que de l'urétrite gonococcique.

### ***Pathogénie, épidémiologie***

*N.gonorrhoeae* ou gonocoque est l'agent d'une des plus répandues parmi les MST. Il est strictement humain et cause la **blennorragie** ou gonorrhée. Chez l'homme le gonocoque provoque une **urétrite antérieure aiguë** avec écoulement purulent, après 3 à 5 jours d'incubation. Sans traitement, l'infection a tendance aux rechutes et à la chronicité avec localisations profondes : épидидymites, prostatites.

Chez la femme, la localisation première est surtout le col utérin (cervicite) mais l'affection est moins apparente, l'urétrite est

inconstante, et de nombreuses femmes peuvent être porteuses asymptomatiques. Ici aussi l'infection peut progresser et se compliquer de **salpingite**, cause fréquente de stérilité, ou d'endométrite et péritonite.

Des rectites ou pharyngites sont diagnostiquées plus occasionnellement.

Dans 1% des cas environ, une **arthrite** purulente peut compliquer la gonorrhée dans les 2 sexes.

Il existe des localisations non génitales dont la plus importante est l'**ophtalmie des nouveau-nés** acquise par contact de l'enfant avec les voies génitales de la mère au moment de l'accouchement. Les **métastases sous-cutanées** sont une autre localisation.

L'épidémiologie est variable d'un pays à l'autre. L'incidence mondiale atteindrait 100 à 150 millions de cas par an.

### ***Caractères bactériologiques et virulence***

La morphologie est la même que celle de *N.meningitidis* mais le gonocoque est encore plus exigeant et ne pousse que sur milieu enrichi en sang et dans une atmosphère contenant du CO<sub>2</sub>.

Les constituants superficiels (pili et protéine P2 constitutive de la membrane externe) jouent un rôle capital dans l'adhérence et la pénétration dans les cellules épithéliales de l'hôte. Par ailleurs, le lipopolysaccharide bactérien exerce des effets toxiques sur les cellules ciliées de la muqueuse génitale. Enfin, les gonocoques excrètent aussi des IgA protéases.

Les souches infectantes ont la possibilité d'échapper au système immunitaire de l'hôte en variant la structure antigénique de leurs déterminants de résistance (pili et protéine P2). Ainsi, elles peuvent persister dans les tissus en dépit de la mise en oeuvre d'une réponse immunitaire de l'hôte. Ceci est bien sûr un obstacle majeur à l'élaboration d'un vaccin et explique les récurrences chez un même sujet.

### ***Diagnostic***

L'examen direct de l'écoulement urétral purulent montre des diplocoques en "grains de café" dans les leucocytes. Cette image pathognomonique est pratiquement toujours présente dans les formes aiguës masculines. Dans les formes chroniques et chez la femme l'examen direct n'est pas souvent concluant et la culture est nécessaire. Dans ce cas, le prélèvement devra êtreensemencé tout de suite ou déposé dans un milieu de transport pour assurer la survie du gonocoque.

Le sérodiagnostic est peu utilisé et se fait uniquement pour les localisations profondes.

## ***Prophylaxie. Antibiotiques***

La prévention est basée sur le dépistage et le traitement des malades et de leur(s) partenaire(s). La maladie doit être déclarée de manière anonyme au Ministère de la Santé Publique qui prend à sa charge les frais de traitement, sur base d'une prescription présentée au médecin inspecteur d'hygiène.

Les fluoroquinolones sont actuellement utilisées en premier choix.

La spectinomycine en une injection IM unique reste possible.

Les pénicillines sont très actives mais sont déconseillées pour éviter de masquer une syphilis contractée simultanément. L'incidence de souches résistantes par production de  $\beta$ -lactamase atteint près de 10%.

L'ophtalmie du nouveau-né doit être prévenue par l'instillation, au moment de la naissance, d'un collyre au nitrate d'argent à 1%, ou par instillation de pénicilline. Ce geste est obligatoire en Belgique.

## ***Treponema***

---

Les membres de l'ordre des Spirochaetales sont regroupés en cinq genres dont trois sont importants en médecine humaine : *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira*.

Ils se caractérisent morphologiquement par une disposition hélicoïdale.

Le genre *Treponema* comprend *T.pallidum* responsable de la syphilis, *T.pertenue* agent du pian et, aussi, plusieurs espèces commensales dont des tréponèmes buccaux.

Le genre *Borrelia* comprend *B.burgdorferi* responsable de la maladie de Lyme et *B.recurrentis* spirochète de la fièvre récurrente.

Le genre *Leptospira* comprend les agents des leptospiroses.

## ***Treponema pallidum - Syphilis***

---

### ***Ecologie et épidémiologie***

*T.pallidum* a toujours eu une distribution mondiale; actuellement la syphilis est devenue beaucoup plus rare dans nos régions que les autres MST. L'OMS n'en estime pas moins le nombre de cas de syphilis primaire ou secondaire dans le monde à plus de 50 millions par an.



La transmission se fait exclusivement par contact sexuel. L'incubation est de trois semaines à un mois. En absence de traitement, la syphilis a la particularité d'évoluer en quatre stades successifs. Beaucoup de patients peuvent ne pas évoluer vers le troisième stade; cependant des périodes de latence allant de 3 à 30 ans peuvent exister entre une syphilis secondaire et tertiaire.

Les caractéristiques des différents stades sont les suivantes :

### 1. *Syphilis primaire*

**Chancre** induré, situé au niveau des organes génitaux, avec adénopathie locale peu ou pas du tout douloureuse, survenant trois à six semaines après le contagion. Ce chancre se présente sous la forme d'une ulcération ronde ou ovale à contours réguliers, dont la base est indurée et la surface lisse, vernissée et rouge recouverte d'un enduit riche en tréponèmes. Il est indolore et non inflammatoire. Une adénopathie de voisinage se développe 3 à 5 jours après l'apparition de la lésion. Le chancre perdure 3 semaines à un mois.

### 2. *Syphilis secondaire*

3 à 10 semaines après le chancre, généralisation du tréponème par voie sanguine. Cette période secondaire est caractérisée par des éruptions cutanées et muqueuses (**roséole**, leucoplasies).

Elle dure 5 à 8 semaines et guérit spontanément.

Les deux premiers stades présentent une contagiosité très forte.

### 3. *Syphilis tertiaire*

Après une période de latence assez longue (parfois des années) où la contagiosité est quasi nulle, des lésions généralisées, profondes, vasculaires et viscérales, apparaissent : abcès, **gomes** syphilitiques, anévrysme de l'aorte, ....

### 4. *Syphilis quaternaire (tardive)*

Localisation nerveuse (paralysie générale - **tabès**) toujours fatale.

## ***Diagnostic***

*T.pallidum* n'est pas visible à l'examen ordinaire. L'examen microscopique sur fond noir ou après coloration aux sels d'argent est possible à partir de la sérosité du chancre, mais est difficile. Ce tréponème présente 7 à 12 spires. Il se déplace par mouvements hélicoïdaux. On n'est jamais parvenu à le cultiver.

Le diagnostic est surtout sérologique. Les réactions sérologiques ne deviennent positives que 10 jours à 3 semaines après l'apparition du chancre.

## ***Immunité***

C'est une maladie à prémunition (immunité d'infection). En effet le syphilitique en cours d'évolution ou entre deux périodes (latence) résiste à toute surinfection. Il n'apparaît aucun autre chancre si ce n'est quand le syphilitique est guéri. "La meilleure façon de voir si la syphilis est guérie est d'en attraper une autre".

## ***Traitement***

L'état paie le traitement après déclaration anonyme par le médecin à l'inspecteur d'Hygiène.

Une syphilis primo-secondaire récente est normalement guérie par une seule injection de benzathine-pénicilline, 2.400.000 U. La doxycycline et la ceftriaxone sont également actives.

Le traitement de la syphilis à la pénicilline peut engendrer un choc fébrile par réaction d'Herxheimer surtout dans la syphilis tertiaire et dans la syphilis héréditaire (même *in utero* à partir du 6e mois - l'embryon n'étant contaminé que vers le 5e mois).

### ***Treponema pertenue agent du Pian***

C'est une maladie exclusivement tropicale causée par un tréponème voisin de celui de la syphilis. Elle est répandue en Afrique, transmise par contact et atteint surtout les enfants. Ulcérations et abcès gommeux.

## ***Chlamydia***

---

Les chlamydia sont des bactéries de très petite taille qui sont des parasites intracellulaires obligés, incapables de se multiplier sur des milieux de culture non cellulaires. Elles ont un cycle de reproduction particulier, pouvant exister sous forme de 'corps élémentaires' adapté à une survie extracellulaire, ou de 'corps réticulés' pour la multiplication intracellulaire.

On reconnaît trois espèces de *chlamydia* en pathologie humaine :

*Chlamydia psittaci* et *C.pneumoniae* sont responsables de pathologies pulmonaires

*C.trachomatis* responsable d'une infection oculaire appelée le trachome et d'infections génitales.

## ***Chlamydia trachomatis***

---

Il existe dix-huit sérotypes de *C.trachomatis*. Les sérotypes A, B, et C sont responsables du **trachome** qui est une infection oculaire, transmise d'œil à œil, très fréquente dans les régions tropicales sèches et poussiéreuses. La lésion type est une kérato-conjonctivite granulomateuse, associée à un taux important de cécité. On estime à 400 millions le nombre de patients atteints de par le monde, dont plus de six millions sont aveugles.

Les sérotypes L1, L2 et L3 sont responsables d'une MST particulière, fréquente dans les régions tropicales mais beaucoup moins chez nous, la **lymphogranulomatose vénérienne** ou maladie de Nicolas et Favre. Ces souches envahissent les tissus lymphoïdes à partir d'une lésion primaire ulcéralive au niveau du site d'inoculation. La dissémination dans le foie, les poumons, le SNC est possible.

Les sérotypes D à K sont responsables d'une **MST** très fréquente chez nous et cosmopolite. C'est la principale cause de MST aux USA. Elle l'est sans doute aussi chez nous bien que des statistiques précises manquent.

## ***Pathogénie, épidémiologie***

*C. trachomatis* pénètre au niveau d'abrasions même minimes des muqueuses. Le 'corps élémentaire' se fixe au niveau de récepteurs cellulaires spécifiques et parvient au niveau intracellulaire par endocytose. La fusion avec les lysosomes est inhibée par un mécanisme encore inconnu et le 'corps réticulé' se forme à partir du corps élémentaire. Commence alors son cycle de multiplication intracellulaire. Les vacuoles phagosomiales grossissent sous l'effet de la multiplication. Des 'corps élémentaires' sont reformés et libérés pour envahir d'autres cellules de proche en proche.

Les symptômes apparaissent après une incubation de 2 à 3 semaines. Ils s'apparentent à ceux de la gonococcie quoi qu'ayant un décours moins aigu : **urétrite antérieure** avec écoulement purulent et dysurie chez l'homme; plus rarement rectite ou épидидymite; urétrite aiguë également mais surtout **cervicite** mucopurulente chez la femme; le taux de **salpingites** consécutives est estimé à huit pour cent, avec risque de stérilité.

Une des principales pathologies associée est la conjonctivite à inclusions, qui est une conjonctivite folliculaire ne menant pas à la cécité comme le trachome. Celle-ci peut survenir chez le malade par transmission directe aux conjonctives, par les doigts,. Plus fréquemment c'est le nouveau-né qui est contaminé à la naissance.

## ***Diagnostic***

Le caractère intracellulaire des *Chlamydia* impose de recueillir des prélèvements riches en cellules épithéliales par grattage des muqueuses. L'isolement nécessite des **cultures** cellulaires. Les inclusions sont recherchées après 48 à 72 heures d'incubation soit par immunofluorescence soit par méthode immunoenzymatique.

On peut rechercher directement la présence de *Chlamydia* sur le frottis par les mêmes méthodes d'immunofluorescence ou immunoenzymatiques. Le résultat est rapide (quelques heures).

Des sondes nucléiques utilisant la PCR sont de plus en plus utilisées. Le résultat est rapide ici aussi.

La sérologie est peu utile en phase aiguë.

## ***Traitement***

Les tétracyclines et les macrolides sont les premiers choix thérapeutiques. Certaines fluoroquinolones sont de plus en plus souvent utilisées. Les  $\beta$ -lactamines sont totalement inactives.

### *Haemophilus ducreyi*

*H.ducreyi* est responsable du 'chancre mou', MST rarissime chez nous.

### *Trichomonas vaginalis*

*T.vaginalis* est un parasite de la famille des flagellates qui provoque chez la femme une vaginite aiguë avec écoulement vaginal important et malodorant. Il se transmet par voie sexuelle mais l'homme reste le plus souvent asymptomatique (rare uréthrite).

Le diagnostic se fait par examen microscopique.

Le traitement de choix est le métronidazole.

### *Gardnerella vaginalis*

*G.vaginalis* est un petit bacille à Gram variable qui se retrouve chez la femme souffrant de symptômes de vaginite dite 'aspécifique' caractérisée par des décharges malodorantes et de l'irritation. Le pH vaginal est augmenté et l'examen microscopique montre des images caractéristiques de 'cellules cloutées' où l'on aperçoit les cellules de la muqueuse vaginale tapissées de ces bactéries. Il n'y a pas de globules blancs et les lactobacilles ont disparu. La flore anaérobie est riche (*Bacteroides* et *Mobiluncus*).

La transmission n'est pas nécessairement sexuelle. Le traitement est le métronidazole ou un autre imidazolé. Il faut traiter les partenaires sexuels.

### *Candida albicans*

*C.albicans* est un champignon microscopique, appartenant souvent à la flore commensale du vagin. La suppression de la flore des lactobacilles, souvent après une antibiothérapie, peut provoquer la pullulation des *Candida* qui entraîne une vaginite avec irritation et décharge vaginale malodorante.

Le diagnostic se fait par examen direct ou par culture. Le traitement est local et à base d'antifongiques.

## CHAPITRE XIV : *Eléments de protozoologie*

---

Les protozoaires sont des eucaryotes unicellulaires dont certains sont des parasites de l'homme ou des animaux. Ils vivent dans le sang, les tissus, le tractus digestif, génito-urinaire ou respiratoire.

### **Reproduction**

Trois modes de reproduction existent chez les protozoaires : asexuée, sexuée, par conjugaison.

- La **reproduction asexuée** peut se faire par :
  - **bipartition** : c'est la plus fréquemment observée. La division du noyau est immédiatement suivie de la division cellulaire (amibes, flagellates).
  - **schizogonie** : plusieurs divisions du noyau ont lieu avant que la cellule-mère (schizonte) ne se morcelle en plusieurs cellules, isolant les noyaux (coccidies).
  - **endodyogenèse** : deux cellules-filles se forment à l'intérieur de la cellule-mère. Avant que chacune de ces deux cellules ne soit complète, avec membrane externe et cytoplasme individualisé, le noyau s'allonge et se divise une nouvelle fois. La membrane de la cellule-mère persiste et finit par contenir de nombreux parasites (kyste de *Toxoplasma*).
- La **reproduction sexuée** se fait par union de deux gamètes haploïdes (mâle et femelle) différenciés. Elle donne lieu à la fécondation et production d'un zygote (œuf fécondé) diploïde (coccidies).
- La **conjugaison** consiste en un échange de matériel génétique entre deux cellules accolées, avant une nouvelle série de divisions par bipartition. La division du noyau donne une cellule binucléée ; un des noyaux traverse le pont cytoplasmique et fusionne avec le noyau resté en place de l'autre cellule. C'est le mode habituel de reproduction chez les ciliés.

### **Diagnostic**

Le diagnostic se fait généralement par la recherche microscopique directe du parasite, plus rarement par sa mise en culture, parfois également au moyen de réactions sérologiques ou encore par PCR.

## ***Amibes (rhizopodes)***

---

Les amibes peuvent exister sous **forme végétative** ou sous **forme kystique**. Les formes végétatives ou trophozoïtes sont des cellules déformables, formant des pseudopodes. Les kystes sont multinucléés. Leur résistance permet une survie prolongée. Dans des conditions favorables le dékystement donne naissance à un nombre de trophozoïtes correspondant au nombre de divisions du noyau.

## ***Entamoeba histolytica***

---

C'est l'agent de la **dysenterie amibienne**. Il s'agit de l'amibe pathogène la plus importante chez l'homme. Sa dispersion est cosmopolite mais, dans les régions tempérées, l'infestation se limite généralement à un portage asymptomatique, la maladie sévissant surtout dans les régions tropicales.

Les autres amibes (*Entamoeba coli* (kyste à 8 noyaux), *Endolimax nana*, *Dientamoeba fragilis*,...) sont peu ou pas pathogènes.

### ***Cycle et pathogénie***

L'ingestion de kystes à multiples noyaux est suivie de dékystement donnant naissance à 8 trophozoïtes par kyste, appelés "forme minute", qui se multiplient dans la lumière du colon sans invasivité ni manifestation pathogène. Les enkystements et dékystements successifs assurent une colonisation chronique. Dans certaines conditions, surtout en région tropicale, des trophozoïtes pénètrent dans la muqueuse, grandissent (20 à 30  $\mu$ ) et deviennent hématophages, entraînant des ulcérations de la muqueuse avec selles mucopurulentes et sanguinolentes. Ces formes invasives peuvent donner des **localisations extra-intestinales**, en particulier au niveau du foie (abcès amibiens hépatiques).

Ce cycle pathogène est enclenché sous l'effet de facteurs qui peuvent être liés à la pathogénicité de certaines souches mais aussi de facteurs liés à l'hôte (alimentation déséquilibrée, infections associées, colites, affections intercurrentes, déficit de l'immunité...)

### ***Diagnostic***

Le diagnostic se fait par examen microscopique des selles : dans les formes aiguës, on recherche des trophozoïtes hématophages dans les selles fraîches; on recherche des kystes dans les formes chroniques et le portage (kyste à 4 noyaux).

Dans les formes invasives profondes telles que les abcès amibiens, l'examen sérologique permet le diagnostic

### **Traitement**

Principalement le métronidazole (Flagyl<sup>R</sup>), actif sur toutes les formes.

## ***Flagellates (Zoomastigophorea)***

---

### **1. Flagellates des tissus et du sang. *Trypanosomatidae***

---

Il s'agit de parasites monoflagellés dont la transmission se fait obligatoirement par des insectes vecteurs avant d'arriver dans le sang (Trypanosomes = *hémoflagellates*) ou les tissus (*Leishmania* = flagellates des tissus) de l'hôte principal.

#### ***Trypanosoma brucei***

---

*Trypanosoma brucei* est l'agent de la **maladie du sommeil** ou trypanosomiase africaine. *T. brucei gambiense*, agent de la forme chronique, est transmise par *Glossina palpalis* (mouche tsé-tsé) et lié à l'écologie de cet insecte: savanes boisées et forêts, surtout dans l'Ouest et le centre de l'Afrique. *T. brucei rhodesiense*, responsable de la forme aiguë, est transmis par *Glossina morsitans*, surtout sur les plateaux plus secs de l'Afrique orientale.

#### **Pathogénie**

Le réservoir est constitué par les animaux domestiques ou sauvages (chat, porc...). Les trypanosomes se trouvent dans les glandes salivaires de l'insecte vecteur. Le parasite, après inoculation, provoque une lésion cutanée chancroïde, puis passe par un envahissement lymphatique puis sanguin (parasitémie). A un stade ultérieur, le système nerveux central est envahi et le patient peut évoluer vers le coma et la mort. Les rescapés gardent souvent des séquelles neurologiques et mentales graves.

La persistance dans le sang malgré la production d'anticorps est liée aux variations entre plus de mille types d'antigènes de surface.

#### **Diagnostic**

Il s'effectue par recherche des trypanosomes dans le sang, les ganglions ou le L.C.R. après coloration au May-Grünwald-Giemsa. Le parasite est extra-érythrocytaire, allongé, le noyau est central. D'un kinétoplaste postérieur part une membrane ondulante longeant tout le corps et se



prolongeant vers l'avant par un flagelle. L'examen sérologique est possible.

### ***Traitement***

Prophylaxie: lutte contre les glossines

Chimiothérapie: Diamidines, suramine, arsenicaux.

### ***Trypanosoma cruzi***

---

C'est l'agent de la **maladie de Chagas** ou *Trypanosomiase* sud-américaine, transmise par des insectes de la famille des *Reduviidae* tels que *Triatoma*, chez lesquels le parasite se trouve dans les déjections. La maladie est directement liée à l'insalubrité. Après un stade aigu et parasitémique, l'évolution est chronique et prolongée avec diverses complications viscérales. La plus fréquente est l'envahissement du muscle cardiaque conduisant à une myocardite souvent mortelle.

Le diagnostic se fait par recherche microscopique dans le sang.

### ***Leishmania***

---

Les *Leishmania* sont des parasites non flagellés chez l'hôte vertébré, flagellés sans membrane ondulante chez l'hôte invertébré.

La transmission se fait surtout par des insectes tels les phlébotomes. La maladie se voit en Amérique du Sud ou Centrale, en Inde, au Moyen-Orient ou sur les pourtours de la Méditerranée. Dans cette dernière localisation, le chien constitue un important réservoir.

Ce sont des parasites intra-cellulaires avec une **forme viscérale** (kala-azar) où la croissance se fait dans le foie ou la rate et une **forme cutanée**.

Le diagnostic se fait par recherche microscopique du parasite dans les ponctions ganglionnaires, spléniques, médullaires.

Le traitement s'effectue sur un long cours, avec des composés à base d'antimoine, la pentamidine ou l'amphotéricine B.

## **2. Flagellates du tube digestif et des cavités naturelles**

### **Giardia lamblia**

*Giardia lamblia* est un responsable fréquent de troubles intestinaux dans nos régions.

Après contamination par voie orale, les cellules végétatives vivent dans le duodenum et la première portion de l'intestin grêle, où elles se "collent" à la muqueuse par une extrémité en forme de ventouse. Les lésions de la bordure en brosse provoquent la symptomatologie qui est dominée par des douleurs épigastriques tenaces alors que de la diarrhée ou des symptômes de malabsorption sont moins fréquents.

Lorsque le parasite se détache de la muqueuse, il y a enkystement et élimination des kystes dans les selles. C'est un parasite cosmopolite mais endémique dans les régions tropicales. Chez nous il peut être épidémique dans des populations non-immunes (crèches par ex.).

Le diagnostic est microscopique : recherche des trophozoïtes dans les tubages duodénaux, des kystes dans les selles.

Le métronidazole est le traitement de premier choix.

### **Trichomonas vaginalis**

Parasite vaginal très commun, agent de leucorrhée. Prévalence de 5 à 20%, et parfois plus dans les consultations de maladies sexuellement transmissibles.

Diagnostic par examen microscopique direct d'un frottis vaginal. Traitement par métronidazole.

(voir chap. voies génit.)

## ***Sporozoaires***

---

### ***Plasmodium***

---

Les *Plasmodium* sont les agents de la malaria, la plus répandue dans le monde parmi les maladies parasitaires graves. Quatre espèces sont responsables du paludisme chez l'homme; elles sont surtout endémiques dans les régions tropicales et subtropicales, là où les anophèles, qui sont les vecteurs de la maladie, peuvent survivre (entre 60°N et 40°S à moins de 2000 m d'altitude):

- *P.vivax*: cosmopolite
- *P.falciparum*: (le plus pathogène): cosmopolite, surtout tropical (Afrique, Asie, Amérique Centrale et du Sud)
- *P.malariae*
- *P.ovale*

*P.falciparum* et *P. vivax* sont les deux espèces les plus répandues.

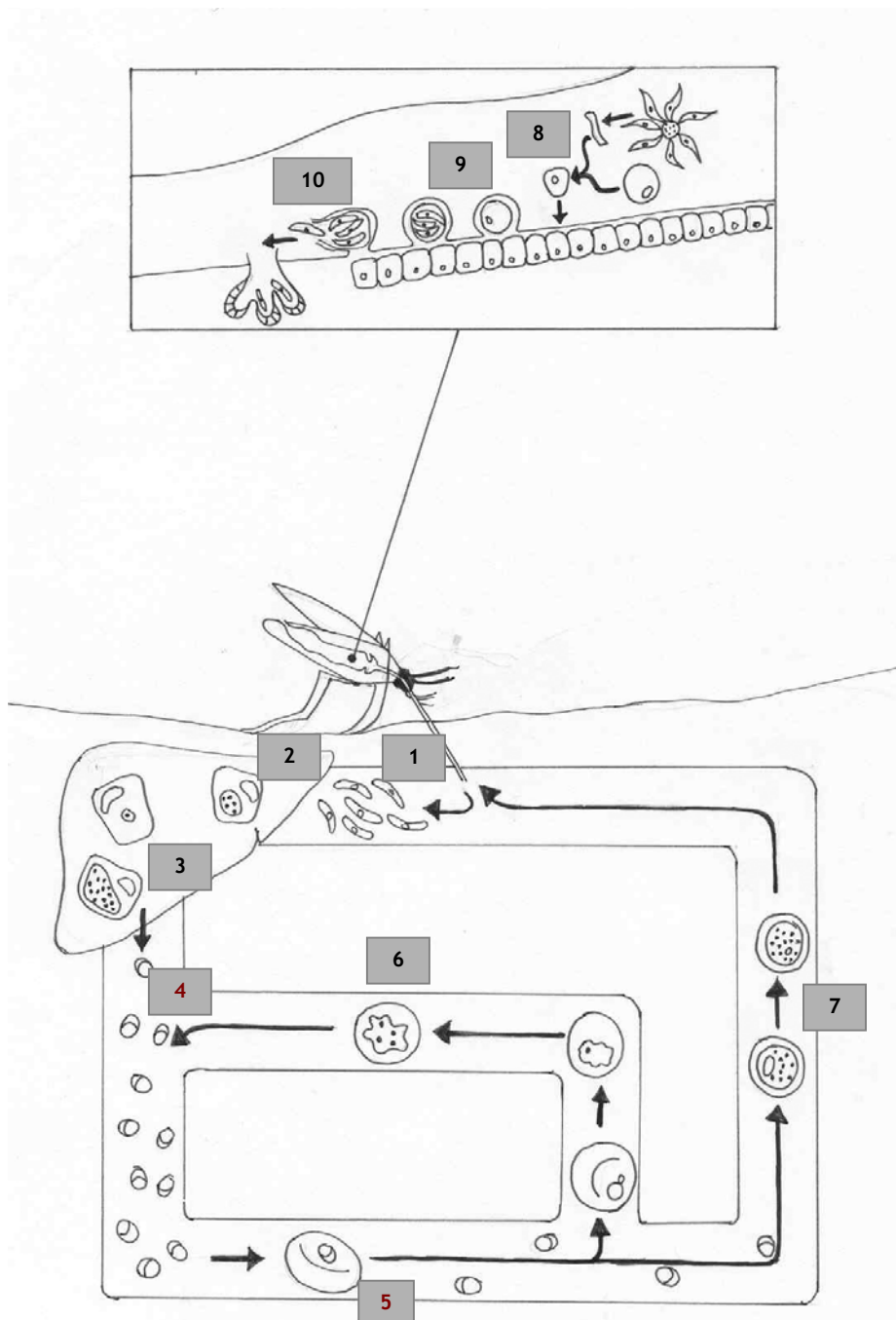
On estime à 10 millions le nombre de nouveaux cas par an et à 2 millions le nombre de décès.

### ***Cycle du parasite***

On distingue un cycle asexué (schizogonie érythrocytaire) qui se déroule chez l'homme et un cycle sexué (sporogonie) qui s'amorce chez l'homme et se poursuit chez l'insecte vecteur.

- **Cycle asexué.** Un **mérozoïte** (extra-érythrocytaire) pénètre dans un globule rouge et se transforme en **trophozoïte** qui va phagocyter l'hémoglobine et se développer aux dépens du globule. Il a initialement la forme d'une bague avec un noyau excentrique et un cytoplasme annulaire. Il grossit, forme des pseudopodes et revêt la "forme amiboïde". Ensuite le noyau se divise un certain nombre de fois: c'est le **schizonte** jeune puis mûr (8 à 32 noyaux). Le cytoplasme se divise autour des noyaux, le globule éclate et libère 8 à 32 mérozoïtes (seul stade extra-érythrocytaire) qui vont à leur tour parasiter un globule rouge et recommencer le cycle.

- **Cycle sexué.** Certains mérozoïtes en pénétrant dans l'érythrocyte se transforment en **gamétocytes** mâles (microgamétocytes) et femelles (macrogamétocytes). Ils attendent d'être repris par un anophèle dans l'estomac duquel les gamétocytes mâles subissent l'extra-flagellation. Il s'agit de 8 fins filaments cytoplasmiques qui font protrusion à la surface de la cellule et dans lesquels s'engage un fragment du noyau qui s'est divisé 3 fois (8 fragments). Ces microgamètes vont féconder les macrogamètes pour former l'ookynète mobile qui traverse la paroi stomacale de l'anophèle et se transforme en **oocyste**. L'oocyste mûr (6 à 25 jours) va donner naissance à de nombreux **sporozoïtes** qui vont rapidement migrer vers les glandes salivaires de l'insecte. Les sporozoïtes inoculés par la piqûre du moustique à un nouvel hôte vont donner lieu à la "schizogonie extra-érythrocytaire". Ils quittent très rapidement le sang pour pénétrer au niveau du foie dans les hépatocytes. Ils grossissent et le noyau se divise pour donner des milliers de fragments: c'est le **schizonte extra-érythrocytaire** qui va donner naissance à des milliers de mérozoïtes qui seront déversés dans la circulation, initiant le cycle érythrocytaire.



## Cycle de la malaria

1. sporozoïtes
2. début de la schizogonie hépatique
3. shizonte hépatique
4. mérozoïtes
5. début de la schizogonie érythrocytaire
6. schizonte érythrocytaire
7. gamétocytes mâle et femelle
8. zygote
9. oocyste
10. libération des sporozoïtes dans les glandes salivaires

## **Pathogénie**

L'accès de fièvre correspond à la libération synchronisée des mérozoïtes et revient après 48 heures : fièvre tierce bénigne (*P. vivax* et *P. ovale*) ou fièvre tierce maligne (*P. falciparum*) ou après 72 heures : fièvre quarte (*P. malariae*).

L'hémolyse brutale et massive est la cause du syndrome appelé "fièvre bilieuse hémoglobinurique".

La splénomégalie est la règle.

Outre la destruction des globules rouges, des complications graves peuvent survenir dans la malaria à *P. falciparum* : malaria cérébrale, malaria pernicieuse,... Chez *P. vivax* et *P. ovale*, il existe des schizontes extra-érythrocytaires à développement très lent au niveau du foie, qui expliquent des rechutes plusieurs mois ou années après le départ d'une zone endémique.

Des ralentissements circulatoires sont causés au niveau des capillaires par la perte d'élasticité des érythrocytes parasités. S'il s'agit de *P. falciparum*, l'adhérence des érythrocytes parasités à l'endothélium du réseau veineux post-capillaire pourra aller jusqu'à l'anoxie tissulaire.

## **Immunité**

L'immunité acquise au contact du parasite et entretenue par sa présence, freine (sans pouvoir l'empêcher tout à fait) la multiplication des parasites dans le sang. C'est la prémuniton ou semi-immunité.

L'immunité congénitale protège le nouveau-né contre les accès graves pendant environ 6 mois.

Une série de maladies génétiques ou de régimes peuvent protéger l'hôte en diminuant la virulence du parasite :  
hémoglobines anormales, déficiences en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase, régime exclusivement lacté, malnutrition protéique, absence des antigènes de groupe sanguin Duffy.

## **Diagnostic**

Il se fait par recherche du parasite dans le sang sur frottis coloré au May-Grünwald-Giemsa ou par la technique de la **goutte épaisse** colorée au Giemsa.

La recherche d'anticorps n'est positive que tant que le parasite existe dans l'organisme (état de prémuniton).

## ***Prophylaxie et traitement***

La lutte contre les anophèles (moustiquaires, répulsifs, insecticides...) constitue évidemment la prévention de base.

La chimioprophylaxie (chloroquine 100 mg/jour ou 300 mg 1 fois par semaine) est vivement recommandée dans les régions endémiques. Mais dans certaines régions, *P. falciparum* est devenu résistant (Afrique occidentale, Sud-Est asiatique). On associe alors le proguanil (200 mg/j).

Il existe de nombreuses substances antimalariques (quinine, chloroquine, primaquine, sulfones, mefloquine, doxycycline...). Elles seront utilisées en fonction des résistances rencontrées localement.

## ***Toxoplasma gondii***

---

*Toxoplasma gondii* est un parasite très répandu chez l'homme et chez l'animal. Le chat est, chez nous, l'hôte le plus habituel. Le cycle parasitaire est intestinal chez ce dernier.

L'homme est infecté par des oocystes du chat (forme résistante dans le milieu extérieur) ou par l'ingestion de viandes crues ou mal cuites contenant des formes végétatives ou des kystes.

Chez l'homme, la maladie peut prendre une forme aiguë, encéphalique, oculaire ou ganglionnaire. Le plus souvent l'infection est peu symptomatique ou latente mais la persistance des kystes peut donner lieu à un réveil, p. ex. chez les immunodéprimés. Il est fréquemment rencontré chez le patient souffrant d'un SIDA. La gravité y est là très prononcée.

L'infection récente de la femme enceinte peut entraîner une toxoplasmose congénitale avec malformations graves: méningo-encéphalite, chorio-rétinites. C'est le problème principal de l'infection toxoplasmique.

## ***Diagnostic***

L'isolement du parasite est difficile et rarement possible. Il se fait par inoculation à la souris.

La sérologie est le principal instrument de diagnostic. Elle vise non seulement au diagnostic de l'infestation par le parasite, mais aussi du

stade d'évolution. Ceci est particulièrement important chez la femme enceinte chez qui une infection récente comporte un risque de complication fœtale alors qu'une infection ancienne ou chronique confère une certaine immunité. Outre la dénivellation du taux d'anticorps, c'est surtout la présence d'IgM qui permet de distinguer les infections récentes des formes chroniques où les IgG persistent alors que les IgM ont disparu.

Les techniques génétiques (PCR) permettent de mieux en mieux le diagnostic in utero.

### ***Traitement***

Il comporte l'association sulfadiazine + pyriméthamine ou le cotrimoxazole

## ***Cryptosporidium***

---

Agent de diarrhées prolongées et graves chez certains immuno-déprimés (SIDA) et probablement de diarrhées banales fréquentes chez les immuno-compétents, surtout chez les enfants.

Le diagnostic est basé sur la recherche des oocystes dans les selles par une méthode de coloration de Ziehl-Nielsen modifiée

## ***Pneumocystis carinii***

---

Parasite difficile à classer, agent de pneumopathies chez les malades immuno-déprimés: leucémiques, greffés, SIDA.

Le diagnostic est difficile et se fait de préférence sur des coupes histologiques de biopsies pulmonaires, colorées par la méthode de Gomori-Grocott.

La pentamidine est le traitement.



## CHAPITRE XV : Eléments d'helminthologie

---

### *Classification*

#### Plathelminthes ou vers plats

##### *Trématodes ou vers plats enroulés (douves)*

**Fasciola hepatica**  
**Schistosoma**

##### 2. *Cestodes ou vrais vers plats*

**Taenia solium**  
**Taenia saginata**  
**Echinococcus**

#### Nemathelminthes ou vers ronds

##### 1. *Nématodes*

**Ascaris lumbricoides**  
**Enterobius vermicularis**  
**Trichuris trichiura**  
**Ancylostoma duodenale**  
**Strongyloides stercoralis**  
**Trichinella spiralis**

##### 2. *Filaires*

**Wuchereria bancrofti**  
**Loa loa**  
**Onchocerca volvulus**

## ***Généralités***

Certains vers parasitent le tube digestif et ses annexes, plus rarement le tractus urinaire. D'autres se retrouvent dans les tissus, les viscères, les lymphatiques.

Le diagnostic des helminthiases intestinales est généralement posé par la recherche des œufs dans les selles soit par un examen microscopique direct entre lame et lamelle, soit après une méthode de concentration des œufs (Ritchie) suivie de centrifugation.

Beaucoup d'helminthiases sont de simples infestations; dans certains cas seulement, une action pathogène accompagne la présence du parasite.

Plusieurs espèces ont un cycle compliqué, impliquant un ou plusieurs hôtes intermédiaires.

## ***Plathelminthes : Trématodes***

---

### ***Fasciola hepatica (Douve hépatique)***

---

Agent de la distomatose hépatique.

Le vers vit dans les canaux biliaires et peut entraîner des troubles digestifs. La femelle pond des œufs qui sont éliminés dans les selles (gros œufs à clapet). L'œuf qui arrive en eau douce donne une larve miracidium qui parasite un petit mollusque (limnée). Il en sort après 2 à 4 semaines des centaines de larves cercaires qui s'enkystent sur la végétation. L'infection se fait par consommation de végétaux contaminés (cresson). D'autres animaux peuvent être infestés.

### ***Diagnostic***

Recherche des œufs dans les selles.

## **Schistosoma**

---

Agent de la *bilharziose* ou *schistosomiase*, parasitose grave, très répandue dans le monde surtout dans les régions tropicales et subtropicales (± 250 millions d'individus touchés dans le monde)

3 espèces :

- *S. haematobium* (Afrique du Nord) (= hématurie d'Egypte)
- *S. mansoni* (Afrique Centrale et Amérique du Sud)
- *S. japonicum* (Asie)

Le vers adulte (le mâle entoure la femelle filiforme) vit dans les gros vaisseaux veineux hépatiques (*S. mansoni* et *S. japonicum*) ou vésicaux (*S. haematobium*). La femelle pond ses œufs sous la muqueuse colique pour les deux premiers, sous la muqueuse vésicale pour *S. haematobium*. Ceci entraîne des saignements et de la sclérose.

Les œufs sont éliminés par les selles ou les urines et donnent naissance à des larves miracidium qui pénètrent dans les mollusques (Bullins ou Planorbis) qui eux-mêmes libèrent des métacercaires qui peuvent pénétrer par la peau chez l'hôte définitif, d'où elles migreront vers les vaisseaux veineux.

La contamination se fait donc par les baignades ou les travaux en milieu aquatique (rizières).

La symptomatologie peut être de quatre origines:

- dermatite lors de la pénétration
  - allergie aux antigènes libérés par les œufs
  - inflammation vésicale, polype ou néoplasme
  - fibrose portale avec hypertension

### **Diagnostic**

Recherche des œufs à éperon latéral dans les selles (*S. mansoni* et *S. japonicum*); des œufs à éperon terminal dans les urines (*S. haematobium*).

### **Prophylaxie**

Désherbage des plans d'eau, lutte contre les mollusques, hygiène dans les habitudes de défécation et de miction.

### **Traitement**

Praziquantel (Biltricide<sup>R</sup>)

## ***Plathelminthes : Cestodes***

---

### ***Taenia solium et Taenia saginata***

---

"Vers solitaires", hermaphrodites constitués d'une tête ou scolex munie de ventouses (et de crochets chez *T. solium*) et d'un corps rubané formé d'articles ou "proglottis" qui se régénèrent derrière le scolex et se détachent à l'extrémité distale. Les proglottis contiennent un utérus et lorsqu'ils sont mûrs ils sont chargés d'œufs. Le vers peut mesurer plusieurs mètres et vit à l'état adulte dans l'intestin de l'homme qui est l'hôte définitif. L'hôte intermédiaire est le porc pour *T. solium* et un bovidé pour *T. saginata*.

Les œufs embryonnés éliminés avec les proglottis donnent un embryon hexacanthe qui, s'il est ingéré par un porc ou un bœuf va s'enkyster dans les muscles sous forme de cysticerque. C'est en consommant de la viande contaminée insuffisamment cuite que l'homme s'infecte.

Ce vers n'occasionne pas de troubles spécifiques. Toutefois, dans le cas de *T. solium*, les larves peuvent réinfecter l'hôte et donner une cysticercose qui dans certaines localisations, par ex. cérébrales, peut avoir des conséquences graves.

Dans nos régions *T. solium* est rare: les porcs sont peu infectés, le contrôle vétérinaire des cysticerques est plus aisé à l'abattage, la consommation de viande de porc crue est moins fréquente. Par contre *T. saginata* est rencontré fréquemment : contrôle plus difficile à l'inspection vétérinaire, consommation de viande de bœuf crue, ou peu cuite.

### ***Diagnostic***

Les proglottis de *T. saginata* sortent activement par l'anus et sont retrouvés dans le linge. En les écrasant, on peut voir au microscope les œufs ronds dont la paroi présente une striation radiaire. Des œufs libres peuvent aussi être trouvés dans les selles.

Chez *T. solium* les proglottis sont éliminés passivement avec les selles.

### ***Traitement***

Niclosamide (Yomésan<sup>R</sup>)

Praziquantel

## ***Echinococcus granulosus et multilocularis***

---

Petit tænia dont l'hôte définitif est le chien et les autres canidés (renard). L'hôte intermédiaire est un herbivore, mouton, bœuf, cheval, renne,... et éventuellement l'homme. La larve se développe chez l'hôte intermédiaire dans certains viscères tels que rein, foie, poumon, etc... pour donner un kyste qui peut devenir volumineux = **kyste hydatique**, rempli d'un liquide clair appelé liquide hydatique. La paroi du kyste bourgeonne pour donner des "vésicules-filles" contenant elles-mêmes des "scolex" qui sont les embryons des futurs vers dont la couronne de crochets est déjà visible au microscope.

Complication: refoulement du viscère par le volume du kyste, rupture du kyste --> choc anaphylactique.

### ***Diagnostic***

- L'échographie et le scanner permettent de localiser les kystes.
- Diagnostic sérologique (ELISA, immunofluorescence) d'interprétation difficile
- Si opération : recherche des scolex dans un fragment de paroi et examen anatomo-pathologique.

### ***Traitement***

- Toujours chirurgical (avec prudence pour éviter l'essaimage!)
- Albendazole ou mebendazole.

## ***Nemathelminthes***

---

### ***Ascaris lumbricoides***

---

Vers rond de  $\pm$  10 cm vivant dans l'intestin grêle. Ne cause pas de maladie, mais parfois des troubles digestifs chez les enfants ou des obstructions (pelotes) lorsqu'ils sont nombreux.

La femelle pond  $\pm$  200.000 œufs par jours. L'œuf doit éclore dans le milieu extérieur. La larve est ingérée avec des crudités (légumes par ex.) et passe à travers la muqueuse intestinale, migre vers le poumon passe dans les alvéoles puis remonte les bronches et la trachée et est finalement déglutit par l'œsophage pour s'implanter définitivement dans le tube digestif.

### ***Diagnostic***

Recherche des œufs à paroi irrégulière et bosselée dans les selles.

### ***Traitement***

Mebendazole

## ***Enterobius vermicularis (Oxyure)***

---

Petit vers de moins de 1 cm vivant dans le gros intestin, surtout chez les enfants. La femelle pond ses œufs à la marge de l'anus, d'où démangeaisons et grattage. Les œufs logés sous les ongles sont autoréinfectants et ne doivent pas transiter par le milieu extérieur. De là la difficulté d'éradication.

Non pathogènes en dehors du prurit qu'ils occasionnent.

### ***Diagnostic***

Recherche des œufs aplatis, asymétriques dans les selles, ou mieux au moyen d'un scotch-tape appliqué sur la marge de l'anus et examiné ensuite au microscope.

### ***Traitement***

Mebendazole (Vermox) une dose

Nécessité de traiter la famille et de répéter le traitement après quinze jours, temps de maturation des œufs insensibles au produit.

## ***Trichuris trichiura (Trichocéphale)***

---

Vers cosmopolite mais surtout fréquent dans les régions tropicales. Occasionne parfois des diarrhées. L'œuf a la forme d'un citron.

Traitement par mebendazole, thiabendazole

## ***Ancylostoma duodenale et Necator americanus***

---

Ankylostomes. Provoquent "l'anémie des mineurs". Le vers adulte vit dans le duodénum où il érode la muqueuse occasionnant des saignements qui entraînent une anémie.

Les œufs dans les selles présentent 6 ou 8 blastomères et ne continuent leur développement que dans l'environnement extérieur chaud et humide (mines ou pays chauds). Les larves pénètrent par la peau amincie, des chevilles p. ex. et migrent vers les poumons, la trachée, l'œsophage et finalement le tube digestif.

### ***Diagnostic***

Oeuf à paroi mince contenant des blastomères visibles par transparence.

### ***Prévention***

Hygiène des habitudes de défécation, latrines. Port de chaussures.

### ***Traitement***

Mebendazole

## ***Strongyloides stercoralis (Anguillule)***

---

Plus fréquent dans les pays chauds. Peut devenir très pathogène chez des individus immunodéprimés. Très petits vers (2 à 5 mm) qui pondent des œufs semblables à ceux de l'ankylostome mais dont la plupart éclosent dans l'intestin. Larves visibles au microscopes et mobiles = anguillules.

### ***Traitement***

Thiabendazole

## ***Trichinella spiralis***

---

Vers de 2 mm qui vivent dans l'intestin grêle. La femelle traverse la muqueuse et dépose ses larves (vivipare) qui vont passer dans le sang pour aller s'enkyster dans les muscles. Pas de porte de sortie.

Existe chez les rats, transmission par autophagie. Egalement chez les porcs. L'homme se contamine en mangeant de la viande de porc crue.

Maladie sérieuse avec douleurs musculaires, dyspnée, phénomènes allergiques,...

### ***Diagnostic***

Par biopsie musculaire

### ***Prévention***

Contrôle vétérinaire. Lutter contre les rats dans les porcheries.

Ne consommer que de la viande de porc cuite.

### ***Traitement***

Mebendazole



## ***Nématodes des tissus et du sang***

---

Filaires: vivent dans les tissus conjonctifs ou le sang. Donnent naissance à des microfilaires qui peuvent soit passer dans le sang, soit dans le tissu sous-dermique (parfois dans le milieu extérieur). Ces microfilaires sont reprises par un insecte vecteur qui assure la transmission à un nouvel hôte.

Le diagnostic se fait par recherche des microfilaires dans le sang (de jour ou de nuit, selon les cas) ou dans le tissu conjonctif

*Wuchereria bancrofti*

*Loa loa* (microfilaires sanguicoles)

*Mansonella perstans*

*Onchocerca volvulus* : tissu conjonctif (--> cécité).

## CHAPITRE XVI : Les infections chez le patient immuno-compromis

---

Le patient immuno-compromis est celui qui souffre d'un déficit de ses défenses naturelles contre les agressions microbiennes. Le nombre de ces patients a augmenté considérablement ces dernières années. Les principaux éléments qui expliquent cela sont l'amélioration de la survie des cancéreux et des prématurés, le nombre croissant de greffes d'organes et l'épidémie de SIDA.

Les causes des déficits des mécanismes de défense se partagent en deux groupes :

1. les facteurs affectant les mécanismes de défense **aspécifiques**;

- **primaires** : déficience du complément  
déficience de l'activité macrophagique  
obstacle anatomique  
déficience des mécanismes d'élimination
- **secondaires**: traumatisme, chirurgie,  
cathéter, implant, brûlure,  
obstruction mécanique...

2. les facteurs affectant les mécanismes de défense **spécifiques (immunité)**;

- **primaires** : déficience des lymphocytes T  
déficience des lymphocytes B  
déficiences combinées
- **secondaires** : malnutrition, néoplasme, irradiation,  
chimiothérapie, splénectomie, autre  
infection, traitements immuno-  
suppresseurs...

Les bactéries pathogènes que nous avons vues jusqu'à présent revêtent chez ces patients immuno-compromis une gravité accentuée. D'autres micro-organismes, inoffensifs pour l'individu normal, provoquent des infections chez l'individu fragilisé : on emploie, dans ces cas, le terme de 'microbe opportuniste'. Il peut s'agir de germes appartenant aux flores commensales ou de germes de l'environnement.

Les espèces microbiennes impliquées varient en fonction du type de déficience. Nous en verrons quelques exemples.

## ***Les infections sur plaies de brûlures***

---

Les infections constituent la principale cause de décès chez le brûlé. Les raisons de cette sensibilité aux infections sont faciles à établir :

- altération de la barrière mécanique cutanée
- modification de l'activité des neutrophiles
- **perte** de liquide et d'électrolytes
- **substrat** nutritif en surface

Les plaies sont atteintes facilement par les germes de la flore commensale du patient ou du personnel médical ainsi que par ceux de l'environnement. L'infection évolue souvent à bas bruit mais l'invasion des tissus sous-jacents mène souvent à la septicémie.

Les bactéries les plus fréquemment isolées sont :

- *Pseudomonas aeruginosa* et les autres bacilles Gram (-) non-fermentants
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

Les deux derniers ont été vus dans le chapitre des infections cutanées. *P.aeruginosa* est un pathogène majeur, surtout en milieu hospitalier.

## ***Pseudomonas aeruginosa***

---

*Pseudomonas aeruginosa* est un bacille Gram négatif aérobic strict appartenant à une catégorie de bactéries communément appelées **bacilles non-fermentants**. Outre le genre *Pseudomonas* qui comprend de nombreuses espèces autres que *P.aeruginosa*, on retiendra aussi d'autres genres rencontrés en pathologie médicale: *Acinetobacter*, *Xanthomonas*, *Flavobacterium*.

Toutes ces bactéries sont des germes habituellement rencontrés dans l'environnement avec une prédilection pour l'eau, le sol et les plantes.

*P.aeruginosa* est l'espèce de non-fermentants la plus souvent rencontrée en pathologie humaine. Elle est capable d'utiliser une grande variété de substrats nutritifs, ce qui lui permet d'être largement répandue dans l'environnement. Elle fait partie occasionnellement de flores commensales humaines et se comporte comme un pathogène opportuniste caractéristique.

## **Pathogénie**

Les cellules sont souvent entourées d'une capsule polysaccharidique (alginate), qui est un facteur de pathogénicité. *P.aeruginosa* produit des exotoxines, des protéases et des hémolysines. L'exotoxine A est un facteur majeur dans la virulence, agissant suivant un mécanisme comparable à celui des toxines cholérique et diphtérique. Il y a également production d'un pigment vert fluorescent, la pyocyanine qui donne à la bactérie le surnom souvent utilisé en pratique de 'pyocyanique'.

Un facteur majeur, expliquant la gravité des infections et l'existence fréquente d'épidémies hospitalières, est la résistance aux antibiotiques. *P.aeruginosa* est naturellement résistant aux pénicillines, aminopénicillines et céphalosporines de première et deuxième générations, ne restant sensible, parmi les  $\beta$ -lactamines, qu'aux uréido-pénicillines, à la ceftazidime, la céfépime, l'aztréonam et l'imipenem. A cela s'ajoute l'acquisition très fréquente de résistances à ces dernières molécules ainsi qu'aux aminoglycosides, et aux fluoroquinolones. Il arrive qu'on isole des souches résistantes à tous les antibiotiques connus.

## **Pathologie**

Chez la personne normale, *P.aeruginosa* ne se retrouve guère que dans des otites dont la cause est souvent la contamination massive par des eaux contaminées (piscine, jacuzzi...).

C'est chez le patient immuno-compromis que *P.aeruginosa* provoque les infections les plus graves. A l'hôpital, les épidémies sont fréquentes surtout dans les unités de soins intensifs. Les localisations d'infection les plus fréquentes sont les suivantes :

- plaies de brûlures
- cathéters
- plaies chirurgicales
- escarres, 'pied diabétique', ecthyma gangrenosum,...
- tractus respiratoire inférieur
- tractus urinaire

Chez le patient mucoviscidosique, *P.aeruginosa* est la cause principale des infections pulmonaires chroniques. Dans ce cas, l'alginate qui est le polysaccharide produit à sa surface joue un rôle prépondérant. Ces infections sont quasiment impossibles à éradiquer et sont une cause de mortalité fréquente.

## **Traitement**

L'antibiothérapie est impérativement guidée par l'antibiogramme.

## ***Autres non-fermentants***

---

*Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* et *Acinetobacter* sont les espèces les plus souvent retrouvées en pathologie après *P.aeruginosa*. Là aussi leur présence fréquente dans l'environnement ainsi que l'émergence de résistances multiples aux antibiotiques expliquent l'augmentation de leur fréquence.

*Flavobacterium* est impliqué dans des méningites chez le nouveau-né. *Burkholderia cepacia* est une cause d'infection respiratoire chez le patient souffrant de mucoviscidose.

## ***Les infections sur plaies traumatique ou chirurgicale***

---

Ces plaies constituent une porte d'entrée pour l'infection, durant toute la cicatrisation. *Staphylococcus aureus* est, de loin, la première cause (voir chap. infections cutanées).

## ***Les infections sur implants synthétiques***

---

Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années dans le domaine des implants en matériaux synthétiques. Cela concerne la chirurgie orthopédique (prothèse de hanche, genou... matériaux d'ostéosynthèse...), la cardiologie (valves artificielles, pace-maker...) mais aussi tous les cathéters (artériels ou veineux, de dialyse péritonéale ou sanguine).

Les **staphylocoques coagulase négative** et, en particulier, *Staphylococcus epidermidis*, sont la première cause des infections sur prothèse. L'infection progresse souvent à bas bruit, avec comme conséquence l'obligation de remplacer la prothèse.

L'affinité des staphylocoques blancs pour les matériaux de prothèse s'explique par plusieurs facteurs:

- le staphylocoque blanc est un commensal de la peau et des cavités. Présent en abondance, la contamination est donc facile;
- les souches isolées des infections produisent une capsule polysaccharidique appelée 'slime' qui favorise leur adhérence aux implants; dans ce 'slime', ils forment des microcolonies à croissance lente, ce qui est peu favorable à l'action des antibiotiques, et diminue de plus l'action des macrophages;

- il possède des adhésines à sa surface, capables de se lier de façon covalente à la fibronectine que l'organisme humain dépose à la surface de l'implant (biofilm).

Comme les staphylocoques coagulase positive, le staphylocoque coagulase négative est souvent multi-résistant aux antibiotiques, obligeant le recours à des antibiotiques de dernière intention, telle la vancomycine.

## ***Les infections chez le patient cancéreux***

---

Les infections constituent une cause importante de morbidité et de mortalité chez le patient cancéreux. Elles sont souvent iatrogènes et provoquées par des germes opportunistes acquis à l'hôpital.

La situation la plus grave est rencontrée en présence d'un patient neutropénique (< 500 neutrophiles par microlitre). Les entérobactéries ainsi que *P.aeruginosa* et les autres non-fermentants sont fréquents, mais l'usage intensif d'antibiotiques à large spectre a progressivement diminué leur incidence au profit des bactéries Gram positif (staphylocoques et entérocoques). De même les mycoses systémiques (*Candida albicans*) et les infections à *Aspergillus* sont fréquentes.

## ***Les infections dans le SIDA***

---

La définition clinique du SIDA inclut la survenue d'une ou de plusieurs infections par des germes opportunistes. Le patient est souvent infecté simultanément par plusieurs agents qu'il est difficile, voire impossible d'éradiquer malgré la mise en œuvre de thérapies agressives.

Beaucoup des micro-organismes impliqués ont une multiplication intracellulaire.

Les principaux micro-organismes sont les suivants :

- bactéries

*Listeria monocytogenes*  
*Mycobacterium tuberculosis*  
*Mycobacterium avium-intracellulare*  
*Legionella*  
*Salmonella*  
*Nocardia asteroides*

- champignons et protozoaires

*Candida*  
*Cryptococcus neoformans*  
*Histoplasma capsulatum*  
*Coccidioides immitis*  
*Pneumocystis carinii*  
*Toxoplasma gondii*  
*Stroglyoides stercoralis*  
*Cryptosporidium*

## ***L'endocardite***

---

L'endocardite infectieuse se présente souvent sous la forme d'une fièvre d'origine indéterminée. L'évolution peut être aiguë ou sub-aiguë. L'infection concerne l'endothélium et les valves. Dans la majorité des cas il y a, au départ, une lésion des valves, congénitale ou acquise (voir RAA), ou une prothèse valvulaire. Les drogués sont également un groupe à haut risque. Dans ce dernier cas c'est généralement le cœur droit qui est atteint, alors que dans les autres cas c'est préférentiellement le cœur gauche. Au départ de l'infection des valves, des embols septiques peuvent essaimer dans n'importe quel autre organe.

### ***Etiologie - pathogénie***

Les bactéries en cause sont multiples mais les espèces les plus fréquemment isolées sont les streptocoques de la flore buccale (*Streptococcus sanguis*, *S.oralis*, *S.mitis*), les entérocoques et les staphylocoques. Ces derniers sont plus fréquents chez les drogués et dans les suites proches d'un placement de prothèse valvulaire.

L'origine de l'infection est le passage de bactéries dans la circulation et leur fixation sur les valves altérées. Les bactériémies transitoires sont fréquentes chez tout individu : le simple brossage des dents (a fortiori les soins dentaires), les repas... peuvent occasionner le passage de bactéries dans la circulation sanguine. La production de 'slime', la formation de dextrane ou la présence d'adhésines se fixant à la fibronectine sont autant d'éléments favorisant la fixation des bactéries.

### ***Diagnostic***

L'examen clinique mais, surtout, l'imagerie médicale moderne permettent le diagnostic. L'hémoculture revêt ici une importance capitale. Elles seront multipliées au début de l'observation. L'identification du germe en cause ainsi que la détermination précise de la sensibilité aux antibiotiques sont primordiales.

## ***Traitement***

Le traitement sera long étant donné la difficulté d'obtenir, dans les végétations où se nichent les bactéries, des concentrations suffisantes d'antibiotiques. Des associations synergiques ( $\beta$ -lactamines - aminoglycosides) seront souvent choisies en fonction des CMI mesurées pour la bactérie en cause.

## ***Prévention***

Comme vu dans le chapitre consacré au RAA, la prévention de l'endocardite comporte, en première ligne, la prophylaxie antibiotique lors de soins dentaires, de tout acte chirurgical ou de traumatisme ouvert.