

Table des matières

Introduction	V
Abréviations	VI

Connaissances

Bactériologie médicale

Connaissances

Bactériologie générale

1 ▶ Structure bactérienne	5
I. Cytoplasme	6
II. Membrane cytoplasmique	6
III. Paroi	6
IV. Capsule	8
V. Appendices	8
VI. Spore	9
2 ▶ Croissance bactérienne	10
I. Culture des bactéries	10
II. Cinétique de la croissance bactérienne	10
III. Besoins nutritifs	11
IV. Pénétration des éléments nutritifs	11
V. Conditions physico-chimiques de la culture	12
VI. Métabolisme énergétique	13
VII. Milieux de culture en bactériologie médicale	13
3 ▶ Classification et identification des bactéries	15
I. Classification	15
II. Identification	16

4	Variations génétiques chez les bactéries	19
	I. Mutations	19
	II. Transposition	19
	III. Transfert de matériel génétique	20
5	Facteurs de pathogénicité	24
	I. Adhésines	25
	II. Invasion des cellules non phagocytaires	25
	III. Résistance à la phagocytose	25
	IV. Persistance dans les phagocytes	26
	V. Toxines protéiques	26
	VI. Lipopolysaccharide ou endotoxine	28
	VII. Échappement au système immunitaire	29
	VIII. Captation du fer	30
6	Mécanismes de défense contre les bactéries	31
	I. Barrières anatomiques	31
	II. Résistance naturelle	32
	III. Immunité acquise	35
	IV. Relations entre résistance naturelle et immunité acquise	38
	V. Principe des vaccinations	38
7	Épidémiologie des infections bactériennes	40
	I. Épidémiologie des infections communautaires	40
	II. Épidémiologie des infections nosocomiales	42
	III. Marqueurs épidémiologiques	42
8	Action des antibiotiques sur les bactéries	45
	I. Concentration minimale inhibitrice (CMI)	45
	II. Spectre d'activité	46
	III. Bactériostase et bactéricidie	47
	IV. Associations d'antibiotiques	48
	V. Corrélation entre études <i>in vitro</i> et résultats <i>in vivo</i>	48
9	Principales familles d'antibiotiques et leur mode d'action	49
	I. Antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane	49
	II. Antibiotiques inhibant la synthèse protéique	54
	III. Antibiotiques agissant sur les acides nucléiques	56
	IV. Antibiotiques agissant sur les membranes	57
10	Mécanismes de résistance aux antibiotiques	59
	I. Inactivation de l'antibiotique	59
	II. Modification de la cible	61
	III. Diminution de la perméabilité	62
	IV. Excrétion de l'antibiotique par un mécanisme d'efflux	63
	V. Évolution de la résistance aux antibiotiques	63

11 ▶ Règles d'utilisation des antibiotiques	65
I. Indication du traitement antibiotique	65
II. Choix de l'antibiotique	65
III. Indication des associations d'antibiotiques	66
IV. Posologie et voie d'administration	66
V. Durée du traitement	66
VI. Gestes complémentaires	67
VII. Suivi du traitement	67
12 ▶ Diagnostic biologique des infections bactériennes	68
I. Mise en évidence de l'agent infectieux	68
II. Mise en Évidence de la réponse immunitaire	70

Connaissances

Bactéries d'intérêt médical

Cocci à Gram positif	75
13 ▶ Staphylococcus	77
I. <i>Staphylococcus aureus</i>	77
II. Autres staphylocoques	80
14 ▶ Streptococcus et Enterococcus	82
I. <i>Streptococcus pyogenes</i> (ou streptocoque du groupe A)	82
II. <i>Streptococcus agalactiae</i> (ou streptocoque du groupe B)	86
III. Autres streptocoques	87
IV. <i>Enterococcus</i>	88
15 ▶ Streptococcus pneumoniae	90
I. Habitat	90
II. Transmission	90
III. Pouvoir pathogène	90
IV. Facteurs de pathogénicité	91
V. Diagnostic biologique	92
VI. Bases du traitement	92
Cocci à Gram négatif	95
16 ▶ Neisseria et autres cocci à Gram négatif	97
I. <i>Neisseria meningitidis</i>	97
II. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	100
III. Autres <i>Neisseria</i>	102
IV. Autres cocci à Gram négatif	103

Bacilles à Gram positif	105
17 ▸ <i>Corynebacterium</i>	107
I. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	107
II. Autres corynebactéries	110
18 ▸ <i>Listeria monocytogenes</i>	111
I. Habitat	111
II. Transmission	111
III. Pouvoir pathogène	111
IV. Facteurs de pathogénicité	112
V. Diagnostic biologique	112
VI. Bases du traitement	113
19 ▸ Autres bacilles à Gram positif	115
I. <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	115
II. <i>Rhodococcus equi</i>	115
III. <i>Nocardia</i>	115
IV. <i>Bacillus</i>	116
V. <i>Tropheryma whippelii</i>	117
Bacilles à Gram négatif	119
20 ▸ Entérobactéries	121
21 ▸ <i>Escherichia coli</i>	122
I. Habitat	122
II. Pouvoir pathogène	122
III. Facteurs de pathogénicité	123
IV. Diagnostic biologique	125
V. Bases du traitement	126
22 ▸ <i>Salmonella</i>	127
I. Habitat	127
II. Transmission	128
III. Pouvoir pathogène	128
IV. Facteurs de pathogénicité	129
V. Diagnostic biologique	130
VI. Bases du traitement	130
23 ▸ <i>Shigella</i>	132
I. Habitat	132
II. Transmission	132
III. Pouvoir pathogène	132
IV. Facteurs de pathogénicité	133
V. Diagnostic biologique	134
VI. Bases du traitement	134

24	Yersinia	135
	I. <i>Yersinia pestis</i>	135
	II. <i>Yersinia enterocolitica</i>	137
	III. <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	138
25	Bacilles à Gram négatif de l'environnement	140
	I. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	140
	II. Autres bacilles à Gram négatif	142
26	Haemophilus	143
	I. <i>Haemophilus influenzae</i>	143
	II. Autres <i>Haemophilus</i>	145
27	Bordetella	147
	I. <i>Bordetella pertussis</i>	147
	II. Autres <i>Bordetella</i>	149
28	Bacilles à Gram négatif d'origine animale	150
	I. <i>Brucella</i>	150
	II. <i>Pasteurella</i>	152
	III. <i>Francisella tularensis</i>	153
	IV. <i>Streptobacillus moniliformis</i>	153
29	Legionella	155
	I. Habitat	155
	II. Transmission	155
	III. Pouvoir pathogène	156
	IV. Facteurs de pathogénicité	156
	V. Diagnostic biologique	156
	VI. Bases du traitement	157
30	Bacilles à Gram négatif divers	159
	I. Groupe HACEK	159
	II. <i>Gardnerella vaginalis</i>	159
	III. <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>	159
	IV. <i>Burkholderia pseudomallei</i>	160
	Bactéries incurvées à Gram négatif	161
31	Vibrio	163
	I. <i>Vibrio cholerae</i>	163
	II. Autres <i>Vibrio</i>	165
32	Campylobacter	167
	I. Habitat	167
	II. Transmission	167

III. Pouvoir pathogène	168
IV. Facteurs de pathogénicité	168
V. Diagnostic biologique.....	168
VI. Bases du traitement	168
33 ▶ <i>Helicobacter</i>	170
I. Habitat	170
II. Transmission	170
III. Pouvoir pathogène	170
IV. Facteurs de pathogénicité	171
V. Diagnostic biologique	171
VI. Bases du traitement	171
Mycobactéries	173
34 ▶ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> et autres mycobactéries	175
I. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	176
II. Autres mycobactéries du complexe <i>tuberculosis</i>	180
III. <i>Mycobacterium leprae</i>	180
IV. Mycobactéries atypiques	180
Bactéries anaérobies strictes	185
35 ▶ <i>Clostridium</i>	187
I. <i>Clostridium tetani</i>	187
II. <i>Clostridium botulinum</i>	189
III. <i>Clostridium perfringens</i>	190
IV. <i>Clostridium difficile</i>	192
36 ▶ Anaérobies de la flore endogène	194
I. Pouvoir pathogène	194
II. Diagnostic biologique	195
III. Bases du traitement	195
Spirochètes	197
37 ▶ <i>Treponema</i>	199
I. <i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>	199
II. Autres tréponèmes	202
38 ▶ <i>Leptospira</i>	203
I. Habitat	203
II. Transmission	203
III. Pouvoir pathogène	204
IV. Diagnostic biologique	204
V. Bases du traitement	204

Connaissances

***Bactériologie
médicale***

39	Borrelia et Spirillum	206
	I. <i>Borrelia burgdorferi</i>	206
	II. Autres <i>Borrelia</i>	207
	III. <i>Spirillum minus</i>	207
Bactéries diverses		209
40	Chlamydia	211
	I. <i>Chlamydia trachomatis</i>	212
	II. <i>Chlamydia psittaci</i>	214
	III. <i>Chlamydia pneumoniae</i>	214
41	Mycoplasma	215
	I. <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	215
	II. Mycoplasmes génitaux	216
42	Rickettsia, Coxiella et Ehrlichia	218
	I. <i>Rickettsia prowazekii</i>	218
	II. Autres rickettsioses	220
	III. <i>Coxiella burnetii</i>	220
	IV. <i>Ehrlichia</i>	221
43	Bartonella	222
	I. <i>Bartonella henselae</i>	222
	II. Autres <i>Bartonella</i>	223

Connaissances

Annexes

Principales bactéries en cause dans différents syndromes cliniques	227
Maladies d'origine bactérienne à déclaration obligatoire	233
Recommandations concernant la prise en charge d'infections bactériennes	234
Pour en savoir plus	235

Pratique

Bactériologie médicale

Cas cliniques	237
Questions	239
Réponses	246
Index	255

Connaissances

Bactériologie générale

Structure bactérienne

1

I. CYTOPLASME
II. MEMBRANE CYTOPLASMIQUE
III. PAROI

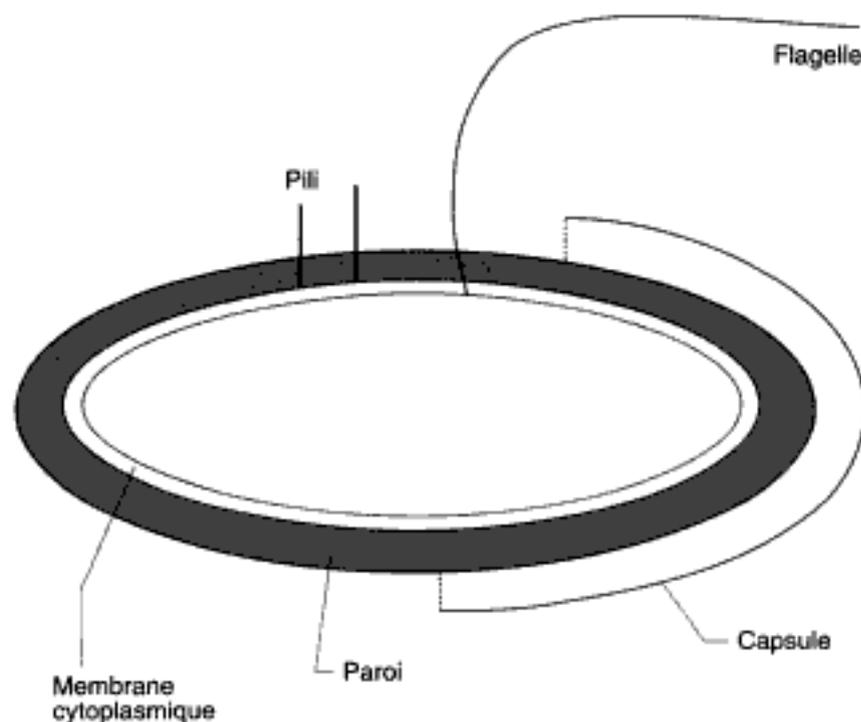
IV. CAPSULE
V. APPENDICES
VI. SPORE

Introduction

- ▶ Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires classés parmi les **procaryotes**, car ils ne possèdent pas de membrane nucléaire. Ce caractère les distingue des autres organismes unicellulaires classés parmi les eucaryotes (champignons, algues, protozoaires). On distingue aussi les bactéries proprement dites (*Bacteria*) des bactéries primitives (*Archaea*). Toutes les bactéries rencontrées en pathologie appartiennent aux *Bacteria* et ce sont de ces bactéries seulement qu'il sera question dans cet ouvrage.
- ▶ Les bactéries ont généralement un diamètre inférieur à 1 μm . On peut les voir au microscope optique, à l'état frais ou après coloration. Leur forme peut être sphérique (cocci), en bâtonnet (bacilles), incurvée (vibrions) ou spiralée (spirochètes). Les détails de leur structure ne sont visibles qu'en microscopie électronique (Fig. 1.1).

▶ **Fig. 1.1.** Structure schématique d'une bactérie. ▶

La capsule et les appendices (pili, flagelles) n'existent que dans certaines espèces. Le contenu cytoplasmique n'est pas représenté.



I. CYTOPLASME

Le cytoplasme des bactéries contient de nombreux **ribosomes** et un **chromosome** fait d'ADN à double brin, en général unique, circulaire. Le chromosome est le siège de nombreux replis lui permettant d'occuper une place très réduite par rapport à sa longueur. Le séquençage complet de l'ADN chromosomique a été réalisé dans plusieurs espèces bactériennes. À côté du chromosome, on peut trouver chez certaines bactéries un ou plusieurs **plasmides**. Ce sont des molécules d'ADN circulaires beaucoup plus petites que le chromosome. Les plasmides ne sont pas nécessaires à la bactérie lorsque celle-ci se multiplie dans un environnement favorable. Ils peuvent porter des gènes donnant à la bactérie un avantage sélectif dans un environnement hostile (par exemple des gènes de résistance aux antibiotiques, des gènes intervenant dans son pouvoir pathogène).

II. MEMBRANE CYTOPLASMIQUE

Elle contrôle les échanges de la cellule avec l'extérieur et contient le système de transport des électrons, impliqué dans la production d'énergie.

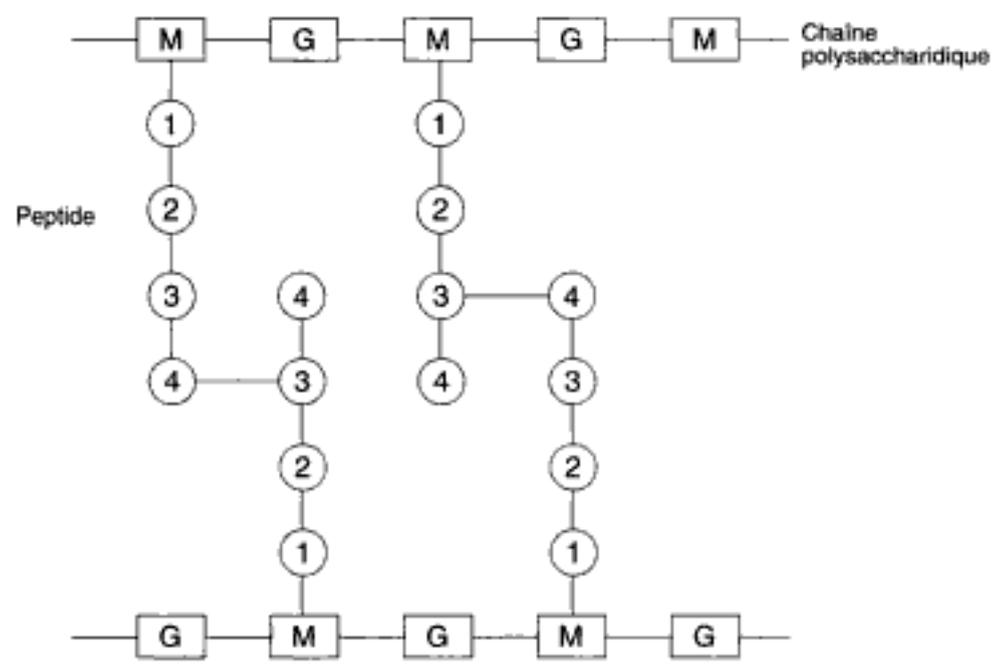
III. PAROI

C'est une structure rigide, responsable de la forme des bactéries, et leur permettant de résister à la lyse osmotique. Elle est présente chez toutes les bactéries, à l'exception des mycoplasmes. Sa structure varie selon les bactéries et conditionne leur aspect après la coloration de **Gram**. Au cours de cette coloration, les bactéries sont traitées dans un premier temps par du violet de gentiane (et du lugol), puis de l'alcool et enfin de la fuchsine. Les bactéries dont la paroi résiste à l'alcool restent colorées par le violet de gentiane et sont dites à Gram positif. Les bactéries dont la paroi est perméable à l'alcool perdent leur coloration par le violet de gentiane et sont colorées en rouge par la fuchsine, ce sont les bactéries à Gram négatif.

Un élément constant de la paroi bactérienne est le **peptidoglycane**. C'est lui qui assure la rigidité de la paroi. C'est une énorme macromolécule réticulée faite de chaînes polysaccharidiques reliées entre elles par de courts peptides (Fig. 1.2). Les chaînes polysaccharidiques sont faites de l'alternance de N-acétyl-glucosamine et d'acide N-acétyl-muramique. Sur les résidus d'acide N-acétyl-muramique sont fixés des térapeptides faits de l'alternance d'acides aminés de la série D et de la série L. Chez les bactéries à Gram négatif, la séquence habituelle est : L-alanine-acide D-glutamique-acide diaminopimélique-D-alanine. Quelques variations dans cette séquence se rencontrent chez les bactéries à Gram positif (la L-lysine remplace souvent l'acide diaminopimélique). Les térapeptides sont reliés entre eux soit par une liaison directe, soit par des acides aminés supplémentaires constituant le pont interpeptidique. La chaîne polysaccharidique du peptidoglycane peut être attaquée par une enzyme très répandue chez les organismes supérieurs, le lysozyme. Enfin, fait important, certaines étapes de la synthèse du peptidoglycane sont la cible d'antibiotiques (chapitre 9).

► **Fig. 1.2.** Structure schématique du peptidoglycane. ►

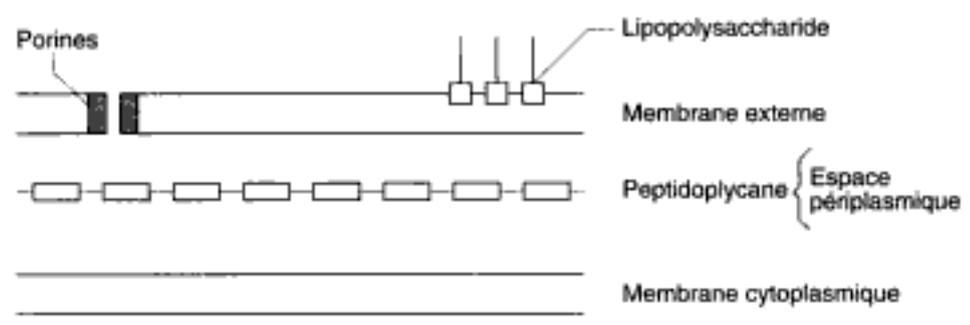
Les rectangles représentent les sucres : acide N-acétyl-muramique (M) et N-acétyl-glucosamine (G). Les cercles représentent les acides aminés. La séquence la plus fréquente est L-Ala-D-Glu-DAP-D-Ala. La liaison entre les térapeptides peut être directe ou comporter des acides aminés supplémentaires.



Chez les bactéries à **Gram positif**, le peptidoglycane est le principal composant de la paroi. Il peut être recouvert par différents constituants : des polysaccharides, des protéines, des acides teichoïques. Ces derniers sont des polymères faits de glycérol ou de ribitol-phosphate substitués par différents composés. Ils sont liés de manière covalente au peptidoglycane. On trouve également des acides lipoteichoïques dont la partie lipidique est liée à la membrane cytoplasmique. Chez les bactéries à **Gram négatif**, la couche de peptidoglycane est mince et la paroi a une structure plus complexe. À l'extérieur du peptidoglycane se trouve une structure appelée **membrane externe** (Fig. 1.3).

► **Fig. 1.3.** Paroi des bactéries à Gram négatif. ►

Ces bactéries possèdent une membrane externe contenant le lipopolysaccharide et des porines.



Son feuillet externe porte des molécules de **lipopolysaccharide**. Le lipopolysaccharide est fait d'une partie lipidique (lipide A) qui possède des propriétés toxiques et d'une partie polysaccharidique qui porte des spécificités antigéniques appelées antigènes O (Fig. 1.4). Les spécificités antigéniques varient suivant les bactéries et sont utilisées pour leur classification. On trouve aussi dans la membrane externe des protéines formant des canaux, les **porines**. Ces protéines permettent le passage sélectif de certaines molécules de petite taille. L'espace compris entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe

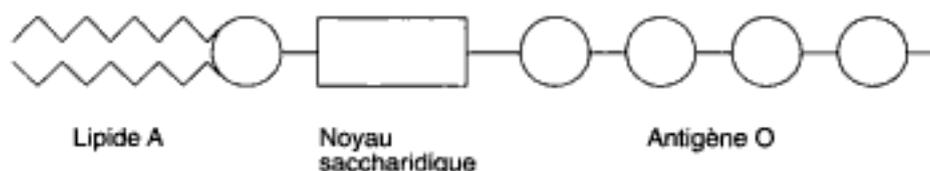
© MASSON. La photocopie non autorisée est un délit.

CONNAISSANCES – STRUCTURE BACTÉRIENNE

s'appelle l'espace périplasmique. Il contient divers enzymes parmi lesquels figurent parfois des β -lactamases, enzymes pouvant dégrader des antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines. Les particularités de la paroi des bactéries dites acido-résistantes seront examinées dans le chapitre 34.

► Fig. 1.4. Structure schématique du lipopolysaccharide. ►

Il comprend un glycolipide, le lipide A, ancré dans le feuillet externe de la membrane externe. La fraction polysaccharidique comprend une partie qui reste constante dans l'espèce (le noyau) et une partie plus superficielle faite de la répétition de sous-unités saccharidiques (l'antigène O). La nature des sucres et leur mode de liaison peuvent varier dans la même espèce, ce qui entraîne des variations dans leur spécificité antigénique. Les mutants qui perdent la capacité de synthétiser l'antigène O sont appelés R (abréviation de *rough*) en raison de l'aspect rugueux des colonies auxquelles ils donnent naissance.



IV. CAPSULE

Certaines bactéries possèdent une capsule recouvrant la paroi. C'est une structure, souvent épaisse, entourant la bactérie. Comme on le verra plus loin, elle peut jouer un rôle important dans le pouvoir pathogène de certaines bactéries, en empêchant la phagocytose. La capsule est le plus souvent de nature polysaccharidique, plus rarement polypeptidique.

Au contact d'un matériel inerte, certaines bactéries peuvent excréter des fibres polysaccharidiques constituant un feutrage mal limité, le *glycocalyx*. Ce dernier est un élément qui va permettre la formation de biofilms (agrégats de bactéries adhérant à un support inerte).

V. APPENDICES

Certaines bactéries peuvent se déplacer dans un milieu liquide grâce à des **flagelles** de nature protéique. Ces flagelles peuvent être disposés tout autour de la bactérie (disposition péritriche) ou bien seulement à un pôle.

Certaines bactéries possèdent également des **pili** (ou **fimbriae**). Ce sont des éléments rigides plus courts que les flagelles, de nature protéique. Ils peuvent intervenir dans les interactions avec d'autres bactéries ou avec des cellules eucaryotes.

VI. SPORE

Certaines bactéries à Gram positif, en particulier des bactéries du sol, sont capables de se différencier en spores lorsqu'elles se trouvent dans des conditions défavorables. Les spores résistent à la dessiccation et à la chaleur. Elles peuvent persister très longtemps dans l'environnement. Leur résistance à la chaleur explique les températures qu'il faut atteindre au cours des procédures de stérilisation (120 °C en chaleur humide). Dans des conditions favorables les spores redonnent naissance à des formes végétatives.

① Points clés

- La cellule bactérienne se distingue de la cellule animale par sa petite taille, par la présence d'une paroi rigide contenant un polymère particulier, le peptidoglycane, par le caractère haploïde de son génome et par l'absence de mitochondries.
- La coloration de Gram permet de séparer les bactéries en deux catégories qui se distinguent par la structure de leur paroi.
- Certaines espèces bactériennes peuvent posséder une capsule, des flagelles, des pili.
- Enfin certaines espèces peuvent se différencier en spores qui les rendent thermorésistantes.

Pour en savoir plus

Holt SC, Leadbetter ER. Structure-function relationships in prokaryotic cells. In : *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*, 9th ed.,

Collier L, Balows A, Sussman M (eds). London : Arnold, 1998, vol 2 : 11-44.

2

Croissance bactérienne

I. CULTURE DES BACTÉRIES

II. CINÉTIQUE DE LA CROISSANCE BACTÉRIENNE

III. BESOINS NUTRITIFS

IV. PÉNÉTRATION DES ÉLÉMENTS NUTRITIFS

V. CONDITIONS PHYSICO-CHIMIQUES
DE LA CULTURE

VI. MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

VII. MILIEUX DE CULTURE EN BACTÉRIOLOGIE
MÉDICALE

Introduction

- Les bactéries se divisent par scissiparité, à un rythme qui peut être très rapide lorsque les conditions sont favorables.

I. CULTURE DES BACTÉRIES

On utilise habituellement pour cultiver les bactéries des milieux complexes à base d'extraits ou d'hydrolysats enzymatiques de viandes. Ces milieux peuvent être *liquides* (bouillons) ou *solides*. La solidification des milieux est obtenue par l'addition de gélose, un extrait d'algues qui a la propriété de fondre à l'ébullition et de se solidifier à des températures inférieures à 40 °C.

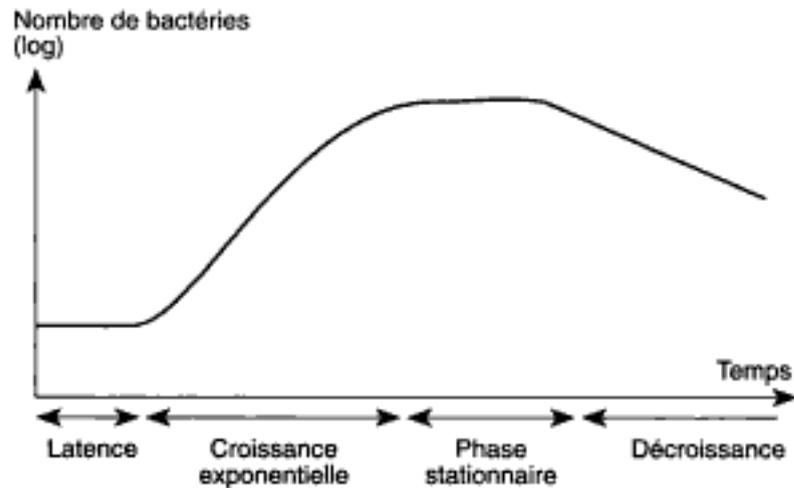
En milieu liquide, les bactéries se dispersent librement et leur multiplication se traduit par un trouble, le plus souvent homogène. Sur un milieu solide, les bactéries se déposent à la surface. Lorsque la quantité de bactéries est faible, chaque bactérie va pouvoir se multiplier sur place jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu, que l'on appelle **colonie**. (Si la densité bactérienne est trop élevée dans l'échantillon ensemencé, les colonies sont confluentes et forment une nappe.) L'emploi de milieux solides permet ainsi le dénombrement des bactéries viables dans un échantillon. Il suffit en effet pour cela d'étaler sur des milieux solides (gélés) un volume connu de différentes dilutions de l'échantillon et de compter les colonies obtenues avec la dilution adéquate. Un autre intérêt des milieux solides est qu'ils permettent d'apprécier la morphologie des colonies qui peut varier selon les espèces bactériennes.

II. CINÉTIQUE DE LA CROISSANCE BACTÉRIENNE

Elle s'étudie en milieu liquide, soit par turbidimétrie, soit par dénombrement des unités formant colonie (comme décrit précédemment). Après une phase de latence, les bactéries se multiplient de manière exponentielle. Dans des conditions favorables, le temps de doublement de la plupart des bactéries rencontrées en

pathologie est de l'ordre de 30 minutes et leur concentration peut atteindre 10^8 à 10^9 par mL. Puis la croissance s'arrête, c'est la phase stationnaire, suivie d'une baisse progressive du nombre de bactéries viables (Fig. 2.1).

► **Fig. 2.1.** Croissance bactérienne en milieu liquide. ►



III. BESOINS NUTRITIFS

Ils sont très variables suivant les bactéries, mais certains besoins de base sont communs :

- 1. Eau ;
- 2. Ions : principalement K^+ , Mg^{++} et phosphates ;
- 3. L'azote et le soufre sont apportés, selon les cas, sous forme minérale ou organique ;
- 4. Source de C : certaines bactéries de l'environnement peuvent utiliser le CO_2 atmosphérique et, à partir de ce dernier et d'éléments minéraux, synthétiser tous leurs composants. Ces bactéries sont dites autotrophes. Les bactéries que l'on rencontre en pathologie sont des bactéries hétérotrophes, c'est-à-dire des bactéries ayant besoin d'un apport de C sous forme organique, en général sous forme de sucre. Toutefois l'addition de CO_2 dans l'atmosphère améliore souvent la croissance de ces bactéries ;
- 5. Oligoéléments : fer en particulier, mais aussi Co^{++} , Mn^{++} , Zn^{++} ;
- 6. Facteurs de croissance : certaines bactéries sont capables de réaliser toutes leurs synthèses avec les éléments énumérés ci-dessus. D'autres bactéries, dites auxotrophes, sont incapables de synthétiser certains constituants, comme par exemple un acide aminé ou un coenzyme. Ces constituants doivent alors être présents dans le milieu de culture pour permettre la croissance bactérienne et sont appelés facteurs de croissance.

IV. PÉNÉTRATION DES ÉLÉMENTS NUTRITIFS

Les petites molécules peuvent traverser la membrane cytoplasmique (et la membrane externe des bactéries à Gram négatif). La traversée peut se faire passivement ou à l'aide de systèmes de transport actif, comme les perméases.

CONNAISSANCES – CROISSANCE BACTÉRIENNE

L'absorption du fer est facilitée par sa combinaison préalable à des molécules sécrétées par la bactérie, les sidérophores.

Les grosses molécules peuvent être dégradées par des exoenzymes produites par certaines bactéries.

V. CONDITIONS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA CULTURE

A. Température

La plupart des bactéries rencontrées en pathologie ont une température optimale de croissance voisine de 37 °C, mais pour certaines cette température est de l'ordre de 30 °C. La plupart des bactéries ne se multiplient pas à basse température, mais certaines (comme *Listeria*) peuvent continuer à se multiplier à des températures proches de 0 °C. Les bactéries non sporulées que l'on rencontre en pathologie sont tuées à des températures dépassant 60 °C. Par contre, certaines bactéries de l'environnement, dites thermophiles, peuvent se multiplier à des températures élevées.

B. pH

Les pH optima sont proches de la neutralité. La tolérance aux variations de pH est très variable suivant les bactéries.

C. Pression osmotique

Grâce à leur paroi, les bactéries sont relativement tolérantes aux variations de pression osmotique. Toutefois des concentrations élevées de NaCl ou de sucre inhibent la croissance bactérienne. Ces procédés sont utilisés pour la conservation de certains aliments. Certaines bactéries, dites halophiles, adaptées au milieu marin, ne cultivent pas en l'absence d'une concentration minimale de NaCl.

D. Oxygène

Les bactéries se divisent en plusieurs catégories selon leur relation avec l'oxygène atmosphérique :

- les bactéries **aérobies strictes** ne cultivent qu'en présence d'oxygène ;
- les **anaérobies strictes** ne cultivent qu'en l'absence d'oxygène (ce qui nécessite des conditions de culture spécifiques) ;
- les **aérobies-anaérobies facultatives** cultivent en présence ou en l'absence d'oxygène. Ce sont les plus fréquentes en pathologie ;
- une dernière catégorie est constituée par les bactéries **microaérophiles** qui ne cultivent que sous une faible pression d'oxygène.

VI. MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE

Très schématiquement on peut opposer les bactéries ayant un métabolisme fermentatif et celles ayant un métabolisme de type respiratoire.

Chez les premières la dégradation du glucose est incomplète et aboutit à la formation de divers composés organiques (en particulier d'acides organiques). Chez les secondes le processus respiratoire permet la dégradation du glucose dans le cycle de Krebs. L'accepteur final d'électrons est alors l'oxygène. Chez les bactéries le système de transport d'électrons est situé dans la membrane cytoplasmique.

VII. MILIEUX DE CULTURE EN BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE

On utilise des milieux liquides et des milieux solides.

Les milieux **liquides** ont l'avantage de pouvoir être ensemencés avec un échantillon plus important et de faciliter la croissance des bactéries fragiles. Ils ne sont utilisés que pour des prélèvements provenant de sites normalement stériles (sang, liquide de ponction). Le résultat de la culture est généralement ininterprétable en cas de contamination. Pour les hémocultures il existe des automates permettant de détecter une croissance bactérienne par la production de CO_2 (méthode plus sensible que l'appréciation de la turbidité).

Sur les milieux **solides** l'échantillon est déposé en un point et étalé par une série de stries successives à l'aide de la pointe d'une pipette Pasteur (manœuvre dite *d'isolement*) (Fig. 2.2).

► Fig. 2.2. Principe de l'isolement sur milieu solide. ►

Par une série de stries successives, on appauvrit l'échantillon jusqu'à ce que les bactéries isolées donnent naissance à des colonies bien individualisées. (Cliché du Dr Jean-Charles Quincampoix, hôpital Raymond Poincaré, Garches)



CONNAISSANCES – CROISSANCE BACTÉRIENNE

Après incubation, la culture sur milieu solide permet d'apprécier :

- le nombre de colonies (donc la richesse bactérienne de l'échantillon) ;
- l'aspect des colonies (qui peut orienter le diagnostic) ;
- le caractère uniforme ou non des diverses colonies (ce qui permet de savoir si l'échantillon contient une ou plusieurs espèces bactériennes).

Les milieux utilisés en routine sont des milieux complexes dont certains sont additionnés de sang et incubés entre 35 et 37 °C, sous diverses atmosphères (air, air + CO₂, anaérobiose). Ces milieux permettent la croissance en 24 heures de la plupart des bactéries rencontrées en pathologie.

Toutefois il n'existe pas de conditions de culture convenant à toutes les bactéries. Certaines nécessitent une culture prolongée (plusieurs jours, voire plusieurs semaines), une atmosphère à faible pression d'oxygène (bactéries microaérophiles), une température d'incubation de 30 °C.

Certaines bactéries ne peuvent être cultivées que sur des milieux **spécifiques** (mycobactéries, *Legionella*, *Mycoplasma*). D'autres ne peuvent être cultivées que sur des cellules (*Chlamydia*, *Rickettsia*).

Enfin il est impossible de cultiver les agents de la syphilis et de la lèpre.

Lorsqu'un prélèvement provient d'une région où la flore commensale est abondante (selles, voies respiratoires) on peut avoir intérêt à utiliser des milieux dits **sélectifs**. Ces milieux contiennent des additifs (colorants, antibiotiques, NaCl) destinés à inhiber des bactéries autres que celles recherchées.

① Points clés

- La plupart des bactéries peuvent être cultivées sur des milieux artificiels liquides ou solides. Mais les conditions permettant la croissance varient beaucoup selon les bactéries. Il n'existe pas une condition de culture « standard » permettant la croissance de toutes les bactéries que l'on peut rencontrer en pathologie.
- Les milieux liquides ne peuvent être utilisés que pour des prélèvements provenant de sites normalement stériles, comme le sang.
- La relation des bactéries avec l'oxygène permet de les distinguer en bactéries aérobies strictes, anaérobies strictes, aérobies-anaérobies facultatives et microaérophiles.

Pour en savoir plus

Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS. *Microbiology*, 4th ed. Philadelphia : Lippincott, 1990, 1 215 pages.

Classification et identification des bactéries

3

I. CLASSIFICATION
II. IDENTIFICATION

Item

4. Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale.

Introduction

- Une classification des bactéries est nécessaire à la communication scientifique. Les bactéries sont classées selon une nomenclature internationale. Elles sont désignées par deux mots latins écrits en italique : le premier, commençant par une majuscule, désigne le genre, le second, commençant par une minuscule, caractérise l'espèce (par exemple *Staphylococcus aureus*). En pratique on utilise aussi des termes communs tels que staphylocoque, colibacille, etc.

I. CLASSIFICATION

La classification des bactéries (taxonomie) a d'abord été fondée sur l'étude de leurs caractères phénotypiques, puis de leurs caractères génotypiques.

A. Caractères phénotypiques

- **Morphologie** : forme de la bactérie, mobilité éventuelle traduisant la présence de flagelles, disposition des flagelles, présence éventuelle de spores, coloration de Gram, aspect des colonies, etc.
- Propriétés **biochimiques** : relation avec l'oxygène, utilisation de différentes sources de carbone, de différentes voies métaboliques (produits de fermentation, de dégradation enzymatique), besoin en facteurs de croissance.
- Nature des **antigènes** de surface.
- Sensibilité aux *antibiotiques*.

Plus rarement on utilise :

- la sensibilité à des *bactériophages*,
- l'analyse des constituants de la *paroi*,

- l'analyse chromatographique de constituants ou de métabolites de la bactérie (en phase gazeuse ou en phase liquide).

Les bactéries ayant un grand nombre de caractères en communs constituent une espèce. Au fur et à mesure que le nombre de caractères communs diminue entre les groupes de bactéries, on les sépare en genres, tribus, familles, etc. Les frontières entre ces différentes catégories restent arbitraires et sont donc sujettes à des remises en cause.

B. Caractères génotypiques

Ils reposent sur l'étude du génome :

- la composition en bases de l'ADN (GC %) peut varier selon les espèces ;
- la mesure du pourcentage d'homologie de l'ADN avec une souche de référence (déterminé par hybridation) est une méthode qui a été très utilisée en taxonomie. On considère que des souches ayant plus de 70 % d'homologie appartiennent à la même espèce. Ce critère a conduit à modifier des classifications qui avaient été établies en fonction de caractères phénotypiques ;
- le séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16 S, gène qui comporte des régions conservées et des régions variables, est également très employé pour la classification des bactéries.

II. IDENTIFICATION

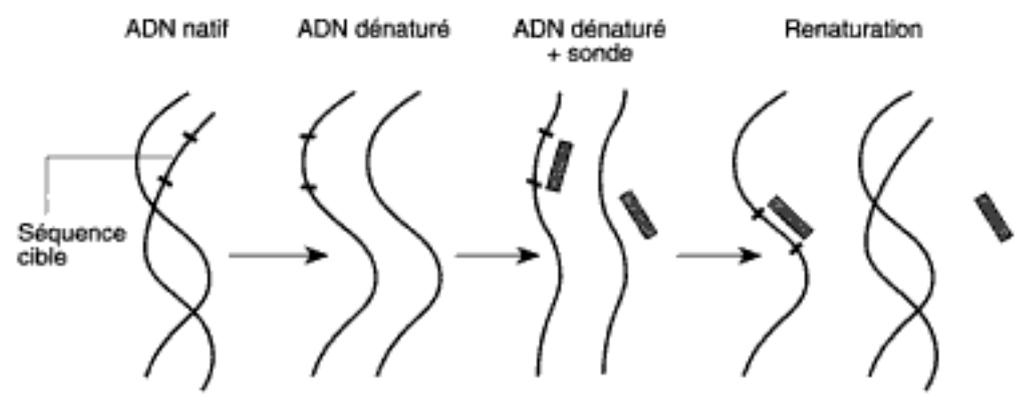
L'étude des caractères phénotypiques est la méthode la plus utilisée en routine. Mais dans certains cas des méthodes génotypiques peuvent être utilisées dans un but diagnostique pour identifier des bactéries provenant de patients. En général on utilise ces techniques pour confirmer ou infirmer une infection due à une bactérie donnée (par exemple *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis*). Elles sont surtout utiles pour des bactéries de croissance lente ou difficile. Deux approches sont couramment utilisées : l'hybridation avec une sonde spécifique ou l'amplification génique.

Pour l'**hybridation** on utilise une sonde marquée reconnaissant, au niveau d'un acide nucléique, une séquence nucléotidique spécifique de l'espèce bactérienne recherchée, la cible (Fig. 3.1). La sonde peut être marquée par un radioélément (sonde chaude) ou par d'autres méthodes (sondes froides). La méthode est d'une sensibilité limitée lorsque la cible est située sur le chromosome. La sensibilité est cependant meilleure lorsque la cible existe en de nombreux exemplaires, ce qui est le cas lorsque la cible est située sur l'ARN ribosomal. La technique d'hybridation se prête bien à l'identification de cultures bactériennes, car la séquence cible est alors présente en abondance. Lorsqu'il s'agit de prélèvements provenant d'un patient, la densité bactérienne est habituellement trop faible pour que l'on puisse utiliser cette méthode. Toutefois cela reste possible dans quelques cas particuliers.

Pour rechercher une bactérie directement dans un produit pathologique, l'approche la plus employée consiste à amplifier, généralement par PCR (*Polymerase chain reaction*), un segment limité du génome caractéristique de l'espèce (Fig. 3.2). La spécificité du produit d'amplification peut ensuite être contrôlée en déterminant sa taille (par migration électrophorétique) et sa

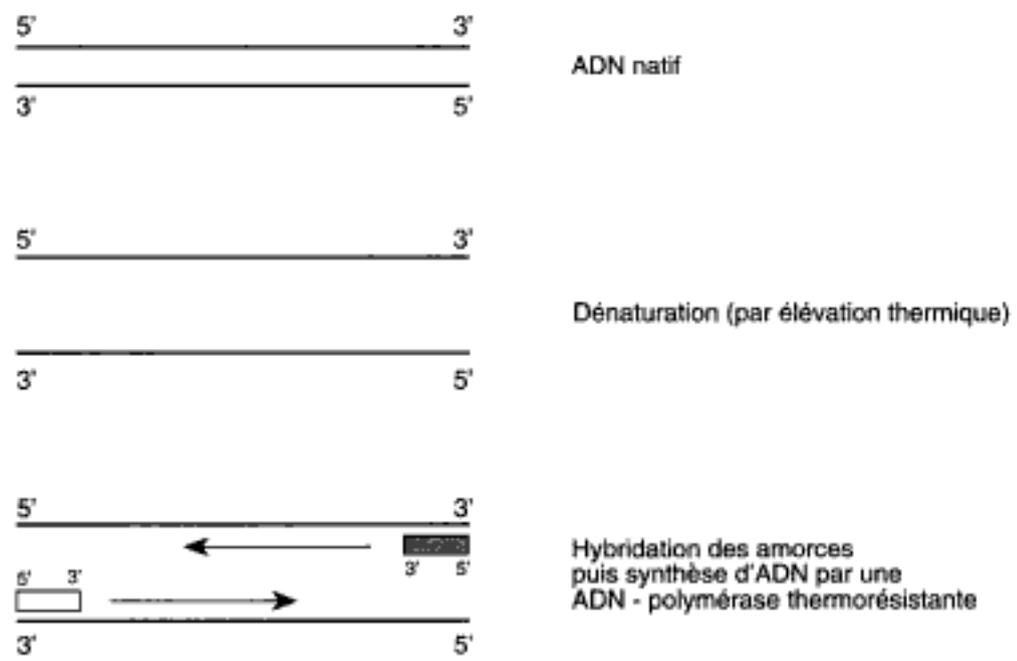
► **Fig. 3.1.** Principe de l'identification bactérienne par hybridation. ►

Il faut disposer d'une sonde (marquée), c'est-à-dire d'une séquence nucléotidique pouvant s'apparier spécifiquement à une séquence (séquence cible) présente uniquement dans la bactérie recherchée. Pour que l'appariement entre la sonde et la séquence cible puisse s'effectuer, il faut au préalable séparer les deux brins d'ADN des bactéries étudiées (en général par chauffage). Lors de la renaturation, la sonde peut hybrider avec sa cible. Différentes méthodes peuvent être utilisées ensuite pour éliminer les sondes non-hybridées. La sonde est représentée par un rectangle grisé.



► **Fig. 3.2.** Principe de la PCR. ►

Il faut disposer d'amorces, c'est-à-dire de séquences nucléotidiques pouvant s'apparier avec des séquences complémentaires situées sur chacun des brins d'ADN, de part et d'autre de la région à amplifier. Une étape de dénaturation permet de séparer les deux brins d'ADN. Les amorces peuvent ensuite s'hybrider avec la séquence complémentaire pendant la renaturation. Une ADN-polymérase thermorésistante permet la synthèse d'ADN à partir de l'amorce (étape d'élongation). Le cycle est répété 20 à 30 fois. À chaque cycle, la quantité d'ADN synthétisée est doublée (l'ADN amplifié est borné par la position des amorces).



© MASSON. La photocopie non autorisée est un délit.

CONNAISSANCES – CLASSIFICATION ET IDENTIFICATION DES BACTÉRIES

capacité à hybrider avec une sonde spécifique. La méthode d'amplification génique est très sensible.

Les techniques d'hybridation et d'amplification sont pratiquées tantôt avec des réactifs commercialisés (ce qui assure une certaine standardisation des méthodes), tantôt avec des réactifs préparés par le laboratoire.

Dans des cas très particuliers, on peut se trouver en présence d'une bactérie que l'on ne sait pas cultiver ou que l'on n'arrive pas à identifier par des méthodes phénotypiques. Dans ce cas l'amplification du gène de l'ARN ribosomal 16 S, suivie de son séquençage, permet de déterminer la position taxonomique de la bactérie.

① Points clés

- La classification bactérienne repose sur un ensemble de caractères phénotypiques et génotypiques. Elle est sujette à des remaniements.
- L'identification des bactéries repose en routine sur l'analyse des caractères phénotypiques.
- Les méthodes génotypiques sont surtout utilisées pour les bactéries de croissance lente ou difficile.

Pour en savoir plus

Grimont PAD. Taxonomy and classification of bacteria. In : *Manual of clinical microbiology*, 7th ed., Murray PR, Baron EJO, Pfaller MA, Tenover FC,

Yolken RH (eds). Washington : ASM Press, 1999 : 249-261.

Variations génétiques chez les bactéries

4

I. MUTATIONS
II. TRANSPOSITION

III. TRANSFERT DE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE

Item

173. Prescription et surveillance des antibiotiques.

Introduction

- Les bactéries sont des organismes haploïdes. La génétique bactérienne a pu se développer lorsque l'on a disposé de techniques permettant de détecter les mutants auxotrophes (mutants incapables de synthétiser un métabolite essentiel). Les modifications du patrimoine génétique des bactéries ont une grande importance en bactériologie médicale, car elles peuvent entraîner des modifications de leur pouvoir pathogène ou de leur sensibilité aux antibiotiques. Ces modifications du génome peuvent relever de plusieurs mécanismes.

I. MUTATIONS

Le mécanisme le plus souvent en cause est la substitution d'un nucléotide par un autre, au moment de la réplication de l'ADN. Des mutations peuvent aussi être liées à des délétions ou bien à l'insertion dans un gène d'un ou plusieurs nucléotides supplémentaires. La fréquence des mutations ayant une traduction phénotypique est de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-7} pour un caractère donné. La probabilité de voir survenir simultanément des mutations intéressant deux gènes différents est égale au produit des probabilités de mutation pour chacun des gènes, c'est-à-dire qu'elle sera de l'ordre de 10^{-12} à 10^{-14} . Cette notion explique l'intérêt des associations d'antibiotiques lorsque la résistance aux antibiotiques est due à des mutations. Les modifications du patrimoine génétique engendrées par les mutations sont transmises à la descendance (transmission verticale). Certaines mutations sont réversibles (à faible fréquence).

II. TRANSPOSITION

La présence d'éléments génétiques transposables est très fréquente chez les bactéries. Les éléments transposables sont des séquences d'ADN de longueur variable, flanquées par des séquences répétées inversées. L'appariement de ces

séquences inversées leur permet d'être excisés. Une fois excisé l'élément transposable peut être réinséré en un site variable du chromosome bactérien (ou d'un plasmide) sans qu'une homologie de séquence soit nécessaire. Les éléments transposables les plus simples ne contiennent que le gène codant une transposase assurant le phénomène de transposition. On les désigne sous le nom d'**éléments IS** (*Insertion séquences*). D'autres éléments, appelés **transposons**, contiennent des gènes supplémentaires. Fait important, ces gènes sont souvent des gènes de résistance aux antibiotiques.

La transposition permet donc des réarrangements génomiques. Certains transposons ont des sites d'insertion préférentiels, d'autres peuvent s'insérer pratiquement n'importe où. Il arrive souvent que le transposon se duplique au moment de la transposition, de sorte qu'une copie demeure au site initial et que l'autre s'insère en un autre point. Il en résulte une duplication des gènes contenus dans le transposon. Certains transposons, dits conjugatifs, ont la capacité de passer d'une bactérie à l'autre.

Le fait que de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques soient situés sur des transposons favorise leur diffusion. Ils peuvent ainsi passer du chromosome à un plasmide et ultérieurement à d'autres bactéries (par conjugaison). Le transfert à une autre bactérie peut également s'opérer directement s'il s'agit d'un transposon conjugatif.

L'insertion d'un transposon dans un gène entraîne le plus souvent son inactivation. Cette propriété permet d'utiliser des transposons comme agent mutagène. Lorsque le transposon contient un marqueur dont la sélection est facile (résistance à un antibiotique), on peut localiser la mutation que provoque son insertion et caractériser ainsi des gènes auxquels on s'intéresse, comme par exemple des gènes intervenant dans le pouvoir pathogène.

Un élément transposable peut être à l'origine d'une inversion de séquence. Lorsqu'il contient le promoteur d'un gène adjacent, cela a pour effet d'en modifier l'expression. Le phénomène est réversible. C'est le mécanisme impliqué dans la variation de phase (chapitre 5). La transposition permet aussi des recombinaisons entre des gènes silencieux et un gène d'expression. Ces derniers mécanismes, qui surviennent dans certains cas à fréquence élevée, sont impliqués dans le phénomène de variation antigénique (chapitre 5).

III. TRANSFERT DE MATÉRIEL GÉNÉTIQUE

Du matériel génétique peut parfois être transféré d'une bactérie à une autre (transmission horizontale). Ce transfert peut s'opérer par trois mécanismes différents.

A. Transformation

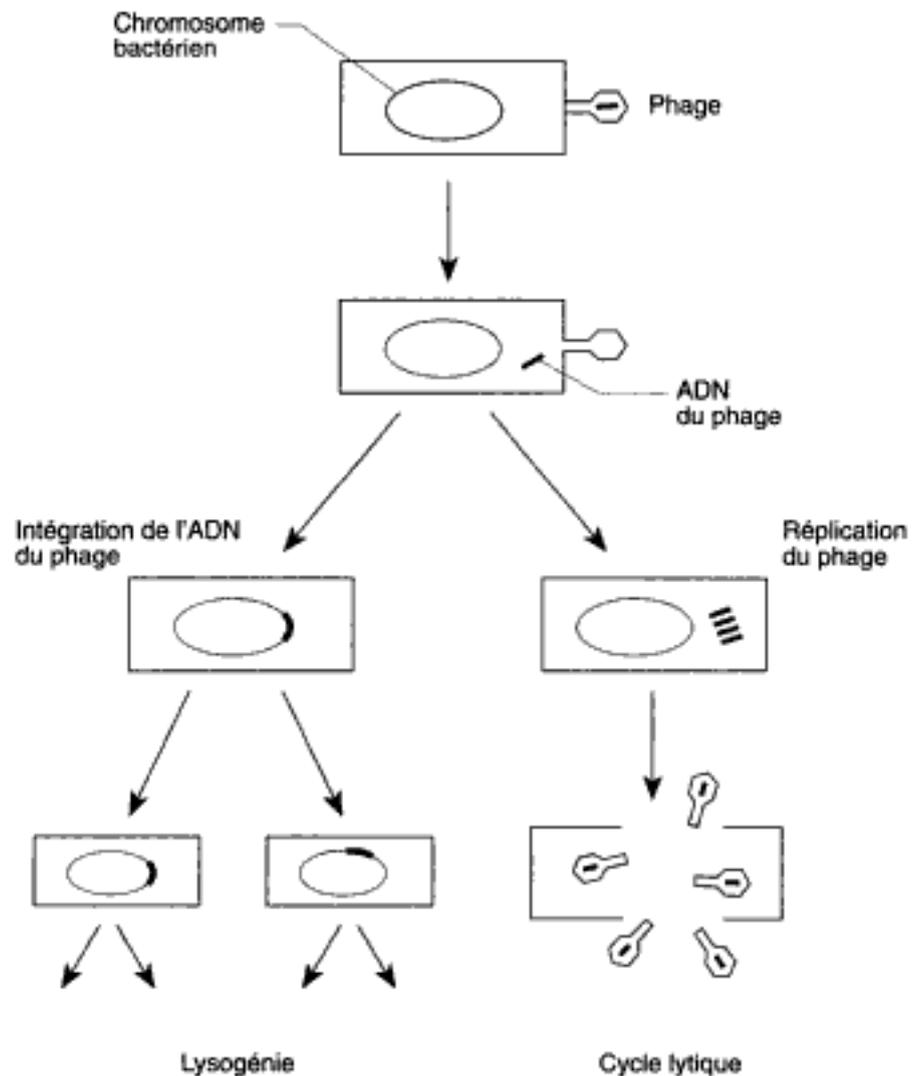
Des fragments d'ADN bactérien (pouvant être libérés lors de la lyse bactérienne) peuvent pénétrer dans d'autres bactéries et s'intégrer par recombinaison dans leur ADN. Ce processus ne s'observe que dans certaines espèces bactériennes, appartenant notamment aux genres *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*. Il faut en outre que la bactérie recevant le fragment d'ADN soit dans un état particulier, dit de compétence. L'échange de matériel génétique par transformation ne s'effectue qu'entre bactéries de même espèce ou entre espèces apparentées, car des homologies de séquence sont nécessaires au processus de recombinaison.

B. Transduction

Le transfert de matériel génétique fait intervenir ici des virus de bactéries, les **bactériophages** (ou phages). Comme les autres virus, les phages ne possèdent qu'un seul type d'acide nucléique entouré d'une coque protéique. Un phage ne peut se fixer sur une bactérie que si elle possède, à sa surface, un récepteur spécifique, d'où l'étroite spécificité d'action des bactériophages. Après s'être fixé, le phage injecte son acide nucléique (le plus souvent de l'ADN) dans la bactérie. Deux éventualités sont alors possibles.

S'il s'agit d'un phage virulent, un cycle de réplication virale va se dérouler et entraîner la lyse de la bactérie. S'il s'agit d'un phage tempéré, l'ADN du phage va s'intégrer dans le chromosome bactérien, en général au niveau d'un site défini, sous forme de prophage, et se répliquer avec le chromosome, c'est la lysogénie (Fig. 4.1).

► Fig. 4.1. Modalités d'interaction phage-bactérie. ►



Le prophage peut à certains moments s'exciser du chromosome bactérien et redevenir virulent. Il se réplique alors de manière indépendante en lysant la bactérie qui l'hébergeait. Cet événement est rare, mais sa fréquence peut être augmentée par des agents inducteurs tels que les rayons UV. C'est au

CONNAISSANCES – VARIATIONS GÉNÉTIQUES CHEZ LES BACTÉRIES

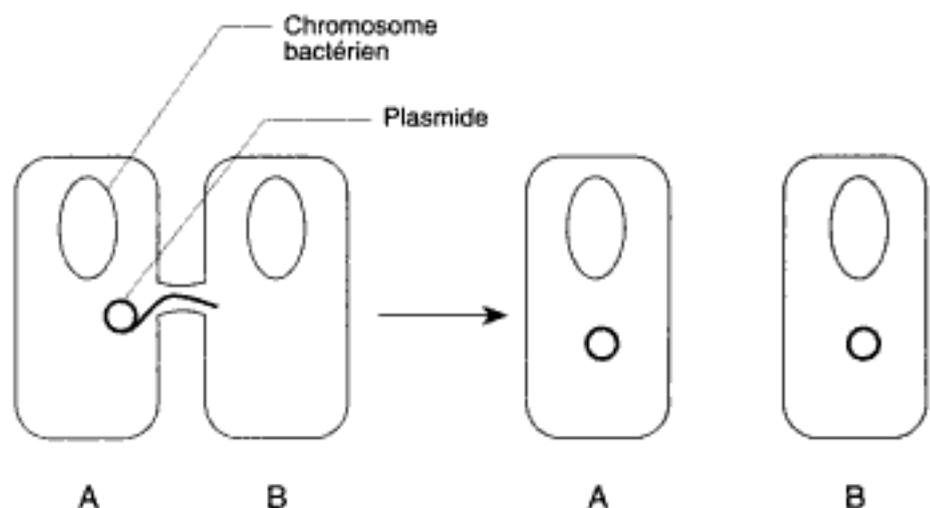
cours de ce processus de réplication du phage que des fragments d'ADN bactérien peuvent être introduits par erreur dans des particules virales. Ces phages peuvent ensuite introduire dans d'autres bactéries les fragments d'ADN bactérien qu'ils ont capturés et qui pourront s'intégrer par recombinaison dans la bactérie réceptrice. C'est le processus désigné sous le nom de *transduction*.

La nature des gènes bactériens transférés est variable. Lorsque l'excision du prophage ne se fait pas correctement, un gène ou un petit nombre de gènes bactériens, proches du site d'insertion du prophage, se trouvent associés à de l'ADN viral. Le phage ne peut transférer dans ces conditions que des gènes bactériens situés près de son site d'insertion. Il s'agit alors d'une transduction *spécialisée*. Dans d'autres cas, des fragments d'ADN bactérien sont introduits au hasard dans des enveloppes protéiques du phage, pendant son cycle de réplication. La transduction peut donc intéresser n'importe quel gène, elle est appelée alors *généralisée*.

C. Conjugaison

C'est probablement le mécanisme le plus fréquent dans la nature. C'est un transfert d'ADN entre deux bactéries accolées. Le transfert se fait d'une bactérie donatrice vers une bactérie réceptrice. La bactérie donatrice exprime à sa surface des structures permettant l'accolement (pili sexuels chez les bacilles à Gram négatif, adhésines chez les Gram positif). Le transfert concerne essentiellement des plasmides. Ces molécules d'ADN circulaires, extrachromosomiques, sont de taille variable et se répliquent indépendamment du chromosome. Il en existe une grande variété et une bactérie peut en héberger de plusieurs sortes. Les plasmides pouvant être transférés d'une bactérie à l'autre sont dits conjuguatifs. Pendant le processus de conjugaison, le plasmide se réplique et l'une des copies passe dans la bactérie réceptrice (Fig. 4.2). Le transfert se fait de préférence entre des bactéries de même espèce, mais il peut parfois s'effectuer entre des espèces différentes. Des gènes de résistance aux antibiotiques sont souvent localisés sur des plasmides. Leur transfert par conjugaison explique le caractère épidémique que peut parfois revêtir la résistance aux antibiotiques.

► Fig. 4.2. Transfert par conjugaison d'une copie de plasmide d'une bactérie A à une bactérie B. ►



La présence d'un plasmide conjugatif peut aussi permettre le transfert d'un plasmide non conjugatif. Dans de rares cas, l'intégration de certains plasmides (plasmide F) dans le chromosome permet alors le transfert, par conjugaison, de gènes chromosomiques.

Nous avons vu qu'une bactérie pouvait héberger plusieurs variétés de plasmides. Toutefois certains plasmides ne peuvent pas coexister dans la même bactérie. Ce sont des plasmides utilisant le même système de régulation pour leur réplication. Ces plasmides constituent alors un groupe d'incompatibilité. Cette propriété est utilisée pour la classification des plasmides.

Comme on vient de le voir, le patrimoine génétique des bactéries peut être modifié par différents types d'événement qui surviennent au hasard. Bien que ces événements surviennent en général à faible fréquence, la probabilité de les observer est assez grande, car les populations bactériennes sont importantes et leur taux de réplication généralement élevé. Les modifications du patrimoine génétique peuvent avoir un effet délétère. Mais elles peuvent aussi apporter parfois un avantage sélectif dans un environnement hostile. C'est le cas par exemple de l'acquisition de gènes intervenant dans la pathogénicité ou la résistance aux antibiotiques. La **pression de sélection** favorise alors la multiplication des bactéries ayant le patrimoine génétique le mieux adapté à l'environnement. C'est ainsi que l'administration d'un antibiotique à un patient élimine les bactéries sensibles à ce produit, mais peut favoriser la multiplication des bactéries qui possèdent les gènes permettant de lui résister.

① Points clés

- Le patrimoine génétique des bactéries peut se modifier par plusieurs mécanismes : les mutations, la transposition (due à des éléments génétiques mobiles), l'acquisition d'ADN étranger (par transformation, conjugaison ou transduction).
- La pression de sélection (comme celle exercée par les antibiotiques) favorise les bactéries ayant l'équipement génétique le mieux adapté.
- En raison de l'importance des populations bactériennes et de leur vitesse de multiplication, un événement génétique rare peut se trouver rapidement amplifié et avoir des conséquences sur l'évolution d'une maladie infectieuse.

Pour en savoir plus

Bennett PM, Howe TGB. *Bacterial and bacteriophage genetics*. In : Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections, 9^e ed., Collier L, Balows A, Sussman M (eds). London : Arnold, 1998, vol 2 : 231-294.

Leclerc H, Gaillard JL, Simonet M. *Microbiologie générale. La bactérie et le monde bactérien*. Paris : Doin, 1995, 535 pages.

5

Facteurs de pathogénicité

- | | |
|---|---|
| I. ADHÉSINES | V. TOXINES PROTÉIQUES |
| II. INVASION DES CELLULES NON PHAGOCYTAIRES | VI. LIPOPOLYSACCHARIDE OU ENDOTOXINE |
| III. RÉSISTANCE À LA PHAGOCYTOSE | VII. ÉCHAPPEMENT AU SYSTÈME IMMUNITAIRE |
| IV. PERSISTANCE DANS LES PHAGOCYTES | VIII. CAPTATION DU FER |

Item

200. État de choc.

Introduction

- ▶ On désigne comme **pathogènes** les bactéries capables de provoquer une maladie chez des sujets dont les mécanismes de défense sont normaux. Toutefois des bactéries classées comme pathogènes peuvent être hébergées sans produire de maladie. Les sujets qui les hébergent sont appelés porteurs sains. D'autres bactéries sont présentes sur le revêtement cutanéomuqueux sans provoquer habituellement de dommage pour l'hôte. Il peut s'agir de bactéries dont la présence est habituelle (bactéries **commensales**) ou de bactéries de l'environnement dont la présence n'est que transitoire (bactéries **saprophytes**). Certaines de ces bactéries peuvent cependant devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies, ce sont des bactéries *opportunistes*.
- ▶ Lorsque l'on dispose de modèles expérimentaux, on peut apprécier la **virulence** des bactéries, en déterminant par exemple la dose létale pour 50 % des animaux (DL_{50}) ce qui permet de quantifier leur degré de pathogénicité.
- ▶ Les bactéries pathogènes sont capables d'envahir l'organisme et de s'y multiplier, en général dans un site privilégié. Pour cela elles ont besoin d'armes offensives leur permettant de franchir les barrières anatomiques (les muqueuses le plus souvent) et éventuellement d'agresser l'hôte par la libération de substances nocives (les toxines). Elles ont aussi besoin d'armes défensives pour échapper aux mécanismes de défense de l'hôte (phagocytes, complément). Enfin elles ont besoin de trouver les nutriments nécessaires à leur multiplication.
- ▶ Le pouvoir pathogène des bactéries dépend donc généralement de nombreux facteurs. Certains facteurs de pathogénicité sont codés par des gènes extrachromosomiques (situés sur des plasmides ou des prophages), d'où leur caractère inconstant dans l'espèce. Dans certaines espèces bactériennes, les gènes chromosomiques codant des facteurs de pathogénicité peuvent être regroupés dans une région que l'on appelle **îlot de pathogénicité**. Ces segments d'ADN semblent avoir été acquis au cours de l'évolution, par transfert horizontal. On peut parfois trouver en effet des homologies de séquence dans des îlots de pathogénicité appartenant à des espèces différentes. Dans une espèce bactérienne donnée les facteurs de pathogénicité sont loin d'être répartis de manière égale. Cela explique qu'à l'intérieur d'une même espèce, comme *Escherichia coli* par exemple, le pouvoir pathogène puisse varier de manière importante suivant les souches.
- ▶ L'expression de certains facteurs de pathogénicité peut être régulée par des signaux provenant de l'environnement de la bactérie tels que la température, la concentration en fer, en calcium ou en oxygène, le contact avec une cellule eucaryote.

I. ADHÉSINES

La plupart des bactéries pathogènes pénètrent dans l'organisme au niveau des muqueuses. Pour qu'elles puissent coloniser et éventuellement envahir les muqueuses, les bactéries doivent d'abord y adhérer grâce à des protéines de surface, appelées adhésines. Chez certaines bactéries, ces adhésines sont exprimées sur des pili. Les adhésines interagissent spécifiquement avec des récepteurs présents sur les cellules de l'hôte (il s'agit généralement de la partie osidique de glycoprotéines). La spécificité de cette interaction explique, au moins en partie, le tropisme de certaines bactéries pour un site donné ou pour une espèce animale donnée.

Certaines bactéries peuvent aussi fixer des protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine) ce qui leur permet ensuite d'adhérer à des cellules possédant des récepteurs pour ces protéines.

Le contact avec la cellule eucaryote peut activer certains gènes impliqués dans la pathogénicité. Plusieurs espèces de bacilles à Gram négatif (*Escherichia coli* entéropathogène, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*) peuvent ainsi synthétiser des protéines qui vont agir sur la cellule eucaryote et en perturber le fonctionnement. Ces protéines sont exportées par l'intermédiaire d'un système complexe appelé système de sécrétion du type III. Le contact entre la bactérie et la cellule eucaryote peut donc entraîner des modifications fonctionnelles chez les deux protagonistes.

II. INVASION DES CELLULES NON PHAGOCYTAIRES

Bon nombre de bactéries pathogènes ont la capacité d'envahir des cellules non phagocytaires (comme des cellules épithéliales). Il s'agit d'un processus complexe au cours duquel l'interaction de la bactérie avec la cellule déclenche des remaniements du cytosquelette qui aboutissent à l'ingestion de la bactérie, comme cela se passerait avec une cellule phagocytaire classique. Chez certaines bactéries, comme *Listeria* et *Yersinia*, l'ingestion de la bactérie est déclenchée par une interaction spécifique entre une protéine de la surface bactérienne et un récepteur de la cellule. Chez d'autres espèces (*Salmonella*, *Shigella*) de nombreux gènes sont impliqués dans l'invasion. Ils sont regroupés dans le génome en un îlot de pathogénicité. Ils permettent à la bactérie d'injecter dans la cellule (par un système de sécrétion du type III) des protéines qui provoquent des remaniements du cytosquelette et des ondulations de membrane aboutissant à l'ingestion de la bactérie.

Après avoir pénétré dans la cellule, la bactérie se trouve initialement dans une vacuole. Certaines bactéries vont se contenter de traverser la cellule (pour gagner par exemple la région sous-épithéliale), certaines vont persister dans la vacuole, d'autres vont lyser la vacuole et se multiplier dans le cytoplasme. La cellule envahie peut être tuée soit par apoptose, soit sous l'effet de toxines.

III. RÉSISTANCE À LA PHAGOCYTOSE

Certaines bactéries possèdent à leur surface des structures qui empêchent les cellules phagocytaires d'adhérer à la bactérie, ce qui les protège de la phagocytose. Ces structures peuvent être constituées par la capsule ou par des consti-

tuants de la paroi. Elles sont de nature polysaccharidique ou protéique. Les bactéries pathogènes qui échappent ainsi à la phagocytose sont appelées **extracellulaires**.

IV. PERSISTANCE DANS LES PHAGOCYTES

D'autres bactéries pathogènes n'échappent pas à la phagocytose, mais ont la propriété de pouvoir persister et se multiplier à l'intérieur des phagocytes mononucléés (principalement les macrophages). Ce sont les pathogènes **intracellulaires**. Parmi ces bactéries, les unes peuvent se multiplier indifféremment dans les cellules ou hors des cellules, ce sont les pathogènes intracellulaires facultatifs, les autres ne peuvent se multiplier qu'à l'intérieur de cellules (macrophages ou cellules épithéliales), ce sont les pathogènes intracellulaires obligatoires.

Les bactéries ingérées par les macrophages se trouvent initialement dans une vacuole de phagocytose, le phagosome. Les mécanismes utilisés par les pathogènes intracellulaires pour échapper à l'activité bactéricide des macrophages sont variés. Certains inhibent la fusion entre le phagosome et les lysosomes (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*). *M. tuberculosis* inhibe aussi l'acidification du phagosome. D'autres lysent la membrane délimitant le phagosome et vont se répliquer dans le cytoplasme (*Listeria monocytogenes*). D'autres encore sont capables de se multiplier dans le phagolysosome (*Salmonella*).

V. TOXINES PROTÉIQUES

La majorité des bactéries pathogènes produisent des toxines protéiques. Dans la plupart des cas (surtout chez les bactéries à Gram positif), les toxines sont excrétées et qualifiées alors d'**exotoxines**. Dans d'autres cas, les toxines ne sont libérées que lors de la lyse bactérienne. On connaît plus de 300 variétés de toxines protéiques. Leur structure et leur activité biologique sont très variables. Une même bactérie peut produire plusieurs variétés de toxines. Les gènes des toxines sont souvent portés par des plasmides ou des prophages. Cela explique que, dans ce cas, ils ne sont pas obligatoirement présents dans toutes les souches d'une espèce bactérienne donnée et que des transferts horizontaux de gènes aient pu se produire pour certaines toxines.

Les toxines protéiques agissent à très faible concentration. On trouve parmi elles les poisons les plus actifs connus. Chaque toxine interagit d'abord avec un récepteur qui lui est propre, situé sur la membrane de la cellule eucaryote (ce qui explique la spécificité d'espèce ou d'organe de certaines toxines).

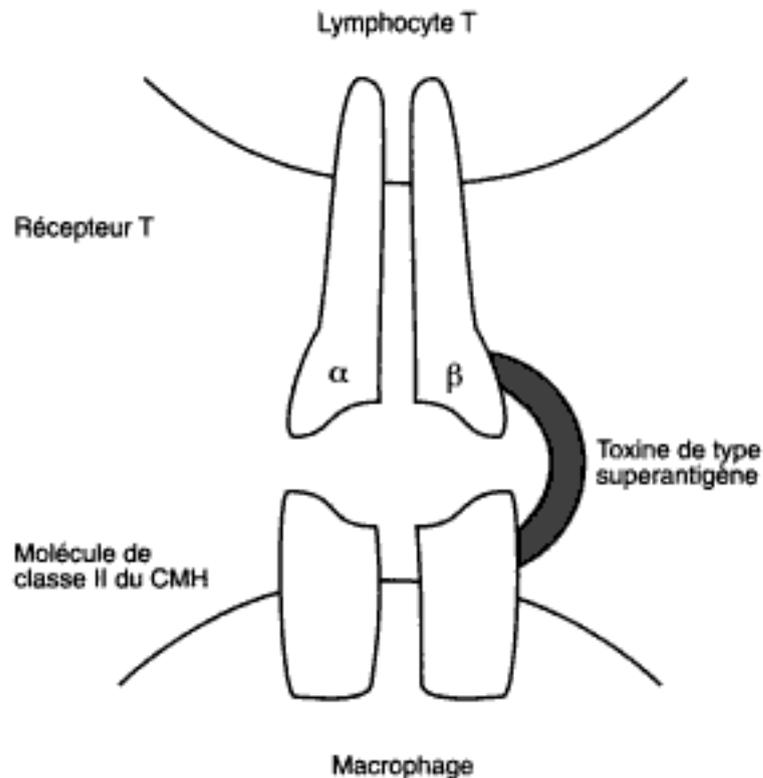
Certaines toxines, comme les hémolysines, détruisent les membranes des cellules. Ce sont des toxines cytolytiques (ou membranolytiques). La plupart de ces toxines pénètrent dans la membrane où elles se réunissent en oligomères pour former des canaux (des pores), ce qui perméabilise la membrane. Certaines toxines détruisent les membranes par un mécanisme enzymatique (phospholipasique le plus souvent).

D'autres toxines interagissent avec des récepteurs membranaires de cellules du système immunitaire ce qui va stimuler certaines de leurs fonctions. Dans cette catégorie on trouve un groupe de toxines produites par des cocci à Gram positif qui ont la propriété d'interagir à la fois avec le récepteur T des lymphocytes (au niveau de la portion variable de la chaîne β) et les molécules de classe II du

complexe majeur d'histocompatibilité (Fig. 5.1), situées sur les cellules présentatrices d'antigène. Cette interaction entraîne une libération importante de cytokines par les cellules. On qualifie ces toxines de superantigènes.

► **Fig. 5.1.** Mode d'action des toxines se comportant comme des superantigènes. ►

Elles se fixent d'une part sur la partie variable de certaines chaînes β du récepteur T et d'autre part sur les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette interaction active les cellules qui libèrent alors des cytokines.



Il existe un groupe de toxines possédant deux types de chaînes polypeptidiques (A et B). La chaîne B se fixe sur un récepteur membranaire et permet à la chaîne A de traverser la membrane et d'agir sur une cible intracellulaire. Certaines de ces toxines, comme la toxine diphtérique, ont pour effet d'inhiber les synthèses protéiques, d'autres toxines (celles de *Vibrio cholerae* et de *Bordetella pertussis*) ont pour effet de stimuler la production d'AMPc.

Enfin les neurotoxines (toxines tétanique et botulique) agissent en inhibant la libération de neurotransmetteurs.

Au total, l'action des toxines bactériennes sur les cellules de l'hôte peut aboutir, selon les cas, soit à la mort des cellules (par lyse membranaire ou par arrêt des synthèses protéiques) soit à une perturbation (réversible) de leurs fonctions.

Certaines toxines agissent localement (là où se multiplient les bactéries), d'autres peuvent diffuser dans l'organisme et agir à distance du foyer infectieux. Certaines toxines vont agir sélectivement sur certains organes. C'est ainsi que les neurotoxines agissent sur les synapses du système nerveux et que les entérotoxines, impliquées dans les diarrhées d'origine bactérienne, agissent au niveau de la muqueuse intestinale.

Le mécanisme d'action et le rôle de certaines toxines dans la physiopathologie seront examinés plus en détail dans les chapitres consacrés aux principales espèces bactériennes pathogènes.

Les toxines protéiques sont inactivées par la chaleur. Elles sont antigéniques et peuvent faire apparaître des anticorps qui neutralisent leurs effets. Sous l'action du formol elles perdent leurs propriétés toxiques, mais conservent leur antigénicité. On les appelle alors anatoxines.

VI. LIPOPOLYSACCHARIDE OU ENDOTOXINE

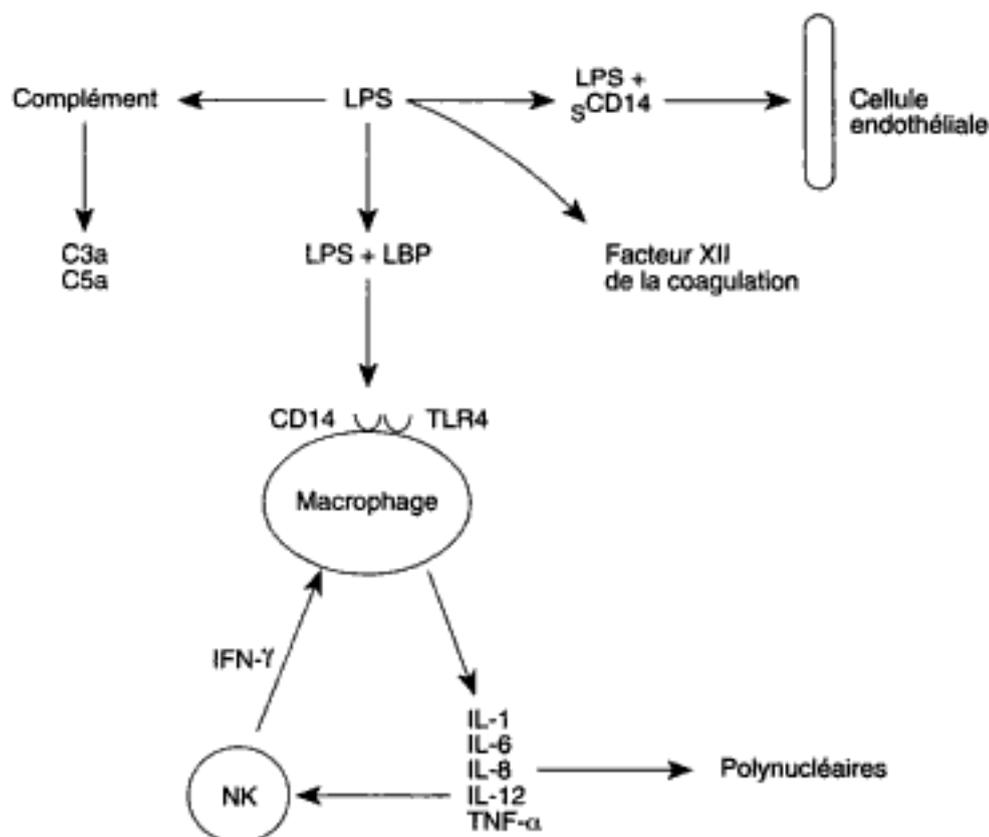
La membrane externe de toutes les bactéries à Gram négatif contient un lipopolysaccharide dont la partie lipidique (le lipide A) est impliquée dans ses nombreux effets biologiques. À la différence des toxines protéiques, le lipopolysaccharide résiste à des températures élevées, n'est pas neutralisable par des anticorps et possède des effets biologiques comparables quelle que soit l'espèce bactérienne dont il provient.

In vivo, le lipopolysaccharide a un effet pyrogène. À des doses relativement fortes (par rapport aux toxines protéiques) il peut provoquer la mort d'animaux de laboratoire, dans un tableau de choc hémodynamique.

In vitro, de très faibles concentrations de lipopolysaccharide induisent la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) par les macrophages. Pour exercer son action le lipopolysaccharide doit d'abord se lier à une protéine sérique, la *lipopolysaccharide-binding protein*. Le complexe ainsi formé interagit avec un récepteur de la membrane du macrophage, le CD14. Il existe aussi dans le sérum des formes solubles du récepteur CD14 qui permettent au lipopolysaccharide d'agir sur d'autres cellules, comme les cellules endothéliales (Fig. 5.2). Un autre récepteur intervient dans la reconnaissance du lipopolysaccharide par les macrophages, il s'agit d'un récepteur *toll-like* (voir chapitre 6) le TLR4.

► Fig. 5.2. Principaux effets biologiques du lipopolysaccharide (LPS). ►

LBP : *LPS-binding protein*. NK : *lymphocyte natural killer*. IFN- γ : interféron γ . sCD14 : forme soluble du récepteur CD14. TLR4 : récepteur de la famille *Toll-like*.



Le lipopolysaccharide active par ailleurs le complément et le système de coagulation. La présence de lipopolysaccharide, même à l'état de traces, peut être décelée par le test au *Limulus* (fondé sur la gélification d'un extrait d'amœbocytes de crabe).

On attribue la majorité des **chocs septiques** observés chez l'homme à l'action du lipopolysaccharide. On observe chez ces patients des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et l'on admet que le désordre circulatoire est lié à une libération excessive de cytokines. On peut aussi observer une coagulation intravasculaire disséminée, avec une chute des facteurs anticoagulants (en particulier de la protéine C).

VII. ÉCHAPPEMENT AU SYSTÈME IMMUNITAIRE

En dehors des mécanismes de résistance à la phagocytose qui ont été évoqués précédemment, les bactéries pathogènes peuvent utiliser différents moyens pour échapper aux mécanismes de défense de l'hôte.

Les bactéries à Gram négatif pathogènes sont généralement *résistantes* à l'action du *complément* grâce à des structures de surface qui empêchent l'activation du complément ou bien empêchent l'insertion du complexe lytique dans la membrane externe.

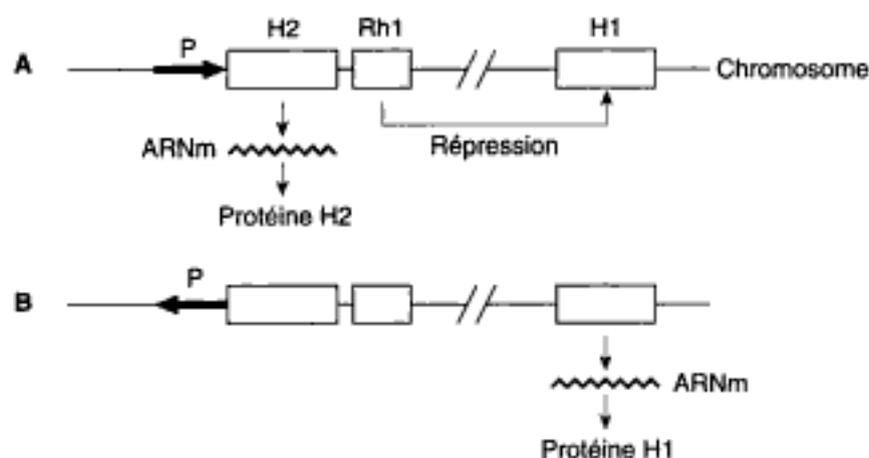
Certaines bactéries produisent des *IgA protéases* qui inactivent les molécules d'IgA présentes dans les sécrétions muqueuses.

Pour échapper à la reconnaissance par les anticorps produits par l'hôte, plusieurs espèces bactériennes sont capables de faire *varier leurs antigènes* de surface.

Chez certaines bactéries les variations antigéniques peuvent se réaliser à une fréquence élevée, grâce à des éléments génétiques mobiles. On peut donner comme exemples les variations de phase intéressant les flagelles de salmonelles (Fig. 5.3) et les variations antigéniques portant sur les pili de *Neisseria gonorrhoeae* (voir Fig. 16.1).

► Fig. 5.3. Variation de phase portant sur les flagelles de *Salmonella*. ►

En A, le segment d'ADN contenant le promoteur de H2 est dans une position permettant la transcription de H2 et de Rh1 qui produit le répresseur de H1. Les flagelles sont alors formés de la protéine H2. En B, le segment contenant le promoteur de H2 est inversé. H2 et Rh1 ne sont plus transcrits. Le gène H1 peut alors s'exprimer et les flagelles seront formés de la protéine H1.



Un autre phénomène beaucoup plus lent est la survenue de mutations entraînant la modification d'antigènes de surface. Cela aboutit à l'existence de nombreux variants antigéniques (ou sérovars) à l'intérieur d'une espèce bactérienne. Lorsqu'une population humaine se trouve immunisée contre un sérovar, un autre sérovar pourra prendre le relais et se propager dans une population qui ne sera pas immune vis-à-vis de ce variant.

VIII. CAPTATION DU FER

Les bactéries pathogènes doivent posséder des systèmes de captation du fer (sidérophores) capables d'entrer en compétition avec les protéines qui transportent le fer chez l'hôte (lactoferrine, transferrine).

① Points clés

- Les facteurs permettant à certaines bactéries d'exercer un pouvoir pathogène sont multiples. On peut distinguer schématiquement :
- les facteurs permettant à la bactérie de s'implanter (facteurs d'adhésion et éventuellement d'invasion cellulaire, captation des nutriments) ;
- les facteurs permettant d'échapper aux défenses de l'hôte ;
- et enfin les facteurs d'agression, les toxines. Parmi les toxines il faut distinguer les toxines protéiques ayant des effets très divers et l'endotoxine présente chez toutes les bactéries à Gram négatif.
- La répartition des facteurs de pathogénicité peut varier à l'intérieur d'une espèce, selon les souches.

Pour en savoir plus

Dinarelli CA. Cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996 ; 216 : 134-165.

Finlay BB, Cossart P. Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science* 1997 ; 276 : 718-725.

Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; 8 : 411-426.

Krueger KM, Barbieri JT. The family of ADP-Ribosylating exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; 8 : 34-47.

Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins : mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev* 1996 ; 60 : 167-215.

Tobias PS, Tapping RI, Gegner JA. Endotoxin interactions with lipopolysaccharide-responsive cells. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 476-481.

Van Amersfoort ES, Van Berkel TJC, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003 ; 16 : 379-414.

Mécanismes de défense contre les bactéries

6

I. BARRIÈRES ANATOMIQUES
II. RÉSISTANCE NATURELLE
III. IMMUNITÉ ACQUISE

IV. RELATIONS ENTRE RÉSISTANCE NATURELLE ET IMMUNITÉ ACQUISE
V. PRINCIPE DES VACCINATIONS

Item

76. Vaccinations.

Introduction

Dès la naissance, l'homme se trouve en contact avec des bactéries qui vont progressivement coloniser son revêtement cutané-muqueux. On estime que le nombre de bactéries de la flore commensale est dix fois plus élevé que le nombre de cellules d'un organisme humain. Pour résister aux bactéries de nombreux moyens sont mis en jeu. On peut schématiquement en distinguer 3 groupes : les barrières anatomiques, les mécanismes de résistance naturelle (ou innée) et l'immunité acquise (ou adaptative).

I. BARRIÈRES ANATOMIQUES

La **peau** constitue pour les bactéries un obstacle qui ne peut être franchi. Mais des lésions, même minimes, peuvent être mises à profit par les bactéries.

Les **muqueuses** forment également une barrière à la pénétration des bactéries, mais cette barrière est moins étanche que la peau et certaines bactéries peuvent la franchir. Les sécrétions muqueuses contiennent du lysozyme (enzyme qui dégrade le peptidoglycane des bactéries) et de la lactoferrine qui capte le fer dont les bactéries ont besoin pour leur multiplication. Au niveau de l'estomac, le pH très acide détruit la majorité des bactéries. L'achlorhydrie augmente par contre la sensibilité aux infections à porte d'entrée digestive. Au niveau de la cavité vaginale, le pH acide inhibe la croissance de nombreuses espèces bactériennes.

Par ailleurs, la flore commensale qui colonise la peau et les muqueuses peut inhiber (par compétition) le développement de bactéries plus pathogènes. C'est pourquoi la destruction de la flore commensale par une antibiothérapie peut avoir parfois des conséquences défavorables.

Enfin certains phénomènes mécaniques participent à la protection des muqueuses : mouvements des cils vibratiles et toux au niveau de l'appareil respiratoire, écoulement de l'urine au niveau des voies urinaires, mouvements péristaltiques au niveau de l'intestin.

II. RÉSISTANCE NATURELLE

Lorsque des bactéries ont réussi à franchir le revêtement cutanéomuqueux, l'organisme dispose alors de deux types de moyens permettant de les détruire : le complément (vis-à-vis des bactéries à Gram négatif) et les cellules phagocytaires. Pour que ces moyens soient mis en jeu, il faut au préalable que les bactéries soient « reconnues » et qu'il existe donc des molécules permettant de faire la distinction entre le soi et le non-soi.

Un certain nombre de molécules solubles ou membranaires permettent de reconnaître d'emblée des motifs (souvent répétitifs) présents sur les parois bactériennes et de mettre en jeu une résistance que l'on qualifie de naturelle, d'innée ou de non spécifique.

Parmi les molécules solubles on trouve des protéines, appelées lectines, qui peuvent se lier à certains sucres (en particulier la lectine liant le mannose et dans les poumons les surfactants A et D). Le rôle du complément sera examiné plus loin. Au niveau de la membrane des macrophages on trouve un récepteur pour le mannose, le CD14 qui reconnaît le lipopolysaccharide des bactéries, et différents récepteurs appelés *Toll-like* (ou TLR pour *Toll-like receptor*) en raison d'une homologie avec un gène *Toll* décrit initialement chez la drosophile. Ces récepteurs *Toll-like* peuvent reconnaître différentes molécules bactériennes : lipopolysaccharide, peptidoglycane, lipoprotéines, acides lipoteichoïques, flagelline. On trouve encore chez les macrophages des récepteurs dits *scavenger* (éboueurs).

A. Activation du complément

Le complément est un système très complexe de protéines sériques (désignées par la lettre C suivie d'un chiffre) et de récepteurs cellulaires.

Les bactéries présentent souvent à leur surface des polymères contenant des sucres (comme le lipopolysaccharide chez les bactéries à Gram négatif). Ces constituants peuvent activer le complément par les trois voies d'activation connues : la voie classique passant par le C1q, la voie alterne et la voie passant par la lectine liant le mannose (une des collectines).

L'activation du complément, qui résulte d'une protéolyse en cascade, a des conséquences importantes dans le domaine de la résistance à l'infection (Fig. 6.1) :

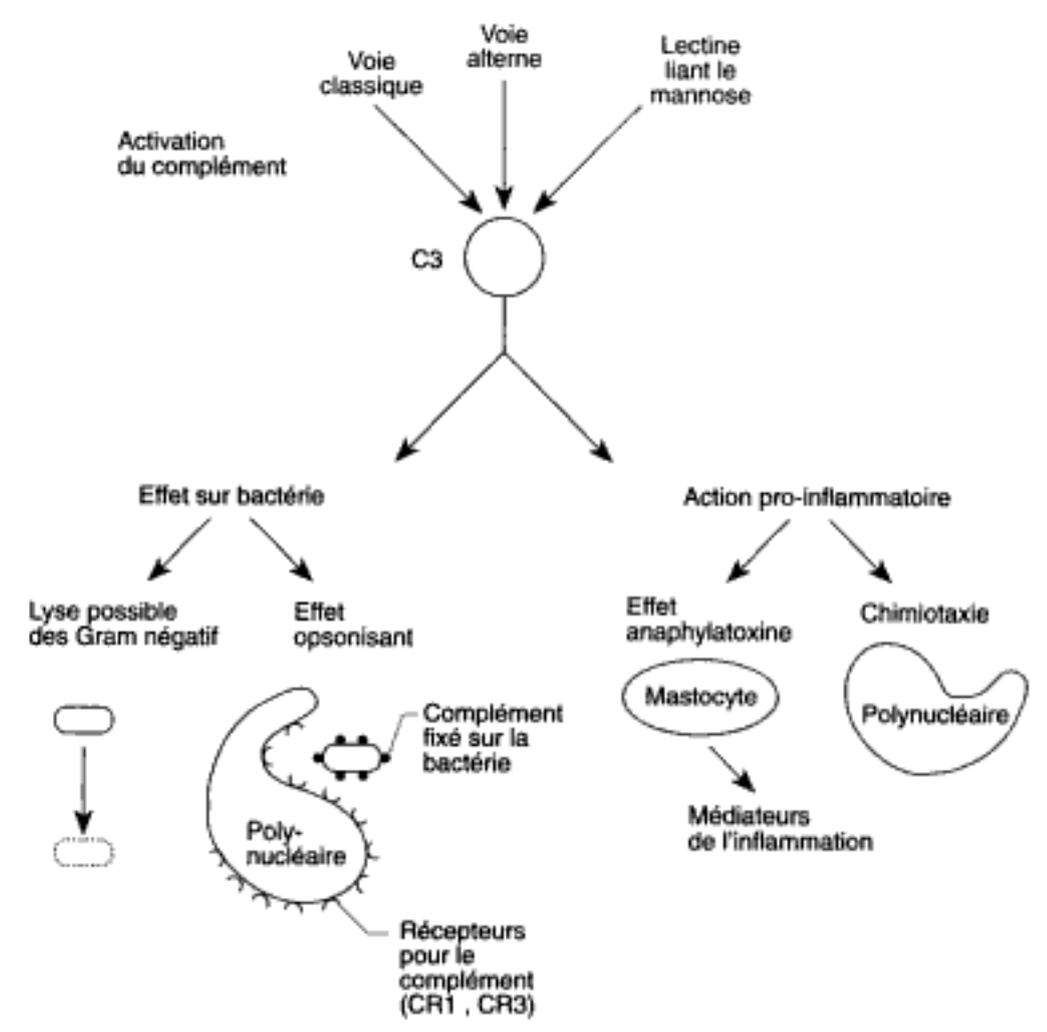
- la production de C3a et de C5a (les *anaphylatoxines*) entraîne une réponse **inflammatoire** (par l'intermédiaire des mastocytes) et attire les leucocytes ;
- le dépôt sur les bactéries de produits de dégradation du C3 permet leur ingestion par les phagocytes (qui possèdent des récepteurs pour le complément). C'est l'effet **opsonisant** ;
- enfin chez les bactéries à Gram négatif, la formation d'un complexe d'attaque membranaire (C5 à C9) au niveau de la membrane externe peut avoir un effet **lytique** (léta).

Des déficits en complément chez l'homme peuvent se traduire par une sensibilité accrue à certaines infections. Les déficits génétiques portant sur les facteurs tardifs (C5 à C8) augmentent la sensibilité aux infections à *Neisseria* et en particulier au méningocoque.

B. Réponse inflammatoire

Une réponse inflammatoire locale permet l'afflux de cellules phagocytaires qui vont tenter de contenir l'infection. L'inflammation peut être déclenchée par l'activation du complément, comme on vient de le voir. Par ailleurs la pénétration

► Fig. 6.1. Rôle du complément dans la défense antibactérienne. ►



de bactéries dans des cellules phagocytaires (ou éventuellement épithéliales) induit la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-12, l'IL-18, le TNF- α . Parmi les constituants bactériens impliqués dans l'induction de cytokines, le plus actif est le lipopolysaccharide (voir chapitre 5), mais d'autres molécules ont aussi cette propriété : le peptidoglycane, les acides lipoteichoïques et des lipoprotéines. La reconnaissance de ces constituants bactériens par les macrophages se fait par l'intermédiaire de divers récepteurs dont le CD14 et les récepteurs dits *Toll-like*.

Les médiateurs produits au cours de l'inflammation entraînent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. Des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α) induisent, au niveau des cellules endothéliales des capillaires, l'expression de la sélectine-E (qui permet une adhésion lâche des leucocytes) et une augmentation de l'expression des molécules d'adhérence (de la superfamille des immunoglobulines). Par ailleurs un certain nombre de facteurs chimiotactiques sont produits : le C5a, une catégorie de cytokines appelées chimiokines (dont l'IL-8 qui attire les polynucléaires), le leucotriène B4, le PAF (*Platelet activating factor*) et des N-formylmethionyl-peptides. Ces derniers sont d'origine bactérienne, car les bactéries ont la particularité d'initier leurs synthèses protéiques par une N-formyl-méthionine. Les facteurs chimiotactiques augmentent l'expression des intégrines au niveau des leucocytes, ce qui permet leur interaction avec les molécules d'adhérence des cellules endothéliales. Il en résulte la margination des leucocytes et leur extravasation par diapédèse. La

© MASSON. La photocopie non autorisée est un délit.

migration des leucocytes continue ensuite à être guidée par les facteurs chimio-tactiques.

La production de cytokines pro-inflammatoires peut exercer des effets à distance. En effet l'IL-1 et le TNF- α peuvent agir au niveau du système nerveux central et entraîner de la fièvre. L'IL-6 peut induire au niveau du foie la production des protéines de la phase aiguë.

Le niveau de la réponse inflammatoire peut être régulé, au moins en partie, par la production de cytokines dites anti-inflammatoires, comme l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13 et le TGF- β .

La réponse inflammatoire locale vise à limiter la diffusion de l'infection. L'administration d'anti-inflammatoires, comme les corticoïdes, peut aggraver considérablement l'évolution de certaines infections. Toutefois une réponse inflammatoire excessive peut avoir des conséquences néfastes, soit en altérant le fonctionnement d'un organe (poumons, système nerveux central), soit en entraînant un désordre circulatoire systémique (choc septique).

C. Phagocytose

La réponse inflammatoire permet le recrutement et l'activation des cellules phagocytaires. Les polynucléaires apparaissent les premiers, suivis des macrophages (dérivant des monocytes circulants).

Les phagocytes peuvent reconnaître les bactéries par l'intermédiaire de divers **récepteurs**. Le rôle des récepteurs pour le complément a déjà été mentionné. D'autres récepteurs interagissent aussi avec les bactéries : les récepteurs pour la mannose, des récepteurs pour la fibronectine (qui se lie à la surface de nombreuses bactéries à Gram positif), des récepteurs *scavenger*.

Lorsque les phagocytes adhèrent aux bactéries, par l'intermédiaire de leurs récepteurs, ils peuvent ensuite les ingérer. Les bactéries sont alors situées dans une vacuole, le **phagosome**, qui va fusionner avec des lysosomes pour former le phagolysosome (où le pH est de l'ordre de 4). C'est alors que les bactéries peuvent être tuées. Parmi les mécanismes de **bactéricidie** décrits, le principal est le mécanisme oxygène-dépendant. Il s'accompagne d'une forte consommation d'oxygène (« explosion respiratoire ») et met en jeu la NADPH-oxydase. Il aboutit à la formation de dérivés de l'oxygène, toxiques, mais de très faible durée de vie (ion superoxyde, eau oxygénée). Les mécanismes qui ne dépendent pas de l'oxygène sont constitués par diverses substances bactéricides contenues dans les granulations des phagocytes : des polypeptides basiques appelés *défensines*, ayant un large spectre d'activité, et une protéine BPI (*Bactericidal/Permeability increasing protein*) qui n'agit que sur les bactéries à Gram négatif. Les granulations contiennent, en outre, de nombreux enzymes assurant la dégradation des bactéries et en particulier du lysozyme. Chez la souris, on a décrit un autre mécanisme de bactéricidie impliquant la production de monoxyde d'azote à partir de l'arginine et mettant en jeu une NO-synthétase inductible. Son rôle chez l'homme n'est pas établi.

L'activité bactéricide des macrophages est initialement modeste. Le principal médiateur capable de stimuler cette activité est l'interféron-gamma (IFN- γ) qui agit souvent en synergie avec le TNF- α . Au stade initial de l'infection, de l'IFN- γ peut être produit par les lymphocytes NK (*Natural killer*), ces cellules étant elles-mêmes stimulées par une cytokine produite par les macrophages, l'IL-12.

Les anomalies portant sur les cellules phagocytaires, qu'elles soient quantitatives (neutropénie) ou qualitatives, augmentent la sensibilité aux infections bactériennes.

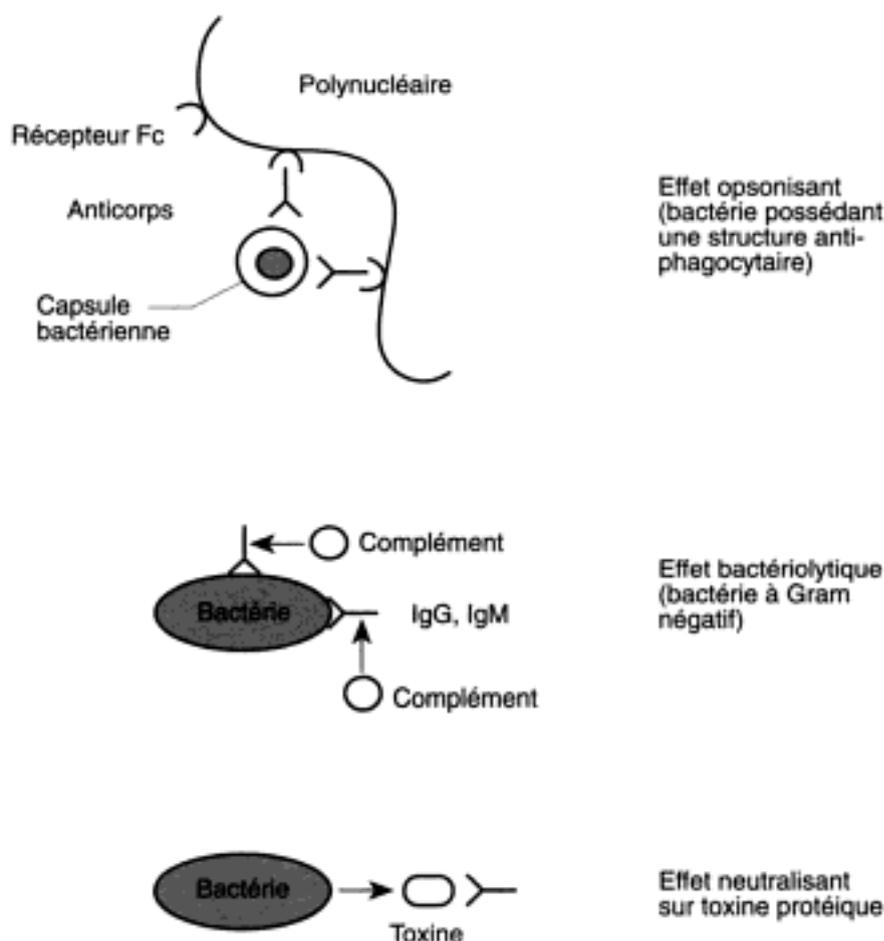
III. IMMUNITÉ ACQUISE

C'est l'immunité spécifique ou « adaptative ». Elle présente l'inconvénient de nécessiter plusieurs jours à se mettre en place. C'est pourquoi, durant les premiers jours d'une infection, la résistance dépend essentiellement de l'immunité naturelle. L'immunité acquise a par contre l'avantage de disposer d'un répertoire étendu et d'une mémoire. Elle repose sur les lymphocytes B et T qui expriment à leur surface des récepteurs (immunoglobuline membranaire pour les premiers, récepteur T pour les seconds). La portion variable de ces récepteurs commande leur spécificité. La variabilité résulte de réarrangements génétiques et de mutations somatiques. Il existe un très grand nombre de clones de lymphocytes exprimant chacun un récepteur différent. Lorsque des antigènes (et notamment des bactéries) pénètrent dans l'organisme, les clones capables de reconnaître les déterminants antigéniques portés par ces antigènes vont être activés et proliférer. Deux types de réponse immunitaire peuvent se produire : la production d'anticorps et l'immunité de type cellulaire (ou T-dépendante).

A. Production d'anticorps

Elle est assurée par les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes et sécrètent les immunoglobulines (Ig). Les anticorps que l'on trouve dans le sérum peuvent intervenir de trois façons dans la résistance acquise à l'infection (Fig. 6.2).

► **Fig. 6.2.** Rôle des anticorps dans l'immunité antibactérienne. ►



1. Les anticorps peuvent exercer un effet **opsonisant**. Fixés sur la bactérie par leur site anticorps, les IgG interagissent par leur fragment Fc avec les récepteurs Fc γ situés sur les phagocytes. Les anticorps de classe IgG et IgM ont en outre la capacité d'activer le complément après leur interaction avec l'antigène. Les produits d'activation du complément vont également participer au processus d'opsonisation, par l'intermédiaire des récepteurs pour le complément.

Les anticorps dirigés contre les structures antiphagocytaires des bactéries pathogènes extracellulaires (comme le pneumocoque) vont jouer un rôle déterminant dans l'immunité acquise.

Les anticorps ont par contre peu ou pas d'effet sur les pathogènes intracellulaires, capables de survivre après avoir été phagocytés par les macrophages. Les déficits immunitaires en Ig se traduisent par une sensibilité accrue aux bactéries classées parmi les pathogènes extracellulaires.

2. Les anticorps de classe IgG et IgM peuvent activer le complément, comme on vient de le voir. Lorsque ces anticorps sont dirigés contre des bactéries à Gram négatif, l'activation du complément peut être **bactéricide**.

3. Enfin les anticorps ont un effet **neutralisant** vis-à-vis des **toxines** protéiques (mais pas du lipopolysaccharide). Cette propriété est utilisée pour vacciner contre les maladies liées essentiellement à l'action d'une toxine, comme la diphtérie ou le tétanos.

L'immunité liée à la présence d'anticorps peut être **transférée** par le sérum à un individu non immun qui bénéficie alors d'une immunité *passive*, transitoire. Pendant la grossesse les anticorps maternels de la classe des IgG peuvent traverser le placenta et vont persister chez l'enfant durant les premiers mois de la vie. Des préparations contenant des anticorps d'origine humaine ou animale sont parfois utilisées pour protéger transitoirement des patients contre un agent infectieux donné, c'est la sérothérapie. Sur le plan expérimental le transfert passif de l'immunité par le sérum permet de démontrer que l'immunité est liée à la présence d'anticorps.

Si certains anticorps, en particulier les anticorps dirigés contre des facteurs de pathogénicité des bactéries, peuvent jouer un rôle protecteur, beaucoup d'anticorps ne sont par contre que le témoin de l'infection et n'exercent aucune protection.

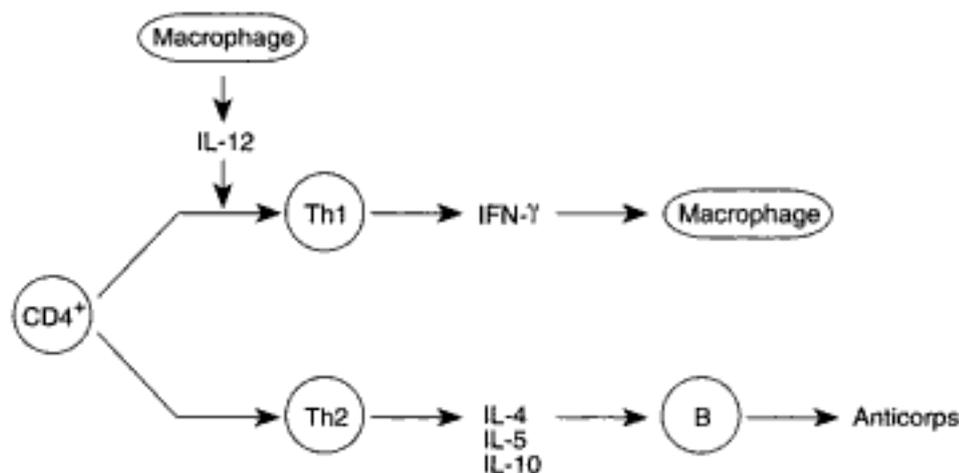
B. Immunité à médiation cellulaire

Elle est assurée par les lymphocytes T. La majorité des lymphocytes T possède un récepteur fait de chaînes α et β . Ces cellules ne reconnaissent les antigènes bactériens qu'après une dégradation préalable sous forme de peptides et leur association à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Parmi les lymphocytes T on distingue, par leurs marqueurs de surface, deux sous-populations principales : les CD4 $^+$ et les CD8 $^+$.

1. Les **lymphocytes T CD4 $^+$** reconnaissent les antigènes peptidiques liés aux molécules de classe II du CMH (exprimées notamment par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B). Ils exercent surtout des fonctions auxiliaires (et sont appelés aussi T *helper* ou Th). Ils agissent par la production de cytokines. Suivant le profil de production de cytokines, on distingue parmi eux les Th1 qui produisent, entre autres, de l'IFN- γ et les Th2 qui ne produisent pas cette cytokine mais produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-10 (Fig. 6.3).

► **Fig. 6.3.** Voies de différenciation des lymphocytes CD4⁺. ►

La différenciation en Th1 est favorisée par l'IL-12 qui est produite par les macrophages. L'IFN- γ active les fonctions bactéricides des macrophages, tandis que les cytokines produites par les Th2 favorisent la production d'anticorps par les lymphocytes B.



Les Th1, par l'intermédiaire de l'IFN- γ , ont la capacité d'activer les fonctions bactéricides des macrophages et de ce fait vont jouer un rôle essentiel dans la résistance aux bactéries intracellulaires. L'activation de ces lymphocytes par les antigènes induit la production de cytokines et de chimiokines qui entraînent une inflammation et une accumulation locale de macrophages et de lymphocytes. L'injection intradermique d'un antigène bactérien, chez un sujet ayant développé une immunité à médiation cellulaire contre la bactérie, provoque une réaction locale du même type, atteignant son maximum après 48 heures et dénommée réaction d'**hypersensibilité retardée**.

Les cytokines produites par les Th2 favorisent par contre la maturation des lymphocytes B et la production d'anticorps. Il existe une compétition entre les deux types de Th dans la mesure où l'IFN- γ inhibe la différenciation vers les Th2 et l'IL-4 la différenciation vers les Th1.

2. Les **lymphocytes T CD8⁺** reconnaissent les antigènes peptidiques liés à des molécules de classe I du CMH (exprimées sur toutes les cellules nucléées). Ils peuvent produire des cytokines mais ont surtout des propriétés cytotoxiques. Ils peuvent jouer un rôle dans certaines infections dues à des bactéries intracellulaires, en détruisant les cellules infectées. Les bactéries ainsi libérées peuvent être ingérées ensuite par des cellules ayant de meilleures capacités bactéricides. Il semble aussi que dans certains cas les bactéries soient tuées en même temps que la cellule qui les hébergeait.

Il existe une population minoritaire de lymphocytes T dont le récepteur est constitué par des chaînes γ et δ . Une proportion élevée de ces lymphocytes reconnaît des antigènes bactériens et en particulier des antigènes non peptidiques. Ces lymphocytes s'accumulent rapidement au niveau du foyer initial de certaines infections et pourraient jouer alors un rôle dans la phase précoce de résistance.

Les déficits congénitaux ou acquis de l'immunité cellulaire se traduisent par une sensibilité accrue aux infections dues à des pathogènes intracellulaires.

C. Immunité locale

La surface des muqueuses est considérable et c'est la porte d'entrée la plus fréquente des bactéries. Les muqueuses (en particulier digestives et respiratoires) sont associées à des structures lymphoïdes particulières, comme les plaques de

Peyer et la lamina propria. La pénétration de bactéries au niveau des muqueuses stimule ces structures lymphoïdes et entraîne, entre autres, la synthèse d'IgA dont une partie passe dans les sécrétions muqueuses après s'être liée à une pièce sécrétoire dans les cellules épithéliales. Les lymphocytes des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses circulent dans les voies lymphatiques et le sang (comme les autres lymphocytes des organes lymphoïdes secondaires) mais reviennent toujours dans des territoires sous-muqueux. La réponse immunitaire induite au niveau d'une muqueuse et en particulier la production d'IgA va donc concerner l'ensemble des muqueuses et aussi certaines glandes exocrines, comme la glande mammaire. Le rôle principal des IgA sécrétoires pourrait être d'inhiber l'adhésion des bactéries aux muqueuses.

Le colostrum est très riche en IgA sécrétoire ce qui contribue probablement à la meilleure résistance à l'infection des nourrissons recevant un allaitement maternel.

D. Réponse immunitaire secondaire

Lorsqu'un premier contact avec un antigène (une bactérie par exemple) a suscité une réponse immunitaire spécifique, un second contact entraînera une réponse plus rapide et plus intense.

Ce phénomène explique l'immunité plus ou moins durable qui succède à certaines maladies infectieuses et aux vaccinations.

IV. RELATIONS ENTRE RÉSISTANCE NATURELLE ET IMMUNITÉ ACQUISE

Comme on vient de le voir, ce qui distingue ces deux types de réponse c'est la nature des récepteurs reconnaissant les constituants bactériens et le délai de mise en jeu. Il existe cependant de nombreuses interactions entre les deux systèmes. Ils utilisent l'un et l'autre les mêmes effecteurs bactéricides : complément et phagocytes. Les cytokines produites durant la réponse « naturelle » contribuent à favoriser ou orienter la réponse « adaptative ». C'est ainsi, par exemple, que l'IL-12 produite par les mécanismes de résistance naturelle oriente la réponse cellulaire T-dépendante vers le type Th1. Par ailleurs la fixation de complément sur l'antigène amplifie considérablement la réponse anticorps.

V. PRINCIPE DES VACCINATIONS

La vaccination vise à stimuler artificiellement les mécanismes de l'immunité adaptative. Elle consiste à administrer des bactéries ou des constituants bactériens dépourvus de pathogénicité, mais capables d'induire une réponse immunitaire protectrice. Trois méthodes sont utilisées actuellement :

- la première est l'administration de **bactéries tuées** entières (exemple : vaccin anticoquelucheux). Ce type de vaccin peut poser des problèmes de tolérance ;

- la seconde est l'administration de **constituants bactériens** définis, impliqués dans le pouvoir pathogène (exemples : anatoxines, antigènes capsulaires). Les antigènes polysaccharidiques sont parfois peu immunogènes, surtout chez le nourrisson. Leur couplage à des protéines augmente leur immunogénicité (exemple : vaccin anti-*Haemophilus influenzae*) ;
- la dernière est l'utilisation de souches vivantes **atténuées** (exemple : BCG). C'est la seule méthode qui induit une immunité T-dépendante protectrice.

Aux vaccins faits de bactéries tuées ou de constituants bactériens on ajoute généralement des substances destinées à amplifier la réponse immunitaire et que l'on appelle adjuvants.

Les recherches en cours sont orientées dans différentes voies :

- on peut obtenir des souches vivantes atténuées en provoquant des délétions, soit au niveau de gènes intervenant dans le métabolisme de la bactérie, soit au niveau de gènes codant des facteurs de pathogénicité ;
- on peut obtenir des vaccins recombinants en faisant exprimer par des souches atténuées différents antigènes provenant d'autres agents infectieux et ayant un pouvoir vaccinant ;
- on cherche à stimuler l'immunité locale par des vaccins administrés au niveau des muqueuses (digestives surtout).

① Points clés

- La résistance aux bactéries repose sur différents mécanismes.
- Les barrières cutané-muqueuses constituent un obstacle mécanique.
- Si elles sont franchies, les mécanismes de résistance naturelle sont les premiers à intervenir. Des molécules solubles (comme le complément) et des récepteurs membranaires présents sur les cellules phagocytaires peuvent reconnaître un certain nombre de motifs habituellement présents sur les bactéries. Le complément et les phagocytes sont capables de tuer certaines bactéries. L'activation du complément et des phagocytes entraîne une réponse inflammatoire qui permet de recruter et d'activer d'autres cellules phagocytaires.
- L'immunité acquise se développe plus tardivement et fait intervenir des récepteurs répartis de manière clonale sur les lymphocytes. Les lymphocytes B assurent la production d'anticorps. Les anticorps sont actifs surtout contre les pathogènes extracellulaires et contre les toxines protéiques. Les lymphocytes T, support de l'immunité à médiation cellulaire, sont surtout impliqués dans la lutte contre les pathogènes intracellulaires.
- L'immunité acquise comporte une mémoire et cette propriété est à la base des vaccinations.

Pour en savoir plus

Janeway CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol* 2002 ; 20 : 197-216.
 Kaufmann SHE. *Host response to intracellular pathogens*. Springer, New York, 1997, 345 pages.
 Nauciel C. Immune defenses against intracellular bacterial infections. In : *Opportunistic intracellular bacteria and immunity*. Paradise LJ, Friedman H, Bendinelli M. Plenum press, New York, 1999, 1-16.

Paul WE. *Fundamental immunology*, 4th ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, 1589 pages.
 Russo-Marie F, Peltier A, Polla BS. *L'inflammation*. John Libbey eurotext, Paris, 1998, 565 pages.
 Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes : complexity in action. *Ann Rev Immunol* 2002 ; 20 : 825-852.
 Calendrier vaccinal 2004. *Bull Epidémiol Hebd* 2004 ; n°28-29 : 121-126.

7

Épidémiologie des infections bactériennes

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS COMMUNAUTAIRES
II. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

III. MARQUEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Item

75. Épidémiologie et prévention des maladies transmissibles.

Introduction

- Les études épidémiologiques, dans le domaine des maladies infectieuses, visent à déterminer les mécanismes de transmission des agents infectieux et les facteurs qui favorisent la survenue de maladies chez les sujets contaminés. Le résultat de ces études peut permettre de mettre en place des mesures préventives.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS COMMUNAUTAIRES

Les infections bactériennes peuvent être transmises par voie aérienne, par voie digestive (ingestion d'eau ou d'aliments contaminés), par voie transcutanée (brèche cutanée, piqûre d'insecte), conjonctivale ou génitale.

La transmission est le plus souvent **interhumaine**. Les pathogènes des voies respiratoires sont transmis par la toux (formation d'aérosols). D'autres pathogènes sont transmis par contact direct. Les pathogènes des voies digestives contaminent les mains du sujet infecté. Ils peuvent alors être transmis soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'aliments manipulés par le sujet contaminé. Dans les pays à faible niveau d'hygiène, les pathogènes des voies digestives, éliminés dans les fécès, peuvent contaminer les eaux consommées par la population. Les pathogènes des voies génitales sont transmis par les relations sexuelles. Dans de rares cas, la transmission peut être verticale, par voie transplacentaire.

Les bactéries pathogènes peuvent aussi être d'origine **animale**. Les infections qui touchent à la fois l'homme et des espèces animales sont appelées **zoonoses**. Enfin les bactéries pathogènes peuvent aussi provenir de l'**environnement** (eau, sol). Un certain nombre d'exemples sont donnés dans le tableau 7.1.

Tableau 7.1. Exemples du mode de transmission de certaines infections bactériennes.

Mode de transmission	Origine		
	Humaine	Animale	Environnementale
Aérienne	Pneumocoque Méningocoque <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>Bordetella</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Legionella</i>
Digestive	<i>Salmonella typhi</i> <i>Shigella dysenteriae</i> <i>Vibrio cholerae</i> Staphylocoque	Autres salmonelles <i>Campylobacter</i> <i>Listeria</i> <i>Brucella</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Clostridium botulinum</i>
Transcutanée	Staphylocoque <i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Pasteurella</i> (morsure) <i>Borrelia</i> (insectes) <i>Rickettsia</i> (insectes) <i>Yersinia pestis</i> (insectes) <i>Bartonella henselae</i> (griffure) <i>Leptospira</i> <i>Bacillus anthracis</i>	<i>Clostridium</i>
Conjonctivale	<i>Chlamydia trachomatis</i>		
Génitale	Gonocoque <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Treponema pallidum</i>		

Les infections peuvent survenir de manière sporadique (situation endémique). Lorsque l'incidence d'une infection augmente anormalement on considère qu'il s'agit d'une épidémie. La surveillance épidémiologique implique donc un recueil régulier de données et une définition des critères servant à inclure les cas dans l'étude. Un certain nombre de maladies d'origine bactérienne sont à déclaration obligatoire (voir « Annexes »).

La fréquence de certaines infections bactériennes peut varier selon les régions et selon les périodes. En effet la capacité pour les bactéries pathogènes de se répandre dans la population peut être influencée par le niveau socio-économique (qui conditionne le niveau d'hygiène), par le statut immunitaire de la population (rôle des épidémies antérieures ou des vaccinations), par les conditions climatiques, par l'effet des traitements curatifs ou par l'acquisition de résistances aux antibiotiques. Il semble aussi que le pouvoir pathogène de certaines bactéries puisse varier dans le temps.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les infections nosocomiales sont les infections acquises en milieu hospitalier (celles qui apparaissent plus de 48 heures après l'admission). Elles affectent 5 à 7 % des patients hospitalisés. Les localisations les plus fréquentes sont les voies urinaires (sur sonde), les plaies opératoires, l'appareil respiratoire (chez les malades sous ventilation assistée), les cathéters intravasculaires.

Les bactéries responsables peuvent provenir de la flore du patient lui-même, mais elles proviennent le plus souvent d'autres patients et sont véhiculées par le personnel (surtout par manuportage). Plus rarement la contamination provient du matériel médical, de l'eau ou de l'air.

Les bactéries en cause peuvent être des bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus*. Mais on trouve plus souvent des bactéries opportunistes : entérobactéries, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, entérocoque, etc. Les bactéries à l'origine d'infections nosocomiales sont souvent résistantes à de nombreux antibiotiques, en raison de la pression de sélection qui existe en milieu hospitalier.

Les facteurs qui favorisent la survenue d'infections nosocomiales sont :

- les gestes invasifs qui créent des brèches dans le revêtement cutanéomuqueux ;
- la mise en place de matériel étranger qui permet la formation de biofilms ;
- la pathologie sous-jacente qui peut affaiblir les mécanismes de défense de l'hôte ;
- la proximité d'autres malades infectés ;
- le non-respect des mesures d'hygiène par le personnel en contact avec les malades.

La lutte contre les infections nosocomiales s'appuie principalement sur le lavage des mains et l'utilisation aussi large que possible de matériel à usage unique.

III. MARQUEURS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Lorsque plusieurs sujets sont infectés par une même espèce bactérienne, il est des cas où il est important de savoir s'il existe une source commune à ces infections. L'enquête épidémiologique peut permettre de formuler une ou plusieurs hypothèses, mais il est généralement nécessaire, pour confirmer ces hypothèses, de démontrer que les isolats des patients et de la source suspectée dérivent d'un même clone. Pour cela il faut étudier des caractères susceptibles de varier à l'intérieur de l'espèce et qui serviront de marqueurs épidémiologiques. Les bactéries issues d'un même clone porteront les mêmes marqueurs. On a d'abord utilisé des marqueurs phénotypiques, puis plus récemment des marqueurs génotypiques.

A. Marqueurs phénotypiques

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées :

- étude d'une série d'activités métaboliques (biotypage) ;
- étude des antigènes de surface (sérotypie) ;

- étude de la sensibilité aux antibiotiques (détermination de l'antibiotype) ;
- étude de la sensibilité aux bactériophages (lysotypie) ;
- étude de la mobilité électrophorétique d'enzymes bactériennes.

B. Marqueurs génotypiques

Ils ont l'avantage de pouvoir s'appliquer à toutes les espèces bactériennes. De nombreuses techniques ont été décrites. Les plus employées sont les suivantes.

1. Analyse plasmidique

Elle consiste à déterminer le nombre et la taille des plasmides contenus dans une bactérie (par étude du profil de migration en gel d'agarose). En général l'étude est complétée par une étude des fragments obtenus après digestion par une enzyme de restriction.

2. Analyse des fragments obtenus par digestion du chromosome à l'aide d'enzymes de restriction

Si l'on utilise des enzymes pouvant couper l'ADN chromosomique en de nombreux points, on obtient, après séparation électrophorétique, des profils difficiles à interpréter. On peut cependant obtenir des profils lisibles si l'on fait suivre la séparation électrophorétique d'une hybridation avec une sonde marquée (sonde radiomarquée ou sonde froide). Une condition nécessaire est que la sonde reconnaisse une séquence présente sur le chromosome en plusieurs exemplaires, de manière à révéler plusieurs fragments. On utilise le plus souvent une sonde reconnaissant les gènes de l'ARN ribosomal (ribotypage). Comme la séquence de ces gènes est très conservée, on peut utiliser la même sonde pour différentes espèces. Pour certaines espèces bactériennes, on peut utiliser aussi une sonde hybridant avec des éléments d'insertion (IS).

Lorsque l'on utilise une enzyme ne provoquant qu'un petit nombre de coupures de l'ADN, on obtient des fragments de grande taille que l'on peut faire migrer, à condition d'utiliser un appareillage spécifique (électrophorèse en champ pulsé).

3. Techniques basées sur la PCR

Différentes approches ont été utilisées pour les études épidémiologiques. La plus employée est le RAPD (*random amplification of polymorphic DNA*) qui consiste à utiliser de courtes amorces, de séquence arbitraire, dans des conditions expérimentales permettant d'amplifier plusieurs régions du génome et d'obtenir ainsi plusieurs bandes après migration électrophorétique du produit d'amplification.

Toutes ces méthodes génotypiques visent à obtenir des profils électrophorétiques d'ADN. Ces méthodes n'ont un intérêt épidémiologique que si des souches différentes donnent naissance à des profils différents (témoignant ainsi du polymorphisme existant dans l'espèce). La combinaison de plusieurs méthodes peut améliorer leur pouvoir discriminant. Des isolats dérivant d'un même clone donneront par contre des profils identiques.

4. Techniques de séquençage

On pratique parfois le séquençage de certains gènes pour savoir si des isolats appartiennent ou non à un même clone.

① Points clés

- La connaissance du mode de transmission des infections bactériennes est un préalable indispensable à la mise en place de mesures de prévention.
- Les infections communautaires peuvent se transmettre par voie aérienne, digestive, transcutanée, génitale ou plus rarement conjonctivale.
- Elles peuvent être d'origine humaine, animale ou environnementale.
- Les infections nosocomiales ont pris une place grandissante et sont généralement dues à des bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques.
- Lorsque plusieurs sujets sont infectés par une même espèce bactérienne, la preuve d'une origine commune peut être apportée par la démonstration que les différents isolats sont identiques. On s'appuie pour cela sur l'analyse de marqueurs épidémiologiques, qui peuvent être phénotypiques ou génotypiques.

Pour en savoir plus

Arbeit RD. Laboratory procedures for epidemiologic analysis of microorganisms. In : *Manual of clinical microbiology*, 7th ed. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). Washington : ASM, 1999 : 116-137.

Avril JL, Carlet J. *Les infections nosocomiales*. Paris : Ellipses, 1998, 697 pages.

Bingen EH, Denamur E, Elion J. Use of ribotyping in epidemiological surveillance of nosocomial outbreaks. *Clin Microbiol Rev* 1994 ; 7 : 311-327.

Les infections nosocomiales (Numéro spécial). *Med Therap* 2000 ; 6, hors série n° 1.

Action des antibiotiques sur les bactéries¹

8

I. CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI)
II. SPECTRE D'ACTIVITÉ
III. BACTÉRIOSTASE ET BACTÉRICIDE

IV. ASSOCIATION D'ANTIBIOTIQUES
V. CORRÉLATION ENTRE ÉTUDES *IN VITRO*
ET RÉSULTATS *IN VIVO*

Item

173. Prescription et surveillance des antibiotiques.

Introduction

Les antibiotiques antibactériens sont des molécules qui inhibent sélectivement certaines voies métaboliques des bactéries, sans exercer habituellement d'effets toxiques pour les organismes supérieurs. Cette propriété les distingue des antiseptiques. Les antibiotiques, au sens strict, sont des produits élaborés par des micro-organismes, mais on inclut généralement parmi eux les dérivés semisynthétiques et les produits entièrement synthétiques.

I. CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI)

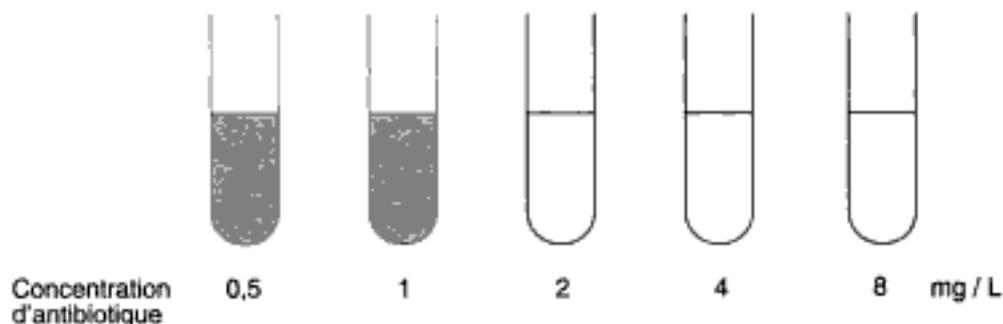
La méthode de référence pour mesurer l'activité d'un antibiotique, vis-à-vis d'une souche bactérienne donnée, consiste à déterminer, dans des conditions bien standardisées (de milieu et d'inoculum), la concentration minimale d'antibiotique capable d'inhiber la croissance bactérienne. Pour ce faire on réalise une gamme de dilutions (habituellement de raison 2) de l'antibiotique, soit en milieu liquide, soit en milieu solide. Les différentes dilutions sont ensemencées avec la bactérie étudiée et l'on peut déterminer, après 18 heures d'incubation, où se situe la CMI (Fig. 8.1).

Lorsque la CMI est basse et très inférieure aux concentrations d'antibiotiques que l'on obtient chez les patients, avec les posologies usuelles, on considère que la bactérie est sensible à l'antibiotique. Au contraire, lorsque la CMI est égale ou supérieure aux concentrations obtenues chez les patients, on considère que la bactérie est résistante. Un comité de standardisation fixe dans chaque pays ce qu'on appelle les concentrations critiques : une concentration critique inférieure en deçà de laquelle les souches sont classées comme sensibles (S) et

1. Nous avons utilisé pour les chapitres 8 à 11 un texte très proche des chapitres 10 et 11 que nous avons rédigés pour l'ouvrage *Maladies infectieuses* de Christian Perronne, Paris : Doin, 1999. Nous remercions le groupe Liaisons de nous avoir autorisé cet emprunt.

► Fig. 8.1. Détermination de la CMI en milieu liquide. ►

Une même quantité de bactéries est répartie dans une série de tubes contenant des concentrations croissantes d'antibiotique. Après 18 heures d'incubation, on observe une croissance bactérienne (se traduisant par un trouble du milieu) dans les tubes contenant une faible concentration d'antibiotique. À partir d'une certaine concentration (ici 2 mg/L), la croissance bactérienne est inhibée. Le premier tube resté limpide correspond à la CMI. Une variante technique consiste à ensemercer en nappe un milieu gélosé (en boîte de Pétri) et à déposer une bandelette contenant un gradient de concentration de l'antibiotique (réactif commercialisé sous le nom de E-test). La zone à partir de laquelle la croissance bactérienne est inhibée permet de déterminer la CMI.



une concentration critique supérieure au-delà de laquelle les souches sont classées comme résistantes (R). Entre ces deux concentrations se trouvent les souches considérées comme intermédiaires (I) et qui pourraient éventuellement répondre à un traitement comportant une posologie plus élevée. Le choix des concentrations critiques prend en compte différents paramètres (pharmacologiques, bactériologiques et cliniques) mais reste quelque peu arbitraire et peut varier selon les pays.

La détermination de la CMI n'est utilisée en pratique que pour des cas particuliers. En routine on utilise une méthode plus approximative, l'**antibiogramme**. La technique la plus courante consiste à étaler à la surface d'un milieu solide un inoculum de densité appropriée et à déposer ensuite des disques de papier imprégnés chacun d'une quantité donnée de différents antibiotiques. Les antibiotiques vont diffuser à partir des disques en réalisant un gradient de concentration. Après 16 à 18 heures d'incubation, la croissance bactérienne s'est développée à la surface du milieu, sauf dans les zones où les antibiotiques ont inhibé la croissance (Fig. 8.2). La méthode est calibrée de manière à ce qu'il existe une corrélation (au moins approximative) entre la CMI et le diamètre de la zone d'inhibition produite par un antibiotique. On peut donc déterminer, pour chaque antibiotique, des diamètres critiques correspondant aux concentrations critiques. La mesure des diamètres d'inhibition permet ainsi de classer les bactéries en S, R ou I vis-à-vis des différents antibiotiques étudiés. Cette méthode n'est valable que pour les bactéries à croissance rapide. Certains phénomènes de résistance aux antibiotiques ne s'expriment pas toujours très bien sur l'antibiogramme ce qui peut nécessiter des corrections de la part du biologiste (lecture interprétative de l'antibiogramme).

II. SPECTRE D'ACTIVITÉ

Pour un antibiotique donné l'activité antibactérienne ne s'exerce que vis-à-vis de certaines espèces bactériennes, ce qui définit son spectre d'activité. Les espèces constamment résistantes possèdent ce qu'on appelle une résistance naturelle. Lorsque dans une espèce, jusque-là sensible à un antibiotique, des souches résistantes apparaissent, on utilise le terme de résistance acquise.

► **Fig. 8.2.** Antibiogramme sur milieu gélosé. ►

(Cliché du Professeur Alain Philippon, Hôpital Cochin, Paris).

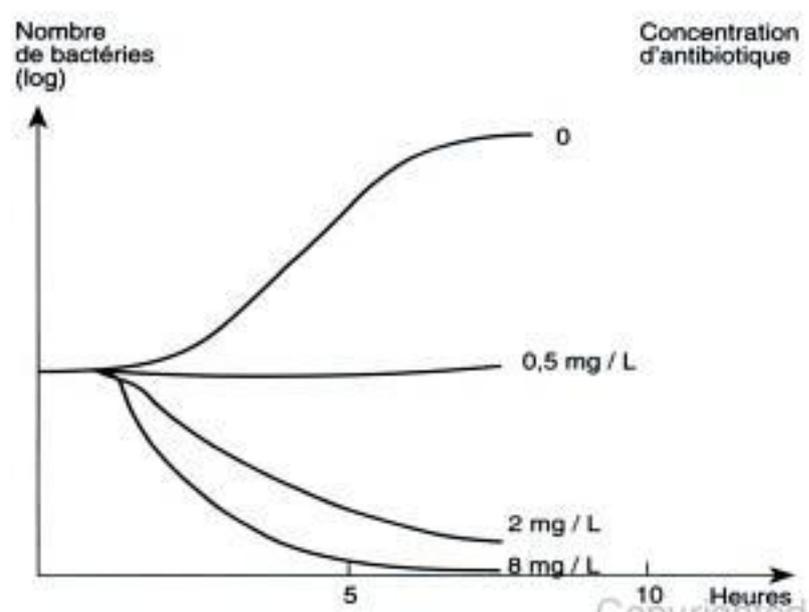


III. BACTÉRIOSTASE ET BACTÉRICIDIE

Les méthodes que nous venons de voir permettent de mettre en évidence une inhibition de croissance bactérienne. Ces méthodes ne permettent pas de savoir si l'antibiotique a seulement inhibé la croissance bactérienne (bactériostase) ou s'il a provoqué la mort des bactéries (bactéricidie). Pour mettre en évidence un effet bactéricide, il faut dénombrer les bactéries avant et après le contact avec l'antibiotique. Le dénombrement peut être effectué après un délai d'incubation donné (par exemple 18 heures) ou mieux après différents temps, de manière obtenir des informations sur la cinétique de bactéricidie (Fig. 8.3). On appelle concentration minimale bactéricide (CMB) la concentration d'antibiotique qui laisse moins de 0,01 % de survivants après 18 heures. Les antibiotiques classés comme bactéricides sont ceux pour lesquels il y a peu d'écart entre la CMI et la CMB.

► **Fig. 8.3.** Bactériostase et bactéricidie. ►

Dans l'exemple présenté, la concentration de 0,5 mg/L inhibe la multiplication bactérienne, sans faire décroître le nombre de bactéries initial (bactériostase). Les concentrations plus élevées ont un effet bactéricide.



© Messon. La photocopie non autorisée est un délit.

IV. ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

L'étude des effets des associations d'antibiotiques nécessite des techniques plus lourdes. Le résultat de l'association de deux antibiotiques vis-à-vis d'une bactérie est variable. Trois éventualités sont possibles. Dans un premier cas l'activité des antibiotiques n'est pas modifiée (indifférence), dans un second cas leur activité est amplifiée (synergie) et dans le troisième cas leur activité est diminuée (antagonisme).

V. CORRÉLATION ENTRE ÉTUDES *IN VITRO* ET RÉSULTATS *IN VIVO*

Les mesures d'activité antibactérienne, comme la détermination de la CMI, sont effectuées avec une suspension bactérienne de densité définie et des concentrations d'antibiotiques qui restent stables pendant la durée de l'étude. Chez les patients, la concentration d'antibiotique varie dans le temps et selon les compartiments de l'organisme. On dispose surtout d'information sur le compartiment plasmatique, les autres étant plus difficiles à étudier. On sait cependant que les concentrations d'antibiotiques sont beaucoup plus faibles dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sérum. Pour les bactéries à multiplication intracellulaire, la capacité d'un antibiotique à pénétrer dans les cellules et dans certains de leurs compartiments devient un paramètre important. Par ailleurs certains facteurs locaux peuvent contribuer à réduire l'efficacité des antibiotiques (collection suppurée, formation de biofilms sur du matériel étranger, amas bactériens dans les végétations d'endocardite).

Pour ces raisons l'évaluation de l'efficacité d'un antibiotique s'appuie aussi sur des modèles expérimentaux et en dernier ressort sur les résultats d'essais cliniques.

① **Points clés**

- L'activité des antibiotiques *in vitro* peut être mesurée en déterminant leur capacité d'inhiber la croissance bactérienne (concentration minimale inhibitrice ou CMI) ou leur capacité de tuer les bactéries (bactéricidie). En routine, on utilise surtout la technique de l'antibiogramme qui ne renseigne que sur l'activité bactériostatique des antibiotiques.
- L'action des antibiotiques est influencée par de nombreux facteurs : concentration bactérienne, milieu de culture, interaction avec un autre antibiotique, etc.
- L'activité des antibiotiques *in vivo* est influencée également par les données pharmacologiques, et éventuellement par des conditions locales particulières.

Pour en savoir plus

Jorgensen JH, Turnidge JD. *Antimicrobial susceptibility tests : dilution and disk diffusion methods*. In : Manual of clinical microbiology, 7th ed., Murray PR,

Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Washington : ASM Press, 1999 : 1526-1543.

Principales familles d'antibiotiques et leur mode d'action

9

I. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE

II. ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

III. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES ACIDES NUCLÉIQUES

IV. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES MEMBRANES

Item

173. Prescription et surveillance des antibiotiques.

Introduction

▶ La plupart des antibiotiques inhibent des voies métaboliques de la bactérie. Chaque famille d'antibiotique possède son site d'action propre.

I. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE

Le peptidoglycane est un polymère réticulé fait de chaînes polysaccharidiques reliées par des peptides. Cette molécule n'existe que chez les bactéries et assure la rigidité de la paroi. Les précurseurs du peptidoglycane sont synthétisés dans le cytoplasme et assemblés à l'extérieur de la membrane cytoplasmique (Fig. 9.1). Lorsque les bactéries sont en phase de croissance, il existe simultanément des phénomènes de synthèse et de destruction du peptidoglycane. L'équilibre entre ces deux phénomènes est rompu par les antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane. Il en résulte une altération de la paroi ayant un effet létal pour la bactérie.

Les β -lactamines et les glycopeptides bloquent la phase finale de polymérisation.

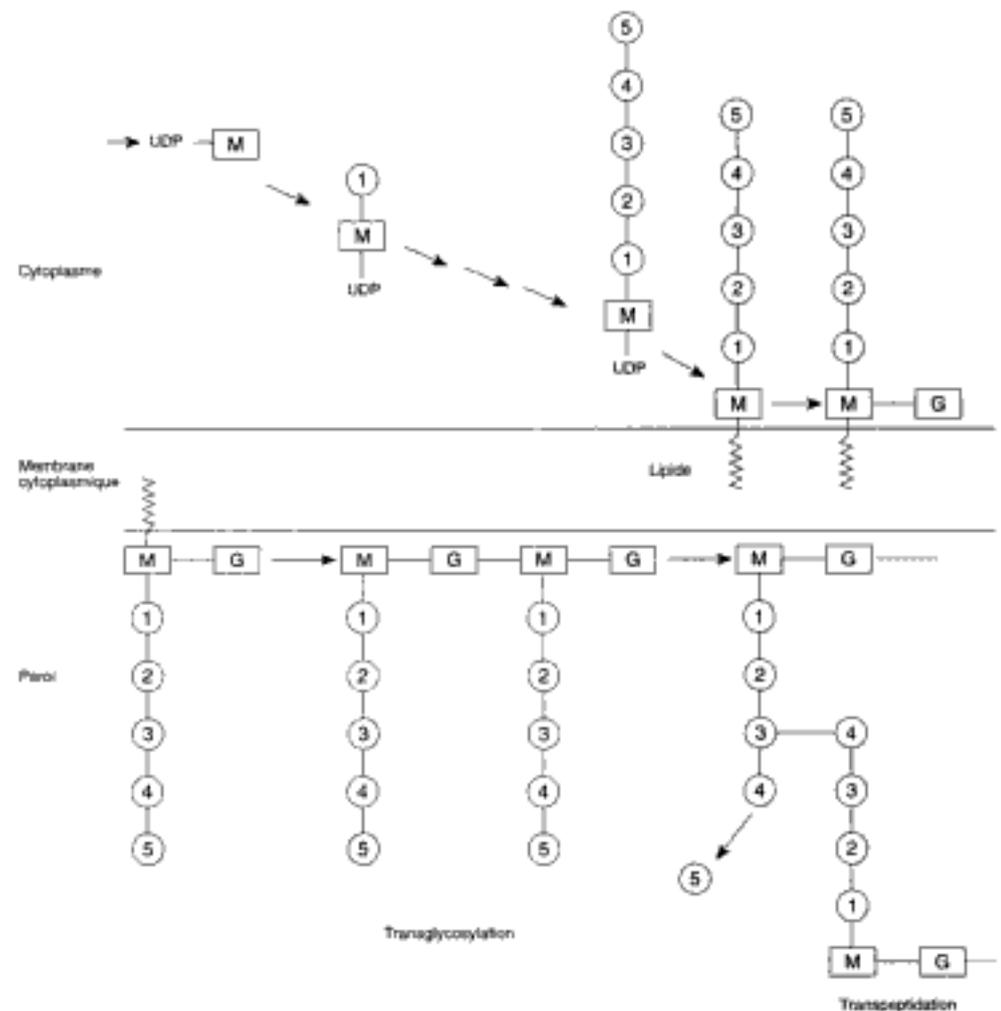
A. β -lactamines

Elles ont en commun un noyau β -lactame. Elles présentent une analogie structurale avec la terminaison D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane. Elles se fixent de manière covalente sur des protéines membranaires, appe-

lées **protéines de liaison à la pénicilline (PLP)**. Ces protéines sont des enzymes impliquées dans la phase finale de la synthèse du peptidoglycane, c'est-à-dire l'étape de polymérisation à partir de sous-unités faites d'un disaccharide-peptide. L'activité enzymatique des PLP est inhibée par leur liaison avec les β -lactamines. Une bactérie contient plusieurs variétés de PLP. L'affinité des β -lactamines pour les PLP peut varier selon les β -lactamines et selon les PLP.

► **Fig. 9.1.** Synthèse du peptidoglycane. Les rectangles représentent les sucres : acide N-acétyl-muramique (M) et N-acétyl-glucosamine (G). ►

Les cercles représentent les acides aminés (voir chapitre 1). Les premières étapes de la synthèse se déroulent dans le cytoplasme. Les différents constituants sont ajoutés de manière séquentielle. Le disaccharide-pentapeptide lié à un lipide traverse la membrane cytoplasmique. La polymérisation se fait à l'extérieur de la membrane, elle comporte une transglycosylation (qui forme la chaîne polysaccharidique) et une trans-peptidation au cours de laquelle le 5^e acide aminé (une D-Ala) est détaché. La fosfomycine bloque la phase initiale de la synthèse (synthèse de l'acide N-acétyl-muramique). UDP : uridine-diphosphate.



Les β -lactamines ont un effet bactéricide sur les bactéries en voie de croissance. Leur association avec un aminoside est en règle synergique. Par contre leur association avec un antibiotique bactériostatique (chloramphénicol, tétracyclines) peut avoir un effet antagoniste. Il existe de nombreuses variétés de β -lactamines qui se distinguent par leur spectre d'activité et leurs propriétés pharmacologiques.

1. Pénicillines

Elles possèdent un cycle thiazolidine accolé au noyau β -lactame. Elles diffèrent par la nature de leur chaîne latérale.

a. Pénicilline G

C'est la première pénicilline découverte (Fleming). Elle est produite par *Penicillium notatum*. Elle est active sur les cocci (à l'exception des staphylocoques dont la grande majorité produit maintenant une pénicillinase), la plupart des bacilles à Gram positif, les anaérobies (à l'exception de *Bacteroides fragilis*), les spirochètes. Elle est par contre inactive sur la plupart des bacilles à Gram négatif. Elle ne peut s'administrer que par voie parentérale. Comme pour la plupart des β -lactamines, sa demi-vie est courte, de l'ordre de 30 min, et son élimination est principalement urinaire.

Sa toxicité est faible, mais de fortes concentrations peuvent provoquer des convulsions. Les incidents les plus fréquents sont des réactions de type allergique. Il existe des formes retard qui sont administrées en intramusculaire et un dérivé, la pénicilline V, qui peut être administré *per os*.

b. Pénicillines M

La méticilline fut le premier dérivé de la pénicilline capable de résister à la pénicillinase du staphylocoque. Elle n'était active que par voie parentérale et n'est plus commercialisée. L'oxacilline peut s'administrer aussi *per os*. La cloxacilline bénéficie d'une meilleure absorption digestive.

Ces produits ne sont indiqués que pour le traitement des infections à staphylocoques sensibles à la méticilline (méti-S), car ils sont souvent moins actifs que la pénicilline G sur les autres bactéries. Le pourcentage de staphylocoques résistants à la méticilline (méti-R) est important en milieu hospitalier.

c. Aminopénicillines (pénicillines A)

On peut les administrer par voie parentérale ou *per os*. Leur spectre d'activité est élargi, par rapport à la pénicilline G, vers certains bacilles à Gram négatif (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*), mais elles restent sensibles aux β -lactamases souvent présentes chez ces bactéries.

Dans ce groupe on peut citer l'ampicilline et l'amoxicilline, cette dernière bénéficiant d'une meilleure absorption digestive.

d. Carboxypénicillines

Elles ont un spectre plus étendu que celui des aminopénicillines, vers les bacilles à Gram négatif. Elles peuvent en particulier agir sur *Pseudomonas aeruginosa*. Elles restent sensibles aux pénicillinases, mais sont moins sensibles aux céphalosporinases.

La première molécule de ce type fut la carbénicilline, remplacée maintenant par la ticarcilline. Ce produit est administré à forte posologie, le plus souvent en IV. On l'utilise surtout pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*.

e. Uréidopénicillines

Elles comprennent principalement la mezlocilline et la pipéracilline. Leur spectre est assez proche de celui des carboxypénicillines. La pipéracilline a une bonne activité sur *P. aeruginosa*. Les uréidopénicillines conservent une bonne activité sur les entérocoques. Elles sont administrées par voie parentérale, à des posologies élevées.

f. Amidinopénicillines

On y trouve le pivmecillinam. Ce produit est actif sur certaines entérobactéries et n'est utilisé que dans les infections urinaires.

g. Inhibiteurs de β -lactamases

Des molécules ayant une structure de pénicilline (mais dépourvues d'activité antibiotique significative) ont la propriété de se lier à certaines β -lactamases (surtout plasmidiques) et de les inhiber de manière irréversible. Leur association à des pénicillines permet de restaurer l'activité de ces dernières vis-à-vis de bactéries produisant ces β -lactamases (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* et diverses entérobactéries).

Les inhibiteurs commercialisés sont : l'acide clavulanique (associé à l'amoxicilline ou à la ticarcilline), le sulbactam (seul ou associé à l'ampicilline), le tazobactam (associé à la pipéracilline).

2. Céphalosporines

Les céphalosporines sont constituées d'un noyau β -lactame associé à un noyau de dihydrothiazine. Elles résistent à la pénicillinase des staphylocoques comme les pénicillines M, mais sont inactives sur les souches méti-R. Elles peuvent agir sur les bacilles à Gram négatif à des degrés divers.

Les céphalosporines de **1^{re} génération** (comme la céfalotine) ont un niveau d'activité assez limité vis-à-vis des bacilles à Gram négatif, en raison de leur sensibilité aux céphalosporinases.

Les céphalosporines de 2^e et surtout de 3^e génération sont beaucoup plus actives. Parmi les céphalosporines de **2^e génération**, on peut citer le céfamandole et la céfuroxime ainsi que deux molécules classées parmi les céphamycines : la céfoxitine et le céfotetan. Ces deux dernières ont une bonne activité sur *Bacteroides fragilis* et sont résistantes aux β -lactamases à spectre élargi. Le céfotetan est classé par certains parmi les céphalosporines de 3^e génération.

Parmi les céphalosporines de **3^e génération**, on peut citer le céfotaxime, la ceftazidime et la ceftriaxone. Cette dernière possède l'avantage d'avoir une demi-vie de 8 heures (alors que la demi-vie est de l'ordre d'une heure pour la plupart des autres céphalosporines). Ces molécules sont, comme les pénicillines, très actives sur les *Neisseria*, les streptocoques et les pneumocoques, mais elles sont inactives sur les entérocoques et sur *Listeria* et moins actives sur *Staphylococcus aureus* que les céphalosporines de 1^{re} génération. Leur résistance à la plupart des β -lactamases leur permet d'être très actives sur de nombreuses espèces de bacilles à Gram négatif (notamment *Haemophilus influenzae* et la plupart des entérobactéries). Vis-à-vis de *P. aeruginosa*, la ceftazidime est la seule active, avec la cefsulodine (céphalosporine qui n'est utilisée que dans cette indication). Les céphalosporines de 3^e génération sont peu actives sur les *Acinetobacter*, inactives sur les *Stenotrophomonas* et sur les bactéries hyperproductrices de céphalosporinase (céphalosporinase dérégulées, observées notamment chez les *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* et *P. aeruginosa*).

Les céphalosporines les plus récentes, dites parfois de 4^e génération, (céfépime, cefpirome) se montrent plus actives vis-à-vis des souches hyperproductrices de céphalosporinase.

Mais toutes les céphalosporines de 3^e génération sont inactivées, à des degrés divers, par les **β -lactamases à spectre élargi** (produites surtout par certaines souches de *Klebsiella pneumoniae*).

Les céphalosporines de 3^e génération sont surtout utilisées pour le traitement des infections sévères (notamment les méningites de l'enfant) et les infections nosocomiales. Elles sont administrées par voie parentérale, en général IV.

Il existe aussi des céphalosporines pouvant être administrées par voie orale. Elles peuvent être de 1^{re}, 2^e ou 3^e génération. Elles ne peuvent être administrées qu'à des doses plus faibles que celles administrées par voie parentérale. Les taux sériques obtenus sont très largement inférieurs à ceux que l'on observe avec les céphalosporines administrées par voie parentérale.

3. Autres β -lactamines

a. Monobactames

L'aztréonam est une molécule administrée par voie parentérale. Son activité sur les bacilles à Gram négatif est comparable à celle des céphalosporines de 3^e génération, mais elle est inactive sur les bactéries à Gram positif et les anaérobies.

b. Carbapénèmes

Dans ce groupe le chef de file est l'imipénème. C'est un dérivé de la thiénamycine. Il est administré par voie parentérale, associé à la cilastatine pour prévenir sa dégradation au niveau du rein. Sa demi-vie est de l'ordre d'une heure. L'imipénème est très actif sur un grand nombre d'espèces bactériennes à Gram positif et à Gram négatif. L'imipénème est résistant à la plupart des β -lactamases, y compris les β -lactamases à spectre élargi. Il est cependant inactif sur les staphylocoques méti-R, sur *Stenotrophomonas maltophilia* et de nombreuses souches de *Burkholderia cepacia*. Des résistances acquises sont apparues chez *P. aeruginosa*. De très rares souches d'entérobactéries et d'*Acinetobacter* capables de dégrader l'imipénème ont été décrites.

B. Glycopeptides

Ils se fixent de manière non covalente sur la partie D-Ala-D-Ala terminale des peptides impliqués dans la phase de polymérisation du peptidoglycane. De ce fait la polymérisation est inhibée.

Ce groupe comprend la vancomycine et la teicoplanine. Ces antibiotiques n'agissent que sur les bactéries à Gram positif. Ils sont bactéricides. Ils sont administrés par voie IV, mais la teicoplanine peut être administrée également par voie intramusculaire. La teicoplanine a une demi-vie de plus de 40 heures, supérieure à celle de la vancomycine (6 à 8 heures). La diffusion des glycopeptides dans le LCR est très faible. Une perfusion trop rapide de la vancomycine peut entraîner un rash cutané. Des accidents auditifs peuvent survenir, surtout en cas de surdosage. Les préparations actuelles semblent peu néphrotoxiques.

La principale indication des glycopeptides est le traitement des infections à staphylocoques méti-R. Des souches de *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine commencent à apparaître. Vis-à-vis de *Staphylococcus epidermidis*, la vancomycine est plus régulièrement active que la teicoplanine. Chez les entérocoques des résistances acquises sont apparues. Enfin la vancomycine peut être utilisée *per os* dans le traitement des colites à *Clostridium difficile*.

C. Fosfomycine

Elle agit à une phase précoce, intracytoplasmique, de la synthèse du peptidoglycane. Elle se fixe de manière covalente sur une enzyme impliquée dans la formation de l'acide N-acétyl-muramique qui est l'un des composants du pré-curseur du peptidoglycane.

Elle est administrée par voie parentérale et douée d'une bonne diffusion. Elle possède un assez large spectre. La fosfomycine est parfois employée pour le traitement d'infections à staphylocoques. Elle agit également sur certains bacilles à Gram négatif. L'émergence de mutants résistants est très fréquente, c'est pourquoi elle ne doit pas être utilisée en monothérapie.

II. ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Plusieurs familles d'antibiotiques peuvent inhiber, par différents mécanismes, l'élongation de la chaîne polypeptidique chez les bactéries.

A. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome

1. Aminosides (ou aminoglycosides)

Ces antibiotiques sont bactéricides et leur activité est concentration-dépendante. Ils possèdent un large spectre, mais sont inactifs sur les anaérobies et les bactéries des genres *Streptococcus* et *Enterococcus*. Ils sont inactifs sur les bactéries en situation intracellulaire. Ils sont inactifs en milieu acide, c'est pourquoi il ne faut pas acidifier les urines lorsque l'on utilise des aminosides pour traiter une infection urinaire.

Le premier antibiotique de cette famille a été la streptomycine. Les molécules les plus employées actuellement sont la gentamicine, la netilmicine, la tobramycine et l'amikacine. Ces antibiotiques se distinguent par leur capacité à résister aux différentes enzymes pouvant inactiver les aminosides. Ils peuvent être toxiques pour les fonctions auditives ou vestibulaires et pour les fonctions rénales (par atteinte tubulaire). Le risque d'effets toxiques augmente avec la durée du traitement. Dans de rares cas, les aminosides peuvent bloquer la transmission neuro-musculaire.

Les aminosides sont administrés par voie parentérale. Leur demi-vie est de l'ordre de 2 à 3 heures et leur élimination est urinaire. La tendance est à administrer la dose quotidienne en 2, voire en 1 fois. Sauf cas très particulier, il est souhaitable de ne pas poursuivre le traitement plus de 5 jours, en raison des risques de toxicité. Les aminosides ne sont guère utilisés en monothérapie. Ils sont associés le plus souvent aux β -lactamines avec lesquelles ils exercent un effet synergique.

La spectinomycine est une molécule rattachée aux aminosides. Son emploi est réservé au traitement des gonococcies. La néomycine est un aminoside administré *per os*, mais qui n'est pas absorbé. La néomycine est utilisée pour la décontamination digestive.

2. Tétracyclines

Cette famille d'antibiotiques exerce une activité bactériostatique. Ce sont des antibiotiques à large spectre qui peuvent être administrés *per os*. Ils sont éliminés par voie biliaire et urinaire.

Ils colorent les dents en jaune chez l'enfant, c'est pourquoi leur emploi est contre-indiqué avant l'âge de 8 ans et chez la femme enceinte. Une hépatotoxicité est possible, surtout chez la femme enceinte.

Les tétracyclines ayant été largement utilisées dans le passé, les souches présentant des résistances acquises sont nombreuses. Elles restent actives sur certaines bactéries à développement intracellulaire comme les *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* et *Rickettsia*.

Les différentes molécules de cette famille se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques (avec des demi-vies plus ou moins longues). La doxycycline reste

la molécule la plus utilisée. La minocycline a, par ailleurs, la propriété de rester active sur certaines souches résistant aux autres tétracyclines.

B. Antibiotiques se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome

1. Chloramphénicol

C'est un antibiotique à large spectre, à effet bactériostatique, doué d'une bonne diffusion, il est administré *per os*. L'hémisuccinate de chloramphénicol est par contre administré par voie parentérale.

Le chloramphénicol est très actif pour le traitement de la fièvre typhoïde. En raison de sa toxicité (risque d'aplasie médullaire mortelle), il n'est plus commercialisé en France. Un de ses dérivés, le thiamphénicol, serait moins toxique. C'est le seul produit commercialisé en France actuellement.

2. Macrolides, lincosamides et streptogramines

Les macrolides se fixent sur l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S. Ils sont généralement bactériostatiques. Comme la pénicilline G, ils agissent essentiellement sur les cocci, les bacilles à Gram positif et sur les anaérobies. Toutefois un pourcentage important de pneumocoques et de streptocoques est résistant aux macrolides. De même les staphylocoques méti-R sont habituellement résistants aux macrolides. Ces antibiotiques agissent en outre sur les *Campylobacter*, les *Legionella*, les *Chlamydia*, les mycoplasmes et les rickettsies. Ils peuvent être administrés *per os*. Leur toxicité est faible (troubles digestifs, rarement hépatite cholestatique).

Parmi les **macrolides** on peut citer l'érythromycine, l'oléandomycine, la spiramycine, la josamycine, la roxithromycine, l'azithromycine, la clarithromycine.

Les **kétolides** sont des dérivés des macrolides qui restent actifs sur des souches résistantes aux macrolides, en particulier sur les pneumocoques (d'où leur intérêt dans le traitement des pneumonies). Parmi les kétolides on peut mentionner la télithromycine.

Parmi les **lincosamides**, on peut citer la lincomycine et la clindamycine. Cette dernière est très active sur les anaérobies et en particulier sur *Bacteroides fragilis*. Elle est aussi l'un des antibiotiques les plus impliqués dans la survenue de colites pseudo-membraneuses à *Clostridium difficile*.

Les **streptogramines** sont formées de deux molécules agissant de manière synergique, ce qui leur permet d'exercer une action bactéricide. On trouve dans ce groupe la pristinamycine et la virginiamycine. Ces molécules ne peuvent être administrées que par voie orale. Elles sont utilisées surtout dans le traitement des infections à staphylocoques.

Des dérivés administrables par voie IV ont été obtenus, la quinupristine-dalfopristine.

3. Oxazolidones

Il s'agit d'une nouvelle classe d'agents anti-bactériens qui se fixe sur la sous-unité ribosomale 50S et empêche sa liaison à la sous-unité 30S. La première molécule commercialisée est le linézolide. Il est actif sur les bactéries à Gram positif. Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres familles d'antibiotiques. Il peut être administré *per os* ou par voie IV.

C. Antibiotique inhibant le facteur d'élongation G

C'est le mode d'action de l'acide fusidique. Cet antibiotique peut être administré par voie orale ou IV. Il est actif sur les cocci et les bacilles à Gram positif. Il est utilisé principalement dans les infections à staphylocoques. L'émergence de mutants résistants est fréquente.

III. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES ACIDES NUCLÉIQUES

A. Sulfamides et triméthoprim

Les sulfamides sont des analogues de l'acide para-aminobenzoïque. Ils inhibent la synthèse des folates en inhibant la dihydroptérate synthétase. Ils ont été les premiers agents antimicrobiens utilisés. Ils sont peu employés actuellement en raison des nombreux effets secondaires et de la fréquence des souches résistantes.

Le triméthoprim inhibe la synthèse des folates en inhibant la dihydrofolate réductase. C'est un agent antibactérien à large spectre. Il est surtout utilisé en association avec un sulfamide. Le triméthoprim et les sulfamides agissent à deux niveaux différents de la synthèse des folates ce qui leur assure un effet synergique. L'association des deux molécules (cotrimoxazole) est administrée *per os* et bénéficie d'une bonne diffusion. Parmi les effets secondaires, on peut citer les troubles digestifs, une insuffisance rénale réversible, des accidents hématologiques (agranulocytose) et surtout des manifestations cutanées pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell.

B. Quinolones

Elles inhibent des topoisomérases, enzymes intervenant dans la conformation de l'ADN, et plus particulièrement la topoisomérase II (ou ADN gyrase) et la topoisomérase IV. Elles se fixent sur le complexe formé par la topoisomérase et l'ADN.

Elles peuvent être administrées *per os*. Les quinolones de 1^{re} génération, dont le chef de file est l'acide nalidixique, n'agissent que sur les bacilles à Gram négatif et ne sont utilisées que dans le traitement des infections urinaires. Les quinolones de 2^e génération, ou fluoroquinolones, comprennent principalement la pefloxacin, l'ofloxacin, la ciprofloxacine. Elles sont beaucoup plus actives que les quinolones de 1^{re} génération et peuvent agir sur *Staphylococcus aureus* et *P. aeruginosa*. Leur bonne diffusion leur permet d'agir aussi sur divers pathogènes intracellulaires (*Salmonella*, *Legionella*, *Chlamydia*). Les premières fluoroquinolones sont cependant peu ou pas actives sur le pneumocoque. Des molécules plus récentes (lévofloxacine, moxifloxacine) sont par contre plus actives sur cette bactérie. Parmi les fluoroquinolones, on peut encore mentionner la norfloxacine qui n'est utilisée que dans les infections urinaires.

Parmi les effets secondaires, on peut citer les troubles digestifs, les céphalées, les accidents de photosensibilisation et parfois des tendinites. Leur utilisation est contre-indiquée chez l'enfant, en raison d'une altération possible du cartilage de conjugaison.

En raison de leur bonne diffusion, elles ont des indications dans le traitement des infections osseuses, des pyélonéphrites, des prostatites. Un des risques liés à leur utilisation est la survenue de mutants résistants. En milieu hospitalier, de nombreuses souches ont acquis une résistance. La résistance est croisée pour l'ensemble des fluoroquinolones, mais son niveau d'expression est variable selon les molécules.

C. Nitro-imidazoles

Le métronidazole est la molécule la plus employée. Cette molécule, utilisée initialement comme antiparasitaire, libère dans les bactéries anaérobies des dérivés très réactifs qui provoquent des coupures de l'ADN. Le métronidazole exerce une activité bactéricide vis-à-vis des bactéries anaérobies et microaérophiles. Les bacilles à Gram positif, autres que les *Clostridium*, sont généralement peu sensibles. Le produit peut être administré *per os* ou en IV. Il diffuse bien et la tolérance est bonne. Il est utilisé dans les infections à anaérobies, y compris les colites à *Clostridium difficile*.

D. Rifamycines

Elles inhibent l'ARN polymérase ADN-dépendante en se liant à leur cible de manière covalente. Il en résulte un arrêt de la synthèse des ARN messagers.

La rifampicine est un antibiotique administré *per os* ou par voie IV. Elle est douée d'une bonne diffusion dans l'organisme et dans les cellules et exerce un effet bactéricide. En dehors de son activité sur les mycobactéries, qui ne sera pas discutée ici, la rifampicine est très active sur les cocci. On l'utilise parfois dans le traitement des infections à staphylocoques et dans la prévention des méningites à méningocoques. Elle est active également sur les bacilles à Gram positif, sur les *Brucella*, les *Chlamydia* et *Legionella pneumophila*. La rifampicine peut sélectionner rapidement des mutants résistants lorsqu'elle est utilisée en monothérapie.

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique qui peut accélérer le catabolisme de divers médicaments qui seraient administrés simultanément.

IV. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES MEMBRANES

A. Polymyxines

Elles se fixent sur les membranes bactériennes (en particulier la membrane externe des bactéries à Gram négatif) et les désorganisent. L'antibiotique le plus utilisé est la colistine. Elle n'agit que sur les bacilles à Gram négatif (y compris *P. aeruginosa*). Elle reste cependant inactive sur les *Proteus*, *Providencia* et *Serratia* ainsi que les *Bacteroides*. La colistine n'est pas absorbée par voie digestive.

CONNAISSANCES – PRINCIPALES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES ET LEUR MODE D'ACTION

En dehors des indications digestives, elle est administrée par voie parentérale. Sa toxicité est surtout rénale. Elle est peu utilisée actuellement.

B. Nitrofuranes

Ce sont des produits ayant un large spectre, administrés *per os*. La nitrofurantoïne est utilisée exclusivement dans les infections urinaires. D'autres molécules (nifuroxazide, nifurzide) ne sont pas absorbées et sont utilisées pour le traitement d'infections intestinales.

① Points clés

- Les antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane comprennent les β -lactamines, les glycopeptides et la fosfomycine.
- Les antibiotiques agissant sur la synthèse protéique comprennent les aminosides, les tétracyclines, les macrolides et apparentés et l'acide fusidique.
- Les antibiotiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques comprennent les sulfamides, le triméthoprim, les quinolones, les nitro-imidazoles et les rifamycines.
- Enfin les polymyxines agissent au niveau des membranes.

Pour en savoir plus

Bergogne-Berezin E, Dellamonica P. *Antibiothérapie en pratique clinique*, 2^e éd. Paris : Masson, 1999, 496 pages.

Carbon C, Regnier B, Saimot G, Vildé JL, Yeni P. *Médicaments anti-infectieux*. Paris : Flammarion, 1994, 501 pages.

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

10

I. INACTIVATION DE L'ANTIBIOTIQUE
 II. MODIFICATION DE LA CIBLE
 III. DIMINUTION DE LA PERMÉABILITÉ

IV. EXCRÉTION DE L'ANTIBIOTIQUE
 PAR UN MÉCANISME D'EFFLUX
 V. ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE
 AUX ANTIBIOTIQUES

Item

173. Prescription et surveillance des antibiotiques.

Introduction

- ▶ La résistance aux antibiotiques peut être naturelle ou acquise. La résistance **naturelle** est présente chez tous les membres d'une même espèce ou d'un même genre bactérien. Elle est liée à son patrimoine génétique. La résistance **acquise** résulte d'une modification du patrimoine génétique. Il peut s'agir d'une mutation qui peut entraîner, par exemple, une modification de la cible de l'antibiotique ou bien diminuer sa pénétration. Le plus souvent il s'agit de l'acquisition d'ADN étranger pouvant provenir de la même espèce ou d'espèces bactériennes différentes. L'acquisition d'ADN se fait le plus souvent par conjugaison. Elle se fait alors par l'intermédiaire de plasmides ou de transposons conjugatifs qui peuvent porter un ou plusieurs gènes de résistance. Dans certaines espèces, comme le pneumocoque et les *Neisseria*, l'acquisition d'ADN peut se faire par transformation. Le transfert de gènes de résistance par l'intermédiaire d'un bactériophage (transduction) est rare.
- ▶ L'acquisition de mécanismes de résistance aux antibiotiques a une *expression phénotypique* variable. Dans la majorité des cas, elle est détectable par les méthodes habituelles de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. Lorsque le niveau de résistance est faible, la bactérie peut apparaître « sensible » par les critères habituels. La lecture interprétative de l'antibiogramme permet de corriger la réponse.
- ▶ On peut classer les mécanismes de résistance en 4 groupes : l'inactivation de l'antibiotique, la modification de la cible, la diminution de la perméabilité membranaire et l'excrétion de l'antibiotique.

I. INACTIVATION DE L'ANTIBIOTIQUE

C'est l'un des mécanismes le plus souvent en cause.

A. β -lactamases

Ce sont des enzymes qui inactivent les β -lactamines par ouverture du noyau β -lactame. Il en existe une grande variété et leur classification pose des problèmes. On peut les classer suivant les β -lactamines qu'elles hydrolysent de manière préférentielle (par exemple pénicillinase, céphalosporinase), suivant leur sensibilité à divers inhibiteurs, ou suivant qu'elles sont codées par des gènes chromosomiques ou plasmidiques. La tendance actuelle est de les regrouper suivant leur séquence, ce qui permet d'en distinguer 4 classes (A, B, C et D). Les classes A, C, et D possèdent une sérine au niveau de leur site actif. La classe B est formée de métalloenzymes.

C'est dans la classe A que l'on trouve la plupart des pénicillinases pouvant être inhibées par des β -lactamines utilisées non plus comme antibiotique mais comme inhibiteur de β -lactamases, tels l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.

Selon les cas, la production de β -lactamase peut être constitutive ou inductible. Son niveau de production est variable. Lorsque le niveau de production est faible, la résistance peut ne pas être détectable sur l'antibiogramme par les critères habituels. On peut cependant détecter la présence de β -lactamase par un test enzymatique.

Des mutations au niveau des gènes des β -lactamases peuvent modifier leurs propriétés :

- leur niveau de production peut être augmenté. C'est le cas des céphalosporinases dérégulées que l'on rencontre surtout chez *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Citrobacter freundii* et *Pseudomonas aeruginosa* ;
- leur spectre d'activité peut se modifier. C'est le cas des β -lactamases à spectre élargi (observées le plus souvent chez *Klebsiella pneumoniae*) ;
- enfin les β -lactamases peuvent acquérir une résistance à leurs inhibiteurs. C'est le cas des enzymes TRI (ou IRT) chez *Escherichia coli*.

B. Enzymes inactivant les aminosides

On connaît 3 classes d'enzymes pouvant inactiver les aminosides : les acétyltransférases, les nucléotidyltransférases et les phosphotransférases. Dans chaque classe il existe différentes enzymes modifiant certains groupements présents sur les aminosides. Chaque enzyme possède donc son profil de substrat et va par conséquent donner naissance à un profil de résistance aux aminosides qui lui est propre. Les gènes codant ces enzymes sont le plus souvent plasmidiques.

Les bactéries des genres *Streptococcus* et *Enterococcus* ont une résistance naturelle aux aminosides due au fait que les aminosides traversent mal la membrane cytoplasmique de ces bactéries. Cette résistance est de faible niveau et n'empêche pas la synergie avec les β -lactamines de s'exercer. Lorsque ces bactéries acquièrent des enzymes inactivant les aminosides, on observe alors une résistance de haut niveau entraînant une perte de la synergie avec les β -lactamines.

C. Enzyme inactivant le chloramphénicol

Le chloramphénicol peut être inactivé par une chloramphénicol acétyltransférase, habituellement codée par un gène plasmidique.

D. Enzymes inactivant les macrolides, lincosamides et synergistines

Diverses enzymes peuvent inactiver l'érythromycine, la clindamycine ou la streptogramine A.

II. MODIFICATION DE LA CIBLE

A. Modification des PLP

La résistance à la méticilline (et à l'ensemble des β -lactamines) chez *Staphylococcus aureus* est due à la présence d'une PLP ayant une très faible affinité pour les β -lactamines. Cette nouvelle PLP est due à l'acquisition d'un gène chromosomique appelé *mecA*. L'expression phénotypique de la résistance est variable (résistance hétérogène) et dépend des conditions de culture. C'est pourquoi on la recherche en incubant les cultures à 30 °C ou en utilisant des milieux additionnés de NaCl.

La baisse de sensibilité aux β -lactamines, chez le pneumocoque et chez les *Neisseria*, est due à une diminution de l'affinité de certaines PLP pour les β -lactamines. Cette modification résulte de l'acquisition de fragments d'ADN étranger au niveau des gènes des PLP, donnant naissance à des gènes mosaïques (c'est-à-dire de gènes contenant alternativement des séquences appartenant normalement à l'espèce et des séquences provenant d'autres espèces).

B. Modifications du précurseur du peptidoglycane

Le remplacement de la D-Ala terminale par un groupement lactate sur le précurseur du peptidoglycane entraîne une résistance aux glycopeptides chez les entérocoques. L'affinité des glycopeptides pour la séquence D-Ala-D-lactate est en effet beaucoup plus faible que pour la séquence habituelle, D-Ala-D-Ala.

C. Modifications du ribosome

La méthylation d'une adénine au niveau de l'ARN ribosomal 23S entraîne la résistance aux macrolides, aux lincosamides et à la streptogramine B (résistance dite MLS_B) en empêchant leur fixation sur le ribosome. La méthylase impliquée dans ce phénomène est codée par un gène appelé *erm* (*erythromycin resistance methylase*) dont il existe différentes variétés.

Plus rarement la résistance à des antibiotiques agissant sur le ribosome peut être due à des mutations portant sur l'ARN ribosomal 23S ou sur des protéines ribosomales.

D. Modifications des topoisomérases

Des mutations siégeant en général au niveau des gènes de la gyrase (*gyrA* ou plus rarement *gyrB*) entraînent une élévation des CMI qui concerne, à des degrés divers, l'ensemble des quinolones. La fréquence de ces mutations est assez élevée, de sorte que la sélection de mutants résistants au cours d'un traitement par les quinolones est un phénomène courant. Différentes mutations peuvent survenir successivement au niveau des gènes des topoisomérases et entraîner une augmentation de résistance par paliers.

E. Modifications de l'ARN-polymérase

La résistance aux rifamycines résulte habituellement de mutations portant sur la chaîne β de l'ARN-polymérase. La fréquence de ces mutations est élevée, c'est pourquoi il est déconseillé d'utiliser cette famille d'antibiotiques en monothérapie.

F. Modifications des enzymes impliquées dans la synthèse des folates

Des modifications de la dihydroptérate synthétase peuvent diminuer son affinité pour les sulfamides et entraîner une résistance à ces produits. De même, des modifications de la dihydrofolate réductase peuvent entraîner une résistance au triméthopime.

G. Modifications du facteur d'élongation G

Elles entraînent une résistance à l'acide fusidique. Les mutations responsables de ce phénomène sont fréquentes, c'est pourquoi il est déconseillé d'utiliser le produit en monothérapie.

III. DIMINUTION DE LA PERMÉABILITÉ

Les porines sont des protéines formant des pores dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif et permettant le passage de certaines molécules hydrophiles. Des mutations peuvent entraîner la perte de certaines porines et de ce fait entraver la pénétration de certains antibiotiques. Ces mutations peuvent entraîner la résistance à plusieurs familles d'antibiotiques simultanément.

La fosfomycine pénètre dans le cytoplasme des bactéries par l'intermédiaire du système de transport des glycéro-phosphates. Des mutations au niveau de ce système de transport entraînent la résistance à la fosfomycine. La fréquence des mutations étant élevée, il est déconseillé d'utiliser la molécule en monothérapie.

IV. EXCRÉTION DE L'ANTIBIOTIQUE PAR UN MÉCANISME D'EFFLUX

Il existe chez les bactéries des systèmes permettant d'excréter certains antibiotiques. Ces systèmes jouent un rôle dans la résistance naturelle. Sous l'effet de mutations, leur niveau d'expression peut augmenter et faire apparaître une résistance acquise pouvant toucher simultanément plusieurs familles d'antibiotiques (par exemple fluoroquinolones et β -lactamines). Le phénomène a été décrit surtout chez les bactéries à Gram négatif.

La résistance aux tétracyclines est due le plus souvent à l'acquisition d'un gène responsable d'un mécanisme d'efflux.

La résistance aux macrolides peut être due à un mécanisme d'efflux.

V. ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

A. Sélection de la résistance

Le pourcentage de souches résistantes à un antibiotique donné a souvent tendance à augmenter en fonction du temps d'utilisation de cet antibiotique. C'est le résultat de la *pression de sélection* des antibiotiques. En effet l'administration d'un antibiotique chez un individu entraîne la disparition, ou la diminution, des bactéries sensibles à cet antibiotique et favorise de ce fait la prolifération des bactéries ayant acquis des gènes de résistance, et des espèces possédant une résistance naturelle. La résistance sélectionnée par un antibiotique peut toucher, à des degrés divers, l'ensemble de la famille d'antibiotiques correspondante.

Lorsque la pression de sélection des antibiotiques diminue, on peut observer dans certains cas une diminution du pourcentage de souches résistantes. Un des mécanismes en cause est la perte progressive de gènes de résistance situés sur des éléments génétiques instables.

Lorsque le niveau de résistance acquise évolue par paliers, la pression de sélection contribue aussi à élever le niveau de résistance. L'augmentation du niveau de résistance peut relever de différents mécanismes : augmentation du nombre de copies du gène de résistance, nouvelle mutation portant sur un gène déjà modifié, ou bien acquisition d'un deuxième mécanisme de résistance vis-à-vis de l'antibiotique (par exemple diminution de la perméabilité s'ajoutant à une modification de la cible).

Lorsque plusieurs gènes de résistance sont portés par un même élément génétique (par exemple un plasmide), l'utilisation d'un antibiotique sélectionne non seulement le gène de résistance à l'antibiotique administré, mais aussi les gènes de résistance associés.

B. Diffusion de la résistance

Après la sélection de la résistance, divers facteurs peuvent contribuer à sa *diffusion*.

1. Diffusion de la résistance chez les bactéries

Chez les bactéries, les gènes de résistance sont transmis à la descendance (transmission verticale). Ils peuvent aussi être transmis, par conjugaison ou transformation, à d'autres bactéries de la même espèce et plus rarement à des bactéries appartenant à des espèces différentes (transmission horizontale) ce qui réalise une transmission épidémique de la résistance. De nombreux gènes de résistance sont situés sur des transposons. Ce sont des éléments génétiques mobiles, pouvant se déplacer d'une région à une autre du chromosome, ou bien du chromosome vers un plasmide et inversement. Cette situation favorise encore la diffusion des gènes de résistance.

2. Transmission interhumaine

Les bactéries portant des gènes de résistance circulent dans la population humaine, en milieu communautaire (par exemple les pneumocoques de sensibilité diminuée aux β -lactamines) et plus encore en milieu hospitalier. En milieu hospitalier, la situation est en effet aggravée par la forte pression de sélection des antibiotiques et par la transmission des bactéries par le personnel hospitalier, si les précautions d'hygiène ne sont pas assez strictes.

3. Transmission d'origine animale

Chez les animaux domestiques, les antibiotiques ne sont pas utilisés seulement à titre thérapeutique, mais aussi comme additif dans l'alimentation. Des souches résistantes, ainsi sélectionnées chez l'animal, peuvent ensuite être transmises à la population humaine.

① Points clés

- Les bactéries peuvent acquérir une résistance aux antibiotiques.
- L'apparition d'une résistance à un antibiotique résulte soit d'une mutation, soit plus fréquemment de l'acquisition d'un matériel génétique provenant d'une autre bactérie.
- Des gènes commandant la résistance à un ou plusieurs antibiotiques peuvent être transmis d'une bactérie à une autre. Cette transmission se fait le plus souvent à l'intérieur d'une même espèce, mais elle peut se faire aussi entre espèces différentes.
- La résistance peut être due à une destruction enzymatique de l'antibiotique, à une modification de la cible, à une diminution de la perméabilité de la bactérie vis-à-vis de l'antibiotique ou bien à un phénomène d'excrétion.
- Une utilisation excessive d'antibiotiques exerce une pression de sélection qui favorise la multiplication et la diffusion des bactéries résistantes.

Pour en savoir plus

Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci : molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 781-791.

Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; 8 : 557-584.

Quintiliani R, Sahm DF, Courvalin P. *Mechanisms of resistance to antimicrobial agents*. In : *Manual of clinical microbiology*, 7th ed., Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds). Washington : ASM Press, 1999 : 1505-1525.

Règles d'utilisation des antibiotiques

11

I. INDICATION DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE
 II. CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE
 III. INDICATION DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

IV. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION
 V. DURÉE DU TRAITEMENT
 VI. GESTES COMPLÉMENTAIRES
 VII. SUIVI DU TRAITEMENT

Item

173. Prescription et surveillance des antibiotiques.

I. INDICATION DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

La prescription d'antibiotiques doit être un acte mûrement réfléchi et non pas décidée systématiquement devant tout état fébrile. En effet tous les états fébriles ne sont pas de nature infectieuse et toutes les infections ne sont pas bactériennes. Les infections respiratoires saisonnières sont le plus souvent d'origine virale. Par ailleurs la fièvre n'est pas, en soi, une urgence médicale. Si le patient ne présente pas de symptômes inquiétants et si aucun élément ne vient orienter le diagnostic, mieux vaut temporiser et attendre de réunir des éléments permettant de faire un diagnostic. Enfin il est impératif de faire les prélèvements bactériologiques (prélèvements locaux et hémocultures) avant la mise en route du traitement.

Un cas particulier est l'antibiothérapie préventive, parfois utilisée pour encadrer une intervention chirurgicale ou un geste invasif.

II. CHOIX DE L'ANTIBIOTIQUE

Il est fonction du diagnostic suspecté et éventuellement de la bactérie isolée. Dans le cas où l'on ne dispose pas encore de données bactériologiques, il faut s'efforcer de déterminer le siège de l'infection (urinaire, respiratoire, osseux). En fonction de la localisation, on choisit un antibiotique susceptible d'agir sur la (ou les) bactérie(s) le plus souvent en cause. Il est important aussi de distinguer les infections communautaires et les infections nosocomiales, car les espèces en cause et leur sensibilité aux antibiotiques sont très différentes. On tiendra compte de la diffusion de l'antibiotique pour des localisations particulières (méningée, osseuse) et pour les bactéries à développement intracellulaire. Enfin on tiendra compte des contre-indications éventuelles liées au terrain (âge, insuffisance rénale, grossesse, antécédent d'allergie à une famille d'antibiotiques) et des éventuelles interactions médicamenteuses. Des conférences de consensus visent à définir la conduite à tenir dans des situations types.

Lorsque la bactérie responsable est isolée, on peut, si nécessaire, adapter l'antibiothérapie en fonction des résultats de l'antibiogramme. Chaque fois que cela sera possible, on choisira l'antibiotique ayant le spectre le plus étroit, de manière à limiter la pression de sélection sur la flore bactérienne du patient. Le mode d'administration de l'antibiotique (parentéral ou *per os*) et son coût sont également à prendre en considération.

III. INDICATION DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Les associations d'antibiotiques peuvent être synergiques, indifférentes ou antagonistes. L'association d'une β -lactamine et d'un aminoside est généralement synergique. L'association d'une β -lactamine et d'une tétracycline ou de chloramphénicol est antagoniste.

Les associations sont prescrites dans le but d'élargir le spectre et/ou d'augmenter l'efficacité de l'antibiothérapie en cas de synergie. Elles sont parfois prescrites dans le but de prévenir l'apparition de mutants résistants.

Une association synergique est utile dans les infections sévères, sur des terrains fragilisés (neutropéniques) et dans les infections où un effet bactéricide est indispensable (endocardite). Des associations sont souvent nécessaires dans les infections polymicrobiennes. Enfin certains antibiotiques comme la rifampicine ou la fosfomycine ne doivent pas être prescrits en monothérapie, car la sélection de mutants résistants survient rapidement.

Les associations d'antibiotiques, lorsqu'elles sont efficaces, entraînent rapidement une réduction de la population bactérienne, ce qui peut permettre de passer par la suite à une monothérapie.

Il faut aussi garder à l'esprit que l'utilisation de deux antibiotiques, au lieu d'un, augmente le risque d'effets secondaires et augmente la pression de sélection au niveau de la flore du patient.

IV. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

La posologie doit être ajustée en fonction du poids du patient, de son âge, de ses fonctions rénales (souvent réduites chez le sujet âgé).

En théorie le traitement vise à obtenir, au niveau du foyer infectieux, une concentration d'antibiotique supérieure à la CMI vis-à-vis de la bactérie impliquée. Cela peut conduire à utiliser des posologies fortes lorsque la bactérie est peu sensible à l'antibiotique prescrit (souche de sensibilité « intermédiaire »). Il faut également tenir compte de la diffusion de l'antibiotique. La faible diffusion des antibiotiques dans les méninges justifie les posologies utilisées dans le traitement des méningites.

Dans les infections sévères, la voie IV sera préférée, car elle permet d'obtenir rapidement des taux sanguins élevés et n'est pas soumise aux aléas de la voie orale.

V. DURÉE DU TRAITEMENT

Elle varie beaucoup en fonction de l'infection traitée. Elle peut être brève dans les infections urinaires basses. Elle sera au contraire prolongée dans les pyélonéphrites, les endocardites et plus encore dans les infections osseuses.

Lorsqu'un traitement antibiotique suffisamment prolongé n'entraîne pas le résultat escompté, et qu'aucune cause d'échec thérapeutique n'a été identifiée, l'intérêt d'une fenêtre thérapeutique peut se discuter.

VI. GESTES COMPLÉMENTAIRES

Dans certaines circonstances, l'antibiothérapie restera inefficace, si elle n'est pas complétée par un geste chirurgical. Les infections sur matériel étranger nécessitent en général son ablation. Les collections suppurées doivent être évacuées. Les obstacles sur les voies urinaires ou biliaires doivent être levés.

VII. SUIVI DU TRAITEMENT

En dehors de la surveillance clinique, on peut recourir aux moyens suivants :

- vérifier la négativation des prélèvements bactériologiques. Si les prélèvements restent positifs, il faut s'assurer qu'il n'y a pas eu de modifications de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques ;
- contrôler les concentrations de l'antibiotique dans le sérum (ou le LCR). Cette mesure peut être utile dans les infections sévères qui ne semblent pas bien répondre au traitement. Elle est également nécessaire lors de l'administration d'antibiotiques potentiellement toxiques (aminosides, vancomycine) ;
- pour s'assurer que les concentrations d'antibiotiques atteintes chez le patient sont suffisantes (en cas d'endocardite par exemple) on peut également déterminer le pouvoir inhibiteur du sérum, c'est-à-dire la dilution la plus élevée du sérum du patient permettant d'inhiber *in vitro* la multiplication de la bactérie responsable de l'infection.

① Points clés

- Il faut d'abord établir si une antibiothérapie est justifiée, sachant que les antibiotiques n'agissent que sur les infections bactériennes.
- Le choix de l'antibiotique, sa posologie et sa durée d'administration dépendent de nombreux paramètres : la bactérie en cause (suspectée ou démontrée), la localisation de l'infection, les contre-indications éventuelles liées à l'état du patient.

Pour en savoir plus

Acar J, Armengaud M, Modai J, Lortholary O. *Décision en maladies infectieuses*. Paris : Vigot, 1995, 706 pages.

Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital. www.has-sante.fr

12

Diagnostic biologique des infections bactériennes

- I. MISE EN ÉVIDENCE DE L'AGENT INFECTIEUX
- II. MISE EN ÉVIDENCE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Item

4. Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale.

Introduction

- ▶ Le diagnostic biologique d'une infection bactérienne repose sur la mise en évidence de l'agent infectieux (méthode directe) et/ou sur la réponse immunitaire du patient (méthode indirecte). Le choix des investigations à pratiquer nécessite une bonne concertation entre clinicien et biologiste. Il est essentiel de fournir des renseignements cliniques avec les demandes d'examen.

I. MISE EN ÉVIDENCE DE L'AGENT INFECTIEUX

A. Prélèvement

Le résultat des examens bactériologiques dépend pour une grande part des conditions de prélèvement et de transport de l'échantillon.

Les prélèvements doivent être effectués en principe avant l'administration d'antibiotiques. Tous les prélèvements sont évidemment réalisés avec du matériel stérile. La nature du prélèvement est fonction du siège de l'infection.

- Lorsque l'on soupçonne une septicémie ou une endocardite, c'est le sang qui est prélevé (**hémoculture**). Après une désinfection cutanée soignée, le sang est recueilli, puis ensemencé dans un flacon « aérobique » et un flacon « anaérobique », afin de permettre la croissance d'un large éventail de bactéries. La densité bactérienne étant souvent faible, il faut inoculer un volume de sang d'au moins 10 mL par flacon chez l'adulte. Les hémocultures doivent être répétées au moins 3 fois pour augmenter les chances de succès et faciliter leur interprétation. Dans certains cas, on est amené à utiliser des milieux de culture spécifiques (mycobactéries) ou à recourir à des dispositifs assurant une lyse préalable des cellules sanguines.

- Le recueil d'**urines** est effectué en milieu de jet, après une toilette locale.
- Les prélèvements profonds sont généralement recueillis par ponction. Les prélèvements superficiels (cutanés ou muqueux) sont le plus souvent recueillis à l'aide d'un **écouvillon**.
- Pour les prélèvements génitaux, il ne faut pas utiliser d'écouvillon en coton.
- Les sécrétions **bronchiques** peuvent être recueillies par expectoration, ce qui entraîne une contamination salivaire (se traduisant par la présence de cellules épithéliales). Un prélèvement de bonne qualité est celui contenant de nombreux polynucléaires et peu de cellules épithéliales. On obtient de meilleurs résultats en ayant recours à diverses techniques plus ou moins invasives : aspiration bronchique, prélèvement distal protégé, brosse bronchique ou lavage broncho-alvéolaire.

B. Transport

L'acheminement au laboratoire doit être le plus rapide possible. En effet beaucoup de prélèvements sont contaminés par la flore commensale et si ces prélèvements sont laissés assez longtemps à température ambiante, les bactéries se multiplient et peuvent fausser l'interprétation du résultat. Par ailleurs certaines bactéries sont fragiles. Leur exposition à l'air et la dessiccation (très rapide sur les écouvillons) peuvent les tuer. C'est pourquoi il existe des milieux de transport permettant la conservation des bactéries fragiles (gonocoques) ou des anaérobies strictes.

C. Examen direct du prélèvement

L'examen microscopique du prélèvement peut apporter un élément d'orientation important s'il montre des bactéries dans un site normalement stérile. Il fournit d'emblée une information sur la morphologie de la bactérie (forme, coloration par la méthode de Gram ou autre méthode). Il peut également apporter une aide pour des sites non stériles.

D. Culture

À l'exception des hémocultures (qui sont pratiquées en milieux liquides), les prélèvements bactériologiques sont, en règle,ensemencés sur différents milieux et en particulier sur des milieux solides permettant la réalisation d'un isolement. Le choix des milieux et des conditions de culture va dépendre en partie des renseignements fournis par le clinicien. La culture sur milieu solide permet de savoir si le prélèvement contient une ou plusieurs espèces bactériennes. Elle permet aussi d'avoir une estimation de la densité bactérienne. À partir de la culture on peut identifier la (ou les) bactérie(s). Seule la culture permet de pratiquer ensuite une étude de la sensibilité aux antibiotiques et éventuellement des marqueurs épidémiologiques.

L'interprétation d'une culture positive doit se faire en fonction du site de prélèvement et du contexte clinique. Un problème qui se pose assez fréquemment est de savoir si la bactérie isolée est responsable de la pathologie observée ou bien s'il s'agit d'une bactérie commensale ou d'un contaminant. Si l'on isole par exemple un pneumocoque dans le LCR d'un patient atteint de méningite, l'interprétation est évidente. Si l'on isole par contre un pneumocoque dans des sécré-

tions bronchiques, seul le contexte clinique permet de savoir s'il s'agit d'un simple portage ou bien d'une pneumonie à pneumocoques. Tous les prélèvements superficiels (cutanés ou muqueux) sont habituellement contaminés par la flore commensale. Même les prélèvements effectués par ponction transcutanée peuvent parfois être contaminés par des bactéries appartenant à la flore commensale de la peau. Pour certains prélèvements (comme les urines et parfois les sécrétions bronchiques) une étude quantitative peut aider à l'interprétation.

Si la culture reste la méthode de référence, elle présente l'inconvénient de nécessiter un délai souvent long. Par ailleurs la culture peut être en défaut si le patient a reçu des antibiotiques ou si la bactérie n'est pas (ou difficilement) cultivable.

E. Autres méthodes

Dans certains cas on peut détecter la présence d'une bactérie chez un patient par des techniques **immunologiques** (immunofluorescence, recherche d'antigènes solubles dans un liquide biologique, recherche d'antigènes bactériens dans un écouvillon, recherche d'une toxine).

Les techniques de **biologie moléculaire** (hybridation, amplification génique) permettent aussi de mettre en évidence des séquences nucléotidiques spécifiques d'une espèce bactérienne donnée et d'identifier ainsi une bactérie. Elles sont très utiles pour les bactéries de croissance lente ou difficile.

II. MISE EN ÉVIDENCE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

A. Détection des anticorps

Une infection bactérienne est habituellement suivie d'une ascension des anticorps vis-à-vis de la bactérie responsable. On estime en général qu'une augmentation du taux d'anticorps d'un facteur quatre est significative. Par ailleurs le seuil de positivité doit être établi en fonction des taux observés dans une population témoin. L'interprétation des réponses sérologiques est souvent délicate en raison des possibilités de réactions croisées entre les bactéries. Les résultats sont en général plus faciles à interpréter lorsqu'il s'agit d'infections peu fréquentes. Certaines techniques (immunofluorescence, ELISA) permettent de caractériser les classes d'immunoglobulines. La présence d'anticorps de la classe des IgM est en faveur d'une infection récente.

B. Réaction d'hypersensibilité retardée

De nombreuses infections bactériennes font apparaître une hypersensibilité retardée contre la bactérie responsable. L'étude de la réaction cutanée à un antigène bactérien n'a d'intérêt que si la prévalence de l'infection dans la population générale est faible. Une autre limitation est la difficulté à se procurer les antigènes. Actuellement la tuberculine est la seule préparation standardisée (exprimée en unités internationales) et commercialisée en France.

① Points clés

- Le diagnostic biologique des infections bactériennes repose avant tout sur la mise en évidence de la bactérie responsable. La méthode de référence est l'isolement de la bactérie par culture, suivie de son identification. Son résultat dépend pour beaucoup des conditions de prélèvement.
- Dans certains cas, la bactérie peut être caractérisée par la mise en évidence d'antigènes spécifiques (par des méthodes immunologiques) ou de séquences spécifiques (par des méthodes de biologie moléculaire).
- Des arguments diagnostiques peuvent également être apportés par l'étude de la réponse immunitaire du patient (production d'anticorps, hypersensibilité retardée).
- Dans tous les cas, les résultats, qu'ils soient positifs ou négatifs, doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

Pour en savoir plus

Gill VJ, Fedorko DP, Witebsky FG. *The clinician and the microbiology laboratory*. In : Principles and practice of infectious diseases, 5th ed., Mandell G,

Bennett JE, Dolin R (eds). Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000 : 184-221.

Connaissances

Bactéries d'intérêt médical

Cocci à Gram positif

Staphylococcus

13

- I. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
- II. AUTRES STAPHYLOCOQUES

Items

- 73. Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation. Toxi-infections alimentaires.
- 80. Endocardite infectieuse.
- 86. Infections broncho-pulmonaires.
- 87. Infections cutané-muqueuses bactériennes.
- 91. Infections nosocomiales.
- 92. Infections ostéo-articulaires. Disco-spondylite.
- 104. Septicémie.
- 207. Infection aiguë des parties molles.
- 271. Pathologie des paupières.
- 302. Diarrhée aiguë.

Introduction

- ▮ Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif qui tendent à se grouper en amas. Une espèce, *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), tient une place très importante dans les infections communautaires et nosocomiales.

I. *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

La bactérie cultive facilement sur les milieux usuels et aussi sur des milieux riches en NaCl. Elle doit son nom d'espèce à l'aspect pigmenté de ses colonies. Elle possède une **coagulase** (enzyme provoquant la coagulation du plasma), ce qui la distingue de la plupart des autres espèces de staphylocoques, et peut produire de nombreuses toxines.

A. Habitat

La bactérie est très répandue chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. Chez l'homme, environ un tiers des sujets sont des porteurs sains qui hébergent la bactérie au niveau des muqueuses (principalement les fosses nasales) et des zones cutanées humides (périnée, aisselles).

B. Transmission

La transmission interhumaine s'opère généralement par contact direct (manuportage). Elle peut aussi être indirecte par les vêtements, la literie ou les aliments.

Des épidémies de caractère nosocomial peuvent survenir.

C. Pouvoir pathogène

1. Lésions suppurées

Les plus fréquentes sont cutanées et sous-cutanées : folliculite, furoncle, anthrax, impétigo bulleux, panaris, surinfection de plaies traumatiques ou postopératoires. *S. aureus* est aussi responsable de mastites chez les femmes qui allaitent.

S. aureus tient également une place dominante dans les infections osseuses primitives (ostéomyélite) ou post-chirurgicales, ainsi que dans les arthrites suppurées.

Des atteintes pulmonaires peuvent s'observer notamment chez le nourrisson et chez les malades sous ventilation assistée, elles peuvent parfois se compliquer de pleurésie purulente.

2. Septicémies et endocardites

Les lésions suppuratives peuvent se compliquer de septicémie. Une forme particulière est la staphylococcie maligne de la face. Elle a pour origine un furoncle de la lèvre ou de la narine qui se complique d'une thrombophlébite suppurée. Les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse peuvent présenter des septicémies souvent accompagnées d'une endocardite du cœur droit. En milieu hospitalier, les septicémies à *S. aureus* représentent une proportion importante des septicémies d'origine nosocomiale. La porte d'entrée est souvent un cathéter intravasculaire. Toutefois certaines septicémies surviennent sans porte d'entrée apparente.

Les septicémies à *S. aureus* se compliquent volontiers de métastases septiques notamment au niveau du poumon et de l'appareil ostéo-articulaire, plus rarement au niveau de l'appareil urinaire ou du système nerveux central.

3. Manifestations d'origine toxinique

S. aureus est responsable d'intoxications alimentaires à incubation courte (quelques heures). Ces intoxications sont dues à l'ingestion d'aliments contaminés par le personnel les manipulant et conservés trop longtemps à température ambiante.

L'infection à *S. aureus* est parfois à l'origine d'un syndrome dit de choc toxique staphylococcique. Ce syndrome associe une fièvre élevée, un rash scarlatiniforme, de la diarrhée et une hypotension accompagnée de signes de défaillance polyviscérale. Il entraîne une certaine mortalité. Il peut s'observer dans deux circonstances. Dans la première, le syndrome survient pendant les règles chez des femmes utilisant des tampons hyperabsorbants. Dans la seconde, il s'agit de sujets de l'un ou l'autre sexe présentant une suppuration localisée à *S. aureus*. Dans certains cas l'infection staphylococ-

cique peut s'accompagner d'une éruption scarlatiniforme sans état de choc associé.

L'infection cutanée à *S. aureus* peut se traduire chez le nouveau-né par une dermite exfoliatrice (maladie de Ritter) et chez le nourrisson par un syndrome sévère du à un décollement étendu de la couche superficielle de l'épiderme (aspect de peau ébouillantée).

D. Facteurs de pathogénicité

La paroi de *S. aureus* contient un constituant, la protéine A, qui a la propriété de fixer les immunoglobulines G par leur région Fc, ce qui pourrait interférer avec leur action opsonisante.

La bactérie possède des *adhésines* et un récepteur pour la fibronectine qui jouent un rôle dans son adhésion aux tissus (en particulier aux valvules cardiaques) et au matériel étranger. Elle possède aussi un récepteur pour le fibrinogène (*Clumping factor*).

S. aureus peut produire de nombreuses *toxines*. On connaît 4 hémolysines, toxines à action cytolytique. La leucocidine est cytolytique pour les cellules phagocytaires, elle est habituellement présente dans les souches provoquant des furoncles. Il existe 6 variétés d'entérotoxines ayant des spécificités immunologiques différentes (désignées par les lettres A à F) mais possédant les mêmes activités biologiques. Ces toxines libérées dans les aliments sont responsables d'intoxications alimentaires. Une toxine particulière, TSST-1 (*Toxic shock syndrome toxin*), est impliquée dans la majorité des cas de syndrome de choc toxique staphylococcique. D'autres cas pourraient être dus à des entérotoxines. Enfin l'exfoliatine (dont il existe deux variétés A et B) est responsable du décollement intra-épidermique observé au cours de l'impétigo bulleux et du syndrome de peau ébouillantée.

Les entérotoxines, la TSST et l'exfoliatine font partie du groupe de toxines appelées superantigènes, en raison de leur capacité à interagir à la fois avec le récepteur spécifique des lymphocytes T et les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (chapitre 5). Cette interaction entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires qui jouent probablement un rôle important dans le déclenchement du syndrome de choc toxique en augmentant la perméabilité capillaire.

S. aureus produit différentes enzymes qui peuvent favoriser sa diffusion et une coagulase qui favorise probablement la constitution de thrombophlébites septiques.

E. Diagnostic biologique

Il repose sur l'isolement de la bactérie au niveau des lésions ou par hémoculture en cas de septicémie ou de bactériémie. Des milieux sélectifs peuvent être utilisés pour des prélèvements portant sur des régions où la flore commensale est abondante.

Dans des cas très particuliers, des laboratoires spécialisés peuvent rechercher si la bactérie isolée possède ou non des toxines pouvant expliquer le tableau clinique.

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques est indispensable, en particulier la recherche du caractère méti-R qui nécessite des techniques particulières.

F. Principes du traitement

Le choix de l'antibiothérapie sera guidé par l'antibiogramme et le contexte clinique. Les souches communautaires sont généralement résistantes aux pénicillines G et A, mais sensibles aux pénicillines M (et aux céphalosporines). Elles sont souvent sensibles aux macrolides, aux synergistines, aux fluoroquinolones. En France, parmi les souches isolées en milieu hospitalier, environ un tiers sont résistantes à toutes les β -lactamines (souches méti-R) et sont en règle multirésistantes. Souvent seuls les glycopeptides restent actifs sur ces souches. En outre quelques souches de sensibilité diminuée aux glycopeptides commencent à apparaître.

Les suppurations localisées peuvent parfois nécessiter un geste chirurgical.

La prévention des infections nosocomiales repose sur un strict respect des règles d'hygiène et en particulier le lavage des mains.

Il n'existe pas de vaccination efficace.

II. AUTRES STAPHYLOCOQUES

Ils sont parfois désignés sous le nom de staphylocoques à coagulase négative. Leur identification repose sur des caractères biochimiques. L'espèce la plus couramment isolée est *S. epidermidis*.

A. *S. epidermidis*

C'est un commensal de la peau et des muqueuses. Il peut contaminer des prélèvements superficiels et même des prélèvements obtenus par ponction transcutanée (comme les hémocultures).

S. epidermidis peut se comporter comme une bactérie opportuniste et provoquer des infections chez les sujets porteurs de matériel étranger (cathéter intravasculaire, dérivation ventriculaire, prothèse ostéo-articulaire). Cette bactérie a en effet la propriété de former des biofilms sur du matériel étranger. L'infection locale peut être le point de départ d'une septicémie. *S. epidermidis* peut aussi être responsable de péritonite chez les sujets en dialyse péritonéale prolongée et d'endocardite chez des sujets présentant des lésions cardiaques. Les souches acquises en milieu hospitalier sont souvent très résistantes aux antibiotiques.

Ce qui permet de faire la distinction entre une infection à *S. epidermidis* et une contamination du prélèvement, c'est l'isolement répété d'une souche ayant les mêmes caractères, ainsi que le contexte clinique.

B. *S. haemolyticus*

Il est parfois impliqué dans des infections urinaires basses.

① Points clés

- *S. aureus* tient une place très importante aussi bien dans les infections communautaires que dans les infections nosocomiales.
- Il peut provoquer des suppurations localisées, des infections systémiques ou des syndromes dus à l'action de ses toxines.
- Il développe rapidement des résistances aux antibiotiques et les souches hospitalières ne sont souvent sensibles qu'aux glycopeptides.
- Les autres staphylocoques et notamment *S. epidermidis* sont des bactéries opportunistes.

Pour en savoir plus

Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 16-34.

Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 520-532.

14

Streptococcus et *Enterococcus*

- I. *STREPTOCOCCUS PYOGENES*
(OU STREPTOCOQUE DU GROUPE A)
II. *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*
(OU STREPTOCOQUE DU GROUPE B)

- III. AUTRES STREPTOCOQUES
IV. *ENTEROCOCCUS*

Items

77. Angines et pharyngites.
80. Endocardite infectieuse.
87. Infections cutanéomuqueuses bactériennes.
88. Infections génitales de la femme.
94. Maladies éruptives de l'enfant.
96. Méningites infectieuses.
104. Septicémie.
204. Grosse jambe rouge aiguë.
207. Infection aiguë des parties molles.
264. Néphropathie glomérulaire.

Introduction

- Les bactéries appartenant au genre *Streptococcus* sont des cocci à Gram positif se disposant en chaînettes plus ou moins longues. Elles ont un métabolisme anaérobie, mais peuvent cultiver en présence d'air. Leur culture nécessite habituellement des milieux riches.
- Pour classer les streptocoques, un premier élément d'orientation est le caractère de l'**hémolyse** entourant les colonies sur une gélose au sang. On distingue les streptocoques β -hémolytiques produisant une hémolyse complète, les streptocoques α -hémolytiques (ou viridans) produisant une hémolyse incomplète et les streptocoques non-hémolytiques. La caractérisation d'un antigène polysaccharidique de la paroi permet ensuite de situer les streptocoques parmi les **groupes sérologiques** de Lancefield (A, B, C, etc.). L'identification est complétée au besoin par l'étude de caractères biochimiques.
- Le genre *Streptococcus* comprend de nombreuses espèces dont l'habitat et le pouvoir pathogène peuvent différer considérablement. Plusieurs espèces tiennent une place très importante dans la pathologie infectieuse communautaire.

I. *STREPTOCOCCUS PYOGENES* (OU STREPTOCOQUE DU GROUPE A)

C'est un streptocoque β -hémolytique.

A. Habitat

La bactérie est présente essentiellement chez l'homme. Son habitat habituel est le pharynx, mais on peut la trouver également sur la peau. Beaucoup de sujets sont des porteurs sains.

B. Transmission

Elle se fait surtout par voie aérienne, ou par contact direct.

C. Pouvoir pathogène

S. pyogenes est responsable d'une part d'infections courantes (angines, impétigo) généralement bénignes et d'autre part d'affections plus rares, mais pouvant être de haute gravité. La fréquence des infections graves semble varier dans le temps. Après avoir diminué considérablement avec l'introduction des antibiotiques, elle paraît augmenter depuis les années 80.

1. Angines

Les streptocoques du groupe A sont responsables d'angines érythémateuses ou érythémato-pultacées (souvent difficiles à distinguer cliniquement d'angines virales). Elles surviennent surtout chez l'enfant d'âge scolaire. Les angines streptococciques peuvent parfois se compliquer localement de sinusite, d'otite, d'adénite cervicale.

Au cours de la **scarlatine**, l'angine s'accompagne d'une éruption cutanée en nappe prédominant aux plis de flexion et de modifications caractéristiques de la langue (aspect framboisé). L'éruption est suivie d'une desquamation plus ou moins prononcée.

Les complications postinfectieuses seront discutées plus loin.

2. Infections cutanées superficielles

S. pyogenes est la cause d'une partie des **impétigos** de l'enfant ; il est parfois associé à *Staphylococcus aureus*. L'impétigo est une affection contagieuse touchant surtout les milieux défavorisés.

S. pyogenes est aussi responsable de l'**érysipèle**, dermo-épidermite d'extension rapide, accompagnée d'un syndrome infectieux sévère, survenant volontiers chez les sujets âgés, siégeant à la face ou à la jambe.

Enfin *S. pyogenes* peut surinfecter des plaies ou des brûlures et provoquer parfois des lymphangites.

3. Autres localisations

Elles sont plus rares. La bactérie peut provoquer parfois des endométrites (dans les suites de couches) ou des pneumonies.

4. Infections invasives

S. pyogenes peut provoquer parfois, à partir d'une lésion initiale souvent minime, une cellulite ou un syndrome de haute gravité appelé fasciite nécrosante ou gangrène streptococcique.

5. Syndrome de choc toxique streptococcique

Il est secondaire à une infection streptococcique localisée, le plus souvent sous-cutanée. Il ressemble au choc toxique staphylococcique et s'accompagne d'une défaillance polyviscérale. Son pronostic est sévère.

6. Septicémie

Une septicémie peut compliquer une infection le plus souvent cutanée (érysipèle ou plaie infectée) ou une infection invasive. Avant l'ère des antibiotiques, les suites d'accouchement pouvaient se compliquer de septicémies à streptocoques (fièvres puerpérales). Semmelweis, au milieu du XIX^e siècle (avant que le rôle des bactéries dans les infections ne soit connu), démontra que les fièvres puerpérales qui sévissaient dans les maternités, étaient nosocomiales et transmises par les mains du personnel médical. Cette découverte entraîna sa révocation.

7. Complications post-streptococciques

Elles surviennent surtout chez l'enfant et l'adulte jeune.

Une angine streptococcique peut être suivie, dans un faible pourcentage de cas, d'un **rhumatisme articulaire aigu**. L'affection survient après un intervalle libre d'une à quatre semaines, elle se traduit par un rhumatisme inflammatoire et dans certains cas par une atteinte cardiaque pouvant laisser des séquelles valvulaires. Les lésions ne contiennent pas de bactéries. Des rechutes peuvent survenir en cas de nouvelle angine streptococcique. La maladie est devenue rare dans les pays industrialisés, mais reste fréquente dans les pays pauvres.

Une angine ou un impétigo peuvent être suivis d'une **glomérulo-néphrite aiguë**. Plus rarement et après un intervalle libre plus long, une angine streptococcique peut être suivie d'une **chorée**.

D. Facteurs de pathogénicité

1. Protéine M de la paroi

La paroi de *S. pyogenes* contient non seulement l'antigène polysaccharidique spécifique du groupe A, mais une protéine plus superficielle, apparaissant sous forme de fimbriae en microscopie électronique, la protéine M. Cette protéine est le siège d'un grand polymorphisme au niveau de sa partie N-terminale, ce qui entraîne des variations dans sa spécificité immunologique. L'étude de la protéine M, combinée à celle d'une autre protéine polymorphe, la protéine T, permet de distinguer près de 90 **sérotypes** différents dans l'espèce. La détermination du sérotype a un intérêt épidémiologique. On constate que certaines affections streptococciques ou post-streptococciques (infections cutanées, infections invasives, rhumatisme articulaire aigu, glomérulo-néphrites) sont plus volontiers liées à certains sérotypes.

On a décrit au niveau de la protéine M des réactivités immunologiques croisées avec différents constituants de l'organisme (myosine, sarcolemme, synoviale). Ces constatations expliquent que l'on attribue souvent les manifestations post-streptococciques à un processus immuno-pathologique. Toutefois le fait que l'intervalle libre entre l'angine et la poussée de rhumatisme articulaire aigu ne soit pas raccourci en cas de rechute ne plaide pas en faveur de cette hypothèse. Faute de modèle expérimental, la physiopathologie des maladies post-streptococciques reste inconnue.

Une fonction très importante de la protéine M est son action **antiphagocytaire**. Cette propriété est due à sa capacité de fixer des protéines de l'hôte qui régulent négativement l'activité du complément. Les souches dépourvues de protéine M sont avirulentes. Les souches possédant une protéine M ne seront phagocytées (et tuées) qu'en présence d'anticorps anti-protéine M qui exercent un effet opsonisant. L'action des anticorps est spécifique de sérotype, c'est pourquoi l'immunité induite par une infection due à sérotype donné ne protège pas contre une récurrence due à un autre sérotype.

La protéine M a également une fonction d'adhésine qu'elle partage avec les acides lipoteichoïques de la paroi.

2. Toxines

S. pyogenes produit deux **hémolysines**, les streptolysines O et S. Ce sont des toxines cytolitiques. La streptolysine O (SLO) doit son appellation au fait qu'elle est oxygène-sensible. Elle n'est active que dans un milieu réducteur. Elle présente des communautés antigéniques avec diverses hémolysines produites par d'autres bactéries à Gram positif. Elle est antigénique et, comme on le verra plus loin, les infections à *S. pyogenes* sont souvent suivies d'une élévation des anticorps anti-SLO.

Certaines souches de *S. pyogenes* peuvent produire une ou plusieurs **toxines érythrocytotoxiques**, appelées aussi exotoxines pyrogènes. On en a décrit 3 variétés : A, B, et C. La plus importante semble être la toxine A dont le gène est porté par un prophage. La toxine B est en fait une protéase. Ces toxines se comportent comme des superantigènes vis-à-vis des cellules du système immunitaire et provoquent à faible concentration une libération importante de cytokines pro-inflammatoires (voir chapitre 5). Ces toxines sont impliquées dans la scarlatine et le syndrome de choc toxique streptococcique.

3. Enzymes

S. pyogenes excrète diverses enzymes qui pourraient favoriser sa diffusion : hyaluronidase, plusieurs DNAses, protéases, streptokinases. Les souches à tropisme cutané produisent une lipoprotéinase.

E. Diagnostic biologique

1. Isolement de la bactérie

En cas d'angine, le prélèvement doit porter sur la loge amygdalienne (en évitant de toucher une autre région de la cavité buccale). La méthode de référence est la culture sur une gélose au sang qui permet de détecter les streptocoques β -hémolytiques et de caractériser ensuite l'antigène spécifique du groupe A. Cette méthode nécessite au moins 48 heures.

Il existe une méthode de diagnostic rapide permettant de détecter directement à partir du prélèvement la présence éventuelle d'antigènes spécifiques du groupe A (Strepto-test). Cette méthode peut donner une réponse dans un court délai et être effectuée par le clinicien.

Pour les autres localisations, le prélèvement portera sur le site de l'infection et sera au besoin associé à des hémocultures.

2. Sérologie

On peut rechercher des anticorps contre la SLO ou des enzymes comme la streptokinase, la DNase B. Le taux de ces anticorps augmente au décours d'une infection streptococcique, ce qui peut être utilisé pour un diagnostic rétrospectif. Cette recherche peut être utile dans le diagnostic des affections post-streptococciques. L'interprétation des résultats est cependant souvent difficile en raison de la présence fréquente d'anticorps dans la population générale.

F. Bases du traitement

S. pyogenes est resté très sensible à la pénicilline G (et aux aminopénicillines). En cas d'allergie aux pénicillines on peut recourir aux macrolides, en vérifiant leur activité (car il existe des souches résistantes dont la fréquence varie selon les pays). Le traitement des angines à *S. pyogenes* ne sera instauré qu'en cas de confirmation du diagnostic par culture ou test de diagnostic rapide. Le traitement vise surtout à prévenir les complications post-streptococciques. Pour cela il doit être prolongé classiquement pendant 10 jours. Actuellement on recommande un traitement de 6 jours (par aminopénicilline).

Pour la prévention des rechutes de rhumatisme articulaire aigu, on dispose de formes de pénicilline à long retard.

II. STREPTOCOCCUS AGALACTIAE (OU STREPTOCOQUE DU GROUPE B)

S. agalactiae est un streptocoque β -hémolytique appartenant au groupe B de Lancefield.

Beaucoup de sujets sont porteurs de la bactérie au niveau de leurs muqueuses (intestinales et vaginales surtout). La colonisation vaginale est présente chez 10 à 20 % des femmes et entraîne souvent une colonisation du nouveau-né.

A. Pouvoir pathogène

Le *nouveau-né*, contaminé avant ou pendant l'accouchement, peut développer une infection précoce (dans les premiers jours) ou tardive (dans les premières semaines). Dans le premier cas l'infection entraîne habituellement une septicémie accompagnée souvent d'une pneumopathie. Dans les formes plus tardives, on observe surtout des méningites et parfois d'autres localisations (ostéo-articulaires en particulier).

La fréquence des infections néonatales à streptocoque du groupe B est de l'ordre de 1 à 2 pour 1 000 naissances. C'est l'infection bactérienne néonatale la plus fréquente. La mortalité est de l'ordre de 10 %.

Chez l'adulte, les infections sont plus rares et se rencontrent surtout sur des terrains particuliers : grossesse et post-partum, ou bien terrain fragilisé (diabète, patient grabataire). L'infection peut porter sur les tissus cutanés et sous-cutanés, l'appareil ostéo-articulaire, les voies urinaires. On peut observer aussi des méningites, des septicémies, des endocardites.

B. Facteurs de pathogénicité

S. agalactiae possède une capsule polysaccharidique. Il en existe plusieurs variétés immunologiques, ce qui permet de distinguer plusieurs sérotypes dans l'espèce. Cette capsule a un effet antiphagocytaire qui peut être inhibé par des anticorps spécifiques.

C. Diagnostic

Il repose sur l'isolement de la bactérie au niveau de zones normalement stériles (sang, LCR). La recherche d'antigène soluble dans le LCR ou les urines permet un diagnostic rapide, mais sa sensibilité est limitée.

La recherche d'une colonisation chez la femme enceinte (au niveau vaginal), chez le nouveau-né (prélèvements superficiels et gastriques), ainsi que l'examen du placenta peuvent apporter des éléments aidant à la décision.

D. Bases du traitement

S. galactiae est très sensible à la pénicilline G.

III. AUTRES STREPTOCOQUES

A. Streptocoques des groupes C et G

Ce sont des streptocoques β -hémolytiques. Ils peuvent provoquer des infections comparables à celles produites par le groupe A, mais pas les complications post-streptococciques.

B. *Streptococcus bovis*

C'est un streptocoque du groupe D, commensal du tube digestif. Il peut être la cause d'endocardites et doit faire rechercher une porte d'entrée colique (souvent néoplasique).

C. Streptocoques du groupe *milleri*

Ils sont β -hémolytiques ou non. Ce groupe a été scindé en trois espèces (*S. anginosus*, *S. constellatus* et *S. intermedius*). Ce sont des commensaux des muqueuses pouvant à l'occasion provoquer des suppurations intra-abdominales, des sinusites, des abcès du cerveau.

D. Streptocoques oraux

Divers streptocoques non hémolytiques ou α -hémolytiques (ces derniers appelés parfois *S. viridans*) sont des commensaux de la cavité buccale. *S. mutans* joue un rôle dans les caries dentaires. Les streptocoques oraux sont les bactéries le plus fréquemment impliquées dans les **endocardites** survenant sur un cœur préalablement lésé (valvulopathie, malformation congénitale). Dans certains cas l'endocardite peut être due à des variants nutritionnels qui nécessitent des facteurs de croissance particuliers pour se multiplier *in vitro*.

E. Bases du traitement

La pénicilline G (ou les aminopénicillines) est en général le traitement de choix. Dans le cas des endocardites, la synergie avec les aminosides permet de renforcer leur activité à condition que la résistance aux aminosides soit de faible niveau (voir chapitre 10).

IV. ENTEROCOCCUS

Le genre *Enterococcus* est constitué de cocci à Gram positif groupés par paires ou en courtes chaînettes. Il se distingue du genre *Streptococcus* par des caractères génotypiques et par sa capacité à cultiver sur des milieux hostiles (en particulier ceux contenant une concentration élevée de NaCl). Les espèces le plus fréquemment isolées chez l'homme sont *E. faecalis* et *E. faecium*.

A. Habitat

Les entérocoques sont des commensaux du tube digestif, chez l'homme et chez l'animal.

B. Pouvoir pathogène

Les entérocoques peuvent être impliqués dans des infections urinaires, des endocardites. On les trouve fréquemment dans des suppurations intra-abdominales, en général associés à d'autres bactéries. Les infections localisées peuvent être à l'origine de bactériémies. La place des entérocoques dans les infections nosocomiales tend à augmenter.

C. Diagnostic biologique

Il repose sur l'isolement de la bactérie au site de l'infection ou par hémoculture.

D. Bases du traitement

Les entérocoques sont peu sensibles aux pénicillines et présentent une résistance naturelle vis-à-vis des céphalosporines. La synergie des pénicillines avec les aminosides n'existe que lorsque la résistance aux aminosides est de bas niveau. Ces dernières années une résistance aux glycopeptides a commencé à se répandre. Elle peut intéresser la vancomycine seule ou l'ensemble des glycopeptides.

① Points clés

- Les streptocoques sont classés en fonction de leur groupe sérologique et de caractères biochimiques.
- Le groupe A (*S. pyogenes*) est responsable d'infections courantes (pharyngées ou cutanées) de la scarlatine et plus rarement d'infections invasives ou de complications postinfectieuses (comme le rhumatisme articulaire aigu). Il reste sensible aux pénicillines.
- Le groupe B (*S. agalactiae*) est surtout responsable d'infections néo-natales.
- Les autres streptocoques sont souvent commensaux. Ils peuvent être responsables d'infections diverses et surtout d'endocardites.

Pour en savoir plus

Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 470-511.

Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States : shifting paradigm. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 497-513.

Stevens DL. Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 2-13.

Stollerman GH. Rheumatic fever. *Lancet* 1997 ; 349 : 935-942.

Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : angine (réactualisation 2002). www.afssaps.santé.fr

15

Streptococcus pneumoniae

I. HABITAT
II. TRANSMISSION
III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

86. Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte.
90. Infections naso-sinusiennes de l'enfant et de l'adulte.
96. Méningites infectieuses.
98. Otitis et otites chez l'enfant et l'adulte.

Introduction

Il tient une place à part dans le genre *Streptococcus* et conserve la dénomination commune de pneumocoque. Sa morphologie le distingue des autres membres du genre *Streptococcus*, car il a plus souvent un aspect de diplocoque qu'un groupement en courtes chaînettes. Les colonies ont un aspect souvent caractéristique et sont α -hémolytiques. C'est une bactérie fragile, ayant tendance à s'autolyser facilement dans les cultures.

I. HABITAT

C'est une bactérie spécifiquement humaine, souvent présente à l'état commensal dans les voies aériennes supérieures (rhino-pharynx).

II. TRANSMISSION

Elle est interhumaine et se fait par voie aérienne.

III. POUVOIR PATHOGÈNE

Le pneumocoque est la bactérie qui est responsable du plus grand nombre de décès parmi les infections communautaires. Les infections à pneumocoques sont plus fréquentes pendant la saison froide.

A. Infections des voies respiratoires

Le pneumocoque tient une place prédominante parmi les infections bactériennes des voies respiratoires. Il est l'agent de la pneumonie franche lobaire aiguë et d'une façon générale de la majorité des pneumonies bactériennes. La pneumonie à pneumocoques est fréquente chez l'enfant et chez les sujets âgés. Elle peut s'accompagner de bactériémie. Elle entraîne une mortalité importante sur les terrains fragilisés. Le pneumocoque est aussi l'agent le plus souvent impliqué dans les infections ORL bactériennes, surtout chez l'enfant (otites, sinusites).

B. Méningites

Le pneumocoque est également un des principaux agents responsables de méningites bactériennes. L'atteinte méningée est parfois liée à une infection de voisinage (mastoidite) ou une fracture de la base du crâne qui peut être méconnue. Dans ce dernier cas des récurrences sont possibles. La méningite à pneumocoques entraîne une mortalité élevée (de l'ordre de 20 %).

C. Autres localisations

Le pneumocoque est responsable aussi de bactériémies au cours desquelles diverses séreuses (autres que les méninges) peuvent être atteintes, ce qui peut entraîner arthrite, péritonite, péricardite, ou pleurésie. Une endocardite peut également survenir.

Les infections à pneumocoques sont d'une fréquence ou d'une sévérité anormale lorsqu'il existe des anomalies du système immunitaire : agammaglobulinémie, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, splénectomie, myélome.

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ

A. Capsule

Les pneumocoques possèdent une capsule polysaccharidique qui exerce une action antiphagocytaire. La perte de la capsule entraîne la perte de la virulence. On connaît plus de 80 variétés immunologiques différentes de capsule, ce qui a permis de caractériser autant de **sérotypes**. Certains sérotypes semblent plus pathogènes que d'autres. Les anticorps dirigés contre la capsule permettent la phagocytose (ils sont opsonisants). Ces anticorps sont protecteurs, mais leur action est spécifique de sérotype.

B. Autres facteurs

Diverses adhésines permettent la colonisation. L'hémolysine du pneumocoque (la pneumolysine) joue aussi un rôle dans le pouvoir pathogène.

Rappelons que la *C-reactive protein* (CRP) est une protéine de la réponse inflammatoire qui réagit avec des constituants de la paroi du pneumocoque (un complexe fait d'acide téichoïque et de peptidoglycane) et qui peut activer ensuite le complément.

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les prélèvements porteront sur le site de l'infection et seront complétés par des hémocultures en cas de syndrome infectieux sévère (notamment en cas de pneumonie ou de méningite).

L'examen direct du produit pathologique (expectoration purulente, LCR) peut apporter un élément d'orientation en mettant en évidence des diplocoques à Gram positif.

L'isolement de la bactérie par culture est l'élément essentiel du diagnostic. Il peut être en défaut si le patient a reçu des antibiotiques avant le prélèvement. La recherche d'antigènes solubles dans les urines peut permettre un diagnostic rapide au cours des pneumonies. La recherche d'antigènes solubles dans les autres produits pathologiques est de faible sensibilité.

VI. BASES DU TRAITEMENT

A. Curatif

Le traitement de choix est habituellement la pénicilline G (ou une aminopénicilline). Le pneumocoque est resté longtemps très sensible aux pénicillines, mais ces dernières années un nombre croissant de souches de sensibilité diminuée aux β -lactamines sont apparues (voir chapitre 10). Leur fréquence varie selon les pays, elle est élevée en France. On l'observe surtout dans certains sérotypes. Le dépistage de la résistance sur l'antibiogramme nécessite des précautions particulières. Il faut utiliser une β -lactamine moins active que la pénicilline G (en l'occurrence un disque d'oxacilline). Le niveau de la résistance sera ensuite précisé par la mesure de la CMI. Les microbiologistes ont choisi comme concentrations critiques 0,1 et 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, c'est-à-dire que les souches dont la CMI est inférieure à 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sont considérées comme sensibles, celles dont la CMI est supérieure à 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ comme résistantes et celles situées entre les deux valeurs comme intermédiaires. Il est important pour le clinicien de savoir que ces critères ont été choisis en fonction d'observations portant sur la réponse de méningites à pneumocoques au traitement par la pénicilline G. Autrement dit, on risque un échec thérapeutique si l'on utilise de la pénicilline G pour traiter une méningite due à une souche dont la CMI est supérieure à 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Cette situation s'explique par la faible diffusion de l'antibiotique dans le LCR. Par contre la réponse au traitement reste habituellement satisfaisante dans les localisations extraméningées, car on atteint alors facilement des concentrations d'antibiotique très supérieures à 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Un pourcentage élevé de souches de pneumocoques a par ailleurs acquis une résistance aux tétracyclines, à l'érythromycine, au cotrimoxazole. Les pneumocoques sont restés sensibles aux glycopeptides et aux synergistines. Ils sont sensibles

à certaines des nouvelles fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine), aux kétolides et au linézolide.

Le traitement des méningites à pneumocoques de sensibilité diminuée aux β -lactamines pose un problème difficile. La CMI vis-à-vis de différentes β -lactamines (pénicilline G, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone, imipénème) doit être déterminée afin de pouvoir choisir la β -lactamine ayant la CMI la plus basse. En général le traitement comporte le céfotaxime à posologie élevée, souvent associé à la vancomycine (ou la rifampicine ou la fosfomycine).

B. Préventif

Il existe un vaccin constitué par les antigènes capsulaires le plus fréquemment rencontrés. La réponse immunitaire contre ce vaccin polysaccharidique est souvent médiocre chez l'enfant. Il ne peut être utilisé avant deux ans. Le vaccin est recommandé chez les sujets fragiles : sujets âgés, insuffisants cardiaques et respiratoires, splénectomisés, drépanocytaires homozygotes. Un vaccin fait d'antigènes polysaccharidiques couplés à un antigène protéique a été introduit plus récemment. Il peut être utilisé chez le nourrisson.

① Points clés

- Le pneumocoque tient une place majeure dans les infections communautaires. Il est responsable d'infections des voies respiratoires : infections ORL (otites) et aussi pneumonies qui entraînent une mortalité importante chez les sujets fragiles.
- Il est également l'un des principaux agents des méningites bactériennes.
- De nombreuses souches présentent maintenant une diminution de leur sensibilité aux β -lactamines.
- La capsule du pneumocoque possède des propriétés antiphagocytaires. Il en existe de nombreux sérotypes. On utilise ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés pour préparer des vaccins.

Pour en savoir plus

Kaplan SL, Mason EO. Management of infections dues to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 628-644.

Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* : clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 801-809.

Cocci à Gram négatif

Neisseria et autres cocci à Gram négatif

16

I. NEISSERIA MENINGITIDIS
II. NEISSERIA GONORRHOEAE

III. AUTRES NEISSERIA
IV. AUTRES COCCI À GRAM NÉGATIF

Items

88. Infections génitales de la femme.
89. Infections génitales de l'homme.
95. Maladies sexuellement transmissibles.
96. Méningites infectieuses.
104. Septicémie.
200. État de choc.
330. Purpuras.

Introduction

► Le genre *Neisseria* est constitué de cocci à Gram négatif groupés par paires, aéro-anaérobies facultatifs. Il comprend différentes espèces dont deux sont pathogènes : *N. meningitidis* et *N. gonorrhoeae*.

I. NEISSERIA MENINGITIDIS

N. meningitidis, ou méningocoque, est une bactérie fragile ne cultivant que sur des milieux riches, sous une atmosphère enrichie en CO₂. Elle possède une capsule polysaccharidique dont il existe plusieurs variétés permettant une classification en sérogroupes. Les groupes les plus fréquents sont les groupes A, B, C, Y et W135. Le groupe B est largement prédominant en France, le groupe A en Afrique. Divers antigènes de la paroi permettent aux centres de référence de distinguer, à l'intérieur des sérogroupes, des types et des sous-types. Ces antigènes servent de marqueurs épidémiologiques.

A. Habitat

La bactérie est présente dans le rhinopharynx d'un grand nombre de sujets (porteurs sains). Elle est spécifiquement humaine.

B. Transmission

La transmission se fait par voie aérienne. Elle peut être *rapide* dans les collectivités (milieu militaire ou scolaire).

C. Pouvoir pathogène

Chez un petit nombre d'individus, la bactérie franchit la barrière muqueuse et gagne les méninges par voie hématogène, ou bien produit une septicémie.

1. Méningite

La méningite à méningocoque (ou méningite cérébro-spinale) survient surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle s'accompagne parfois d'un purpura pétéchial. L'évolution peut être rapide, d'où une mortalité de l'ordre de 5 à 10 %.

La maladie peut provoquer des épidémies dans certaines collectivités (en milieu scolaire ou militaire), mais dans nos régions la plupart des cas apparaissent sporadiques. On dénombre quelques centaines de cas par an en France. De grandes épidémies peuvent survenir dans les pays en voie de développement, en particulier en Afrique sub-saharienne.

2. Septicémie

Elle se traduit par un syndrome infectieux plus ou moins sévère et souvent la présence de pétéchies. Une forme particulière est le **purpura fulminans** où le purpura est rapidement extensif et s'accompagne d'un état de choc et de signes de coagulation intravasculaire disséminée. Son pronostic est très sévère.

D. Facteurs de pathogénicité

1. Adhésines

Elles permettent l'adhésion de la bactérie aux muqueuses et sont donc impliquées dans le processus de colonisation. La principale adhésine est constituée par les pili, mais des protéines de la membrane externe interviennent également.

2. Capsule

Si la bactérie franchit la muqueuse, la capsule lui permet de résister à l'action du complément et à la phagocytose. Les anticorps dirigés contre la capsule (spécifiques de sérogroupe) permettent au complément d'exercer une action bactériolytique. Les anticorps anticapsulaires sont donc protecteurs. Ils peuvent apparaître en réponse à un portage au niveau du rhinopharynx ou à une vaccination. La capsule du sérogroupe B est malheureusement très peu immunogène.

Les sujets ayant un déficit génétique portant sur certains facteurs du complément (C5 à C8) ont une sensibilité accrue aux infections à méningocoques.

3. Lipopolysaccharide

Il est appelé lipooligosaccharide en raison de la brièveté de la chaîne saccharidique. On pense qu'il est impliqué dans les phénomènes de choc qui peuvent survenir au cours des infections à méningocoques et, en particulier, dans le purpura fulminans.

4. Autres facteurs

Le méningocoque possède une IgA protéase.

Les épidémies sont généralement dues à des clones particuliers. On ne sait pas bien reconnaître actuellement les facteurs qui permettent à ces clones d'être plus pathogènes.

E. Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie à partir du LCR ou du sang. Les prélèvements doivent être acheminés rapidement au laboratoire, en évitant leur exposition au froid. L'examen direct du LCR ne montre que très inconstamment des diplocoques à Gram négatif.

Lorsque la culture est positive, il faudra confirmer l'identification, préciser le séro-groupe et vérifier la sensibilité aux pénicillines en mesurant la CMI de la pénicilline G.

L'administration antérieure d'antibiotiques entraîne souvent une négativité des cultures. On peut tenter de rechercher les antigènes solubles (capsulaires) libérés par la bactérie, mais cette recherche est souvent décevante.

La recherche de méningocoques au niveau du pharynx n'a que peu de valeur en raison de la fréquence du portage.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Le méningocoque est sensible aux β -lactamines. Il est resté longtemps très sensible aux pénicillines, mais ces dernières années un pourcentage appréciable de souches ayant une sensibilité diminuée aux pénicillines sont apparues. Ces souches ont subi des modifications au niveau des gènes des PLP (chapitre 10). Leur CMI à la pénicilline G reste cependant en règle inférieure à 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La sensibilité aux céphalosporines de 3^e génération n'est pas modifiée. La précocité du traitement est un élément essentiel du pronostic. La constatation d'un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de 3 mm de diamètre, chez un sujet présentant un état infectieux, impose d'administrer sans délai une β -lactamine par voie parentérale.

2. Préventif

Méningite et septicémie à méningocoque sont à déclaration obligatoire. On conseille de traiter l'entourage immédiat du malade par la rifampicine pendant 48 heures, car le risque de survenue d'un autre cas dans l'entourage est beaucoup plus élevé que dans la population générale. Signalons que de rares souches résistantes à la rifampicine ont été décrites.

Il existe en France un vaccin contre les groupes A et C. Ce vaccin doit être proposé aux sujets ayant été au contact d'un patient infecté par un de ces sérogroupes. Il est également conseillé aux voyageurs se rendant dans des régions où ces sérogroupes sont prédominants (Afrique sub-saharienne). Il est peu immunogène avant l'âge de 2 ans. On dispose maintenant d'un vaccin anti-C conjugué permettant de vacciner les enfants de moins de 2 ans.

II. *NEISSERIA GONORRHOEAE*

N. gonorrhoeae ou gonocoque est une bactérie très fragile, ne cultivant que sur un milieu riche, spécifique et sous une atmosphère enrichie en CO₂.

A. Habitat

La bactérie est présente dans les voies génitales, uniquement dans l'espèce humaine.

B. Transmission

La transmission est vénérienne. La fréquence de la maladie a diminué lorsque l'épidémie de sida a induit des changements de comportement.

C. Pouvoir pathogène

La bactérie envahit les cellules de la muqueuse et engendre une réaction inflammatoire. Dans de rares cas l'infection locale est à l'origine d'une dissémination par voie sanguine.

1. Infection urogénitale

Appelée aussi blennorrhagie, c'est une des infections vénériennes les plus fréquentes.

Chez l'homme, la maladie se traduit habituellement par une urétrite aiguë survenant classiquement 2 à 5 jours après la contamination, mais la durée d'incubation peut être plus longue. En l'absence de traitement, une extension ascendante peut se produire entraînant prostatite ou épididymite. Dans un faible pourcentage de cas l'infection peut rester inapparente.

Chez la femme, les symptômes sont généralement moins évocateurs. L'infection peut se traduire par une cervicite (pouvant entraîner une leucorrhée) ou plus rarement par une urétrite, une bartholinite. Dans près de la moitié des cas, l'infection passe inaperçue. Des complications ascendantes peuvent survenir : salpingite (dont les séquelles peuvent être cause de stérilité ou de grossesse extra-utérine), inflammation pelvienne, périhépatite.

2. Localisations extragénitales

On peut observer des infections pharyngées, rectales ou conjonctivales. Ces dernières peuvent survenir chez le nouveau-né lorsque la mère est infectée. L'atteinte oculaire peut entraîner une ophtalmie, cause de cécité.

Des bactériémies ou des septicémies peuvent parfois survenir, entraînant volontiers des arthrites septiques.

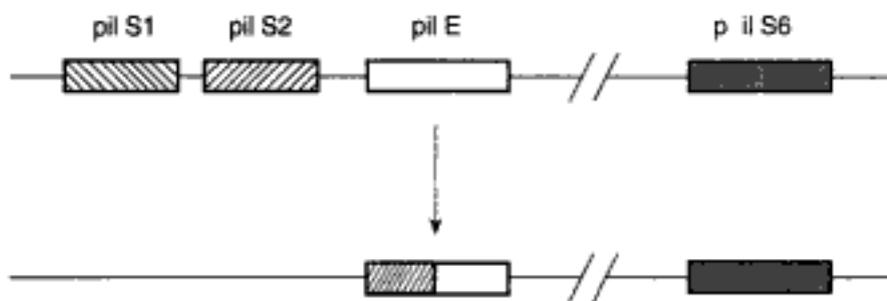
D. Facteurs de pathogénicité

1. Pili

Ils jouent un rôle important dans l'adhésion du gonocoque aux muqueuses génitales et sont indispensables à l'expression du pouvoir pathogène. Les pili sont constitués principalement d'une protéine appelée piline. À leur extrémité se trouve une protéine PilC qui est impliquée dans l'adhésion aux cellules épithéliales. Pour échapper aux effets de la réponse immunitaire, le gonocoque dispose d'un système complexe. L'expression des pili peut être interrompue par un mécanisme de variation de phase. Par ailleurs la spécificité immunologique de la piline peut être modifiée. Cette variation antigénique résulte de recombinaisons entre le gène de la piline (*pilE*) et des gènes silencieux *pilS* (Fig. 16.1). Les gènes *pilS* intervenant dans la recombinaison peuvent provenir de la même bactérie ou d'une autre bactérie (par transformation).

► Fig. 16.1. Variation antigénique des pili. ►

Le gène *pilE* est le gène d'expression produisant la piline. Les gènes *pilS1*, *pilS2*, etc. sont des gènes silencieux (dépourvus de promoteur). La recombinaison entre *pilE* et l'un des gènes silencieux (*pilS2*) permet la synthèse d'un nouveau variant de la piline.



2. Protéines de la membrane externe

Certaines de ces protéines interviennent dans l'adhésion et l'invasion de cellules épithéliales. Parmi elles, les protéines Opa jouent un rôle important. Elles sont codées par une famille de gènes qui peuvent s'exprimer ou non de manière indépendante. Selon la protéine Opa exprimée, la spécificité antigénique et le tropisme cellulaire peuvent varier chez la bactérie.

3. Autres facteurs

Il existe, comme chez *N. meningitidis*, un lipooligosaccharide qui joue un rôle dans les lésions cellulaires que peut provoquer la bactérie. Il est lui aussi le siège de variations antigéniques. Le gonocoque possède par ailleurs une IgA protéase. Au total, le gonocoque dispose de multiples moyens pour échapper à la réponse immunitaire : variation de phase et variation antigénique concernant plusieurs de ses facteurs de pathogénicité, production d'IgA protéase, capacité à envahir les cellules épithéliales. Cela explique que l'infection évolue de manière chronique en l'absence de traitement, que des récives soient possibles et que la mise au point d'un vaccin se heurte à des difficultés qui n'ont pu jusqu'à présent être surmontées.

E. Diagnostic biologique

La méthode de choix repose sur l'isolement de la bactérie par culture sur des milieux spécifiques. Chez l'homme, le prélèvement porte habituellement sur l'écoulement urétral. Chez la femme, les prélèvements portent sur l'urètre, l'endocol, la marge anale. En fonction du contexte, les prélèvements pourront porter sur d'autres localisations. Le gonocoque étant une bactérie très fragile, il est impératif d'ensemencer immédiatement les prélèvements ou bien de les acheminer au laboratoire dans un milieu de transport adapté. Lorsque les prélèvements proviennent d'une surface muqueuse (qui n'est pas stérile) les prélèvements sont ensemencés à la fois sur des milieux sélectifs et non sélectifs. La culture permet l'identification (par l'étude de caractères biochimiques) et la réalisation d'un antibiogramme.

L'examen direct du prélèvement permet souvent un diagnostic présomptif chez l'homme, en mettant en évidence des cocci à Gram négatif dans certains polynucléaires.

Les autres méthodes de diagnostic reposent, soit sur des méthodes immunologiques, soit sur des méthodes de biologie moléculaire (hybridation, amplification génique).

Notons que la recherche de gonocoque est souvent couplée à celle de *Chlamydia trachomatis*.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Les souches sauvages de gonocoque sont sensibles à la pénicilline G, mais des résistances à cet antibiotique sont devenues fréquentes, soit par modification des PLP, soit plus souvent par l'acquisition d'une β -lactamase plasmidique. La spectinomycine (un aminoglycoside) a été utilisée dans le traitement des infections génitales à gonocoque, mais des souches résistantes sont également apparues. La résistance aux tétracyclines est assez fréquente. Le traitement habituel repose actuellement sur les céphalosporines de 3^e génération ou les fluoroquinolones. Cependant de rares souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux fluoroquinolones ont été observées.

2. Préventif

L'identification et le traitement du (ou des) partenaire(s) est indispensable si l'on veut prévenir les récurrences, car la maladie ne paraît pas induire d'immunité de protection.

Par ailleurs l'usage du préservatif est un moyen de prévention classique.

L'administration systématique d'un collyre contenant des agents antibactériens, au nouveau-né, est destinée à prévenir une éventuelle contamination conjonctivale.

III. AUTRES NEISSERIA

Les autres espèces de *Neisseria* sont des commensales des voies respiratoires. Il est exceptionnel qu'elles produisent des infections profondes.

IV. AUTRES COCCI À GRAM NÉGATIF

A. *Moraxella*

Les bactéries sont arrondies ou ovoïdes (cocco-bacilles).

Moraxella catarrhalis, désignée aussi sous le nom de *Branhamella catarrhalis*, est un commensal des voies aériennes supérieures surtout chez l'enfant. La bactérie est responsable d'un pourcentage appréciable d'otites et de sinusites de l'enfant. C'est aussi un agent de surinfection dans les pathologies bronchiques chroniques de l'adulte. La bactérie produit très souvent une β -lactamase qui la rend résistante à la pénicilline G et aux aminopénicillines. Elle est par contre sensible à l'association d'une aminopénicilline et d'un inhibiteur de β -lactamase. D'autres espèces de *Moraxella* (*M. nonliquefaciens*) sont impliquées dans des infections oculaires. Elles sont sensibles à la pénicilline G.

B. *Kingella*

Ce sont des commensales des voies aériennes supérieures. *K. kingae* est une bactérie très fragile, impliquée parfois dans des infections ostéo-articulaires de l'enfant, et plus rarement dans d'autres infections profondes (endocardite). La bactérie est très sensible aux antibiotiques.

① Points clés

- Les *Neisseria* pathogènes sont des germes fragiles. Les prélèvements destinés à leur recherche doivent être acheminés avec des précautions particulières.
- *N. meningitidis* est l'un des principaux agents impliqués dans les méningites bactériennes. Ces méningites peuvent parfois se propager sur un mode épidémique. Elles peuvent s'accompagner de lésions purpuriques.
- *N. gonorrhoeae* tient une place dominante dans les maladies sexuellement transmissibles.
- *Moraxella catarrhalis* peut provoquer des infections ORL chez l'enfant et des surinfections bronchiques chez l'adulte.

Pour en savoir plus

Riou JY, Guibourdenche M. Aspects actuels de la résistance aux antibiotiques de *Neisseria gonorrhoeae*. *Rev Fr Lab* 1997 ; 294 : 31-37.

Van Deuren M, Brandzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 144-166.

Van Duynhoven Y. The epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Microbes Infect* 1999 ; 1 : 455-464.

Verduin CM, Hol C, Flier A, van Dijk H, van Belkum A. *Moraxella catarrhalis* : from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 125-144.

Prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
www.infectiologie.com

Bacilles à Gram positif

Corynebacterium

17

- I. CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE
- II. AUTRES CORYNEBACTÉRIES

Items

77. Angines.
337. Trouble aigu de la parole. Dysphonie.

Introduction

- ▶ Le genre *Corynebacterium* est fait de bacilles à Gram positif, aérobies (et généralement anaérobies facultatifs) dont le groupement « en lettres chinoises » est caractéristique. Il comprend une espèce très pathogène, *C. diphtheriae*, agent de la diphtérie, ainsi que des espèces commensales pouvant parfois se comporter comme des bactéries opportunistes.

I. CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

La bactérie doit son pouvoir pathogène à la sécrétion d'une toxine très puissante. On peut s'en prémunir par la vaccination.

A. Habitat

La bactérie est présente dans le pharynx et parfois sur la peau. Dans les régions où la diphtérie est présente à l'état endémique, les porteurs sains sont très nombreux.

B. Transmission

La bactérie se transmet par voie aérienne ou par contact direct. La fréquence de la diphtérie dépend essentiellement de l'état immunitaire de la population. Lorsque la vaccination antidiphthérique est insuffisante ou absente, la maladie se propage par épidémies touchant surtout les enfants. Dans les pays où la vaccination est bien appliquée (comme en France), la maladie est devenue exceptionnelle. Un relâchement dans les mesures de prévention peut permettre le retour de la maladie, comme cela s'est produit récemment dans l'ex-Union soviétique. La population adulte (qui n'entretient pas son immunité) s'avère vulnérable.

C. Pouvoir pathogène

1. Angine diphthérique

C'est une angine à fausses membranes, c'est-à-dire constituée d'un exsudat blanchâtre, adhérent, de nature fibrineuse. Elle est de caractère extensif et tend à déborder les loges amygdaliennes.

Elle peut se compliquer secondairement de signes toxiques divers (troubles du rythme cardiaque, paralysies s'installant suivant une séquence caractéristique qui débute par une paralysie du voile du palais). La mortalité est appréciable et dépend beaucoup du délai d'instauration du traitement.

Dans sa forme maligne, l'angine diphthérique s'accompagne d'emblée d'un œdème considérable du cou, de signes toxiques et d'une paralysie précoce du voile du palais.

2. Autres localisations

La maladie peut se développer au niveau des fosses nasales ou bien du larynx (réalisant le croup qui peut conduire à l'asphyxie).

Des localisations cutanées s'observent surtout en région tropicale et chez des sujets à bas niveau d'hygiène (sans domicile).

Récemment des septicémies et des endocardites dues à des souches non-toxinogènes de *C. diphtheriae* ont été observées sur des terrains particuliers (sujets sans domicile, toxicomanes).

D. Facteurs de pathogénicité

Sauf exception, la bactérie n'est pas invasive. Elle se multiplie localement au niveau des muqueuses ou parfois de la peau. Elle doit son pouvoir pathogène à sa capacité de sécréter une **toxine** qui va provoquer des lésions locales et surtout diffuser dans l'organisme.

La bactérie ou sa toxine peuvent tuer certains animaux de laboratoire, comme le cobaye, mais sont inactives sur d'autres espèces comme la souris et le rat. La toxine peut tuer *in vitro* les cellules provenant d'une espèce sensible, ce qui a permis d'étudier son mode d'action.

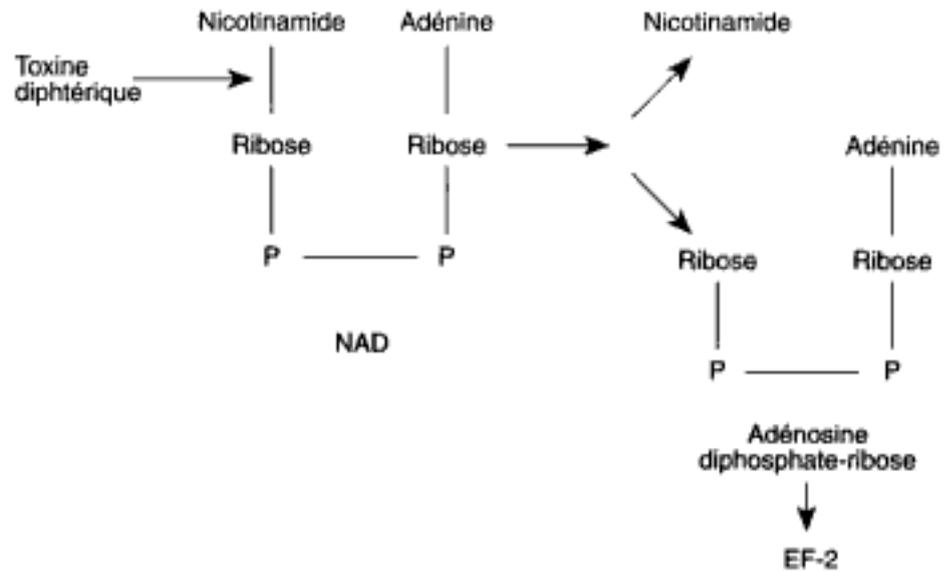
La toxine diphthérique est une protéine dont le gène est porté par un prophage. Elle est scindée après sa synthèse en deux fragments A et B. Le fragment B interagit avec un récepteur cellulaire présent dans les espèces sensibles à la toxine (homme, cobaye) mais absent dans les espèces résistantes (souris). Le fragment B permet au fragment A de pénétrer dans la cellule et d'exercer son activité. Le fragment A a pour effet d'inhiber les synthèses protéiques de la cellule en bloquant l'activité d'une enzyme impliquée dans l'élongation de la chaîne polypeptidique, le facteur d'élongation 2. Le mécanisme mis en jeu est complexe (Fig. 17.1). La toxine diphthérique clive le NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide) en deux parties : nicotinamide et ADP-ribose. La molécule d'ADP-ribose est ensuite fixée de manière covalente sur le facteur d'élongation 2 (en un site bien défini) ce qui entraîne son inactivation. Ce processus, appelé **ADP-ribosylation**, est utilisé aussi par d'autres toxines.

La diffusion de la toxine dans l'organisme explique que le fonctionnement de divers organes (cœur, rein, système nerveux) puisse être perturbé.

La toxine est antigénique et les anticorps dirigés contre elle neutralisent son activité et protègent contre la maladie. Ces anticorps pouvaient apparaître

► **Fig. 17.1.** Mécanisme d'action de la toxine diphtérique. ►

Le NAD est clivé en nicotinamide et ADP-ribose. L'ADP-ribose est ensuite fixé de manière covalente sur le facteur d'élongation EF-2 qui se trouve inactivé. P : groupement phosphate.



autrefois chez les porteurs sains. On les induit actuellement par la vaccination. La vaccination repose sur l'administration d'anatoxine, c'est-à-dire d'un dérivé de la toxine ayant perdu son activité biologique (sous l'action du formol) mais conservé son immunogénicité.

E. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur l'isolement de la bactérie au niveau des lésions. *C. diphtheriae* peut cultiver sur les milieux usuels, mais on utilise habituellement des milieux spécifiques. L'identification repose sur des caractères biochimiques. Pour savoir si la souche est toxigène on dispose de trois méthodes : l'inoculation à deux cobayes (dont l'un est protégé par un sérum antidiphthérique), la détection de la toxine par immunodiffusion (test d'Elek) et enfin la caractérisation du gène de la toxine par PCR.

L'examen direct des prélèvements ne permet pas de diagnostic de certitude, dans la mesure où des corynébactéries non pathogènes sont des commensales des voies respiratoires ou de la peau.

Il arrive que des angines dues à la mononucléose infectieuse puissent faire évoquer une angine diphtérique. Des tests biologiques pouvant être exécutés rapidement permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de mononucléose.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Il est fondé sur l'administration de sérum antidiphthérique. La précocité du traitement est un élément essentiel du pronostic. La décision thérapeutique sera prise sur des arguments cliniques, sans attendre le résultat des examens bactériologiques.

On ajoute en général à la sérothérapie un traitement par l'érythromycine, pour éradiquer la bactérie et éviter sa transmission.

2. Préventif

Il repose sur la vaccination, qui est obligatoire chez l'enfant.

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire. Les sujets contacts recevront un rappel de vaccin et de l'érythromycine.

II. AUTRES CORYNEBACTÉRIES

Ce sont des commensales de la peau et des muqueuses qui contaminent souvent les prélèvements. Elles peuvent cependant provoquer des infections chez les immunodéprimés ou les sujets porteurs de matériel étranger. Il peut s'agir d'infections de localisations diverses, en particulier urinaires, de septicémies, d'endocardites.

Parmi les espèces en cause *C. jeikeium* se caractérise par sa résistance à de nombreux antibiotiques.

① Points clés

- Le genre *Corynebacterium* comprend une espèce très pathogène, *C. diphtheriae*, agent de la diphtérie. La bactérie agit par l'intermédiaire d'une toxine et la vaccination dirigée contre cette toxine assure la protection.
- Les autres espèces sont des commensales pouvant se comporter parfois comme des agents opportunistes.

Pour en savoir plus

Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 125-159.

Krueger KM, Barbieri JT. The family of ADP-ribosylating exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; 8 : 34-47.

Patey O, Dellion S, Halioua B. Diphtérie et infections à *Corynebacterium diphtheriae*. *Lett Infectiol* 1996 ; 11 : 539-548.

Listeria monocytogenes

18

I. HABITAT

II. TRANSMISSION

III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

17. Principales complications de la grossesse.
96. Méningites infectieuses.
104. Septicémie.

Introduction

► C'est un bacille à Gram positif, aéro-anaérobie facultatif, mobile à 20 °C. Il cultive facilement sur les milieux usuels. Il peut continuer à se multiplier (lentement) à + 4 °C. Il se distingue des autres espèces de *Listeria* par des caractères biochimiques. En fonction de la nature de ses antigènes de surface, on en distingue différents sérotypes.

I. HABITAT

C'est une bactérie ubiquitaire présente dans les sols humides, les eaux, les végétaux, les poissons et souvent le tube digestif des animaux. Elle contamine fréquemment de nombreux aliments, en particulier les charcuteries, les viandes hachées, les poissons fumés, certains fromages à pâte molle. Sa capacité à se multiplier à + 4 °C peut lui permettre parfois d'atteindre des concentrations élevées, en cas de conservation prolongée des aliments au froid.

II. TRANSMISSION

C'est l'ingestion d'aliments contaminés qui permet la transmission à l'homme. En outre une transmission maternofoetale est possible

III. POUVOIR PATHOGÈNE

La listériose est une maladie peu fréquente mais grave, survenant le plus souvent sous forme de cas sporadiques, parfois sous forme d'épidémies dont l'origine

alimentaire est alors plus facile à démontrer. La plupart des cas sont dus à un petit nombre de sérotypes (qui paraissent plus pathogènes).

Le terrain de prédilection de la maladie est d'une part la femme enceinte et le nouveau-né et d'autre part le sujet âgé ou immunodéprimé.

Chez la *femme enceinte*, la maladie se traduit par un état fébrile pseudo-grippal. Elle peut entraîner un avortement ou un accouchement prématuré. La maladie de la mère est de bon pronostic.

Chez le *nouveau-né*, la maladie est sévère, apparaissant plus ou moins précocement suivant que la contamination s'est produite avant ou pendant l'accouchement. Les formes précoces se traduisent généralement par un état septicémique (avec des microabcès disséminés), les formes secondaires plutôt par une méningite.

Chez l'*adulte*, en général âgé ou immunodéprimé, la listériose se traduit habituellement par une méningite d'évolution subaiguë, avec une réaction cellulaire souvent « panachée ». Sur le plan anatomopathologique, il s'agit d'une méningo-encéphalite, intéressant plus particulièrement le tronc cérébral. La méningite à *Listeria* comporte une mortalité importante. La listériose de l'adulte peut aussi se traduire par une septicémie.

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ

L. monocytogenes est pathogène pour les animaux de laboratoire, chez qui elle réalise une infection systémique.

L. monocytogenes possède deux particularités : elle peut envahir des cellules non phagocytaires et elle peut se multiplier dans les phagocytes mononucléés. Son **pouvoir invasif** lui permet de pénétrer dans des cellules épithéliales grâce à des protéines de la paroi, les internalines A et B. L'internaline A se lie à une protéine de la membrane cellulaire, une cadhérine, molécule impliquée dans l'adhésion intercellulaire. Après avoir pénétré dans la cellule, la bactérie se trouve dans une vacuole de phagocytose qu'elle va lyser sous l'action d'une **hémolysine** (la *listériolysine*). Elle se multiplie alors dans le cytoplasme et peut se déplacer dans la cellule, voire d'une cellule à l'autre, en induisant une polymérisation de l'actine au niveau d'un de ses pôles, sous l'effet de la protéine de surface ActA (Fig. 18.1). Cependant la bactérie ne franchit la barrière intestinale qu'avec une faible efficacité, ce qui pourrait expliquer la relative rareté de la maladie.

Lorsqu'elle a pénétré dans l'organisme, la bactérie se comporte comme un *pathogène intracellulaire facultatif*, c'est-à-dire qu'elle peut se multiplier dans les macrophages. En effet, après avoir été phagocytée, la bactérie lyse la vacuole de phagocytose comme décrit précédemment et échappe ainsi à l'action bactéricide des macrophages.

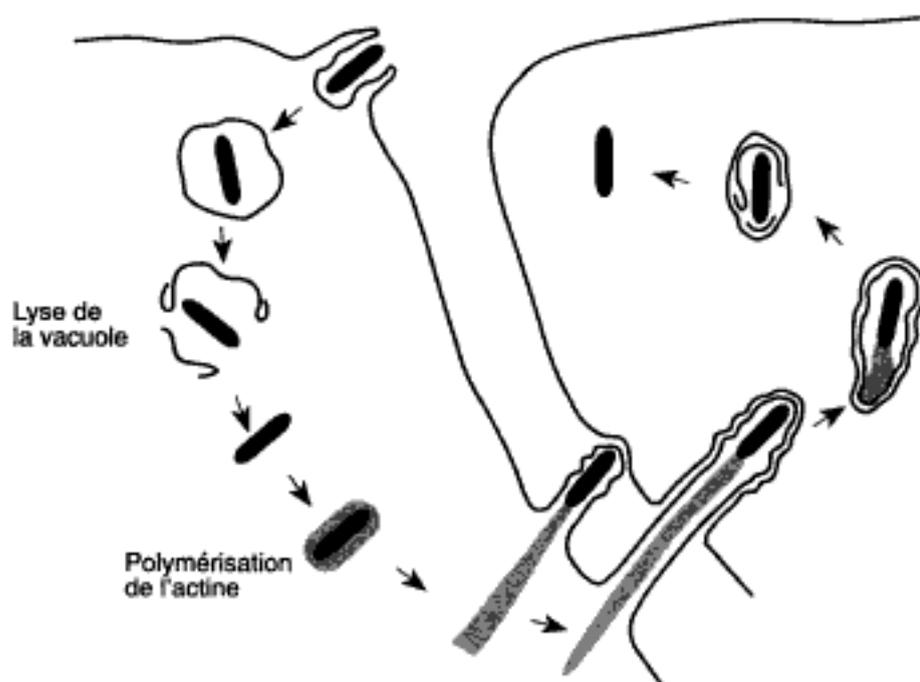
On ne connaît pas les mécanismes qui expliquent le tropisme pour le système nerveux chez l'homme.

L'immunité acquise contre l'infection repose sur les lymphocytes T (CD4⁺ et CD8⁺). Les anticorps sont sans effet.

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose essentiellement sur l'isolement de la bactérie à partir du LCR ou du sang. Dans la pathologie néonatale, la bactérie peut également être présente dans le placenta.

► Fig. 18.1. Invasion des cellules épithéliales par *L. monocytogenes*. ►



Dans les formes où les cultures auraient pu être négativées par un traitement antibiotique antérieur, on a proposé la recherche d'anticorps anti-listériolysine.

VI. BASES DU TRAITEMENT

A. Curatif

Il repose sur l'administration d'une pénicilline (en général une aminopénicilline) souvent associée à un aminoside. Il est important de savoir que *L. monocytogenes* présente une résistance naturelle aux céphalosporines de 3^e génération, souvent utilisées dans le traitement de première intention des méningites bactériennes. La bactérie est par contre sensible au cotrimoxazole et à la rifampicine.

B. Préventif

Il repose sur les mesures de surveillance bactériologique des aliments et sur les enquêtes épidémiologiques effectuées à l'occasion des cas de listériose. Ces enquêtes visent à identifier les aliments pouvant être incriminés, à comparer les souches isolées du ou des malade(s) à celles isolées des aliments. Les méthodes utilisées pour comparer les souches sont principalement la sérotypie, la lysotypie et l'étude de marqueurs moléculaires. En cas d'épidémie il faut déconseiller les aliments à risque aux femmes enceintes, aux sujets âgés et aux immunodéprimés.

① **Points clés**

- *Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire pouvant parfois provoquer des infections graves (méningites, septicémies).
- Ces infections sont d'origine alimentaire ou parfois à transmission transplacentaire.
- Ces infections surviennent habituellement sur des terrains particuliers : nouveau-né, femme enceinte, immunodéprimé.
- La bactérie est sensible aux pénicillines mais résistante aux céphalosporines.

Pour en savoir plus

Listeria monocytogenes et sa pathologie. *Med Mal Infect* (numéro spécial) 1995 ; 25 : 177-273.

Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Dominguez-Bernal G, Goebel W, Gonzalez-Zorn B,

Wehland J, Kreft J. *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : 584-640.

Autres bacilles à Gram positif

19

I. *ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE*
II. *RHODOCOCCUS EQUI*
III. *NOCARDIA*

IV. *BACILLUS*
V. *TROPHERYMA WHIPPELII*

Items

86. Infections broncho-pulmonaires.
87. Infections cutanéomuqueuses bactériennes.
101. Pathologie d'inoculation.
102. Pathologie infectieuse chez les migrants.
303. Diarrhée chronique.

I. *ERYSIPELOTHRIX RHUSIOPATHIAE*

C'est une bactérie très répandue dans le règne animal. En pathologie vétérinaire, c'est l'agent du rouget du porc. L'homme peut se contaminer en manipulant des viandes ou des poissons (au cours d'activités professionnelles ou domestiques). L'infection se traduit habituellement par une lésion inflammatoire persistante (l'**érysipéloïde**), siégeant au niveau des doigts. Dans de rares cas l'infection peut se compliquer de septicémie ou d'endocardite. Le diagnostic biologique repose sur l'isolement de la bactérie. Celle-ci est très sensible aux pénicillines, ainsi qu'aux macrolides.

II. *RHODOCOCCUS EQUI*

C'est encore une bactérie jouant un rôle en pathologie vétérinaire qui peut, dans de rares cas, se transmettre à l'homme par voie aérienne. L'infection humaine se développe essentiellement chez des immunodéprimés (sida) et se traduit par une **pneumopathie** d'évolution chronique. Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie à partir de l'expectoration. Le traitement est souvent difficile.

III. *NOCARDIA*

Ce sont des bacilles à Gram positif pouvant prendre des formes branchées. Ils peuvent apparaître plus ou moins acido-résistants lorsque l'on utilise les

CONNAISSANCES – AUTRES BACILLES À GRAM POSITIF

colorations pour mycobactéries. Ils sont aéro-anaérobies et cultivent lentement (les colonies ne sont visibles qu'après plusieurs jours). On en distingue plusieurs espèces.

Les *Nocardia* sont présentes dans le sol, elles peuvent donner des infections chez l'animal et parfois chez l'homme. La contamination humaine peut se faire par voie aérienne ou par voie transcutanée. L'espèce la plus fréquemment en cause est *N. asteroides*. L'infection pulmonaire survient généralement sur un terrain immunodéprimé et se traduit par une **pneumopathie** chronique ayant tendance à s'excaver. Des métastases septiques (en particulier cérébrales) sont possibles. L'infection par voie transcutanée donne naissance à une ulcération persistante. *N. asteroides* et *N. brasiliensis* sont parfois responsables de **mycétomes** (infections chroniques des parties molles observées en région tropicale).

Le diagnostic biologique repose sur l'isolement de la bactérie à partir des lésions et son identification. La sensibilité aux antibiotiques varie selon les espèces. Le traitement est souvent difficile et doit être prolongé.

IV. BACILLUS

Le genre *Bacillus* est fait de gros bacilles à Gram positif pouvant sporuler. Ce sont des bactéries du sol.

A. *Bacillus anthracis*

C'est une espèce très pathogène pour l'homme et l'animal. C'est l'agent du **charbon**. La maladie affecte surtout les herbivores paissant sur des terrains contaminés. L'homme peut se contaminer au contact d'animaux malades ou de leurs sous-produits dans lesquels les spores peuvent persister. Chez l'homme la porte d'entrée est généralement cutanée (pustule maligne) et se complique rapidement de septicémie. L'inhalation de spores peut être à l'origine d'une forme pulmonaire. L'ingestion d'aliments contaminés est à l'origine d'une forme digestive. En l'absence de traitement, l'évolution de la maladie est rapidement fatale.

Les spores de *B. anthracis* constituent une arme biologique potentielle.

La bactérie possède une capsule (un polymère d'acide D-glutamique) qui inhibe la phagocytose. Elle produit une toxine complexe faite de trois protéines distinctes codées par un plasmide.

Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie au niveau de la lésion ou par hémoculture. La bactérie est très sensible aux pénicillines. Les fluoroquinolones sont également actives.

B. Autres *Bacillus*

Ils peuvent être de simples contaminants des prélèvements, mais certains *Bacillus*, comme *B. cereus*, peuvent surinfecter des plaies traumatiques, provoquer des infections oculaires graves et parfois être à l'origine de toxi-infections alimentaires. Ces *Bacillus* sont souvent résistants à la pénicilline.

V. TROPHERYMA WHIPPELII

Cette bactérie que l'on ne sait pas cultiver a été identifiée par des méthodes d'amplification génique. Elle est responsable de la maladie de Whipple, affection peu fréquente, se traduisant principalement par une diarrhée chronique et des arthrites. Les prélèvements biopsiques au niveau du duodénum permettent l'étude anatomopathologique et la mise en évidence de la bactérie par amplification génique.

① Points clés

- Les bactéries décrites dans ce chapitre ne sont pas isolées fréquemment.
- *Erysipelothrix rhusiopathiae*, bactérie d'origine animale, peut provoquer une infection habituellement localisée (l'érysipéloïde).
- *Rhodococcus equi* et les *Nocardia* provoquent des infections tenaces surtout chez les immunodéprimés.
- *Bacillus anthracis* est l'agent d'une infection redoutable, le charbon.
- *Tropheryma whippelii*, bactérie non cultivable, est impliquée dans la maladie de Whipple.

Pour en savoir plus

Mc Neil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes : epidemiology and microbiology. *Clin Microbiol Dis* 1994 ; 7 : 357-417.

Teyssou R, Hance P, Nicand E, Nizou JY, Buisson Y. Les infections à *Bacillus cereus* : bactériologie, cli-

nique et traitement. *Lett Infectiol* 1998 ; 13 : 99-104.

Vaissaire J, Mock M, Le Doujet C, Levy M. Le charbon bactérien. Épidémiologie de la maladie en France. *Med Mal Infect* 2001 ; 31 (suppl. 2) : 257s-271s.

Bacilles à Gram négatif

Entérobactéries

20

- ▶ Les entérobactéries constituent une famille de bactéries très importante comportant de nombreux genres subdivisés eux-mêmes en espèces. Ce sont des bacilles à Gram négatif dont la plupart sont mobiles, grâce à des flagelles disposés de manière péritriche. Ils cultivent facilement sur les milieux usuels et sont aéro-anaérobies facultatifs. Comme toutes les bactéries à Gram négatif, ils possèdent au niveau de leur paroi un lipopolysaccharide qui porte sur sa partie polysaccharidique des antigènes appelés O. Les flagelles portent des spécificités immunologiques appelées H. Certaines espèces possèdent aussi des antigènes capsulaires de nature polysaccharidique (antigènes K). Tous ces antigènes sont de structure très variable. Ils servent ainsi à définir des sérovars (ou sérotypes) à l'intérieur d'une espèce.
- ▶ Comme leur nom l'indique, les entérobactéries sont pour la plupart des bactéries qui colonisent l'intestin (le côlon essentiellement). On les trouve chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. En dehors du tube digestif, elles peuvent être transitoirement présentes sur différentes parties du revêtement cutanéomuqueux. Dans les pays à faible niveau d'hygiène, les eaux consommées par la population peuvent être contaminées par des bactéries d'origine fécale.
- ▶ Les espèces les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine, *Escherichia coli*, bactéries des genres *Salmonella*, *Shigella* et *Yersinia* font l'objet de chapitres distincts.
- ▶ Les autres bactéries de la famille des entérobactéries se comportent généralement comme des bactéries opportunistes souvent impliquées dans les infections nosocomiales, en particulier urinaires. Parmi elles, on peut mentionner les genres *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter*. La plupart de ces bactéries produisent des β -lactamases et sont résistantes à de nombreux antibiotiques.
- ▶ *Klebsiella pneumoniae* peut aussi provoquer des pneumopathies communautaires sur un terrain fragilisé.

Hidden page

Hidden page

D. Groupement des facteurs de pathogénicité

Les souches responsables d'infections urinaires et surtout de pyélonéphrites possèdent, plus souvent que les souches commensales, une hémolysine, une capsule de type K1 et des fimbriae reconnaissant le groupe sanguin P (*fimbriae P*).

Les souches responsables d'infections intestinales altèrent la muqueuse intestinale par différents mécanismes. On les classe de la manière suivante.

1. *E. coli* entéro-pathogènes (ECEP)

Ces souches adhèrent aux cellules épithéliales par des fimbriae dont les gènes sont plasmidiques, elles vont ensuite renforcer leur adhésion et provoquer un **effacement** caractéristique **des microvillosités** de la cellule intestinale, grâce à différents gènes chromosomiques, regroupés dans un îlot de pathogénicité appelé LEE (locus d'effacement de l'entérocyte). Le renforcement de l'adhésion est dû à une interaction entre l'intimine exprimée sur la membrane externe de la bactérie et son récepteur situé sur la membrane de l'entérocyte. Le récepteur de l'intimine est en fait une protéine excrétée par la bactérie. La bactérie excrète en effet différentes protéines par un système de sécrétion du type III (chapitre 5). Ces protéines vont agir sur la cellule cible. L'effacement des villosités s'accompagne de remaniements du cytosquelette et de perturbations fonctionnelles (fuite d'électrolytes).

Les souches d'*E. coli* entéro-pathogènes provoquent des diarrhées parfois sévères chez le nourrisson. Elles étaient fréquentes autrefois dans nos régions et étaient dues à certains sérotypes (O55, O111, O125, etc.). Elles sont devenues rares dans les pays industrialisés, mais restent la cause la plus fréquente de diarrhée du nourrisson dans les pays en voie de développement où elles entraînent une mortalité importante.

2. *E. coli* entérotoxinogènes (ECET)

Ils possèdent des adhésines et une ou deux entérotoxines. Ces facteurs de pathogénicité sont codés par des gènes plasmidiques. L'**entérotoxine thermolabile** (LT) est une protéine complexe qui présente beaucoup d'homologie avec la toxine de *Vibrio cholerae*. Elle possède la même structure et le même mode d'action (voir chapitre 31). L'**entérotoxine thermostable** (ST) est de nature peptidique. Il en existe plusieurs variétés. La toxine ST provoque une augmentation du taux de GMP cyclique dans la cellule. Les deux toxines produisent une fuite liquidienne au niveau de l'intestin.

Les *E. coli* entérotoxinogènes sont fréquemment impliqués dans les diarrhées survenant dans les pays en voie de développement où elles touchent surtout les enfants. Ces bactéries infectent également les voyageurs venant des pays industrialisés (ce sont les agents de la majorité des « touristes »).

3. *E. coli* entérohémorragiques (ECEH)

Ils adhèrent fortement à la cellule intestinale et libèrent une toxine très voisine de celle de *Shigella dysenteriae*, la **Shiga-like toxin** (SLT ou Stx). Son gène est porté par un prophage. Il en existe deux variétés Stx1 et Stx2 qui peuvent être présentes seules ou associées. La toxine a la même structure générale et le même mode d'action que la toxine de *Shigella dysenteriae* (voir chapitre 23).

Elle inhibe les synthèses protéiques et entraîne la mort cellulaire. On peut la mettre en évidence par son effet toxique sur les cellules Véro, d'où le nom de vérotoxine qui lui était donné autrefois. Une particularité de ces souches est que beaucoup d'entre elles appartiennent au sérotype O157 : H7 et ne fermentent pas le sorbitol (à la différence des autres souches d'*E. coli*).

Les infections à *E. coli* entérohémorragique sont dues généralement à l'ingestion d'aliments contaminés (le plus souvent d'origine animale). La dose infectante est faible. Les cas peuvent être sporadiques ou groupés en épidémies plus ou moins importantes. La traduction clinique la plus fréquente est une colite hémorragique. Dans les suites, et surtout chez l'enfant, on peut observer un syndrome hémolytique et urémique que l'on attribue à la diffusion de la toxine Stx (plus particulièrement Stx2).

4. *E. coli* entéro-invasifs (ECEI)

Ce sont des souches très proches de *Shigella dysenteriae*. Elles ont la capacité d'envahir les cellules du côlon, grâce à des gènes plasmidiques. Elles provoquent le plus souvent une diarrhée liquide d'allure banale. Elles sont peu fréquentes dans nos régions.

5. *E. coli* entéroagrégants

Ce sont des souches qui adhèrent aux cellules en formant des agrégats, grâce à des fimbriae dont les gènes sont plasmidiques. Elles augmentent la sécrétion de mucus par les entérocytes. Elles provoquent des diarrhées prolongées et sont rencontrées surtout dans les pays en voie de développement.

6. *E. coli* à adhérence diffuse

Des souches adhérant de manière diffuse aux cellules intestinales, par l'intermédiaire de fimbriae, ont été décrites. Elles pourraient provoquer des diarrhées, y compris dans nos régions. La fréquence avec laquelle elles pourraient être impliquées reste à préciser.

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur l'isolement de la bactérie au site de l'infection.

Dans les infections urinaires l'interprétation des résultats doit tenir compte des conditions de prélèvement, du nombre de bactéries par mL ($> 10^5$ en règle) et de la leucocyturie.

Dans des sites normalement stériles, l'interprétation des résultats ne pose généralement pas de problème.

Par contre l'implication d'un *E. coli* dans une infection intestinale est souvent difficile à démontrer en pratique. En effet *E. coli* est un hôte normal du tube digestif. Seules des souches possédant certains facteurs de pathogénicité peuvent être impliquées et la mise en évidence de ces facteurs n'est faite que par des laboratoires spécialisés. Au niveau du laboratoire de routine, on peut cependant repérer des souches entérohémorragiques grâce à des milieux sélectifs permettant de reconnaître les souches ne fermentant pas le sorbitol et des antisérum reconnaissant l'antigène O157. Les laboratoires spécialisés peuvent caractériser les facteurs de pathogénicité, soit par des méthodes phénotypiques

CONNAISSANCES – ESCHERICHIA COLI

(caractérisation des adhésines, des toxines), soit par des méthodes génotypiques (détection des gènes d'intérêt par hybridation avec des sondes spécifiques ou par PCR).

Pour le diagnostic rétrospectif des infections à *E. coli* entérohémorragique on a proposé la recherche d'anticorps anti-O157.

V. BASES DU TRAITEMENT

Les souches de type « sauvage » sont sensibles à tous les antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif. Malheureusement beaucoup de souches ont acquis des résistances, surtout en milieu hospitalier. Il s'agit en particulier de souches productrices de pénicillinase. L'antibiogramme est donc généralement nécessaire au choix du traitement. Toutefois on admet qu'en pratique de ville, devant un premier épisode de cystite, chez une femme non gravide, on peut prescrire en première intention un traitement court de cotrimoxazole ou de fluoroquinolone. Après le traitement d'une infection urinaire, un examen de contrôle est nécessaire pour vérifier son efficacité.

① Points clés

- *Escherichia coli*, est un commensal du tube digestif.
- C'est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans les infections urinaires.
- Elle peut aussi provoquer des diarrhées par des mécanismes très divers, ainsi que diverses infections communautaires ou nosocomiales.
- La bactérie était initialement sensible à beaucoup d'antibiotiques, mais l'acquisition de résistances est fréquente, surtout en milieu hospitalier.

Pour en savoir plus

Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 142-201.

Salmonella

22

I. HABITAT
II. TRANSMISSION
III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

73. Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation. Toxi-infections alimentaires.
92. Infections ostéo-articulaires.
102. Pathologie infectieuse chez les migrants.
104. Septicémie.
107. Voyage en pays tropical.
302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.

Introduction

- ▶ Les salmonelles ont été classées en fonction de leurs antigènes O et H et éventuellement capsulaires. On connaît une soixantaine d'antigènes O différents. Une bactérie peut en posséder un ou plusieurs. Les antigènes H sont également très variables et peuvent exister chez la même bactérie sous deux formes différentes, en raison du phénomène de variation de phase (voir Fig. 5.2). Enfin quelques sérovars peuvent présenter un antigène capsulaire, l'antigène Vi. C'est la combinaison de ces différents antigènes qui permet de définir un sérovar. On en connaît plus de 2 000.
- ▶ Dans un premier temps on a attribué un nom d'espèce aux principaux sérovars, par exemple *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*. Les études taxonomiques basées sur des critères génotypiques ont montré qu'en fait les salmonelles rencontrées en pathologie appartenaient toutes à une même espèce que l'on a appelée *Salmonella enterica* (à l'intérieur de laquelle on peut distinguer plusieurs sous-espèces). Le nom de l'espèce est suivi du nom du sérovar (qui commence par une majuscule et qui n'est plus en italique). Ainsi *Salmonella typhi* devient *Salmonella enterica* sérovar Typhi. Actuellement les deux modes d'écriture sont utilisés. Nous utiliserons la terminologie la plus récente, en omettant (comme c'est habituel) le nom de la sous-espèce.
- ▶ La classification des salmonelles ne présente pas qu'un intérêt taxonomique, car l'habitat et le pouvoir pathogène des salmonelles varient selon les sérovars.

I. HABITAT

Les salmonelles sont des bactéries de l'intestin. Chez de nombreux sujets elles peuvent être présentes sans entraîner de symptômes (porteurs sains).

Quelques sérovars sont spécifiquement humains : Typhi et Paratyphi. D'autres ne se rencontrent que chez l'animal, comme le sérovar Pullorum. Mais la majorité des sérovars ont un spectre d'hôte assez large et peuvent infecter aussi bien l'homme que diverses espèces animales.

Hidden page

Hidden page

au moins deux groupes de gènes impliqués dans la multiplication intramacrophagique, l'un est situé sur le chromosome (dans un autre îlot de pathogénicité), l'autre sur un plasmide, dit plasmide de virulence, qui est présent chez tous les sérovars pathogènes, à l'exception notable du sérovar Typhi.

En raison de leur localisation intracellulaire les salmonelles sont peu sensibles à l'action des anticorps. L'immunité contre les infections systémiques est principalement due aux lymphocytes T CD4⁺. Cela explique la fréquence et le caractère persistant des infections à salmonelles chez les sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire (sida).

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A. Isolement de la bactérie

Au cours de la fièvre typhoïde, l'hémoculture est la méthode de choix. Elle est surtout positive pendant la première semaine de la maladie. Elle gagne à être répétée, car la densité de bactéries dans le sang est faible. On peut aussi rechercher la bactérie dans le liquide biliaire (par tubage duodénal) ou dans la moelle osseuse. La bactérie sera également recherchée dans les selles pendant la maladie et après la guérison pour détecter un éventuel portage (le portage est parfois favorisé par la présence d'une lithiase vésiculaire).

Au cours des infections intestinales la bactérie sera recherchée dans les selles. Pour cette recherche, le laboratoire utilise des milieux d'enrichissement et des milieux sélectifs. En cas de syndrome infectieux sévère, des hémocultures permettent de détecter une bactériémie éventuelle. Après la guérison on s'assurera de l'absence de portage.

B. Sérologie

Elle est utilisée uniquement pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. On recherche les anticorps anti-O et anti-H des sérovars Typhi et Paratyphi A, B, et C. L'ascension des anticorps est souvent tardive (8^e-12^e jour). Dans les cas typiques, le malade développe des anticorps contre les antigènes O et H d'un seul sérovar. Dans les autres situations, l'interprétation des réponses sérologiques peut être délicate en raison des possibilités de réaction croisées avec d'autres bactéries.

VI. BASES DU TRAITEMENT

A. Curatif

Les salmonelles n'ont pas de résistance naturelle aux antibiotiques, mais les résistances acquises sont devenues fréquentes, d'où la nécessité d'un antibiogramme. Toutefois les antibiotiques actifs *in vitro* ne sont pas toujours actifs *in*

Hidden page

23

Shigella

I. HABITAT
II. TRANSMISSION
III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

107. Voyage en pays tropical.
194. Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson et l'enfant.
302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.

Introduction

► Cette entérobactérie a la particularité d'être immobile. On distingue, dans le genre *Shigella*, 4 espèces : *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. sonnei* et *S. boydii*. Les deux premières sont les plus pathogènes. Chaque espèce est subdivisée en sérotypes.

I. HABITAT

Ce sont des bactéries spécifiques de l'homme ; elles s'implantent dans l'intestin.

II. TRANSMISSION

La contamination se fait par voie digestive. La transmission interhumaine s'opère facilement, car la dose infectante est faible. Elle peut être directe, par les mains, ou indirecte par l'ingestion d'aliments ou d'eaux contaminés. De grandes épidémies peuvent survenir lorsque des populations importantes sont rassemblées dans de mauvaises conditions d'hygiène (troupes en campagne, camps de concentration, camps de réfugiés).

III. POUVOIR PATHOGÈNE

A. Dysenterie bacillaire

C'est la forme la plus sévère des infections à *Shigella*. Elle est due à *S. dysenteriae*, sérotype 1. Après une brève incubation de 1 à 2 jours, elle se traduit par

Hidden page

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur l'isolement de la bactérie dans les selles. Il s'effectue sur les milieux sélectifs utilisés en routine.

VI. BASES DU TRAITEMENT

En dehors du traitement symptomatique (réhydratation), il comprend l'administration d'un antibiotique. Les shigelles n'ont pas de résistance naturelle vis-à-vis des antibiotiques actifs sur les bactéries à Gram négatif, mais les résistances acquises ne sont pas rares, d'où la nécessité d'un antibiogramme. En première intention, le cotrimoxazole, une fluoroquinolone ou une pénicilline A peuvent être utilisés.

① Points clés

- Les *Shigella* sont des bactéries spécifiquement humaines, capables d'envahir les cellules de la muqueuse intestinale et de provoquer une diarrhée plus ou moins sévère.
- L'espèce *S. dysenteriae* est la plus pathogène. Elle peut provoquer une dysenterie se propageant sur un mode épidémique.

Pour en savoir plus

Sansonetti PJ, Tran Van Nhieu G, Egile C. Rupture of the intestinal barrier and mucosal invasion by *Shigella flexneri*. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 466-475.

Yersinia

24

I. *YERSINIA PESTIS*

II. *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

III. *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

Items

107. Voyage en pays tropical.

195. Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.

291. Adénopathie superficielle.

302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.

Introduction

- Ce genre bactérien comprend 3 espèces pathogènes : *Yersinia pestis*, *Y. enterocolitica* et *Y. pseudotuberculosis*. Ces bactéries ont une croissance un plus lente que celle des autres entérobactéries. Elles ont toutes un tropisme pour les tissus lymphoïdes. On les rencontre dans diverses espèces animales et plus particulièrement chez les rongeurs.

I. *YERSINIA PESTIS*

L'agent de la peste est un bacille court, immobile, dont la température optimale de croissance est de 28 °C.

A. Habitat

L'habitat habituel de la bactérie est le rat. La transmission entre les animaux se fait par l'intermédiaire de la puce du rat. Des foyers endémiques existent sur tous les continents hormis l'Australie.

B. Transmission

La transmission du rat à l'homme, par la puce du rat, est un événement rare à l'origine de la peste bubonique. Lorsque la transmission est interhumaine, par voie aérienne, la maladie peut prendre un aspect épidémique. La dernière grande épidémie européenne date du XVII^e siècle.

C. Pouvoir pathogène

1. Peste bubonique

Après quelques jours d'incubation, la maladie se traduit par une adénopathie inflammatoire dans le territoire de la piqûre infectante (souvent passée inaperçue) et un syndrome infectieux sévère. Des localisations secondaires, notamment pulmonaires, peuvent survenir. La mortalité est importante.

2. Peste pulmonaire

À partir d'un sujet ayant une atteinte pulmonaire, la transmission par voie respiratoire entraîne d'emblée une localisation pulmonaire. L'évolution est rapide avec une mortalité pratiquement de 100 %.

D. Facteur de pathogénicité

La fraction 1 est une structure capsulaire (un complexe protéine-polysaccharide) qui inhibe la phagocytose. D'autres constituants, les antigènes V et W, codés par un plasmide interviennent également dans la virulence. La résistance à la phagocytose permet à la bactérie de se répandre dans l'organisme à partir du foyer initial.

E. Diagnostic biologique

La bactérie pourra être recherchée par ponction ganglionnaire (en cas d'adénite), par hémoculture ou dans les crachats. Le laboratoire doit être prévenu de la suspicion de peste en raison du risque encouru par le personnel et également pour adapter les conditions de culture à *Y. pestis*.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Il doit être mis en œuvre d'urgence. Le traitement classique est la streptomycine ou à défaut un autre aminoside. Les tétracyclines sont également actives. Les β -lactamines sont déconseillées.

2. Préventif

La maladie est à déclaration obligatoire. Les malades doivent être isolés. Il existe un vaccin pour les personnes exposées. En région endémique, la lutte contre les rats en milieu urbain est un élément de prévention.

II. *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

A. Habitat

On trouve la bactérie dans l'intestin de nombreuses espèces animales, en particulier chez le porc.

B. Transmission

La maladie humaine résulte habituellement de l'ingestion d'aliments contaminés (d'origine animale). La plupart des cas sont sporadiques, mais quelques épidémies ont été décrites.

C. Pouvoir pathogène

1. Infection digestive

La maladie se traduit le plus souvent par une diarrhée fébrile qui peut se prolonger une à deux semaines, en l'absence de traitement. Elle survient volontiers chez l'enfant. Elle peut aussi se présenter parfois sous l'aspect d'un syndrome pseudo-appendiculaire.

Dans certains cas, l'épisode digestif est suivi d'arthrites réactionnelles ou d'un érythème noueux.

2. Septicémies

Elles sont rares. Elles surviennent sur des terrains particuliers : immunodéprimés, patients ayant une surcharge en fer. Exceptionnellement, l'infection fait suite à une transfusion de sang contaminé (accident favorisé par la capacité des *Yersinia* de se multiplier à basse température).

D. Facteurs de pathogénicité

Les bactéries ingérées atteignent l'iléon terminal. Elles traversent la muqueuse au niveau des cellules M recouvrant les plaques de Peyer. Elles prolifèrent surtout dans les tissus lymphoïdes associés au tube digestif et gagnent généralement les ganglions mésentériques. Elles ont une localisation principalement extracellulaire.

Y. enterocolitica a la capacité d'envahir des cellules épithéliales (ce qui lui permet de traverser la muqueuse intestinale). Deux protéines, situées dans la membrane externe, sont impliquées dans ce processus et sont codées par des gènes chromosomiques. La première, l'invasine, n'est produite que vers 28 °C. Elle intervient probablement à la phase initiale de l'infection et se lie à une intégrine de la cellule eucaryote. La seconde, produite par le gène ail (*Attachment/Invasion locus*), s'exprime à 37 °C. La bactérie possède également un plasmide de virulence qui porte un gène pour une adhésine et les

gènes des protéines Yop (*Yersinia outer-membrane proteins*). Les gènes plasmidiques permettent à la bactérie d'injecter dans les cellules eucaryotes certaines protéines Yop qui ont pour effet de désorganiser la signalisation intracellulaire et le cytosquelette. Il en résulte une incapacité des macrophages à phagocyter les bactéries (d'où leur localisation extracellulaire habituelle).

E. Diagnostic biologique

1. Isolement de la bactérie

La bactérie sera recherchée dans les selles ou éventuellement par hémoculture. La bactérie cultive sur les milieux usuels, mais plus lentement que les autres entérobactéries. Il est donc nécessaire de prendre des dispositions particulières, au niveau du laboratoire, pour détecter les *Yersinia*. Les résultats des recherches dans les selles peuvent être améliorés par un enrichissement à froid. La fréquence avec laquelle l'infection sera reconnue va dépendre des conditions de recherche des *Yersinia*.

2. Sérologie

Les méthodes d'agglutination (utilisant différents sérotypes) sont peu fiables en raison du risque de réactivités croisées avec d'autres bactéries. Des techniques ELISA utilisant des antigènes définis sont en cours d'évaluation.

F. Bases du traitement

La bactérie produit des β -lactamases qui la rendent résistante aux pénicillines et aux céphalosporines de 1^{re} génération. Les céphalosporines de 3^e génération et les fluoroquinolones sont généralement actives.

III. YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS

Elle est très proche de *Y. enterocolitica*. Elle joue un rôle important en pathologie vétérinaire. Chez l'homme elle provoque surtout une adénite mésentérique (qui peut simuler une appendicite), plus rarement une septicémie.

① Points clés

Il existe trois espèces de *Yersinia* pathogènes pour l'homme :

- *Y. pestis* est l'agent de la peste, affection que l'on n'observe pas en France ;
- *Y. enterocolitica* est surtout responsable de diarrhées dont la fréquence est probablement sous-estimée ;
- *Y. pseudo-tuberculosis* peut provoquer des adénites mésentériques réalisant des tableaux pseudo-appendiculaires.

Pour en savoir plus

Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 257-276.

Pery RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*-Etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 35-66.

Hidden page

C. Pouvoir pathogène

La bactérie n'est pas pathogène pour le sujet normal, mais elle peut provoquer des infections parfois sévères chez les sujets dont les défenses sont amoindries. Elle peut provoquer des infections urinaires, bronchiques (en particulier chez les sujets atteints de mucoviscidose), pulmonaires (chez les immunodéprimés ou les malades ventilés), oculaires (kératite ou endophtalmie), ostéo-articulaires. Elle peut aussi surinfecter des lésions cutanées (brûlures), des plaies traumatiques ou postopératoires, provoquer des otites externes (pouvant évoluer de manière invasive chez les sujets âgés et diabétiques), des septicémies (en particulier chez les neutropéniques), des endocardites (chez les toxicomanes).

D. Facteurs de pathogénicité

P. aeruginosa possède des fimbriae qui permettent l'adhésion aux muqueuses. Les souches qui colonisent les bronches des enfants atteints de mucoviscidose sont entourées d'une pseudo-capsule polysaccharidique qui donne un aspect muqueux aux colonies bactériennes. Ce constituant augmente l'adhésion de la bactérie et exerce une action antiphagocytaire. La bactérie produit plusieurs toxines cytotoxiques : deux hémolysines et l'exotoxine A dont le mode d'action est similaire à celui de la toxine diphtérique.

E. Diagnostic biologique

Il est fondé sur l'isolement de la bactérie au site de l'infection. Le contexte clinique aidera à distinguer l'infection de la simple colonisation.

F. Bases du traitement

1. Curatif

P. aeruginosa possède une résistance naturelle à de nombreuses β -lactamines. Les souches sauvages sont sensibles aux uréido-pénicillines, à certaines céphalosporines de 3^e génération (cefsulodine, ceftazidime, céfépime), à l'imipénème. Elles sont sensibles aussi aux aminosides et aux fluoroquinolones. Mais l'acquisition de résistance à l'égard de tous ces antibiotiques est fréquemment observée.

Le traitement des infections à *P. aeruginosa* pose souvent des problèmes en raison du terrain sur lequel elles surviennent et de la résistance aux antibiotiques qui peut être présente d'emblée ou apparaître en cours de traitement.

2. Préventif

Les infections à *P. aeruginosa* sont presque toujours nosocomiales. Elles imposent à ce titre une enquête épidémiologique. Le sérotypage des souches fournit un premier élément d'information.

II. AUTRES BACILLES À GRAM NÉGATIF

Parmi les germes de l'environnement, parfois responsables d'infections nosocomiales, les plus fréquemment impliqués sont :

- *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*,
- *Burkholderia cepacia*,
- *Acinetobacter* (le plus souvent *A. baumannii*). Les *Acinetobacter* sont des coccobacilles pouvant parfois coloniser des sujets bien portants.

Ces bactéries sont résistantes à de nombreux antibiotiques.

On rencontre plus rarement des bactéries appartenant aux genres *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Chryseobacterium*. Dans ce dernier genre, l'espèce *Chryseobacterium (ex-Flavobacterium) meningosepticum* est parfois responsable de méningites néonatales.

Le genre *Legionella* fera l'objet d'un autre chapitre.

① Points clés

- Un certain nombre de bacilles à Gram négatif de l'environnement se comportent comme des bactéries opportunistes et sont souvent à l'origine d'infections nosocomiales.
- Il s'agit souvent de bactéries résistantes à de nombreux antibiotiques. Une des plus redoutables est *Pseudomonas aeruginosa*.

Pour en savoir plus

Philippon A. Quelques bacilles à Gram négatif aérobies stricts non fermentaires et sensibilité aux antibiotiques. *Lett Infectiol* 1995 ; 10 : 619-630.

Les *Pseudomonas* et leur pathologie (numéro spécial). *Med Mal Infect* 1998 ; 28 : 57-181.

Hidden page

C. Pouvoir pathogène

1. Infections des voies respiratoires

La bactérie est responsable d'otites, de sinusites et plus rarement, chez l'enfant, d'une affection grave, l'épiglottite.

H. influenzae est souvent impliqué aussi dans les surinfections survenant au cours des broncho-pneumopathies chroniques. Il est également responsable de pneumonies chez l'enfant et chez l'adulte (en particulier sur les terrains fragiles).

2. Méningites

Avant la vaccination, *H. influenzae*, était la principale cause de méningite bactérienne chez le jeune enfant. La plupart des cas surviennent entre 3 mois et 3 ans et la mortalité est de l'ordre de 5 %.

3. Autres localisations

Les infections des voies respiratoires s'accompagnent parfois de bactériémies et de localisations secondaires (en particulier ostéo-articulaires). Des infections sévères s'observent parfois chez le nouveau-né.

H. influenzae est aussi responsable de conjonctivites purulentes.

Un biotype particulier, *aegyptus*, est habituellement responsable de conjonctivites. Il peut aussi provoquer, dans certaines régions, une infection systémique sévère, la fièvre purpurique brésilienne.

D. Facteurs de pathogénicité

Les infections les plus sévères (méningite, épiglottite) sont dues au **sérotype b**. Ce sérotype possède une capsule faite de la répétition de ribose et de ribitol-phosphate. La capsule exerce une action antiphagocytaire. Les anticorps anticapsulaires ont un effet opsonisant, protecteur. Ils apparaissent progressivement au cours de l'enfance. Ce sont les jeunes enfants, n'ayant pas encore acquis d'immunité, qui risquent d'être atteints de méningite. La vaccination permet maintenant de faire apparaître l'immunité dès les premiers mois.

Les infections plus courantes sont souvent dues à des souches non-typables.

E. Diagnostic biologique

Il repose sur l'isolement de la bactérie. La culture nécessite des milieux adaptés apportant les facteurs de croissance V et X, comme la gélose au sang cuit. L'interprétation des résultats ne pose pas de problème lorsque le prélèvement provient d'un site normalement stérile. L'examen direct du LCR apporte déjà un élément d'orientation de grande valeur lorsqu'il montre un petit bacille à Gram négatif, volontiers polymorphe. Pour les prélèvements d'origine respiratoire (bronchiques), on tiendra compte du contexte et de la quantité de bactéries.

Hidden page

Pour en savoir plus

Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century : global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade

after the advent of conjugates. *Clin Microbiol Rev* 2000 ; 13 : 302-317.

Trees DL, Morse SA. Chancroid and *Haemophilus ducreyi* : an update. *Clin Microbiol Rev* 1995 ; 8 : 357-375.

Hidden page

cours desquels l'enfant se cyanose. La reprise de la respiration est bruyante, comparée au chant du coq. L'accès se termine par le rejet de mucosités filantes et s'accompagne parfois de vomissements. La température est proche de la normale. Il existe une lymphocytose sanguine parfois importante. La maladie dure plusieurs semaines. Des complications peuvent entraîner une certaine mortalité chez le nourrisson : broncho-pneumonies de surinfection, encéphalites.

Chez l'adulte les symptômes sont moins évocateurs. La maladie se traduit essentiellement par une toux persistante.

La maladie induit une immunité durable.

D. Facteurs de pathogénicité

B. pertussis se multiplie sur l'épithélium bronchique sans le franchir. Les altérations des cellules bronchiques ont pour effet d'inhiber les mouvements ciliaires. Le mucus bronchique ne peut être alors éliminé que par la toux.

La bactérie adhère à la muqueuse bronchique par différentes *adhésines*. La principale est l'**hémagglutinine filamenteuse**, mais des adhésines de type fimbriae et une protéine de la membrane externe, la pertactine, interviennent également.

La bactérie produit une **toxine**, la *toxine de pertussis*, qui possède de nombreuses activités biologiques : elle augmente la lymphocytose (en empêchant les lymphocytes circulants de regagner les organes lymphoïdes périphériques), elle augmente la sensibilité à l'histamine, elle abaisse la glycémie en stimulant la production d'insuline. Son mode d'action est le suivant : elle bloque l'activité d'une protéine G intervenant dans la régulation négative de l'adénylcyclase (protéine G_i). Son action s'exerce par un processus d'ADP-ribosylation (chapitre 17). Elle a pour résultat d'augmenter la production d'AMPc dans la cellule (voir Fig. 31.1).

Une *cytotoxine trachéale* semble impliquée dans les lésions bronchiques et l'inhibition des mouvements ciliaires.

B. pertussis produit également une *adénylcyclase* qui pourrait altérer les fonctions des cellules phagocytaires.

L'expression de la plupart des facteurs de pathogénicité est régulée par un gène appelé *bvg* (*Bordetella virulence gene*).

L'immunité acquise contre l'infection semble principalement due à des anticorps dirigés contre les principaux facteurs de pathogénicité.

E. Diagnostic biologique

1. Isolement de la bactérie

La bactérie peut être isolée, à la phase initiale de la maladie, à partir des sécrétions rhino-pharyngées. Elle doit être ensemencée sans délai. La culture nécessite un milieu spécifique (comme le milieu de Bordet et Gengou) et les colonies n'apparaissent qu'après un délai d'au moins 3 jours. En raison de ces contraintes, assez peu de laboratoires pratiquent la recherche de *B. pertussis*.

La bactérie peut aussi être mise en évidence par PCR.

2. Sérologie

La recherche d'anticorps contre certains constituants de *B. pertussis* (hémagglutinine, toxine de pertussis) peut apporter une aide au diagnostic dans les formes atypiques.

F. Traitement

1. Curatif

Bien que la bactérie soit sensible à de nombreux antibiotiques, en particulier l'érythromycine, le traitement antibiotique ne semble pas modifier l'évolution, sauf s'il est donné très précocement.

2. Préventif

L'érythromycine peut être prescrite aux sujets contacts, s'ils ne sont pas vaccinés. La prévention repose avant tout sur la vaccination. Elle doit être précoce (à partir de l'âge de 2 mois), car c'est le nourrisson qui est le plus vulnérable. Le vaccin qui a été le plus employé est fait de bactéries tuées entières. Il est efficace, mais peut provoquer des réactions locales et, dans de rares cas, des incidents neurologiques. Il existe maintenant un vaccin, dit acellulaire, contenant seulement certains constituants de la bactérie (toxine de pertussis détoxifiée, hémagglutinine filamenteuse, pertactine). Ce vaccin apparaît mieux toléré mais un peu moins efficace. La vaccination est pratiquée chez la majorité des enfants. Un rappel doit être effectué à 18 mois et entre 11 et 13 ans. La protection induite s'atténue avec le temps, de sorte que beaucoup d'adultes ont perdu leur immunité.

II. AUTRES BORDETELLA

B. parapertussis peut produire des affections ressemblant à la coqueluche.

① Points clés

- *Bordetella pertussis* est une bactérie de culture délicate. Elle est responsable de la coqueluche, affection très contagieuse touchant surtout les enfants. Elle peut être grave chez le nourrisson.
- La vaccination en a modifié l'épidémiologie.

Pour en savoir plus

Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection : pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2000 ; 19 : 77-88.

Bordetella pertussis et sa pathologie (numéro spécial). *Med Mal Infect* 2001 ; 31 (suppl. 1) : 5s-97s

28

Bacilles à Gram négatif d'origine animale

I. *BRUCELLA*
II. *PASTEURELLA*

III. *FRANCISELLA TULARENSIS*
IV. *STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS*

Items

92. Infections ostéo-articulaires. Disco-spondylite.
101. Pathologie d'inoculation.
104. Septicémie.
107. Voyage en pays tropical.
291. Adénopathie superficielle.

Introduction

► Ce chapitre regroupe des bactéries à Gram négatif responsables de zoonoses : *Brucella*, *Pasteurella*, *Francisella tularensis* et *Streptobacillus moniliformis*. La transmission à l'homme peut se faire par voie transcutanée et pour certaines par voie digestive.

I. *BRUCELLA*

Ce sont de petits bacilles (coccobacilles) à Gram négatif, immobiles, aérobies. Leur culture, sur des milieux riches, nécessite un délai de plusieurs jours et souvent une atmosphère enrichie en CO₂. Trois sous-espèces peuvent infecter l'homme : *Brucella melitensis*, *B. abortus* et *B. suis*.

A. Habitat

Les brucelles infectent différentes espèces de mammifères et particulièrement des animaux domestiques. *B. melitensis* infecte surtout les moutons et les chèvres, *B. abortus* les bovidés et *B. suis* les porcs. La maladie animale peut se traduire par des avortements dus à l'infection du placenta. Assez souvent la maladie animale est inapparente, mais les animaux infectés produisent un lait contenant des brucelles. Dans les pays industrialisés, où la lutte contre la brucellose animale a été mise en œuvre, la maladie est devenue rare. Elle reste fréquente sur le pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient et en Amérique latine.

Hidden page

tica et *Francisella tularensis* ont été décrites. Lorsque la réaction d'agglutination est négative, il faut rechercher la présence éventuelle d'anticorps bloquants (que l'on peut rencontrer surtout dans les formes chroniques).

F. Bases du traitement

1. Curatif

Il repose généralement sur les tétracyclines (doxycycline), associées à la rifampicine. Le traitement doit être prolongé, pour diminuer le risque de rechute à l'arrêt du traitement.

2. Préventif

La maladie est à déclaration obligatoire.
La prévention est basée sur l'élimination des animaux infectés et la pasteurisation du lait.

II. PASTEURELLA

Les pasteurelles sont de petits bacilles à Gram négatif, aéro-anaérobies facultatifs, qui cultivent sur les milieux usuels. L'espèce la plus fréquemment isolée est *Pasteurella multocida*.

A. Habitat

Les pasteurelles sont responsables de diverses infections chez les animaux domestiques (notamment le choléra des poules étudié par Pasteur). Ce sont aussi des commensales de la cavité buccale du chien et du chat.

B. Transmission

Les pasteurelloses d'inoculation sont généralement transmises par une morsure d'animal (le chat le plus souvent).

C. Pouvoir pathogène

La **pasteurellose d'inoculation** est une affection assez fréquente, succédant habituellement à une morsure. Le plus souvent il s'agit d'une morsure de chat. La maladie se caractérise par la brièveté de l'incubation (quelques heures), l'importance de la réaction inflammatoire locale et de la douleur. En l'absence de traitement efficace l'infection peut se propager aux gaines tendineuses et aux articulations. Elle peut aussi évoluer pendant un certain temps à bas bruit et se manifester par une symptomatologie articulaire ou un tableau d'algodystrophie.

Les *autres infections* sont plus rares. Il peut s'agir, entre autres, d'infections des voies respiratoires et parfois de septicémies sur des terrains fragiles (cirrhose).

D. Facteurs de pathogénicité

P. multocida possède une capsule (dont il existe plusieurs variétés) qui exerce une fonction antiphagocytaire.

E. Diagnostic biologique

La bactérie peut être isolée par culture, à partir des lésions.

F. Bases du traitement

Contrairement à la plupart des bacilles à Gram négatif, les pasteurelles sont habituellement sensibles à la pénicilline G. Les traitements les plus employés sont les pénicillines ou les tétracyclines. Un antibiogramme devra vérifier la sensibilité de la bactérie à l'antibiotique choisi.

III. FRANCISELLA TULARENSIS

C'est un petit bacille à Gram négatif ne cultivant que sur des milieux spécifiques (contenant de la cystéine). C'est l'agent de la **tularémie**, affection peu fréquente en France. La bactérie peut infecter diverses espèces de rongeurs et en particulier le lièvre. Elle peut se transmettre, par voie transcutanée, aux personnes amenées à manipuler des animaux infectés (chasseurs). La transmission par piqûre d'insecte (tique) ou ingestion d'aliments contaminés est également possible. La maladie humaine se traduit le plus souvent par un syndrome infectieux plus ou moins marqué, une ulcération au niveau de la porte d'entrée et une adénite siégeant dans le territoire correspondant. L'adénite tend à évoluer vers la suppuration. Dans certains cas la transmission peut se faire par voie aérienne et la maladie se traduit alors par une pneumonie.

Le diagnostic biologique repose sur l'isolement de la bactérie à partir des lésions. La culture est difficile et nécessite des précautions pour éviter la contamination du personnel. En pratique on a plus souvent recours à l'étude de la réponse sérologique.

Les aminosides ou les tétracyclines ont été les traitements les plus employés. Les fluoroquinolones sont également efficaces.

IV. STREPTOBACILLUS MONILIFORMIS

C'est un bacille à Gram négatif polymorphe, microaérophile, ne cultivant que sur des milieux riches. Il est transmis à l'homme par des morsures, le plus souvent de rats. Après une incubation de quelques jours, la maladie se traduit par un

CONNAISSANCES – BACILLES À GRAM NÉGATIF D'ORIGINE ANIMALE

syndrome infectieux, une éruption et souvent une polyarthrite. La bactérie peut être isolée du sang et éventuellement des articulations. Le diagnostic peut aussi s'appuyer sur la sérologie. La bactérie est sensible à la pénicilline.

① **Points clés**

- Les *Brucella* sont des pathogènes intracellulaires dont la culture est lente.
- Elles sont responsables de zoonoses. La maladie humaine se traduit par une infection systémique d'évolution prolongée, avec parfois des localisations secondaires. Elle est peu fréquente en France actuellement.
- Les *Pasteurella* sont les bactéries le plus souvent en cause dans les infections locales secondaires à une morsure de chat.
- Les infections à *Francisella tularensis* (transmises par le lièvre) et à *Streptobacillus moniliformis* (transmises par la morsure de rat) sont rares en France. La culture de ces dernières bactéries est délicate.

Pour en savoir plus

Les pasteurelloses et leur pathologie (numéro spécial). *Med Mal Infect* 1986 ; 16 : 4-73.

Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 631-646.

Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 283-290.

Legionella

29

I. HABITAT
 II. TRANSMISSION
 III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
 V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
 VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

86. Infections broncho-pulmonaires.
 91. Infections nosocomiales.

Introduction

- ▮ Ce sont des bacilles à Gram négatif, mobiles, aérobies. Fait important, ils ne cultivent que sur un milieu spécifique. Leur croissance est lente (les colonies n'apparaissent qu'après au moins 48 heures) ; elle est améliorée par la présence de CO₂. L'espèce la plus fréquente en pathologie est *Legionella pneumophila*. On en distingue plusieurs sérogroupes. La grande majorité des cas est due au séro groupe 1.

I. HABITAT

Ce sont des bactéries très répandues dans les eaux douces, où elles se multiplient dans des protozoaires (principalement des amibes). Elles sont présentes dans les réseaux d'eau potable et sont plus abondantes dans l'eau chaude et dans les biofilms. Elles sont souvent abondantes dans les eaux servant au refroidissement des tours aéro-réfrigérantes.

II. TRANSMISSION

Elle se fait par voie aérienne. Elle résulte en général de l'inhalation d'aérosols contaminés. Les aérosols peuvent provenir de douches, de tours aéro-réfrigérantes (utilisées pour la climatisation), de bains à remous. En milieu hospitalier la contamination peut aussi résulter du rinçage à l'eau courante de matériels mis en contact direct ou indirect avec les voies respiratoires (sondes, humidificateurs, appareils à aérosols). Il n'y a pas de transmission inter-humaine.

Les cas de légionellose surviennent de manière sporadique ou bien sous forme d'épidémies plus ou moins importantes.

Hidden page

B. Sérologie

Des anticorps apparaissent au décours de la maladie, avec une cinétique variable. La méthode la plus employée est l'immunofluorescence indirecte. L'antigène habituellement utilisé est *L. pneumophila* du sérotype 1. On considère qu'une ascension des anticorps d'au moins deux dilutions et atteignant 1/128 est en faveur d'une légionellose. Un titre isolé supérieur ou égal à 1/256 est suspect, mais ne permet pas de poser le diagnostic avec certitude. Des réactions croisées avec divers bacilles à Gram négatif ont été décrites. Le risque de réactions croisées augmente lorsque l'on utilise pour la sérologie des antigènes autres que le sérotype 1.

VI. BASES DU TRAITEMENT

A. Curatif

Les macrolides (érythromycine) sont les produits pour lesquels on a le plus d'expérience. Ils doivent être administrés à posologie élevée. La rifampicine et les fluoroquinolones sont également actives. Certains recommandent une association de deux antibiotiques chez les immunodéprimés.

B. Préventif

La maladie est à déclaration obligatoire.

La recherche de la source de contamination est essentielle pour éviter la survenue de nouveaux cas. Elle nécessite de rechercher les légionelles dans l'environnement du malade. Si la recherche est positive (ce qui est fréquent), il faut comparer les souches isolées de l'environnement à celle isolée chez le ou les malade(s). Si les bactéries appartiennent à la même espèce et au même sérotype, l'étude des marqueurs moléculaires peut permettre de trancher.

Une recherche périodique de légionelles dans les circuits d'eau est obligatoire dans les établissements de santé.

L'éradication des légionelles présentes dans les eaux se heurte à de grandes difficultés. Il faut éviter la formation de biofilms dans les canalisations et les réservoirs. Les bactéries peuvent être tuées, soit par choc thermique (mais son effet est transitoire et entraîne un risque de brûlures), soit par chloration continue (ce qui risque d'altérer la tuyauterie).

① Points clés

- Les *Legionella* ne cultivent que sur un milieu spécifique.
- Elles sont très répandues dans l'environnement hydrique (surtout les eaux chaudes).
- La transmission à l'homme se fait par l'inhalation d'aérosols contaminés.
- La maladie des légionnaires se traduit par une pneumopathie souvent sévère et survient surtout chez des sujets immunodéprimés.
- Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de la bactérie dans les sécrétions bronchiques, la détection d'antigènes urinaires et la réponse sérologique.
- Fait important, les *Legionella* sont résistantes aux β -lactamines, mais sensibles aux macrolides, aux fluoroquinolones et à la rifampicine.

Pour en savoir plus

Edelstein PH. Legionnaires'disease. *Clin Infect Dis* 1993 ; 16 : 741-749.

Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires'disease : 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 506-526.
Légionellose. www.infectiologie.com

Bacilles à Gram négatif divers

30

I. GROUPE HACEK
II. *GARDNERELLA VAGINALIS*

III. *CALYMMATOBACTERIUM GRANULOMATIS*
IV. *BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI*

Items

- 80. Endocardite infectieuse.
- 88. Infections génitales de la femme.
- 89. Infections génitales de l'homme.
- 102. Pathologie infectieuse chez les migrants.
- 107. Voyage en pays tropical.

I. GROUPE HACEK

Certains bacilles à Gram négatif, appartenant à la flore commensale des voies aériennes supérieures, peuvent parfois être responsables d'infections, notamment d'endocardites. Ils sont de culture délicate. On les regroupe sous le sigle HACEK. Ils comprennent *Haemophilus aphrophilus*, *Actinobacillus actinomycescomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* et *Kingella kingae* (coccobacille que nous avons déjà mentionné parmi les cocci à Gram négatif).

II. *GARDNERELLA VAGINALIS*

C'est un commensal de la cavité vaginale. Sa coloration par la méthode de Gram est variable. On a attribué à cette bactérie la responsabilité de vaginites bactériennes. On trouve, à l'examen des sécrétions vaginales des patientes, des *clue cells* (des cellules épithéliales tapissées de coccobacilles). L'isolement de la bactérie par culture est délicat. On pense actuellement que *G. vaginalis* agit en synergie avec des bactéries anaérobies, en particulier des bacilles incurvés à Gram variable appartenant au genre *Mobiluncus*. Le traitement comporte habituellement du métronidazole ou de la clindamycine.

III. *CALYMMATOBACTERIUM GRANULOMATIS*

C'est un bacille à Gram négatif que l'on ne sait pas cultiver par des méthodes conventionnelles. C'est l'agent de la donovanose, infection chronique siégeant

CONNAISSANCES – BACILLES À GRAM NÉGATIF DIVERS

au niveau des organes génitaux, observé dans les régions tropicales. On trouve, dans les lésions, des macrophages contenant des bactéries capsulées (les corps de Donovan).

IV. BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

C'est l'agent de la mélioïdose, infection sévissant principalement dans le Sud-Est asiatique et se traduisant le plus souvent par une pneumopathie.

① Points clés

- Les bactéries commensales du groupe HACEK sont parfois responsables d'endocardites.
- *Gardnerella vaginalis* est impliquée dans les vaginites bactériennes.

Pour en savoir plus

Catlin BW. *Gardnerella vaginalis* : characteristics, clinical considerations and controversies. *Clin Microbiol Rev* 1992 ; 5 : 213-237.

***Bactéries incurvées
à Gram négatif***

Hidden page

Vibrio

31

- I. *VIBRIO CHOLERA*
- II. AUTRES *VIBRIO*

Items

- 107. Voyage en pays tropical.
- 302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.

Introduction

- Ce sont des bactéries incurvées, très mobiles grâce à une ciliature polaire, aéro-anaérobies facultatives. La principale espèce pathogène est *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra.

I. *VIBRIO CHOLERA*

La bactérie cultive facilement sur les milieux usuels. Elle possède un lipopolysaccharide pouvant exprimer une grande variété d'antigènes O. Jusqu'à ces dernières années les souches pathogènes exprimaient l'antigène O1. À l'intérieur de ce sérotype on distingue deux variants, le biotype classique et le biotype El Tor. La dernière pandémie est due à un nouveau sérotype, O139.

A. Habitat

La bactérie se multiplie dans l'intestin de l'homme (malade ou porteur sain) ainsi que dans les eaux contaminées par les matières fécales.

B. Transmission

L'homme se contamine par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Les aliments peuvent être contaminés par l'eau utilisée pour l'arrosage ou le lavage ou bien par l'eau de mer lorsqu'il s'agit de coquillages. Les aliments peuvent aussi être contaminés par les mains d'un sujet porteur de la bactérie. La maladie se propage sur le mode épidémique dans les régions à faible niveau d'hygiène, ne disposant pas d'eau potable.

Le choléra se répand souvent sur plusieurs continents, réalisant des **pandémies**. Deux pandémies sévissent actuellement. La 7^e pandémie, due au biotype

El Tor, a touché le sud du continent asiatique, l'Afrique de l'ouest et l'Amérique du sud. La 8^e pandémie, due au sérotype O139, touche les Indes et certains pays voisins. En Europe, de rares cas d'importation peuvent se rencontrer.

C. Pouvoir pathogène

Le choléra a une incubation courte (de 1 à 5 jours) et se traduit par une émission de selles fréquentes, d'aspect eau de riz. Il en résulte des pertes liquidiennes pouvant atteindre 10 à 20 litres par 24 heures. En l'absence de traitement, les malades succombent à la déshydratation. En fait la plupart des malades infectés présentent des formes mineures de la maladie (aspect de diarrhée aqueuse banale) ou des formes inapparentes.

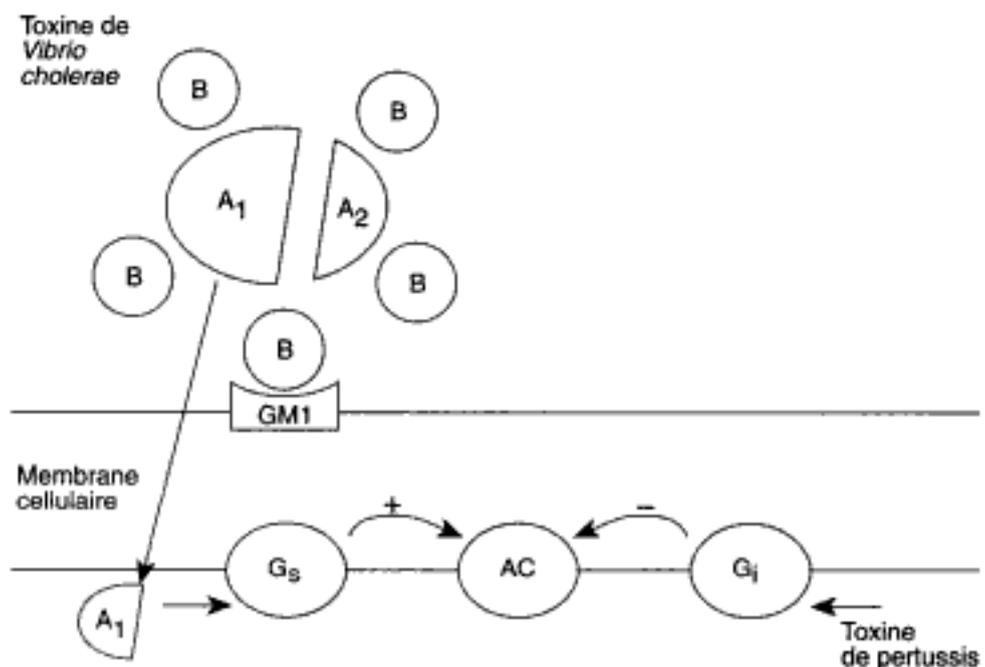
D. Facteurs de pathogénicité

Les bactéries pénètrent par voie digestive et sont en partie détruites dans l'estomac. Les bactéries survivantes gagnent l'iléon où elles adhèrent grâce à des *pili*. L'expression de certains *pili* est corégluée avec celle de la toxine. La bactérie n'est pas invasive.

Le principal facteur de pathogénicité est la **toxine du choléra**. Le gène de la toxine est porté par un prophage. La toxine est constituée de 5 sous-unités B, assurant la fixation de la toxine sur un ganglioside de la membrane de la cellule intestinale, et d'une sous-unité A qui pénètre dans la cellule. La sous-unité A agit sur une protéine G impliquée dans la régulation positive de l'adénylcyclase (protéine G_s). La protéine régulatrice est modifiée par un processus d'ADP-ribosylation et entraîne une activation permanente de l'adénylcyclase (Fig. 31.1). L'augmentation de production d'AMPc perturbe le fonctionnement de la cellule intestinale et entraîne une fuite de Cl⁻ et d'eau.

► Fig. 31.1. Mode d'action de la toxine de *V. cholerae*. ►

La toxine se fixe sur la cellule intestinale par ses sous-unités B qui se lient au ganglioside GM1. La sous-unité A est clivée par protéolyse et son principal fragment, A₁, pénètre à travers la membrane cellulaire. Il bloque la protéine régulatrice G_i dans une configuration qui active l'adénylcyclase (AC) en permanence. La modification de la protéine G_s résulte d'une ADP-ribosylation (voir Fig. 17.1). À noter que la toxine de pertussis agit en bloquant l'action de la protéine régulatrice G_i (qui ne peut plus exercer de régulation négative) d'où l'activation de l'adénylcyclase.



Hidden page

Hidden page

Campylobacter

32

I. HABITAT
II. TRANSMISSION
III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

122. Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré).
302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.

Introduction

- Les *Campylobacter* sont des bactéries incurvées à Gram négatif, très mobiles grâce à un flagelle polaire. Ces bactéries sont microaérophiles, elles cultivent sur des milieux riches, sous une atmosphère appauvrie en oxygène et enrichie en CO₂. Les espèces les plus fréquemment isolées chez l'homme sont *C. jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*. Il existe des classifications en sérotypes fondées sur la nature des antigènes O ou H.

I. HABITAT

Ces bactéries sont présentes dans l'intestin de nombreuses espèces animales, en particulier d'animaux domestiques.

II. TRANSMISSION

L'homme se contamine généralement par l'ingestion d'aliments d'origine animale insuffisamment cuits (poulet surtout, parfois autres viandes, ou bien lait cru). Plus rarement la contamination est d'origine hydrique. Les infections peuvent survenir de manière sporadique ou plus rarement sur un mode épidémique. Elles sont plus fréquentes en été et s'observent dans toutes les régions.

Hidden page

① Points clés

- Les *Campylobacter* sont parmi les bactéries les plus fréquemment impliquées dans les infections intestinales. Les localisations extradiigestives sont plus rares.
- Un syndrome de Guillain-Barré peut parfois succéder à une infection à *Campylobacter*.
- Des conditions de culture spécifiques sont nécessaires pour isoler ces bactéries microaérophiles.

Pour en savoir plus

Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni*. An emerging foodborne pathogen. *Emerging Infect Dis* 1999 ; 5 : 28-35.

Megraud F. *Campylobacter*. In : *Précis de bactériologie clinique*. Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds). Paris : Eska, 2000 : 1369-1377.

Nachamkin I, Allos BM, HO T. *Campylobacter* species and the Guillain-Barré syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 555-567.

33

Helicobacter

I. HABITAT
II. TRANSMISSION
III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ
V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
VI. BASES DU TRAITEMENT

Items

150. Tumeurs de l'estomac.
290. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite.

Introduction

► Une espèce, *Helicobacter pylori*, joue un rôle en pathologie humaine. Il s'agit d'une bactérie incurvée à Gram négatif, mobile grâce à une ciliature polaire, microaérophile. Sa culture est délicate, nécessitant des milieux riches et un délai de plusieurs jours.

I. HABITAT

La bactérie est spécifiquement humaine, présente dans l'estomac de la moitié des sujets. La colonisation de l'estomac est plus fréquente dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

II. TRANSMISSION

Elle est mal connue. Elle survient le plus souvent dans l'enfance. Elle se ferait le plus souvent par l'intermédiaire de la salive. La bactérie est présente aussi dans les selles qui pourraient être une autre source de contamination.

III. POUVOIR PATHOGÈNE

La présence de la bactérie sur la muqueuse gastrique induit une *gastrite* qui reste le plus souvent latente. Chez certains sujets l'infection à *H. pylori* favorise l'apparition d'un **ulcère duodéal** ou plus rarement gastrique. On considère que la bactérie est impliquée dans la majorité des ulcères gastro-duodénaux. Cette interprétation s'appuie sur des arguments épidémiologiques et sur l'effet

de l'éradication d'*H. pylori* par un traitement antibiotique. Dans certains cas, l'évolution se fait vers une gastrite atrophique sur laquelle on peut voir survenir un cancer ou un lymphome.

IV. FACTEURS DE PATHOGÉNICITÉ

La bactérie colonise la muqueuse gastrique et s'implante dans le mucus. Elle y persiste et induit une réaction inflammatoire chronique. Les facteurs de pathogénicité sont mal connus. On distingue chez *H. pylori* deux biotypes, I et II, le premier étant plus pathogène. Le biotype I produit une *cytotoxine vacuolisante* (qui provoque l'apparition de vacuoles acides dans les cellules). Il porte aussi un gène appelé *cag* (*Cytotoxin-associated gene*) qui semble jouer un rôle dans la pathogénicité. *H. pylori* produit par ailleurs une *uréase* très active. Celle-ci libère des ions ammonium qui pourraient neutraliser l'acidité gastrique autour de la bactérie.

V. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

A. Méthodes invasives

Ce sont les méthodes nécessitant une biopsie de la muqueuse gastrique. Les fragments obtenus permettent :

- la recherche de l'uréase, par un test rapide, qui fournit un bon élément d'orientation ;
- l'examen anatomopathologique qui peut montrer dans les lésions des bactéries incurvées ;
- l'isolement de la bactérie par culture. C'est la méthode de choix. Le prélèvement biopsique doit être placé dans une solution saline stérile et porté rapidement au laboratoire. La culture est délicate et nécessite plusieurs jours ;
- la recherche de la bactérie par PCR.

B. Méthodes non invasives

- Test respiratoire à l'urée. Le patient ingère de l'urée, marquée au ^{13}C , qui est dégradée par l'uréase de la bactérie. Le $^{13}\text{CO}_2$ libéré est éliminé par les voies respiratoires et peut être détecté.
- Sérologie. L'infection fait apparaître des anticorps chez la plupart des patients.

VI. BASES DU TRAITEMENT

L'infection n'est généralement traitée que lorsqu'elle entraîne un ulcère. Le traitement repose sur l'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons et d'une association d'antibiotiques visant à éradiquer la bactérie. On utilise surtout

CONNAISSANCES – HELICOBACTER

la clarithromycine (un macrolide) associée au métronidazole ou à l'amoxicilline.
Des résistances acquises aux antibiotiques peuvent survenir.

① **Points clés**

- *Helicobacter pylori* est une bactérie microaérophile de culture délicate.
- Elle est présente au niveau de l'estomac dans une fraction importante de la population.
- Elle est impliquée dans la genèse des ulcères gastro-duodénaux.

Pour en savoir plus

Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 720-741.

Helicobacter pylori (Numéro spécial). *Lett Infectiol* 1996 ; 11 (suppl. au n° 5).

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

culine, est l'administration intradermique. En France, on utilise une dose de 10 unités et le diamètre de l'induration (et non de l'érythème) est mesuré après 72 heures. Le seuil de positivité est de 5 mm.

Une réponse positive indique que le sujet a été infecté par une mycobactérie et a développé une réponse immunitaire T-dépendante. Le test ne permet pas de déterminer le moment de l'infection, sauf si l'on a connaissance d'une réaction négative antérieure. Cette notion de virage des réactions tuberculiques est très importante pour le diagnostic de primo-infection.

Une réponse positive est induite également par la vaccination par le BCG et parfois par des infections dues à des mycobactéries atypiques. Dans ces cas-là, la réaction est généralement faible. Une augmentation franche de l'intensité de la réaction doit faire suspecter une infection par *M. tuberculosis*.

Une réaction négative plaide contre le diagnostic de tuberculose. Toutefois une réponse peut être parfois négative, chez un sujet infecté, dans les circonstances suivantes : phase initiale de la primo-infection, forme aiguë de tuberculose (miliaire), anergie transitoire au cours de certaines maladies virales (rougeole), déficit de l'immunité cellulaire, sarcoïdose.

3. Étude anatomopathologique

L'examen d'un fragment biopsique (muqueuse bronchique, plèvre, ganglion, foie) ou d'un prélèvement peropératoire peut apporter un argument diagnostique important s'il montre des lésions typiques (granulomes avec nécrose caséuse) et éventuellement la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Les mycobactéries sont résistantes à la plupart des antibiotiques usuels. On utilise surtout des produits qui, à l'exception de la rifampicine, ne sont employés que dans les infections à mycobactéries. Le traitement de la tuberculose impose impérativement l'association de 3 à 4 drogues en début de traitement, car le nombre de bactéries est généralement élevé chez les malades, ce qui entraîne un risque de sélection de mutants résistants. En outre le traitement doit être prolongé pour éviter les rechutes.

Le schéma thérapeutique le plus courant associe 4 médicaments durant les deux premiers mois (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) et deux médicaments (rifampicine, isoniazide) durant les 4 mois suivants. Le traitement sera prolongé de plusieurs mois en cas de méningite, de tuberculose osseuse ou d'immunodéficience (infection à VIH).

Il existe des souches de *M. tuberculosis*, dites multirésistantes, qui sont résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs. Ces souches sont très rares en France, mais plus fréquentes dans certains pays. Il faut recourir pour ces souches à des antituberculeux dits de 2^e ligne, tels que des aminosides (streptomycine, amikacine), l'éthionamide, la cyclosérine, des fluoroquinolones, la clofazimine.

La surveillance du traitement est importante pour s'assurer de sa tolérance, de l'observance et de son efficacité. En dehors des critères cliniques et radiologiques, l'efficacité du traitement doit être appréciée par la négativation des cultures. Celle-ci peut ne survenir qu'après plusieurs semaines de traitement.

En ce qui concerne la primo-infection (asymptomatique) le traitement habituel comporte de l'isoniazide pendant 6 mois ou une bithérapie pendant 3 mois.

2. Préventif

La vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est obligatoire en France, dans l'enfance. Le BCG est une souche atténuée de *M. bovis* (portant une délétion). Il confère une protection de l'ordre de 80 % vis-à-vis des formes graves de tuberculose (méningite) et de l'ordre de 50 % vis-à-vis des formes communes de tuberculose. La vaccination peut se compliquer parfois d'une adénite régionale et très rarement d'une bécécite généralisée, chez les sujets atteints d'un déficit profond de l'immunité cellulaire ou d'une altération génétique portant sur l'interféron- γ ou l'IL-12.

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire. La découverte d'un cas impose une enquête dans l'entourage. Le malade doit être isolé, de préférence dans une chambre à pression négative et les personnes pénétrant dans la chambre doivent porter un masque efficace.

II. AUTRES MYCOBACTÉRIES DU COMPLEXE TUBERCULOSIS

M. bovis est responsable de la tuberculose du bétail. La bactérie est pathogène pour l'homme qui peut se contaminer par l'ingestion de lait cru ou le contact avec les animaux. Dans nos régions la tuberculose du bétail est bien contrôlée, ce qui a fait disparaître ce mode de contamination.

Rappelons que c'est à partir d'une culture de *M. bovis*, maintenue pendant 13 ans, que la souche atténuée, appelée BCG, a été obtenue.

M. africanum est un variant de *M. tuberculosis* que l'on peut rencontrer en Afrique.

III. MYCOBACTERIUM LEPRAE

C'est l'agent de la lèpre. La bactérie n'est pas cultivable *in vitro*, mais on peut la faire répliquer chez certains animaux (armadillo).

La lèpre sévit surtout en Afrique et en Asie. Elle se traduit principalement par des lésions de la peau et des nerfs périphériques, car la bactérie se multiplie dans les macrophages de la peau et les cellules de Schwann. Les aspects cliniques sont très variables et dépendent de la réponse immunitaire du patient que l'on peut apprécier par l'injection intradermique de lépromine (préparation contenant des bactéries tuées). Dans la forme la plus évolutive, la forme lépromateuse, on peut trouver de nombreux bacilles acido-alcool-résistants dans les lésions cutanées et la réponse à la lépromine est négative. Dans la forme tuberculoïde, au contraire, les bactéries sont très rares dans les lésions et la réponse à la lépromine est positive.

Les principaux agents thérapeutiques utilisés sont les sulfones (dapsons), la rifampicine et la clofazimine.

IV. MYCOBACTÉRIES ATYPIQUES

On regroupe sous ce nom les espèces qui n'appartiennent ni au complexe *tuberculosis*, ni à *M. leprae*. On en a décrit plusieurs dizaines d'espèces différentes, habituellement peu ou pas pathogènes. Certaines espèces donnent nais-

sance à des colonies pigmentées (jaunes). Leur délai de croissance est habituellement long, mais quelques espèces ont une croissance rapide (quelques jours).

A. Habitat

Ce sont des bactéries de l'environnement, retrouvées le plus souvent dans l'eau (y compris l'eau potable) ou les sols.

B. Transmission

Étant donné le caractère ubiquitaire des mycobactéries atypiques, l'homme peut être colonisé au niveau des téguments ou des voies respiratoires. Les bactéries peuvent aussi être introduites dans l'organisme par l'emploi de matériels décontaminés par des procédés chimiques, puis rincés à l'eau courante. Les mycobactéries atypiques se comportent comme des agents opportunistes provoquant des infections lorsque des conditions locales ou une immunodéficience le permettent.

C. Pouvoir pathogène

Chez les sujets immunocompétents certaines mycobactéries peuvent provoquer des infections localisées d'évolution chronique. Il s'agit principalement d'infections pulmonaires, cutanées, ganglionnaires ou plus rarement osseuses.

Les *infections pulmonaires* simulent la tuberculose. Elles surviennent habituellement chez des sujets âgés ayant une autre affection pulmonaire sous-jacente. Les mycobactéries le plus souvent en cause sont *M. xenopi*, *M. kansasii* et *M. avium-intracellulare*. La simple présence de mycobactéries atypiques dans les sécrétions respiratoires ne suffit pas à établir qu'elles sont responsables de la pathologie observée, car il peut s'agir parfois d'une colonisation transitoire. Il faut retrouver la bactérie de manière répétée, en quantité assez abondante et dans un contexte clinique compatible avec le diagnostic.

Les *infections cutanées* peuvent revêtir différents aspects. Dans nos régions, on observe surtout des lésions nodulaires survenant chez des sujets entretenant des aquariums ou plus rarement après des baignades en piscine. Elles sont dues à *M. marinum*. D'autres espèces peuvent être en cause lorsqu'il s'agit d'infections post-traumatiques, postopératoires ou sur cathéter (*M. fortuitum*, *M. chelonae*). En région tropicale, on peut observer, surtout chez l'enfant, des ulcérations extensives dues à *M. ulcerans*.

Des *adénites*, le plus souvent cervicales, se rencontrent parfois chez l'enfant. Elles sont dues principalement à *M. scrofulaceum*, *M. avium* et *M. kansasii*.

Les *infections ostéo-articulaires* sont peu fréquentes. Elles sont généralement secondaires à un traumatisme ou à un geste chirurgical. Elles sont dues le plus souvent à *M. kansasii*, *M. avium*, *M. xenopi*. Par ailleurs les infections cutanées à *M. marinum* peuvent se propager aux petites articulations de la main ou aux gaines tendineuses.

Chez les sujets ayant un profond déficit de l'immunité cellulaire, comme les *sidéens* à un stade avancé de leur maladie (moins de 100 lymphocytes

CD4⁺/mm³), les infections à mycobactéries atypiques sont fréquentes et sévères. Le plus souvent il s'agit d'une infection disséminée due à *M. avium* (rarement à d'autres espèces comme *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*). Ailleurs on peut observer des infections localisées : pulmonaires (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*), cutanées ou osseuses (*M. haemophilum*).

D. Diagnostic biologique

Il repose sur l'isolement de la bactérie. Les prélèvements sont fonction de la localisation de l'infection. Chez les sidéens, le diagnostic d'infection disséminée repose sur la recherche de mycobactéries dans le sang (en utilisant un milieu de prélèvement approprié).

L'examen direct du prélèvement peut parfois montrer des bacilles acido-alcoolo-résistants.

La culture est nécessaire pour l'identification et l'étude de la sensibilité aux agents antibactériens. Les conditions de culture doivent parfois être adaptées à l'espèce bactérienne recherchée. Certaines espèces comme *M. marinum*, *M. haemophilum* ou *M. genavense* ne cultivent pas dans les conditions utilisées habituellement pour *M. tuberculosis*, mais nécessitent, soit des milieux, soit des conditions de température spécifiques. Lorsque le clinicien soupçonne une infection à mycobactérie atypique, il doit se mettre en rapport avec le biologiste afin que les conditions de culture soient adaptées. Pour beaucoup d'espèces la croissance bactérienne est plus rapide en milieu liquide que sur milieu solide. L'identification d'espèce est parfois difficile et peut nécessiter le recours à un laboratoire spécialisé. Des techniques d'hybridation ou de PCR peuvent permettre une identification rapide des espèces les plus courantes.

E. Bases du traitement

La sensibilité aux agents antituberculeux est très irrégulière. La plupart des espèces (à l'exception de *M. kansasii*) sont résistantes à l'isoniazide. Certaines espèces sont sensibles aux macrolides (clarithromycine), aux fluoroquinolones, à la clofazimine, à la rifabutine. Pour les infections localisées, l'exérèse chirurgicale est parfois utile.

① Points clés

- Les mycobactéries ne sont colorables que par des techniques particulières. Ce sont pour la plupart des bactéries à croissance lente, nécessitant des milieux de culture spécifiques.
- *Mycobacterium tuberculosis* est l'agent de la tuberculose, affection dont la fréquence a régressé dans les pays industrialisés. L'infection peut toucher de nombreux organes, avec une prédilection pour l'appareil pulmonaire. Les agents antituberculeux sont pour la plupart distincts des autres agents antibactériens.
- *M. leprae*, bactérie non cultivable, est l'agent de la lèpre, affection qui sévit dans de nombreuses zones géographiques.
- Les mycobactéries dites atypiques sont surtout responsables d'infections sur des terrains particuliers (immunodéprimés notamment).

Pour en savoir plus

Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis : commentary on a reemergent killer. *Science* 1992 ; 257 : 1055-1064.

Che D, Campese C, Decludt B. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002. *Bull Epidémiol Hebd* 2004 ; 4 : 13-17.

Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 177-215.

La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie actuelle ? (N° spécial) *Med Mal Infect* 1995 ; 25 : 281-478.

Tuberculose. Traitement et prévention (N° spécial) *Bull Epidémiol Hebd* janvier 1997.

Hidden page

Bactéries anaérobies strictes

► Les bactéries anaérobies strictes sont des bactéries qui ne peuvent pas se multiplier en présence d'oxygène. Certaines d'entre elles sont même tuées lorsqu'elles sont exposées à l'oxygène. Leur culture nécessite donc des procédures spécifiques (en particulier une atmosphère dépourvue d'oxygène et contenant un certain pourcentage de CO₂). La recherche de bactéries anaérobies nécessite aussi des précautions particulières pour le prélèvement et le *transport* de l'échantillon. Un échantillon de volume important facilite la survie des bactéries anaérobies. Si le prélèvement est effectué à l'aide d'un écouvillon, celui-ci doit être plongé aussitôt dans un milieu de transport adapté (en général gélosé). Dans tous les cas le prélèvement doit être acheminé le plus tôt possible au laboratoire.

► On peut distinguer, parmi les bactéries anaérobies rencontrées en pathologie, d'une part les anaérobies telluriques appartenant au genre *Clostridium* et d'autre part les anaérobies de la flore endogène (ou flore de Veillon) constituée par une grande variété de bactéries.

Clostridium

35

I. *CLOSTRIDIUM TETANI*
II. *CLOSTRIDIUM BOTULINUM*

III. *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*
IV. *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Items

73. Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation. Toxi-infections alimentaires.
103. Prévention du tétanos.
173. Prescription et surveillance des antibiotiques.
192. Déficit neurologique récent.
207. Infection aiguë des parties molles.
302. Diarrhée aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.
304. Diplopie.

Introduction

► Ce genre bactérien est formé de bacilles à Gram positif pouvant sporuler. Les espèces pathogènes sont productrices de toxines souvent très puissantes. Ce sont des bactéries du sol. Certaines espèces, ingérées avec des végétaux, peuvent coloniser le tube digestif.

I. *CLOSTRIDIUM TETANI*

C'est l'agent du tétanos.

A. Transmission

La bactérie pénètre au niveau d'une effraction cutanée : classiquement plaie souillée de terre, mais aussi plaie minime, lésion cutanée chronique (ulcère de jambe), plaie opératoire. Dans les pays en voie de développement, le tétanos néonatal est fréquent. Il est dû à l'utilisation d'instruments non stériles pour sectionner le cordon.

Dans nos régions, la maladie est devenue rare grâce à la vaccination ; on l'observe surtout chez des sujets âgés ayant perdu leur immunité (quelques dizaines de cas par an).

B. Pouvoir pathogène

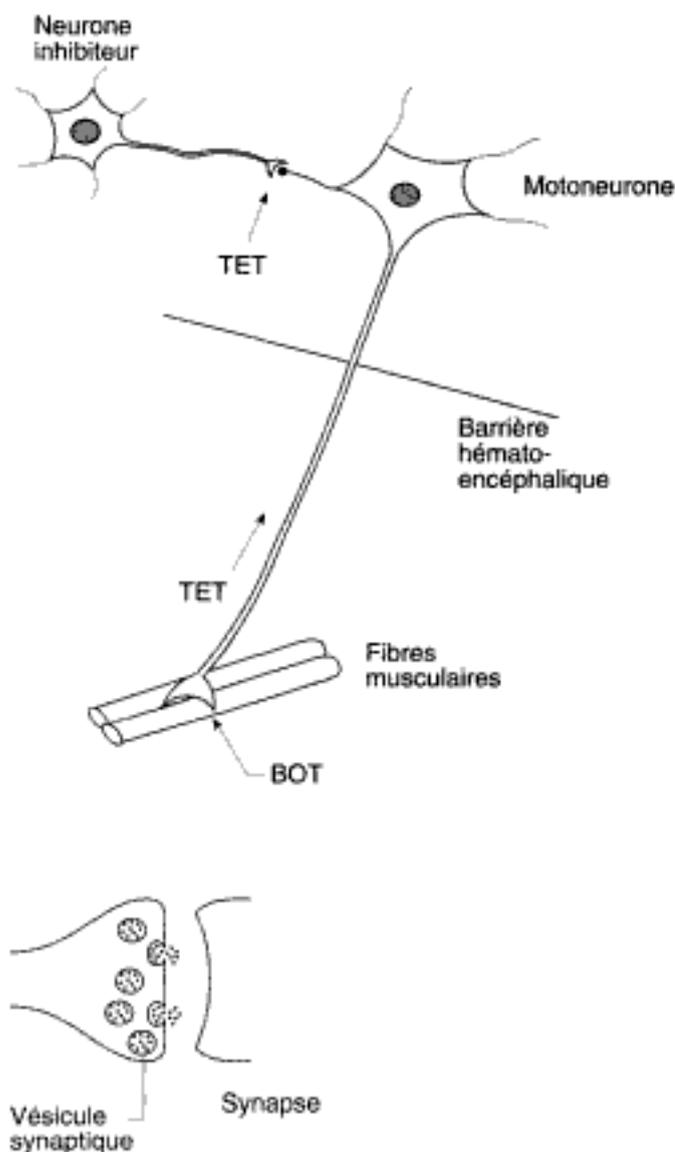
Après une incubation de 4 à 15 jours, la maladie se traduit par des contractures musculaires qui débutent au niveau des masséters (trismus) et des muscles du visage (faciès sardonique), puis se généralisent. Elles s'exacerbent par paroxysmes. Le tétanos entraîne une mortalité de l'ordre de 25 à 30 %.

C. Facteurs de pathogénicité

La bactérie n'a pas de propriétés invasives. Elle prolifère localement en produisant une **toxine** protéique extrêmement active. La toxine chemine par voie rétroaxonale jusqu'au système nerveux central. Elle bloque la transmission entre les neurones inhibiteurs et les neurones moteurs, ce qui entraîne la contracture des muscles. La toxine agit au niveau de la synapse en exerçant une dégradation protéolytique de certaines protéines des vésicules synaptiques (Fig. 35.1).

► Fig. 35.1. Mode d'action des neurotoxines tétanique et botulique. ►

La toxine botulique (BOT) agit au niveau des plaques motrices. La toxine tétanique (TET) pénètre dans le système nerveux central par voie rétroaxonale et agit sur la synapse située entre le neurone inhibiteur et le motoneurone. Les deux toxines sont bicaténaires. La chaîne lourde permet la pénétration dans les neurones. La chaîne légère exerce une action protéolytique sur des protéines des vésicules synaptiques, ce qui bloque l'exocytose.



D. Diagnostic biologique

Il a peu d'intérêt, le diagnostic reposant généralement sur la clinique. On peut cependant tenter d'isoler la bactérie au niveau de la porte d'entrée.

E. Bases du traitement

1. Curatif

Le traitement est essentiellement symptomatique. On administre des anticorps antitétaniques mais ils sont sans effet sur la toxine déjà fixée sur le système nerveux. La porte d'entrée sera au besoin traitée par des soins locaux et un antibiotique (pénicilline).

2. Préventif

La prévention sur le long terme repose sur la vaccination qui est obligatoire dans l'enfance. Le vaccin est fait d'anatoxine, c'est-à-dire de toxine inactivée par l'action du formol. Une vaccination correcte (avec rappel) assure une protection pendant au moins 10 ans. Elle a besoin d'être entretenue par des rappels chez l'adulte. On estime qu'un taux de 0,15 unité internationale/mL d'anticorps antitétaniques est protecteur.

En cas de plaie à risque, on conseille un rappel de vaccin chez le sujet vacciné depuis plus de 10 ans. Lorsque les antécédents de vaccination sont incertains on administre (en des endroits distincts) des anticorps antitétaniques (immunoglobulines humaines) et une dose de vaccin. La vaccination sera complétée par la suite.

Au décours d'un tétanos le patient devra être vacciné, car la maladie n'est pas immunisante.

II. CLOSTRIDIUM BOTULINUM

C'est l'agent du botulisme, affection peu fréquente.

A. Transmission

Le mode de transmission le plus habituel est *l'ingestion d'un aliment* dans lequel la bactérie a produit sa toxine. Il s'agit donc d'une intoxication et non d'une infection. Les aliments en cause sont le plus souvent des semi-conserves (jambon cru, poisson fumé) ou des conserves familiales de produits végétaux ou animaux. Les conserves familiales ne sont généralement pas chauffées à une température suffisante pour inactiver les spores.

Chez le *nourrisson*, le botulisme peut être dû à une colonisation de l'intestin par *C. botulinum* qui produit sa toxine dans l'organisme. La bactérie peut être apportée par certains aliments, comme le miel.

Exceptionnellement, le botulisme résulte de l'infection d'une plaie par la bactérie.

Hidden page

A. Transmission

Malgré le caractère ubiquitaire de la bactérie, les infections dues à ce germe sont rares. En effet cette bactérie anaérobie ne peut se multiplier que dans des tissus anoxiques. C'est classiquement après des traumatismes délabrants (plaie de guerre, écrasement) que l'infection à *C. perfringens* risque de se développer. Elle peut aussi survenir après certaines interventions chirurgicales (amputation pour artérite, chirurgie abdominale). Le risque de gangrène est favorisé par tout ce qui réduit la vascularisation (compression ou lésion artérielle, voire injection de vasoconstricteurs).

B. Pouvoir pathogène

1. Gangrène gazeuse

Dans les suites d'un traumatisme, la gangrène se traduit par une douleur locale, un œdème, la présence de crépitations à la palpation et une altération sévère de l'état général. À l'intervention chirurgicale on constate une myonécrose. La mortalité reste importante.

2. Autres infections

C. perfringens peut être impliqué dans diverses suppurations intra-abdominales et dans des septicémies secondaires à des avortements clandestins.

3. Intoxication alimentaire

Elle survient quelques heures après l'ingestion de viandes peu cuites et non conservées au froid. Elle se traduit par de la diarrhée, des douleurs abdominales et parfois des vomissements. L'évolution est en règle rapidement favorable.

C. Facteurs de pathogénicité

C. perfringens peut produire une douzaine de **toxines**. Suivant la nature des *toxines* produites on distingue plusieurs types de bactéries, désignées par les lettres A à E. En pathologie humaine c'est essentiellement le type A qui est impliqué. La principale toxine est la toxine α , une phospholipase qui détruit la membrane cytoplasmique des cellules eucaryotes (et qui possède une activité hémolytique). Dans les intoxications alimentaires, la diarrhée est due à la production d'une entérotoxine

Par ailleurs *C. perfringens* produit de nombreuses *enzymes* (protéase, collagénase, hyaluronidase) qui contribuent à la digestion des tissus infectés.

D. Diagnostic biologique

L'isolement de *C. perfringens* à partir du foyer infectieux ou parfois des hémocultures est en général facile à obtenir. Dans les foyers infectieux, la bactérie est

Hidden page

maladie. Le mécanisme par lequel l'administration d'antibiotiques favorise la production de toxines n'est pas connu. On suppose qu'il est lié aux modifications de la flore intestinale induites par les antibiotiques.

D. Diagnostic biologique

1. Isolement de la bactérie

La bactérie peut être recherchée dans les selles en utilisant des milieux sélectifs. Il faut savoir qu'il existe des porteurs sains.

2. Recherche de toxines

Les toxines sont recherchées dans les selles. La toxine B peut être mise en évidence par son effet cytotoxique sur des cultures cellulaires (méthode lourde, mais très sensible). Les toxines A ou B peuvent être révélées par des tests immuno-enzymatiques qui permettent d'avoir une réponse rapide. On a aussi proposé la mise en évidence des gènes des toxines A ou B par PCR.

E. Bases du traitement

Il faut si possible arrêter l'antibiothérapie qui a provoqué la maladie et administrer du métronidazole en première intention et, au besoin, de la vancomycine *per os*.

① Points clés

- Le genre *Clostridium* est fait de bactéries anaérobies du sol, pouvant persister sous forme de spores. Certaines espèces sont très pathogènes, par la production de toxines. Elles peuvent infecter l'homme par voie transcutanée ou par voie digestive.
- *C. tetani*, agent du tétanos, et *C. botulinum*, agent du botulisme, produisent des neurotoxines très puissantes.
- La prévention du tétanos repose sur la vaccination, et à défaut sur la sérothérapie.
- *C. perfringens* est l'espèce la plus fréquemment en cause dans les gangrènes gazeuses.
- *C. difficile* est le principal agent des diarrhées postantibiotiques.

Pour en savoir plus

Barbut F, Petit JC. Les diarrhées à *Clostridium difficile* : épidémiologie et stratégies de prévention. *Med Therap* 2000 ; 6 (hors série n° 1) : 51-58.

Deloye F, Schiavo G, Doussau F, Rossetto O, Montecucco C, Poulain B. Modes d'action moléculaires des neurotoxines botuliques et tétanique. *Med Sci* 1996 ; 12 : 175-182.

Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile colitis*. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 257-262.

Midura TF. Update : infant botulism. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 119-125.

Hidden page

l'actinomyose cervico-faciale, certains abcès du cerveau et certaines infections postopératoires (après chirurgie abdominale ou bien sur matériel de prothèse en chirurgie orthopédique).

B. Septicémies

Certaines suppurations (en particulier abdominales ou pelviennes) peuvent se compliquer de septicémies (le plus souvent à *Bacteroides fragilis*).

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il repose sur l'isolement de la bactérie à partir du foyer infectieux ou des hémocultures. Les suppurations à bactéries anaérobies sont souvent polymicrobiennes (pouvant comporter plusieurs espèces aérobies et anaérobies). Rappelons que les conditions de transport et de culture nécessitent des précautions particulières et que les délais de culture sont souvent longs.

III. BASES DU TRAITEMENT

La pénicilline est active sur de nombreuses espèces anaérobies, à l'exception notable de certains bacilles à Gram négatif comme *Bacteroides fragilis* souvent impliqué dans les infections à point de départ abdominal ou pelvien. Le métronidazole est actif sur la plupart des anaérobies, à l'exception de certains bacilles à Gram positif. La clindamycine, des associations d'amino- ou d'ureido-pénicillines et d'un inhibiteur de β -lactamases, certaines céphalosporines (céfoxitine) et l'imipénem sont souvent actifs. Les anaérobies possèdent une résistance naturelle vis-à-vis des aminosides.

① Points clés

- Les bactéries anaérobies de la flore endogène constituent la majorité de la flore commensale. Elles sont d'une grande diversité. Leur culture peut être lente et délicate. Le genre *Bacteroides* est le plus fréquemment isolé.
- Ces bactéries sont impliquées dans des suppurations localisées intéressant surtout les appareils respiratoire et digestif. Elles peuvent aussi provoquer des septicémies.
- Les bactéries anaérobies présentent une résistance naturelle aux aminosides.

Pour en savoir plus

Bacteroides fragilis et sa pathologie (numéro spécial). *Med Mal Infect* 1996 ; 26 : 149-238.

Murdoch DA. Gram-positive anaerobic cocci. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 81-120.

Spirochètes

► Ce sont des bactéries de forme hélicoïdale, mobiles. Chez ces bactéries, le corps bactérien cylindrique s'enroule autour de fibrilles axiales appelées aussi flagelles périplasmiques (en raison de leur situation périplasmique). Trois genres bactériens surtout jouent un rôle en pathologie : *Treponema*, *Borrelia* et *Leptospira*. Un quatrième genre, *Spirillum*, est impliqué dans une infection qui ne se rencontre pas dans nos régions.

Treponema

37

- I. *TREPONEMA PALLIDUM* SUBSP. *PALLIDUM*
 II. AUTRES TRÉPONÈMES

Items

87. Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques.
 94. Méningites infectieuses.
 95. Maladies sexuellement transmissibles.
 102. Pathologie infectieuse chez les migrants.
 291. Adénopathie superficielle.
 343. Ulcérations ou érosions des muqueuses orales et/ou génitales.

Introduction

- La principale espèce pathogène est *Treponema pallidum* parmi laquelle on distingue plusieurs sous-espèces (*subspecies*). C'est la sous-espèce *pallidum* qui est responsable de la syphilis vénérienne. *T. pallidum* est une bactérie de forme hélicoïdale, très fine, non colorable par les méthodes usuelles. On peut l'observer à l'état frais, au microscope à fond noir ; elle présente une mobilité caractéristique. La bactérie n'est pas cultivable *in vitro*, mais on peut obtenir sa réplique par inoculation au lapin.

I. *TREPONEMA PALLIDUM* SUBSP. *PALLIDUM*

A. Habitat et transmission

Treponema pallidum subsp. *pallidum* est une bactérie spécifiquement humaine à transmission vénérienne. Elle peut aussi être transmise par voie transplacentaire et exceptionnellement par transfusion sanguine. La syphilis existe dans tous les pays. Elle est fréquente dans le sud de l'Asie et en Afrique sub-saharienne. La syphilis est souvent associée à d'autres maladies vénériennes (infection à VIH en particulier).

B. Pouvoir pathogène

La syphilis évolue classiquement en trois stades :

- la **syphilis primaire** se traduit par un *chancre* qui se développe au point d'inoculation, en général 2 à 3 semaines après le contact infectant.

Il s'agit d'une ulcération superficielle reposant sur une base indurée, généralement indolore. Elle siège le plus souvent sur les organes génitaux (pénis, grandes lèvres, col utérin), mais des localisations extragénitales peuvent se rencontrer (ano-rectale, buccale, labiale). Une adénopathie satellite est habituelle. Les symptômes de la phase primaire disparaissent spontanément après un à deux mois et, en l'absence de traitement, sont suivis de ceux de la phase secondaire ;

- la **syphilis secondaire** se traduit par une éruption diffuse intéressant en particulier les paumes des mains et la plante des pieds, des plaques muqueuses et parfois des lésions végétantes (condylomata lata), une alopécie en clairière. Différentes localisations viscérales peuvent être présentes (en particulier méningée). Une résolution spontanée se produit après 1 à 3 mois. Chez les sujets infectés par le VIH, l'atteinte du système nerveux paraît plus précoce et plus marquée que chez les individus immunocompétents ;
- la **syphilis tertiaire** se manifeste après un intervalle libre (syphilis latente) de plusieurs années. Elle est devenue très rare dans les pays développés. Elle peut se traduire par des atteintes cardiovasculaires (aortite, anévrisme), des atteintes neurologiques (paralysie générale, tabès), des gommages syphilitiques.

C. Facteurs de pathogénicité

Ils sont mal connus. La bactérie prolifère d'abord au niveau de la porte d'entrée (chancre), gagne le ganglion lymphatique et essaime dans l'organisme durant la phase secondaire. La bactérie semble avoir un tropisme particulier pour la paroi des vaisseaux.

D. Diagnostic biologique

1. Mise en évidence du tréponème

Le prélèvement doit être effectué au laboratoire et examiné immédiatement. À la phase primaire, le prélèvement porte sur le chancre et éventuellement sur le ganglion. À la phase secondaire, le prélèvement porte sur les plaques muqueuses (riches en tréponèmes). Le prélèvement est examiné habituellement au microscope à fond noir. On peut aussi caractériser *T. pallidum* par immunofluorescence. L'inoculation à l'animal n'est pas de pratique courante. Il en est de même pour la recherche de la bactérie par PCR.

2. Sérologie

On utilise deux types d'antigènes pour rechercher les anticorps : l'antigène cardiolipidique et les antigènes tréponémiques. Il est obligatoire de pratiquer les réactions sérologiques avec ces deux types de réactifs.

a. Réactions utilisant l'antigène cardiolipidique

Les premières tentatives pour mettre au point un test sérologique ont utilisé, comme source d'antigène, le foie d'un nouveau-né décédé de syphilis congénitale. Les études ultérieures ont montré que l'antigène reconnu par les anti-

corps des malades était un phospholipide présent dans le foie normal et que l'on pouvait l'extraire également du cœur (d'où la dénomination d'antigène cardioliipidique).

La technique la plus courante est le VDRL (*Venereal disease research laboratory*). Il s'agit d'une réaction d'agglutination utilisant un antigène sous forme de micro-particules. La réaction peut être semiquantitative. Les anticorps dirigés contre l'antigène cardioliipidique sont parfois désignés sous le nom de **réagines**. Des réactions faussement positives peuvent s'observer de manière transitoire au cours de diverses infections et en cours de grossesse, et de manière stable au cours de maladies autoimmunes (lupus) ou de dysglobulinémies. Des réactions faussement positives peuvent aussi s'observer chez les héroïnomanes.

b. Réactions utilisant des antigènes tréponémiques

Elles sont plus sensibles et plus spécifiques (mais ne permettent pas de distinguer les différentes infections à tréponèmes entre elles).

Le TPHA (*Treponema pallidum haemagglutination assay*) est un test d'hémagglutination passive utilisant des globules rouges sensibilisés avec un lysat de tréponèmes.

Le FTA (*Fluorescent treponemal antibody*) est un test d'immunofluorescence indirecte utilisant *T. pallidum* comme antigène. Sa spécificité est améliorée par une absorption préalable du sérum par un extrait de tréponème non pathogène (FTA-Abs).

Des techniques immunoenzymatiques ont été introduites plus récemment.

Le test d'immobilisation du tréponème (test de Nelson) nécessite une suspension de *T. pallidum* vivants. Il n'est utilisé que dans des cas d'interprétation délicate.

c. Évolution de la réponse sérologique

Les anticorps apparaissent au cours de phase primaire (ils peuvent donc être absents durant les premiers jours d'évolution du chancre). Ils sont d'abord détectés par la technique du FTA, puis par le VDRL et le TPHA. Le test d'immobilisation de Nelson est le dernier à devenir positif. À la phase secondaire toutes les réactions sont positives. Par la suite les anticorps anticardioliipide peuvent disparaître progressivement, mais les anticorps antitréponémiques persistent. La présence d'anticorps anticardioliipide dans le LCR (associée à une réaction cellulaire) est en faveur d'une neurosyphilis. En cas de syphilis congénitale les réactions sérologiques du nouveau-né sont faussées par les anticorps d'origine maternelle qui peuvent persister plus d'un an. La présence d'IgM est en faveur d'une syphilis congénitale.

Le traitement exerce une influence sur l'évolution de la réponse sérologique. Son influence sera d'autant plus forte qu'il sera administré plus précocement. Les tests quantitatifs permettent de suivre la décroissance du taux des anticorps anticardioliipide. Un traitement instauré à la phase primaire ou début de la phase secondaire fait disparaître les anticorps anticardioliipide en un à deux ans. En général les anticorps antitréponémiques persistent.

E. Bases du traitement

1. Curatif

Il repose sur la pénicilline. Il peut entraîner une exacerbation transitoire des symptômes (réaction d'Herxheimer). En cas d'allergie aux β -lactamines, on peut utiliser la doxycycline.

Hidden page

Leptospira

38

I. HABITAT
 II. TRANSMISSION
 III. POUVOIR PATHOGÈNE

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
 V. BASES DU TRAITEMENT

Items

96. Méningites infectieuses.
 252. Insuffisance rénale aiguë. Anurie.
 320. Ictère.

Introduction

- ▮ Ce sont des organismes spiralés très fins, à spires serrées, mobiles, aérobies. Leur culture est lente et nécessite des milieux spécifiques. Les leptospires pouvant être pathogènes pour l'homme appartiennent à l'espèce *Leptospira interrogans* dans laquelle on distingue de nombreux sérovars.

I. HABITAT

Les leptospires sont des bactéries qui infectent de nombreuses espèces animales sauvages (rongeurs surtout) ou domestiques. Certains sérovars semblent plus adaptés à un hôte donné : *icterohaemorrhagiae* au rat, *canicola* au chien, *pomona* au porc et aux bovins. L'infection animale est suivie d'une excrétion prolongée de leptospires dans les urines. Les leptospires peuvent ensuite persister longtemps dans les eaux douces et les boues, surtout par temps chaud.

II. TRANSMISSION

Les leptospiroses sont des zoonoses. L'homme se contamine en général par voie transcutanée (au niveau d'une lésion qui peut être minime), plus rarement par voie muqueuse (bouche, conjonctive). La contamination résulte habituellement d'un contact avec des eaux ou des boues contaminées, plus rarement d'un contact avec un animal infecté. La contamination est souvent liée à une activité professionnelle (travail agricole, emploi impliquant un contact avec des animaux, égoutier) ou à une activité de loisirs (baignade en rivière, pêche). Les infections surviennent le plus souvent à la saison chaude et sont fréquentes en milieu tropical. Des épidémies peuvent survenir à l'occasion d'inondations.

Hidden page

① Points clés

- Les leptospires sont des agents de zoonoses. Leur culture est lente et difficile et nécessite des milieux spécifiques.
- La transmission à l'homme se fait par voie transcutanée, après contact avec des eaux douces contaminées ou des animaux infectés.
- L'infection est systémique, touchant divers organes, entraînant souvent une réaction méningée, plus rarement une atteinte rénale. Un ictère n'est présent que dans les formes les plus sévères.
- Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie ou plus souvent sur la sérologie.

Pour en savoir plus

- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : 296-326.
- Perolat P, Baranton G. *Leptospira*. In : Précis de bactériologie clinique. Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds). Paris : Eska, 2000 : 1533-1541.

Hidden page

téristique, s'étendant de manière centrifuge. En l'absence de traitement, diverses atteintes viscérales peuvent survenir (neurologiques, articulaires, cardiaques) et évoluer de manière chronique.

D. Facteurs de pathogénicité

Ils sont mal connus. Différentes protéines de surface désignées sous le terme d'Osp (*Outer surface proteins*) ont été décrites. Certaines sont codées par des gènes plasmidiques. Elles sont le siège de variations antigéniques.

E. Diagnostic biologique

1. Mise en évidence de la bactérie

La bactérie peut être mise en évidence dans les lésions par culture, par des colorations particulières, ou bien par PCR. Toutefois ces techniques ne sont pas de pratique courante et leurs résultats sont très inconstants.

2. Sérologie

C'est la méthode la plus employée. On utilise surtout des techniques d'immunofluorescence indirecte ou d'ELISA. Il faut tenir compte du contexte clinique pour l'interprétation, car des faux positifs sont assez fréquents et il existe des réactions croisées avec les autres spirochètes (notamment *Treponema pallidum*). Les techniques de Western blot peuvent aider à l'interprétation. La présence d'IgM est en faveur d'une infection récente.

F. Bases du traitement

Les pénicillines et les céphalosporines de 3^e génération (ceftriaxone) sont les antibiotiques les plus employés. Les tétracyclines sont également actives. Le traitement est efficace lorsqu'il est administré à la phase initiale de la maladie. Les résultats sont plus aléatoires pour les manifestations tardives.

II. AUTRES BORRELIA

En région tropicale, diverses espèces de *Borrelia*, transmises par des poux ou par des tiques, sont les agents des **fièvres récurrentes**. Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de *Borrelia* sur des frottis sanguins colorés par la méthode de Giemsa.

III. SPIRILLUM MINUS

Spirillum minus est l'agent d'une infection transmise par morsure de rat. Elle s'observe surtout en Asie. Elle est désignée au Japon sous le nom de sodoku. La bactérie n'est pas cultivable.

① **Points clés**

- Les borrélioses sont transmises par des piqûres d'insectes.
- Dans nos régions, on observe la maladie de Lyme due à *Borrelia burgdorferi*. Le diagnostic biologique repose le plus souvent sur la sérologie, car la culture n'est effectuée que par des laboratoires spécialisés.
- En région tropicale les *Borrelia* sont les agents de fièvres récurrentes.

Pour en savoir plus

Pfister HW, Wilske B, Weber K. Lyme borreliosis : basic science and clinical aspects. *Lancet* 1994 ; 343 : 1013-1016.

Bactéries diverses

Hidden page

CONNAISSANCES – CHLAMYDIA

sur le plan métabolique. Ils adhèrent aux cellules épithéliales des muqueuses et induisent leur ingestion. Dans le cytoplasme, le corps élémentaire se transforme en corps réticulé qui se réplique à l'intérieur d'une vésicule (appelée inclusion). Les corps réticulés ne sont pas infectieux, ils se transforment ensuite en corps élémentaires et sont libérés par la cellule après 2 à 3 jours. La deuxième particularité des *Chlamydia* est de ne pas posséder de peptidoglycane dans leur paroi. Elles possèdent cependant une membrane externe contenant du lipopolysaccharide.

- Les *Chlamydia* tiennent une place très importante en pathologie humaine. Trois espèces sont impliquées : *C. trachomatis*, *C. psittacci* et *C. pneumoniae*.

I. CHLAMYDIA TRACHOMATIS

On distingue dans l'espèce 3 biovars dont deux sont spécifiquement humains : le biovar trachoma et le biovar LVG (lymphogranulomatose vénérienne). Parmi ces biovars on distingue différents sérovars.

A. Habitat

Les biovars responsables des infections humaines ne sont présents que chez l'homme.

B. Transmission

Le trachome se transmet par les mains ou par les mouches, les infections génitales par les relations sexuelles. L'infection de la mère peut se transmettre au nouveau-né au moment de l'accouchement.

C. Pouvoir pathogène

C. trachomatis est responsable surtout d'infections oculaires et génitales.

Le **trachome** sévit à l'état endémique dans certains pays en voie de développement et toucherait 500 millions de personnes. Il débute dans l'enfance. C'est une infection chronique de la conjonctive qui entraîne progressivement sa déformation. L'affection peut se compliquer de kératite, puis de cécité.

En dehors des régions d'endémie du trachome, la bactérie peut provoquer une conjonctivite folliculaire, en général unilatérale.

C. trachomatis est l'agent le plus souvent impliqué dans les **maladies sexuellement transmissibles**. Selon les pays, la prévalence de l'infection oscille entre 3 et 10 % de la population. Dans la majorité des cas elle est inapparente. Chez l'homme, c'est la principale étiologie des urétrites non gonococciques ou post-gonococciques. Elle survient une à deux semaines après la contamination. Elle peut parfois se compliquer d'épididymite. L'infection peut aussi rester inapparente.

Chez la femme l'infection produit une cervicite et parfois une urétrite. Elle reste en fait le plus souvent inapparente. Une extension ascendante peut entraîner une salpingite, cause ultérieure de stérilité ou de grossesse extra-utérine, plus rarement une périhépatite.

Hidden page

F. Bases du traitement

C. trachomatis est sensible aux tétracyclines et aux macrolides. La rifampicine et les fluoroquinolones sont également actives. En cas d'infection génitale, le traitement du partenaire est nécessaire.

II. CHLAMYDIA PSITTACI

La bactérie peut infecter de nombreuses espèces d'oiseaux, mais aussi divers animaux domestiques. L'homme se contamine par voie aérienne, en général au contact d'oiseaux. La maladie (la psittacose) se traduit par un syndrome infectieux et généralement une pneumopathie de sévérité variable. La survenue d'une endocardite est possible. Le diagnostic repose surtout sur la sérologie.

III. CHLAMYDIA PNEUMONIAE

C. pneumoniae est une bactérie spécifiquement humaine qui se transmet par voie aérienne. Après une incubation longue, de l'ordre de 3 semaines, elle provoque diverses infections respiratoires : pneumopathies (5 à 10 % des pneumopathies seraient dues à *C. pneumoniae*), bronchites, et parfois pharyngites, sinusites. La plupart des infections sont bénignes et non diagnostiquées. Les études épidémiologiques montrent que la majorité des adultes ont des anticorps contre *C. pneumoniae* et que ces anticorps apparaissent dans l'enfance. Par ailleurs certaines études suggèrent que *C. pneumoniae* pourrait jouer un rôle aggravant dans l'évolution de la maladie athéromateuse (la bactérie pouvant être retrouvée parfois dans les plaques d'athérome).

Le diagnostic repose surtout sur des arguments sérologiques. La bactérie peut aussi être mise en évidence (dans les sécrétions pharyngées) par isolement sur culture de cellules ou par amplification génique.

La bactérie est sensible aux macrolides et aux tétracyclines.

① Points clés

- Les *Chlamydia* sont de petites bactéries incapables de se multiplier en dehors des cellules qu'elles parasitent.
- *C. trachomatis* est l'agent du trachome et de maladies sexuellement transmissibles très fréquentes.
- *C. psittaci* est responsable d'une pneumopathie peu fréquente, transmise par des oiseaux.
- *C. pneumoniae* est à l'origine d'infections respiratoires le plus souvent bénignes.
- Ces bactéries sont habituellement sensibles aux tétracyclines et aux macrolides.

Pour en savoir plus

Chlamydiae et leur pathologie (N° spécial). *Med Mal Infect* 1999 ; 29, suppl. 1.

Mycoplasma

41

- I. MYCOPLASMA PNEUMONIAE
- II. MYCOPLASMES GÉNITAUX

Items

- 86. Infections broncho-pulmonaires.
- 88. Infections génitales de la femme.
- 89. Infections génitales de l'homme.
- 314. Exanthème. Érythrodermie.

Introduction

- ▮ Ce sont des bactéries de petite taille qui ont la particularité d'être dépourvues de paroi et d'être non colorables par la méthode de Gram. On ne peut les cultiver que sur des milieux spéciaux et leur croissance est souvent lente. On en distingue différentes espèces dont trois au moins sont pathogènes pour l'homme : *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis* et *M. genitalum*.

I. MYCOPLASMA PNEUMONIAE

A. Habitat

La bactérie colonise la muqueuse des voies respiratoires.

B. Transmission

La transmission est interhumaine et se fait par voie aérienne.

C. Pouvoir pathogène

1. Infections respiratoires

Après une incubation longue de 2 à 3 semaines et un mode début progressif, l'infection se traduit par une pharyngite, une bronchite ou plus rarement une pneu-

monie atypique. L'évolution est souvent traînante, s'étalant sur 3 à 4 semaines. Ces infections touchent surtout les enfants d'âge scolaire, mais peuvent s'observer à tout âge. Un tableau de pneumopathie sévère peut s'observer chez le vieillard.

2. Autres manifestations

Des infections respiratoires à mycoplasmes s'accompagnent parfois d'éruptions cutanées d'aspect variable et dans certains cas d'un syndrome de Stevens-Johnson. On observe plus rarement des manifestations neurologiques (méningite, encéphalite, polyradiculonévrite) ou cardiaques.

D. Facteurs de pathogénicité

Ils sont mal connus. La bactérie adhère à la surface des muqueuses sans pénétrer dans les cellules. Les mouvements ciliaires des cellules bronchiques sont inhibés.

E. Diagnostic biologique

1. Mise en évidence de la bactérie

Elle peut se faire à partir des sécrétions pharyngées. La culture est peu pratiquée en raison de ses difficultés. Des techniques permettant de détecter des antigènes de la bactérie ont été proposées. Les méthodes d'amplification génique sont les plus sensibles.

2. Sérologie

On observe parfois au cours de l'infection des agglutinines froides (auto-anticorps capables d'agglutiner des hématies du groupe O à 4 °C). Ce test n'est pas spécifique.

Les anticorps anti-*M. pneumoniae* apparaissent plus tardivement que les agglutinines froides. L'ascension du taux des anticorps à deux examens successifs et la présence d'IgM sont des arguments en faveur d'une infection récente.

F. Bases du traitement

La bactérie est sensible aux macrolides, aux tétracyclines, aux fluoroquinolones. L'absence de paroi la rend résistante aux β -lactamines.

II. MYCOPLASMES GÉNITAUX

Diverses espèces de mycoplasmes peuvent coloniser les voies génitales. Chez certains sujets, elles peuvent être responsables de manifestations pathologiques. On attribue certaines urétrites à *M. genitalum* et à *Ureoplasma urealyticum* (microorganisme proche des mycoplasmes).

M. hominis est impliqué dans des infections pelviennes de la femme, liées ou non à un accouchement, et certaines pyélonéphrites.

Le diagnostic biologique repose surtout sur la culture ou l'amplification génique. Pour la culture, le prélèvement doit être introduit aussitôt dans un milieu de transport. Il faudra tenir compte, dans l'interprétation des résultats, du fait que ces bactéries peuvent être présentes à l'état commensal sur les muqueuses génitales.

① Points clés

- Les mycoplasmes sont des bactéries sans paroi qui ne cultivent que sur des milieux spécifiques.
- *Mycoplasma pneumoniae* est responsable d'infections respiratoires, le plus souvent bénignes, parfois de pneumonies atypiques.
- Les mycoplasmes génitaux sont généralement des commensaux, mais certains peuvent parfois être pathogènes.

Pour en savoir plus

Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004 ; 17 : 697-728.

42

Rickettsia, Coxiella et Ehrlichia

I. *RICKETTSIA PROWAZEKII*
II. AUTRES RICKETTSIOSES

III. *COXIELLA BURNETII*
IV. *EHRlichIA*

Items

80. Endocardite infectieuse.
86. Infections broncho-pulmonaires.
107. Voyage en pays tropical.
314. Exanthème. Érythrodermie.

Introduction

- ▮ Ce sont des bactéries de petite taille, ne pouvant se multiplier qu'à l'intérieur de cellules. Leur paroi est comparable à celle des bactéries à Gram négatif.

I. *RICKETTSIA PROWAZEKII*

A. Habitat

Il s'agit d'une bactérie essentiellement humaine.

B. Transmission

La transmission interhumaine se fait par les **poux** de corps. La maladie peut se propager par grandes épidémies lorsque les conditions le permettent (conditions de guerre entraînant des rassemblements de population dans de mauvaises conditions d'hygiène).

C. Pouvoir pathogène

R. prowazekii est l'agent du **typhus exanthématique**. Après une incubation d'une semaine, la maladie se traduit par un syndrome infectieux sévère, suivi

quelques jours après d'une éruption maculo-papuleuse. Dans les cas favorables, les symptômes régressent après environ 2 semaines. En l'absence de traitement la mortalité peut être importante.

Une résurgence de la maladie peut parfois s'observer après plusieurs années (maladie de Brill-Zinsser). Le typhus exanthématique ne se rencontre pas actuellement dans nos régions.

D. Facteurs de pathogénicité

Ils sont mal connus. Après s'être multipliée au point d'inoculation, la bactérie dissémine par voie hématogène et infecte les cellules endothéliales des petits vaisseaux. Les rickettsies pénètrent dans les cellules endothéliales en induisant leur phagocytose. Dans la cellule, elles sortent du phagosome, se répliquent dans le cytoplasme et peuvent envahir les cellules adjacentes. Les lésions de l'endothélium entraînent une réaction inflammatoire qui se traduit au niveau de la peau par une éruption.

E. Diagnostic biologique

1. Mise en évidence de la bactérie

Elle ne peut être effectuée que par des laboratoires spécialisés. La bactérie peut être isolée du sang ou des lésions cutanées. La méthode la plus utilisée est l'ensemencement de cultures cellulaires. Des techniques d'amplification génique ont été proposées.

2. Sérologie

La réaction d'agglutination de Weil-Felix utilise une souche particulière de *Proteus vulgaris* (qui présente des communautés antigéniques avec *R. prowazekii*). Il faut lui préférer les réactions d'immunofluorescence indirecte avec l'antigène spécifique. Cette méthode permet en outre de distinguer, parmi les anticorps, la part respective des IgG et des IgM.

F. Bases du traitement

1. Curatif

Le traitement habituel repose sur l'administration de tétracyclines. Les rickettsies sont également sensibles au chloramphénicol, à la rifampicine.

2. Préventif

Le typhus exanthématique est une maladie à déclaration obligatoire. La prévention repose sur la lutte contre les poux. On peut également recourir à la vaccination.

II. AUTRES RICKETTSIOSES

Diverses infections à rickettsies sévissent dans certaines régions géographiques. Les bactéries sont hébergées par des rongeurs sauvages ou parfois le chien et sont transmises à l'homme par des piqûres d'insectes (le plus souvent des **tiques**). Le tableau clinique comporte, comme le typhus, un syndrome infectieux plus ou moins sévère et une éruption. En cas d'inoculation par une piqûre de tique, il peut exister une « tache noire » à ce niveau. Les méthodes de diagnostic et le traitement curatif sont les mêmes que pour *R. prowazekii*.

Parmi ces rickettsioses on peut mentionner :

- la fièvre boutonneuse méditerranéenne que l'on peut observer en France. Elle est due à *R. conorii*. La bactérie provient du chien et est transmise par la tique du chien ;
- la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, due à *R. rickettsii* et sévissant en Amérique. Elle est transmise par des tiques à partir du chien ou de rongeurs sauvages ;
- le typhus murin, dû à *R. typhi*. La bactérie provient du rat. Elle est transmise par la puce du rat. Elle peut se rencontrer dans différentes régions, y compris en Europe.

Quant au typhus des broussailles il est dû à une bactérie que l'on a séparée du genre *Rickettsia* et que l'on dénomme *Orientia tsutsugamushi*. La maladie sévit en Asie et en Australie.

III. COXIELLA BURNETII

Cette bactérie est, comme les rickettsies, un microorganisme de petite taille ne se répliquant que dans des cellules. Elle est par contre capable de survivre longtemps dans l'environnement.

A. Habitat

La bactérie, transmise par des tiques, est capable d'infecter un grand nombre d'espèces animales (domestiques et sauvages). L'infection est le plus souvent inapparente, mais elle peut aussi provoquer des avortements. La bactérie peut persister longtemps dans l'environnement des animaux infectés.

B. Transmission

La contamination humaine se fait par voie aérienne. Elle concerne principalement des individus ayant une profession exposant au contact avec des animaux.

C. Pouvoir pathogène

C. burnetii est l'agent de la **fièvre Q**. La maladie se traduit par un syndrome infectieux et une pneumopathie. L'évolution spontanée est en général favorable.

Hidden page

Hidden page

La lésion cutanée initiale est suivie, une à plusieurs semaines plus tard, d'une adénite régionale (le plus souvent axillaire). L'adénite peut évoluer vers la suppuration et persister plusieurs mois.

2. Angiomatose bacillaire

C'est une prolifération néovasculaire donnant surtout des lésions cutanées, mais pouvant intéresser différents organes. Elle s'observe essentiellement au cours d'états d'immunodépression sévère (sida).

3. Bactériémie et endocardite

Ces infections peuvent parfois se rencontrer chez des immunodéprimés et plus rarement chez des sujets immunocompétents.

D. Diagnostic biologique

1. Mise en évidence de la bactérie

La bactérie n'est pas visible sur les colorations de Gram et ne cultive pas sur les milieux usuels. Elle peut être cultivée sur des milieux adaptés fraîchement préparés, mais la croissance est très lente. Les méthodes d'amplification génique sont les plus employées.

2. Sérologie

La recherche d'anticorps spécifiques peut se pratiquer par immunofluorescence indirecte ou par ELISA.

E. Bases du traitement

L'effet des antibiotiques sur l'évolution de la maladie des griffes du chat n'est pas clairement démontré. Seule l'azithromycine fait exception.

II. AUTRES BARTONELLA

B. quintana est l'agent de la fièvre des tranchées (transmise par le pou de corps). On a découvert plus récemment que la bactérie pouvait provoquer des endocardites ou des bactériémies chez des sujets vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène (sujets sans domicile) ou chez des sidéens. La bactérie peut, comme *B. henselae*, provoquer une angiomatose bacillaire chez les sidéens.

B. bacilliformis est l'agent de la maladie de Carrion qui ne sévit que dans les Andes. Cette bactérie parasite les hématies. Elle est transmise par une variété de puce.

① Points clés

- Les *Bartonella* sont des bactéries dont la culture est difficile (pratiquée en général dans des laboratoires spécialisés).
- *B. henselae* est responsable d'une affection assez fréquente, la maladie des griffes du chat. Elle est responsable aussi de l'angiomatose bacillaire chez les immunodéprimés (sidéens).
- *B. quintana*, agent de la fièvre des tranchées, est parfois responsable d'endocardites chez des sujets vivants dans de mauvaises conditions d'hygiène.

Pour en savoir plus

Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev* 1997 ; 10 : 203-219.

Maurin M, Raoult D. *Bartonella (Rochalimea) quintana* infections. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 273-292.

Connaissances

Annexes

Hidden page

Principales bactéries en cause dans différents syndromes cliniques

I. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

A. Angine

- Angine érythémateuse ou érythémato-pultacée : *Streptococcus pyogenes*.
- Angine à fausses membranes : *Corynebacterium diphtheriae* (exceptionnel actuellement en France).

B. Otite moyenne

- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Haemophilus influenzae*.
- *Moraxella catarrhalis*.

C. Sinusite

- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Haemophilus influenzae*.
- *Moraxella catarrhalis*.
- Plus rarement :
 - *Streptococcus pyogenes* ou streptocoques non hémolytiques,
 - anaérobies de la flore endogène,
 - *Staphylococcus aureus*,
 - bacilles à Gram négatif.

D. Pneumonie communautaire

- *Streptococcus pneumoniae* (plus de 50 % des cas).
- *Haemophilus influenzae*.
- *Mycoplasma pneumoniae*.
- *Legionella pneumophila* (2 à 5 % des cas).
- *Chlamydia pneumoniae*.
- *Chlamydia psittaci* (rare).

CONNAISSANCES – PRINCIPALES BACTÉRIES EN CAUSE DANS DIFFÉRENTS SYNDROMES CLINIQUES

- *Coxiella burnetii*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Klebsiella pneumoniae* (sur terrain fragile).
- Anaérobies de la flore endogène (après fausse route).

E. Surinfection chez un sujet ayant une broncho-pneumopathie chronique

- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Haemophilus influenzae*.
- *Moraxella catarrhalis*.
- *Pseudomonas aeruginosa* (en cas de mucoviscidose).
- Plus rarement entérobactéries et *Staphylococcus aureus*.

NB. L'examen bactériologique des sécrétions bronchiques est souvent difficile à interpréter, car la distinction entre colonisation et infection reste souvent délicate.

II. INFECTION URINAIRE (COMMUNAUTAIRE)

- *Escherichia coli*.
- Plus rarement autres entérobactéries, *Enterococcus*, *Staphylococcus saprophyticus*.

III. URÉTRITE AIGUË

- *Neisseria gonorrhoeae*.
- *Chlamydia trachomatis*.
- Plus rarement mycoplasmes.

IV. INTOXICATION ALIMENTAIRE

- *Salmonella non typhi*.
- *Staphylococcus aureus*.
- *Clostridium perfringens*.
- Plus rarement *Bacillus cereus*, *Vibrio* autres que *cholerae*, *Escherichia coli* entéro-hémorragique.

V. DIARRHÉE AIGUË (EN DEHORS DES INTOXICATIONS ALIMENTAIRES COLLECTIVES)

- *Campylobacter*.
- *Salmonella* (non typhi).

- *Shigella*.
- *Escherichia coli*.
- *Yersinia*.
- *Clostridium difficile* (après administration d'antibiotiques).
- *Vibrio cholerae* (en région endémique).

VI. INFECTION CUTANÉE

- Folliculite, furoncle, anthrax : *Staphylococcus aureus*.
- Impétigo : *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*.
- Erysipèle : *Streptococcus pyogenes*.
- Panaris : *Staphylococcus aureus* le plus souvent, parfois *Streptococcus pyogenes*.
- Syndrome de la peau ébouillantée : *Staphylococcus aureus*.
- Syndrome de Ritter : *Staphylococcus aureus*.
- Circonstances étiologiques particulières :
 - *Pasteurella multocida* (après morsure),
 - *Erysipelothrix rhusiopathiae*,
 - *Mycobacterium marinum*.

VII. INFECTION DES PARTIES MOLLES

- Cellulite :
 - *Streptococcus pyogenes*,
 - plus souvent flore mixte (anaérobies de la flore endogène, entérobactéries, streptocoques autres que *pyogenes*).
- Gangrène gazeuse avec myosite : *Clostridium perfringens* (ou plus rarement autre *Clostridium*) et flore mixte souvent associée.

VIII. OSTÉITE (PRIMITIVE)

A. Aiguë

Enfant

- *Staphylococcus aureus*.
- Plus rarement :
 - *Streptococcus agalactiae*,
 - *Escherichia coli*,
 - *Haemophilus influenzae*,
 - *Streptococcus pyogenes*,
 - *Salmonella* (en particulier chez le drépanocytaire).

Adulte

- *Staphylococcus aureus*.

- Parfois :
 - *Pseudomonas aeruginosa* (toxicomane),
 - *Enterococcus*,
 - bacilles à Gram négatif divers.

B. Subaiguë ou chronique

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Brucella*.

IX. ARTHRITE SEPTIQUE (PRIMITIVE)

A. Aiguë

Enfant

- *Staphylococcus aureus*.
- *Haemophilus influenzae* (en l'absence de vaccination).
- *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* ou *S. pyogenes*.
- Enterobactéries (*Escherichia coli*, *Salmonella*).
- *Kingella kingae*.

Adulte

- *Staphylococcus aureus*.
- *Neisseria gonorrhoeae*.
- Plus rarement :
 - *Streptococcus*,
 - bacilles à Gram négatif divers,
 - *Borrelia burgdorferi*.

B. Forme chronique

- *Mycobacterium tuberculosis*.
- *Brucella*.

X. ADÉNITE LOCALISÉE

- *Staphylococcus aureus*.
- *Streptococcus pyogenes*.
- Bactéries anaérobies de la flore endogène.
- Plus rarement : *Mycobacterium tuberculosis* ou mycobactéries atypiques.

- Dans un contexte particulier :
 - BCG,
 - *Bartonella henselae*,
 - *Francisella tularensis* (rare).
- En région endémique : *Yersinia pestis*.
- Au niveau du cou : *Actinomyces* (rare).
- Au niveau inguinal :
 - *Treponema pallidum*,
 - *Haemophilus ducreyi*,
 - *Chlamydia trachomatis*.

XI. MÉNINGITE

A. Période néonatale

- *Streptococcus agalactiae*.
- *Escherichia coli*.
- *Listeria monocytogenes*.

B. Enfant et adulte

- *Streptococcus pneumoniae*.
- *Neisseria meningitidis*.
- *Haemophilus influenzae* (enfant de moins de 6 ans non vacciné).
- Plus rarement : *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, spirochètes (*Leptospira*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*).

XII. ENDOCARDITE

- *Streptocoques oraux*.
- *Enterococcus*.
- *Staphylococcus epidermidis*.
- *Staphylococcus aureus* (toxicomanes).
- Rarement : bactéries du groupe HACEK, *Coxiella burnetii* (hémoculture classique négative), *Bartonella*, bactéries diverses.

XIII. INFECTIONS NOSOCOMIALES

- Entérobactéries (*Escherichia coli* et surtout autres espèces appartenant aux genres *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*).
- *Staphylococcus aureus* (en règle méti-R).

Hidden page

Maladies d'origine bactérienne à déclaration obligatoire

- Botulisme.
- Brucellose.
- Charbon.
- Choléra.
- Diphtérie.
- Fièvre typhoïde et paratyphoïde.
- Infection invasive à méningocoque.
- Légionellose.
- Listériose.
- Peste.
- Toxi-infection alimentaire collective.
- Tétanos.
- Tuberculose.
- Tularémie.
- Typhus exanthématique.

Hidden page

Pour en savoir plus

- Collier L, Balows A, Sussman M. *Topley & Wilson's Microbiology and microbial infections*, 9th ed., vol 2 (*Systematic bacteriology*). London : Arnold, 1998, 1 501 pages.
- Eyquem A, Alouf J, Montagnier L. *Traité de microbiologie clinique*. Padova : Piccin, 1998, 1 596 pages.
- Frenay J, Renaud F, Hansen W, Bollet C. *Précis de bactériologie clinique*. Paris : Eska, 2000, 1 692 pages.
- Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR. *Infectious diseases*, 2nd ed. Philadelphia : Saunders, 1998, 2 594 pages.
- Leclerc H, Gaillard JL, Simonet M. *Microbiologie générale*. Paris : Doin, 1995, 535 pages.
- Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*, 5th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone, 2000, 2 vol, 3 386 pages.
- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology*, 8th ed. Washington : ASM Press, 2003, 2 113 pages.

Pratique

Bactériologie médicale

Cas cliniques



Cas clinique 1

Deux garçons de 8 et 10 ans sont amenés par leur mère parce qu'ils présentent depuis quelques heures une diarrhée liquide abondante, des vomissements et des douleurs abdominales diffuses. Ils n'ont pas d'antécédents particuliers. Les deux garçons ont déjeuné la veille à la cantine scolaire. Le repas comprenait des carottes râpées, un poisson froid avec de la mayonnaise, du riz, un petit suisse. Les autres membres de la famille (les parents et une sœur de 4 ans qui fréquente l'école maternelle) ne présentent aucun trouble digestif. À l'examen des enfants, on note une température à 38,4 °C chez l'un et 38,7 °C chez l'autre. L'abdomen est sensible mais souple.

Questions

- A** Quels diagnostics évoquez-vous et, parmi ceux-ci, quel est celui que vous retenir en premier ?
- B** Quels sont les principaux arguments cliniques en faveur du premier diagnostic ?
- C** Quelle mesure prenez-vous immédiatement (dans l'heure qui suit le premier contact avec ces patients) ?
- D** Quels microorganismes peuvent en être responsables ? Indiquez celui qui vous paraît le plus probable.
- E** Quels sont les arguments en faveur du microorganisme que vous retenir comme le plus probable ?
- F** Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous ? Donnez vos arguments.
- G** Quel traitement médicamenteux (anti-infectieux) prescrivez-vous en première intention ?

Cas clinique 2

Monsieur B., 24 ans, originaire de République Centrafricaine, est en France depuis 10 mois. Il vit dans un foyer et travaille dans le bâtiment. Il se sent fatigué depuis environ un mois et présente une toux persistante depuis une quinzaine de jours. Il lui semble avoir perdu un peu de poids. Il n'a pas d'antécédent notable. L'examen clinique ne révèle rien d'anormal, à l'exception d'une température à 38,2 °C.

Questions

- A** Quel diagnostic évoquez-vous avant tout et quel examen complémentaire doit être pratiqué immédiatement ?
- B** Donnez vos arguments pour ce diagnostic.
- C** Cet examen complémentaire est anormal et apporte un argument majeur en faveur de votre diagnostic. Indiquer deux autres examens complémentaires microbiologiques essentiels à pratiquer immédiatement.
- D** Quelques bacilles acido-alcoololo-résistants (BAAR) sont observés dans le liquide de tubage gastrique. Quel traitement médicamenteux anti-infectieux entreprenez-vous ?
- E** Quelles autres mesures réalisez-vous ?

Cas clinique 3

Monsieur N., 35 ans, cadre commercial, habite la région parisienne. Il consulte au début du mois de septembre pour une fièvre à 40 °C accompagnée de céphalées. Il se sentait fatigué et fébrile depuis quelques jours. Les symptômes sont apparus juste au moment où il rentrait de ses vacances passées en Tunisie. Durant son séjour qui a duré 3 semaines, il a effectué de nombreux déplacements pour visiter le pays. Il a présenté un épisode diarrhéique et a été piqué par des moustiques. Il n'a pas d'antécédent notable et n'a pas reçu de vaccins depuis son service militaire. À l'examen, le pouls est à 95/min, le foie paraît de taille normale et n'est pas sensible. On perçoit le pôle inférieur de la rate en fin d'inspiration. La fosse iliaque droite est sensible mais l'abdomen est souple. On n'observe pas d'éruption. Un hémogramme pratiqué en urgence est dans les limites de la normale.

PRATIQUE

Questions

- A** Quels diagnostics peut-on évoquer ?
- B** Parmi ceux-ci, quels sont ceux qui, en relation avec le séjour en Tunisie, vous paraissent les plus plausibles ?
- C** Quels examens complémentaires demandez-vous ?
- D** L'hémoculture isole un bacille à Gram négatif, aéro-anaérobie. Quel diagnostic retenir et quel traitement prescrivez-vous avant même l'identification microbiologique complète ?
- E** Quelles autres mesures prenez-vous ?

Cas clinique 4

Monsieur Z., 67 ans, retraité, consulte le 25 août pour une fièvre à 39 °C, accompagnée de toux et de diarrhée. Les symptômes sont apparus progressivement au cours des dernières 48 heures. Il est rentré le 22 août d'un circuit touristique en Espagne qui a duré deux semaines. Pendant cette période il a séjourné dans différents hôtels. Il n'a pas d'antécédent cardiaque, ni pulmonaire. Sa fréquence respiratoire est de 25/min. La radiographie thoracique montre une opacité étendue, paraissant homogène, au niveau du champ pulmonaire droit.

Questions

- A** Quels microorganismes évoquez-vous à l'origine de cette pneumopathie ?
- B** Vous avez certainement évoqué *Legionella pneumophila*. Quels sont les arguments à retenir plus spécialement pour cette hypothèse ? Quelles données recherchez-vous ? Quels examens complémentaires demandez-vous pour confirmer cette hypothèse ?
- C** Cette hypothèse se confirme avec les résultats des examens demandés. Quel traitement anti-infectieux préconisez-vous ? Justifiez-le. Quelle(s) autre(s) mesure(s) prenez-vous ?

Cas clinique 5

Une femme de 25 ans se présente en fin d'après-midi pour un œdème douloureux de l'avant-bras droit. Dans la matinée elle avait tenté de séparer deux chats qui se battaient et avait été mordue à l'avant-bras par l'un d'entre eux. Elle a pratiqué une désinfection locale mais, quelques heures après, le siège de la morsure est devenu très douloureux et une inflammation locale importante s'est développée progressivement. La patiente n'a pas d'antécédent particulier. Sa température est normale.

Questions

- A** Quelles bactéries peuvent être la cause d'un tel tableau clinique ? Indiquez celle qui vous paraît la plus probable et donnez vos arguments.
- B** Quels examens complémentaires prescrivez-vous ?
- C** Quel traitement antibiotique prescrivez-vous en fonction du diagnostic qui vous paraît le plus probable ? Pour quelle durée ?
- D** Quelles autres mesures doivent être prises ?

Cas clinique 6

Monsieur N., 22 ans, demeurant en région parisienne, est conduit à l'hôpital pour une fièvre à 39 °C qui s'accompagne d'une céphalée importante et de douleurs diffuses. Les symptômes sont apparus la veille et ont été précédés de frissons. Il a eu un vomissement ce matin. Il n'a pas d'antécédent notable et a reçu au cours de son enfance les vaccinations obligatoires, y compris le BCG. Monsieur N. passe actuellement ses vacances estivales dans un camping situé sur les bords de la Loire. Il y est arrivé depuis deux semaines. Il a consommé différents produits achetés dans les fermes du voisinage (fromages de chèvre et de vache, lait, volailles). Il a pratiqué diverses activités sportives : tennis, natation en piscine, et randonnées à bicyclette. Au cours de ces randonnées il lui est arrivé de se baigner en rivière pour se rafraîchir. À sa connaissance personne

n'est malade dans son entourage. Il était bien portant jusque-là et n'a pas souvenir d'avoir été piqué par des tiques.

À l'examen, on n'observe ni éruption cutanée, ni ictère. Les conjonctives paraissent un peu hyperhémées. On trouve une raideur de la nuque, mais pas d'autres signes neurologiques.

La ponction lombaire ramène un liquide contenant 120 éléments par mm^3 , avec 75 % de cellules mononucléées. La glycorachie est normale, l'albumine à 0,5 g/L.

Questions

- A Quels microorganismes peuvent être la cause de ce tableau de méningite lymphocytaire ?
- B Lesquels vous paraissent les plus probables ?
- C Quels sont les éléments de l'histoire clinique qui ont orienté votre choix ?
- D Si, parmi les hypothèses que vous avez évoquées, figure la possibilité d'une leptospirose, quels éléments permettraient d'étayer ce diagnostic ?
- E Quel traitement anti-infectieux de première intention instituez-vous (avant les résultats de l'ensemble des résultats microbiologiques) ? Justifiez votre réponse.

Cas clinique 7

Madame Y., 24 ans, secrétaire, consulte en raison de brûlures à la miction et de polakiurie. Ces troubles sont apparus depuis 48 heures. Elle n'a jamais présenté d'épisode analogue auparavant. Sa température est normale. Elle n'a présenté ni frissons, ni douleurs lombaires.

Elle est mère d'un enfant de deux ans. Elle est actuellement sous contraception hormonale et n'a pas d'antécédent pathologique notable.

L'examen clinique est négatif en dehors d'une sensibilité de la région sus-pubienne.

Questions

- A Quel diagnostic portez-vous ? Justifiez votre réponse.
- B Quel(s) examen(s) complémentaire(s) prescrivez-vous ? Justifiez votre réponse.
- C Quel traitement « minute » (monodose) pouvez-vous prescrire (nature et dose) ?
- D Cette patiente revient consulter 6 mois plus tard, à l'occasion d'un nouvel épisode identique au précédent. Pendant ces 6 mois, 4 épisodes analogues sont survenus, traités par automédication selon le schéma prescrit lors du premier épisode, avec une disparition rapide des symptômes à chaque fois. Quels examens complémentaires et explorations demandez-vous ?
- E Quelle thérapeutique prescrivez-vous ?

Cas clinique 8

Un homme de 53 ans est amené aux urgences par le SAMU social pour une sensation de fièvre, un malaise général avec asthénie depuis plusieurs jours et céphalée depuis 2 à 3 jours. C'est un patient sans domicile fixe, éthylique et qui a été traité 3 ans auparavant pour un cancer de la langue.

À l'examen clinique, on note une fièvre à 39,5 °C, un certain degré de confusion avec désorientation temporo-spatiale. La pression artérielle est à 14,5/7 cmHg et le pouls à 117/min. La fréquence respiratoire est à 20/min. Il existe des lésions cutanées de grattage sur les membres et des lésions nécrotiques au niveau des deux orteils, associées à des éléments purpuriques. L'auscultation cardiaque perçoit un souffle diastolique 3/6 au foyer aortique. L'examen neurologique est normal et il n'y a pas de signes méningés.

Les examens pratiqués en urgence montrent :

- hémogramme : Hb 10,2 g/dL ;
- leucocytes : 8 700/ mm^3 dont :
 - polynucléaires neutrophiles 74 %,
 - lymphocytes 19 %,
 - monocytes 7 %,
 - plaquettes 135 000/ mm^3 .

La CRP est à 72 mg/L, le bilan hépatique est normal en dehors d'une élévation des gamma-GT à 136 UI/L (normale < 47 UI/L). La créatininémie est à 75 µM/L.

Questions

- A** Quel diagnostic évoquez-vous avant tout autre et quels sont les deux examens complémentaires microbiologique et morphologique essentiels à pratiquer en urgence ?
- B** L'un de ces examens (morphologique) apporte immédiatement des arguments déterminants pour le diagnostic que vous avez évoqué. Quel traitement anti-infectieux entreprenez-vous ? Justifiez votre réponse.
- C** Au 3^e jour de l'hospitalisation, les examens microbiologiques standard demandés à l'entrée sont négatifs. Quelle infection bactérienne pourriez-vous évoquer en tenant compte du contexte social de ce patient et comment la confirmer ?
- D** Au 5^e jour d'hospitalisation, la température a diminué à 38,2 °C. Cependant une dyspnée est apparue, le souffle diastolique s'est majoré. La pression artérielle est à 13,5/4 cmHg, le pouls à 105/min, la créatininémie à 122 µM/L. Quel examen demandez-vous en urgence et quel traitement envisagez-vous ?

Cas clinique 9

Madame G., 45 ans, a été opérée il y a 6 ans d'un cancer du col utérin (intervention de Wertheimer). La surveillance gynécologique régulière (dernier examen il y a 3 mois) n'a pas montré de récurrence et il n'a pas été trouvé non plus de métastases. Il persiste cependant depuis l'intervention un gonflement modéré des deux membres inférieurs, sans gêne fonctionnelle marquée. Madame G. ne prend aucun traitement particulier. Elle est secrétaire médicale, mariée sans enfant.

Récemment elle a effectué un voyage touristique en Thaïlande pendant 10 jours, avec baignades en mer. Trois semaines après son retour de Thaïlande, survient très brusquement dans la soirée un frisson intense avec une élévation thermique à 39,5 °C. Le lendemain matin, après une nuit difficile, elle remarque, sur la partie antéro-interne du mollet droit, une zone érythémateuse, sensible. Elle consulte dans l'après-midi. La température est à 38,9 °C, la zone érythémateuse s'est un peu étendue et mesure environ 8 x 6 cm. Elle est discrètement infiltrée et sensible spontanément et à la palpation. Les pouls périphériques des membres inférieurs sont bien perçus, il n'y a pas de signe de Homans, pas d'effraction cutanée.

Questions

- A** Quels diagnostics évoquez-vous et quel est celui que vous retenir ? Donnez vos arguments.
- B** Quels examens complémentaires demandez-vous et qu'en attendez-vous ?
- C** Quel traitement prescrivez-vous ? Justifiez votre réponse.
- D** Au 3^e jour du traitement, la fièvre a diminué à 38,1 °C, l'état général s'est nettement amélioré et la zone érythémateuse a pâli et commencé à régresser. Quelle modification thérapeutique envisagez-vous ? Quelle doit être la durée du traitement ?
- E** Madame G. a repris son activité après guérison. Cependant, 3 mois après, elle consulte à nouveau avec des symptômes identiques. Comment interpréter ce nouvel épisode ? Que lui conseillez-vous ?
- F** Un an après, Madame G. refait le point avec vous, en l'absence de symptômes le jour de la consultation. Elle indique avoir eu, depuis la consultation précédente, quatre nouveaux épisodes, toujours sur le même mode, mais nettement moins intenses depuis qu'elle a suivi votre recommandation sur la conduite à tenir en cas de récurrence. Cependant elle est naturellement inquiète de cette menace toujours présente. Que lui conseillez-vous ?

Cas clinique 10

Madame C., âgée de 27 ans, consulte aux urgences hospitalières en raison d'une dysphagie apparue 2 à 3 jours auparavant et d'un malaise général avec asthénie, inappétence. Elle est adressée par son médecin traitant qui a observé une angine intense avec enduit étendu.

Elle n'a pas d'antécédent particulier. Elle est mariée et a un enfant de 2 ans. Son conjoint et son enfant sont en bonne santé. Elle est standardiste et ne prend aucun traitement en dehors d'œstro-progestatifs anticonceptionnels.

L'examen clinique montre une température à 38,9 °C et une gorge rouge avec des fausses membranes sur la face interne des deux amygdales. Il existe des adénopathies cervicales sensibles. La pression artérielle est à 11,5/7 cmHg, le pouls à 110/min. Le reste de l'examen clinique est normal : il n'y a pas de signes respiratoires, cutanés, neurologiques, pas d'autres adénopathies superficielles, ni de splénomégalie.

Questions

- A** Quels diagnostics évoquez-vous ? Donnez les arguments (y compris négatifs) de la discussion diagnostique.
- B** Quels examens complémentaires demandez-vous en urgence et qu'en attendez-vous ?
- C** Deux heures après, les premiers résultats vous parviennent, ils sont normaux ou négatifs. Qu'en déduisez-vous et quel traitement prescrivez-vous en urgence ?
- D** L'évolution est dans l'ensemble favorable. Au 5^e jour, la dysphagie a nettement diminué, la température est à 38,1 °C, l'état général est satisfaisant. Les examens complémentaires demandés initialement sont négatifs. Quelle complication craignez-vous de voir apparaître ?

Cas clinique 11

L'enfant Stéphane, âgé de 12 ans, n'a pas d'antécédent particulier en dehors de maladies infantiles (varicelle) et de quelques rhino-pharyngites. Il a reçu les vaccins obligatoires et recommandés. Il a eu, il y a 3 ans, une fracture de Pouteau-Colles à l'occasion d'une chute de vélo. Ses parents, originaires de la Guadeloupe et résidant en métropole, sont bien portants. Il a un frère de 10 ans et une sœur de 7 ans également en bonne santé.

Le 8 février, il est amené en consultation pour une angine avec dysphagie et fièvre modérée à 38,1 °C. L'examen clinique montre une gorge rouge, des amygdales bien visibles, érythémateuses et quelques adénopathies cervicales indolores.

Questions

- A** Que faites-vous ? Que prescrivez-vous ?
- B** L'évolution est favorable en quelques jours et l'enfant reprend sa scolarité 4 jours plus tard. Cependant le 15 février ses parents l'amènent en consultation car, depuis la veille, il se plaint de céphalées et de douleurs articulaires. Il a vomé et sa température est à 39,2 °C. À l'examen clinique, l'enfant est somnolent mais conscient. La pression artérielle est à 10,5/7 cmHg, le pouls à 120/min. Il n'y a pas de signes respiratoires, mais on constate une raideur de la nuque. L'enfant est adressé aux urgences hospitalières. Aux urgences on confirme la raideur de la nuque. L'examen neurologique est normal, l'aspect du pharynx est normal. Il n'y a pas de signes cutanés. La ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant 840 éléments/mm³, dont 91 % de polynucléaires neutrophiles. La protéinorachie est à 1,20 g/L et la glycorachie à 2 mM/L pour une glycémie à 5,5 mM/L. Quel diagnostic évoquez-vous ? Quel est le microorganisme le plus vraisemblablement en cause ? Donnez vos arguments pour chacune des réponses.
- C** Quels examens complémentaires auriez-vous dû pratiquer en urgence avant la ponction lombaire ?
- D** Quel traitement anti-infectieux prescrivez-vous et pour quelle durée ?
- E** La culture du LCR isole au 2^e jour des cocci à Gram négatif. Quel diagnostic reprenez-vous et quelles mesures prenez-vous ?
- F** Quinze jours après le début du traitement, la guérison est complète et l'enfant reprend son activité normale. Cependant 18 mois plus tard, alors qu'il est âgé maintenant de 13 ans et demi, un nouvel épisode infectieux survient aboutissant au même diagnostic que précédemment. Il est traité de la même façon avec succès. Les parents demandent s'il y a une explication à cette récurrence et s'il existe un risque pour une nouvelle récurrence. Que leur répondez-vous ?

Hidden page

 Cas clinique 14

Le jeune S., 17 ans, est en classe terminale, dans l'internat d'un lycée. Trois semaines après le début de l'année scolaire, il se plaint progressivement d'un malaise général, de myalgies et d'une toux modérée. Il n'a pas d'antécédents particuliers et il a toujours été en bonne santé. Il a reçu les vaccins obligatoires et recommandés dans la première enfance. Il se présente à l'infirmerie de son lycée, trois jours après le début des symptômes. La température est à 38,6 °C. Un médecin est appelé en consultation. La fréquence respiratoire à 22/min, la pression artérielle à 12,5/8 cmHg, le pouls à 105/min. Le patient se plaint d'une douleur modérée au niveau de l'oreille gauche. L'état général est correct. À l'examen, on trouve des râles bronchiques aux deux bases, surtout à droite. L'infirmière de l'établissement signale que trois élèves internes ont, depuis les 10 derniers jours, présenté un syndrome bronchique modéré avec asthénie, ayant cédé assez rapidement en 2 à 3 jours. On demande un hémogramme qui montre 9 500 leucocytes dont 68 % de polynucléaires neutrophiles et une radiographie thoracique de face qui montre une opacité hétérogène de la base droite et aussi quelques images linéaires plus discrètes de la base gauche.

Questions

- A** Quel diagnostic retenir-vous ? Quels microorganismes peuvent être en cause ? Indiquez celui qui vous paraît le plus probable et donnez vos arguments.
- B** Quel examen complémentaire simple pourrait éventuellement apporter un argument en faveur du diagnostic que vous avez retenu en première ligne ?
- C** Faut-il envisager une hospitalisation ? Quel traitement anti-infectieux prescrivez-vous ?

Réponses

Cas clinique 1

A – Une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) : à retenir en premier.

– Une ingestion de produits toxiques.

B – La diarrhée, les douleurs abdominales.

– La survenue simultanée de deux cas.

– Le fait que les deux patients ont participé la veille à un repas collectif.

C Prévenir par tout moyen (téléphone, fax...) le médecin inspecteur de la DDASS d'une possible épidémie de TIAC avec atteinte possible d'autres enfants et aussi le médecin de l'école. Nécessité de déclencher une information et une enquête (portant sur les aliments consommés et le personnel de cuisine).

Commentaire – La déclaration des TIAC à l'autorité sanitaire (DDASS) est une obligation (maladie à déclaration obligatoire, décrets du 6 mai 1999, avec signalement immédiat et notification). Elle doit être faite en urgence, compte tenu des conséquences médicales et de la surveillance alimentaire. Cette action s'impose ici, avant tout autre acte médical, en l'absence de facteurs de gravité chez ces deux enfants de 8 et 10 ans, sans antécédents particuliers.

D *Salmonella* (non typhique) comme *S. enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Shigella*, plus rarement *Bacillus cereus*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Vibrio parahaemolyticus*, parmi les virus le virus de Norwalk (calicivirus).

E Les salmonelles sont responsables d'environ 50 % des TIAC en France, principalement *S. enteritidis*.

En leur faveur :

– une incubation de 12 à 48 h ;

– la fièvre.

Les TIAC à *Staphylococcus aureus* ont généralement une incubation plus courte.

Commentaire – L'aliment le plus probablement en cause est la mayonnaise faite à base d'œufs, ceux-ci ayant été responsables de nombreuses TIAC à *S. enteritidis* depuis 10 à 15 ans.

F Une coproculture, car il s'agit d'une infection collective mettant en jeu la chaîne alimentaire.

Commentaire – La coproculture est utile et même nécessaire ici plus en raison du caractère collectif de la gastro-entérite (intérêt épidémiologique) que pour les soins individuels.

G Aucun.

Commentaire – Les antibiotiques n'ont pas réellement d'intérêt chez des sujets bien portants, en dehors des âges extrêmes. La prescription de cotrimoxazole ou d'amoxicilline serait à envisager d'emblée si des signes infectieux sérieux étaient présents ou, si deux à trois jours après le début clinique et alors que l'on dispose d'un diagnostic microbiologique, la situation clinique ne s'était pas améliorée. Rappelons que, en tout état de cause, les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisés chez ces enfants de 8 et 10 ans.

Cas clinique 2

A – Tuberculose (TB) pulmonaire.

– Radiographie thoracique de face.

B – Fréquence de la TB chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne.

– Signes généraux, perte de poids depuis quelques semaines.

Commentaire – Le diagnostic de TB est effectivement le premier à évoquer et d'ailleurs le plus probable compte tenu de la fréquence de cette infection chez les Africains. La radiographie du thorax, examen simple, doit être réalisée très rapidement. Elle est parfois pratiquée avec un certain retard, dans la réalité des faits.

C – Recherche de BAAR dans le liquide de tubage gastrique, ou à la rigueur dans l'expectoration si elle est présente.

– Sérologie VIH avec l'accord du patient.

Commentaire – La recherche de BAAR dans le liquide de tubage gastrique est bien évidemment l'examen essentiel pour la confirmation

bactériologique, la radiographie du thorax montrant une opacité hétérogène évocatrice. En principe, trois examens successifs doivent être pratiqués, mais la positivité de l'examen direct du premier tubage gastrique apporte d'emblée un argument majeur pour le diagnostic. Il faut s'assurer que le liquide de tubage gastrique a bien été mis en culture sur milieux appropriés pour avoir l'identification définitive et la sensibilité aux antituberculeux.

La sérologie VIH doit être systématiquement proposée et réalisée si le patient en est d'accord. En effet, la TB est l'une des pathologies révélatrices de l'infection VIH, en particulier chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne.

D Quadrithérapie antituberculeuse comportant de principe : rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide aux posologies respectivement de 5 mg/kg/j, 10 mg/kg/j, 15 à 20 mg/kg/j, 20 à 30 mg/kg/j, en une prise unique quotidienne.

Le traitement est bien évidemment à mettre en œuvre sans délai.

- E** – Isoler le patient et l'hospitaliser si ce n'était pas encore effectué.
– Effectuer la déclaration obligatoire à la DDASS dès que possible (signalement avec demande d'enquête dans l'entourage).

Commentaire – Les mesures de prophylaxie, l'isolement, la déclaration, l'enquête dans l'entourage (le patient vivant dans un foyer, dans des conditions de promiscuité propice à la dissémination de la tuberculose) sont essentielles pour la collectivité et à effectuer sans délai.

Cas clinique 3

A Fièvre typhoïde, hépatite virale A, infection à virus West Nile, appendicite, leishmaniose viscérale, hépatite amibienne, paludisme.

B Fièvre typhoïde, hépatite virale A, infection à virus West Nile.

Commentaire – De nombreux diagnostics peuvent être évoqués en relation avec le voyage en Tunisie. Parmi ceux-ci, la leishmaniose viscérale a une incubation longue, l'hépatite amibienne se traduit en principe par un gros foie douloureux, avec une hyperleucocytose à polynucléaires. Le paludisme n'est pas observé en Tunisie. Ne pas oublier l'appendicite, indépendante du voyage, mais qui justifie une surveillance, même lorsque tous les signes ne sont pas présents (absence de défense abdominale). Restent la fièvre typhoïde, l'hépatite A, l'infection à Virus West Nile qui peuvent avoir été contractées en Tunisie, avec une durée d'incubation compatible.

C Hémoculture, sérodiagnostic des fièvres typhoïdes, bilan hépatique, sérologie des arboviroses, créatininémie.

Commentaire – L'hémoculture reste un examen clef dans tous les syndromes infectieux aigus non immédiatement expliqués. Elle l'est en particulier pour le diagnostic de la fièvre typhoïde dès le début des symptômes. L'isolement d'un bacille à

Gram négatif rend ce diagnostic très probable. Le sérodiagnostic vient en complément, mais il devient positif plus tardivement. Le bilan hépatique, la créatininémie font partie des examens standard, simples, à pratiquer au cours d'un syndrome infectieux franc.

D – Fièvre typhoïde.

– Prescription d'une fluoroquinolone (par exemple : ofloxacine 200 mg x 2/j per os) ou d'une céphalosporine de 3^e génération, comme la ceftriaxone 2 g/j IV.

Commentaire – Le cotrimoxazole est largement utilisé dans les pays en voie de développement en raison de son faible coût. Le chloramphénicol n'est plus disponible en France. Les fluoroquinolones ont une très bonne diffusion dans les tissus lymphatiques et le milieu intracellulaire.

E – Isolement entérique avec désinfection des selles.

– Déclaration obligatoire à la DDASS.

– Examen de l'entourage ayant participé au voyage et coprocultures.

Commentaire – Environ 200 à 300 cas de fièvre typhoïde sont déclarés chaque année en France, quasiment tous contractés hors de la France métropolitaine.

Cas clinique 4

A *Streptococcus pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, un virus respiratoire (*Myxovirus parainfluenzae*, *Adenovirus*).

B – Les arguments en faveur d'une légionellose sont :

- une pneumonie étendue ;
- un voyage avec séjours en hôtel (avec probablement climatisation) ;
- la saison.

Il faut rechercher l'état de santé actuel des personnes ayant participé au même voyage. Rechercher la notion de climatisation, d'utilisation de douches, d'aérosolisation.

– Pour établir le diagnostic, il faut demander en urgence la recherche d'antigènes solubles urinaires de *L. pneumophila* (antigénurie), la culture de

sécrétions bronchiques sur milieu spécifique (BCYE), la sérologie *L. pneumophila*.

Commentaire – *L. pneumophila* est responsable de 5 % environ des pneumonies aiguës communautaires. Des petites épidémies sont régulièrement signalées chez des touristes (séjour en hôtel, camping, croisières). La recherche des conditions du voyage et d'autres cas est donc importante.

L'antigénurie *L. pneumophila* ne détecte que le sérotype 1, mais il est responsable de 90 % des légionelloses. C'est un examen sensible et spécifique dont la réponse est obtenue en quelques heures. L'isolement de *L. pneumophila* par culture nécessite plusieurs jours (3 à 5) mais est indispensable pour réaliser une enquête épidémiologique et identifier la source de la contamination.

Hidden page

Cas clinique 7

A Cystite simple. L'absence de fièvre et de douleurs lombaires plaide contre une infection urinaire haute (pyélonéphrite).

B Aucun puisqu'il s'agit d'un premier épisode de cystite. On peut tout au plus utiliser une bandelette urinaire qui détecte leucocytes et nitrites.

Commentaire – Une cystite simple ne justifie pas en principe un examen cyto-bactériologique des urines, s'il s'agit d'un premier épisode. La bandelette urinaire, examen qui peut se pratiquer au lit du malade ou en consultation, peut conforter le diagnostic d'infection urinaire en montrant la présence de leucocytes et de nitrites. Les nitrites sont produits par la plupart des bactéries responsables d'infections urinaires et en particulier par *Escherichia coli* responsable de la grande majorité des cystites simples.

C Une fluoroquinolone (pefloxacine 800 mg, ofloxacine 400 mg, ciprofloxacine 500 mg) ou bien cotrimoxazole (3 comprimés à 80 mg de triméthoprime) ou bien fosfomycine (trométamol 3 g).

Commentaire – On peut aussi prescrire un traitement de 3 à 5 jours.

D – Examen cyto-bactériologique des urines (avant tout traitement).

– Examen gynécologique.

– Glycémie.

– Uroscan et cystographie.

Commentaire – Les cystites récidivantes de la jeune femme sont des situations fréquentes et difficiles à traiter. L'examen cyto-bactériologique des urines est nécessaire pour identifier la bactérie et vérifier sa sensibilité aux agents anti-bactériens. Il est nécessaire de rechercher une cause favorisante générale (diabète) mais surtout loco-régionale (anomalie gynécologique, rétrécissement du méat, vêtements trop serrés, survenue des épisodes de cystite après des rapports sexuels).

E – Traitement éventuel d'une cause urologique ou gynécologique.

– Si les épisodes de cystite paraissent liés à des rapports sexuels, prescription d'un agent antibactérien en prise unique (fluoroquinolone ou cotrimoxazole).

– Assurer une hygiène générale de la région périnéale, maintenir une diurèse abondante, porter des vêtements amples.

– En l'absence de cause favorisante ou déclenchante, traitement de chaque épisode pendant 3 à 5 jours.

Cas clinique 8

A – Endocardite bactérienne.

– On demande des hémocultures et une échographie cardiaque (transthoracique).

Commentaire – La présence d'un souffle diastolique et de fièvre doit évoquer systématiquement le diagnostic d'endocardite jusqu'à preuve du contraire. Les deux examens essentiels sont les hémocultures et l'échographie cardiaque transthoracique immédiatement. Celle-ci montrera la présence de végétations sur les valves aortiques avec une insuffisance aortique importante.

B – Amoxicilline IV 8 à 12 g/j et gentamicine IV 3 mg/kg/j.

Commentaire – Le traitement antibiotique est donc entrepris immédiatement après les premières hémocultures. En attente de leur résultat, l'association amoxicilline-gentamicine est l'un des traitements de référence des endocardites à streptocoque, bactérie la plus fréquemment à l'origine des endocardites. Cependant dans le cas présent, un staphylocoque ne peut être écarté d'emblée, compte tenu des lésions cutanées de grattage avec excoriations et effractions cutanées. La prescription de vancomycine associée à la gentamicine pourrait aussi être proposée.

– L'énoncé suggère que l'échographie cardiaque a montré la présence de végétations sur l'orifice aortique (souffle diastolique). On instaure donc

un traitement de première intention dans l'attente des résultats des hémocultures.

C – Infection (endocardite) à *Bartonella*, plus particulièrement *B. quintana*.

– On demande :

• la sérologie des *Bartonella* ;

• le repiquage des hémocultures sur milieux spéciaux adaptés.

Commentaire – Les hémocultures sur milieux standard sont négatives au 3^e jour. Ceci rend peu vraisemblable une origine staphylococcique, mais n'écarte pas une origine streptococcique, bactérie à croissance plus lente et parfois déficiente. D'autres bactéries, *Coxiella burnetii*, *Brucella* en particulier peuvent être évoquées ainsi que *Bartonella*, selon le contexte. Il se trouve que *Bartonella quintana*, responsable de la fièvre des tranchées pendant la 1^{re} guerre mondiale, est transmise par les poux. Les méthodes d'identification récentes et la pratique de réactions sérologiques ont montré la fréquence des infections latentes, et la possibilité rare, d'endocardite chez les patients sans domicile fixe, avec une hygiène déficiente.

La sérologie vis-à-vis de *B. quintana* et le repiquage des hémocultures sur milieux spéciaux sont pratiqués dans des laboratoires spécialisés et permettent d'établir le diagnostic.

PRATIQUE

- ① Il faut :
 - demander une échographie cardiaque (transœsophagienne) en urgence ;
 - envisager un traitement chirurgical (prothèse valvulaire) rapidement.

Commentaire – L'apparition de la dyspnée, la majoration du souffle diastolique, l'élargissement de la pression artérielle différentielle et l'élévation de la créatininémie font craindre une aggravation des lésions valvulaires aortiques imposant une intervention de réparation valvulaire rapide. L'échographie cardiaque, de préférence alors transœsophagienne, identifie et analyse ces lésions :

Cas clinique 9

- ④ Érysipèle, cellulite, phlébite, paludisme.

Commentaire – L'érysipèle est le diagnostic à retenir en raison de la brutalité du début, de la présence d'une plaque caractéristique, de l'antécédent de cancer du col avec un probable lymphœdème post-opératoire (curage ganglionnaire).

La brutalité du début, souvent d'une minute à l'autre, est très caractéristique de l'érysipèle.

Une cellulite secondaire à une effraction cutanée, peut s'observer après des bains de mer (due à des vibrions halophiles) mais le voyage en Thaïlande est déjà loin.

Le paludisme n'expliquerait pas les signes cutanés. Il peut se déclarer après une incubation de 7 à 15 jours (pour *Plasmodium falciparum*).

- ⑤ – Hémogramme, qui devrait montrer une hyperleucocytose avec polynucléose.
- Hémoculture qui doit être pratiquée systématiquement devant un tableau d'infection bactérienne aiguë.
- Prélèvement local, si possible, pour rechercher un streptocoque du groupe A.
- Créatininémie pour vérifier l'intégrité fonctionnelle rénale, en raison du traitement envisagé.

- ⑥ Une pénicilline. On peut utiliser soit la pénicilline G, 10 à 15 millions d'unités par 24 heures en perfusion IV continue, soit l'amoxicilline, 6 g par 24 heures par voie IV discontinue.

Commentaire – L'érysipèle est dû au streptocoque du groupe A (*Streptococcus pyogenes*) toujours sensible aux pénicillines, notamment à la pénicilline G. Il est donc inutile d'utiliser d'autres thérapeutiques qui seraient plus coûteuses.

La voie IV est préférable durant les premiers jours. On s'assurera de l'absence d'allergie aux β -lactamines et de l'état de la fonction rénale.

- ⑦ Il y a lieu de passer à la voie orale, avec l'amoxicilline, 4 à 6 g/j pour une durée de 10 à 15 jours.

majoration des végétations, perforations et mutilations valvulaires avec insuffisance aortique massive. Le recours à la chirurgie, dans les heures qui suivent, est indispensable. Ne pas oublier de bien demander l'examen anatomo-pathologique et microbiologique du prélèvement valvulaire chirurgical et notamment l'examen par PCR pour identifier *B. quintana*.

Noter que *B. quintana* est sensible à l'association amoxicilline-gentamicine. Ceci ne dispense pas bien évidemment, dans le cas présent, de l'intervention chirurgicale immédiate.

- ⑧ Il s'agit d'un nouvel épisode d'érysipèle. On prescrira le même traitement que précédemment.

Commentaire – La récurrence est assez commune dans l'évolution de l'érysipèle. Elle est favorisée ici par un lymphœdème post-opératoire avec stase lymphatique liée au curage ganglionnaire. On peut recommander à la patiente d'avoir à disposition immédiate de l'amoxicilline (2 à 3 g) à prendre dès les premiers symptômes et de consulter dès que possible.

- ⑨ On peut recommander :
 - le traitement anti-infectieux soit comme précédemment dès le début de chaque épisode (pénicilline ou amoxicilline), soit de façon continue : Extencilline 2,4 millions d'unités en intramusculaire profonde tous les 15 jours, ou bien pénicilline par voie orale (Oracilline) 1 million d'unités 2 fois par jour ;
 - une pressothérapie pour améliorer autant que possible la circulation lymphatique.

Il y a lieu cependant d'expliquer les limites de la thérapeutique, le traitement continu n'ayant qu'un effet suspensif.

Commentaire – La récurrence d'un érysipèle sur lymphœdème est un problème thérapeutique très difficile et les solutions sont limitées. La chirurgie est formellement contre-indiquée. Le rétablissement de la circulation lymphatique étant illusoire, tout acte chirurgical risque d'aggraver encore la situation. La désensibilisation vis-à-vis du streptocoque, très anciennement proposée, n'a aucun effet réel, même s'il existe probablement un élément d'hypersensibilité locale à des antigènes streptococciques.

Le traitement anti-infectieux peut être proposé à chaque épisode. S'il est instauré dès le début, il atténue les symptômes et raccourcit l'évolution. Le traitement continu est efficace, mais contraignant.

La pressothérapie peut améliorer la situation et diminuer la fréquence des récurrences.

Cas clinique 10

- A** On évoque devant cette angine à fausses membranes : la mononucléose infectieuse, la diphtérie, une angine bactérienne (non diphtérique).
 – Contre la mononucléose on note l'absence d'adénopathies superficielles extracervicales, l'absence de splénomégalie.
 – Contre la diphtérie : aucun argument, même si la malade a été vaccinée dans l'enfance.
 – Contre une angine bactérienne d'une autre origine : pas d'argument.

Commentaire – Devant toute angine à fausses membranes, le diagnostic de diphtérie doit être évoqué et retenu jusqu'à preuve du contraire, même si cette infection n'est plus observée en France depuis de nombreuses années. En effet la diphtérie a resurgi en Europe de l'Est (ex-URSS) avec des cas secondaires dans les pays limitrophes (Finlande, États baltes) et n'a pas disparu du Maghreb. La première cause d'angines à fausses membranes clairement identifiée est la mononucléose infectieuse, dont l'angine peut revêtir différents aspects. Certaines angines à fausses membranes peuvent être dues à des bactéries dont l'implication n'est pas toujours clairement démontrée.

- B** – Hémogramme pour la recherche d'un syndrome mononucléosique (neutropénie et présence de grandes cellules mononuclées hyperbasophiles).
 – MNI test. En cas de positivité, il permet de retenir le diagnostic de mononucléose infectieuse et d'écartier ainsi le diagnostic de diphtérie.
 – Prélèvement de gorge avec recherche de *Corynebacterium diphtheriae* toxigène. Le résultat nécessite au moins 24 h.
C – Les premiers résultats n'ont pas permis de faire un diagnostic de mononucléose. La diphtérie ne peut pas être écartée. Quel que soit le statut vaccinal, la prescription de sérum anti-diphtérique

s'impose sans délai (30 000 à 50 000 unités par voie sous-cutanée, après injection d'une dose-test). On y ajoute une antibiothérapie : pénicilline ou érythromycine.

– La patiente doit être hospitalisée et ce cas suspect déclaré à la DDASS. Les sujets contacts recevront de l'érythromycine et une revaccination si nécessaire.

Commentaire – L'hémogramme et le MNI test permettent de savoir rapidement (en 2 à 3 h) si l'on est ou non en présence d'une mononucléose et de trancher la question de la prescription du sérum anti-diphtérique, prescription non anodine car il s'agit d'un sérum hétérologue (de cheval) pouvant entraîner des manifestations allergiques immédiates ou tardives (maladie sérique). Sa prescription est cependant impérative si l'on ne peut écarter le diagnostic de diphtérie. Le sérum est à la base du traitement, il contient des anticorps dirigés contre la toxine diphtérique, toxine dont la diffusion dans l'organisme fait la gravité de la maladie.

Il doit être administré le plus précocement possible, sans attendre le résultat du prélèvement pharyngé.

Au sérum anti-diphtérique on ajoute un antibiotique, comme une pénicilline ou un macrolide auxquels *C. diphtheriae* est sensible.

- D** La recherche de *C. diphtheriae* a été négative. Le diagnostic de diphtérie n'est donc pas confirmé. La complication à craindre est la maladie sérique (au 8^e-9^e jour) secondaire à l'administration de sérum hétérologue.

Commentaire – Dans ce cas, le diagnostic de diphtérie paraît peu probable, bien que la négativité des cultures n'écarte pas totalement le diagnostic.

Cas clinique 11

- A** – On pratique un Strepto-test.
 S'il est négatif, on ne prescrit pas d'antibiotique.
 S'il est positif, on prescrit une pénicilline par voie orale (Oracilline 1 million d'unités matin et soir pendant 7 jours).

Commentaire – Vingt à 30 % des angines sont dues au streptocoque du groupe A (et sont généralement détectables par le Strepto-test). Les autres sont le plus souvent d'origine virale et ne justifient pas une antibiothérapie.

– On fait pratiquer une recherche de protéinurie dans 15 jours.
 – On revoit le patient après 4 à 5 jours pour suivre l'évolution.

- B** – On évoque une méningite bactérienne, en raison du début brutal, du syndrome méningé et du syndrome infectieux franc et surtout des caractères

du LCR (prédominance de polynucléaires, protéinorachie franchement augmentée, glycorachie inférieure à 40 % de la glycémie).

– Le microorganisme que l'on suspecte est *Neisseria meningitidis*. En sa faveur, le début brutal, sa fréquence chez l'enfant, le syndrome méningé franc, la précession d'une angine, les arthralgies.

Commentaire – Les signes cutanés peuvent manquer et la présence de cocci à Gram négatif à l'examen direct du LCR est très inconstante.

- C** Aucun.

Commentaire – Il n'existe pas de signes neurologiques de localisation, ni de convulsions. La présence d'un syndrome méningé et infectieux aigu et franc impose une ponction lombaire d'urgence.

La demande d'un fond d'œil ou d'un scanner cérébral ne ferait que retarder ce geste essentiel.

PRATIQUE

- Ⓓ On peut utiliser le céfotaxime (6 g/j en IV discontinu) ou la ceftriaxone (3 g/j en deux perfusions IV) pendant 10 à 12 jours si l'évolution est favorable.
- Ⓔ Le diagnostic de méningite à *Neisseria meningitidis* semble se confirmer (il sera définitif après l'identification et la détermination du sérotype).
 - On poursuit le traitement initial.
 - On maintient l'hospitalisation (obligatoire).
 - On informe immédiatement la DDASS pour une éventuelle prophylaxie en milieu scolaire (maladie à déclaration obligatoire).
 - On prescrit aux parents et aux deux enfants vivant au foyer, 600 mg de rifampicine matin et soir pendant 48 h. Si le méningocoque s'avère appartenir au groupe A ou C on associera une vaccination. La rifampicine sera également prescrite chez le patient avant sa sortie de l'hôpital.

Commentaire - La déclaration à la DDASS doit être immédiate dès que le diagnostic est confirmé, en raison des mesures prophylactiques à mettre en œuvre dans l'entourage. Elles concernent les personnes vivant au foyer, les contacts occasionnels au cours des 10 jours précédents, le milieu scolaire lorsque le cas survient chez un enfant. On trouvera les circulaires de la Direction générale de la santé sur le sujet, sur le site : www.sante.gouv.fr

- Ⓕ Des recherches doivent être faites dans deux directions.
 - On recherchera une brèche ostéoméningée secondaire à un traumatisme crânien qui aurait pu se produire lors de la chute de vélo. Bien que la notion de traumatisme crânien fasse défaut, on vérifiera l'absence d'une rhinorrhée de LCR.
 - On recherchera un déficit portant sur le complément (C6 en particulier). C'est ici l'hypothèse la plus probable. Si cela est confirmé, le risque de nouvelles récurrences est réel.
- Il faut dans ce cas que l'enfant consulte immédiatement en cas d'épisode infectieux, qu'il soit porteur en permanence d'une information claire, écrite du risque qu'il présente. Il faut en informer le médecin scolaire et celui d'un éventuel centre de vacances.

Commentaire - Le déficit en certains facteurs du complément, C6, C7 principalement, expose aux infections graves et récurrentes à *Neisseria meningitidis*. Ce déficit semble moins rare dans les populations originaires des Antilles. Ces facteurs du complément jouent un rôle essentiel dans la bactéricide des *Neisseria*. En leur absence les anticorps (même ceux induits par vaccination) ne sont pas protecteurs. Les méningites récurrentes secondaires à une brèche ostéoméningée sont généralement dues au pneumocoque.

Cas clinique 12

- Ⓐ Il s'agit d'une gangrène post-opératoire. Sa survenue est favorisée par la présence d'une ischémie artérielle chez un diabétique. En sa faveur, on retient, en dehors des signes locaux, la présence d'un état de choc et un syndrome infectieux franc. On recherche une crépitation gazeuse pour confirmer le diagnostic de gangrène gazeuse.

Commentaire - Bien que la gangrène soit devenue rare, ce diagnostic doit être immédiatement évoqué en raison de la gravité de l'infection et de l'urgence des mesures à prendre. La gangrène gazeuse était une complication fréquente des amputations pour artérite. Elle est favorisée par le diabète et l'ischémie. La présence d'un état de choc avec hypotension artérielle et un syndrome infectieux franc sont régulièrement associés à la gangrène gazeuse. La crépitation « neigeuse » est due à la production de gaz par les bactéries anaérobies dans les tissus atteints. Ce signe peut cependant manquer.

- Ⓑ On introduira l'écouvillon dans un milieu de transport permettant la survie des bactéries anaérobies strictes.

Commentaire - Certaines bactéries anaérobies strictes peuvent être rapidement tuées par le contact avec l'oxygène atmosphérique. Le milieu

de transport protège, en outre, contre les effets de la dessiccation.

- Ⓒ C'est une urgence thérapeutique comportant :
 - le débridement immédiat de la plaie opératoire, l'exérèse des tissus nécrosés, un lavage à l'eau oxygénée ;
 - un remplissage vasculaire pour lutter contre l'état de choc ;
 - une antibiothérapie ;
 - éventuellement, l'oxygénothérapie hyperbare.

- Ⓓ On prescrira :
 - pénicilline G, par voie IV continue, à raison de 10 millions d'unités/24 heures ;
 - et métronidazole 500 mg en IV toutes les 8 heures.

Les bactéries anaérobies strictes impliquées dans les gangrènes gazeuses sont sensibles à la pénicilline G et au métronidazole. La posologie de la pénicilline G pourrait être plus élevée, mais elle doit être limitée chez ce patient en raison de l'insuffisance rénale.

Commentaire - La gangrène gazeuse est due à des bactéries anaérobies strictes, essentiellement du genre *Clostridium* (*C. perfringens*, *C. oedematiens*). Ce sont des bactéries à croissance rapide produisant des toxines puissantes. Elles sont très

sensibles aux pénicillines, y compris la pénicilline G. Celle-ci doit être administrée par voie IV continue et sa posologie adaptée à la fonction rénale. Si la fonction rénale est normale, on peut prescrire 30 millions d'unités par 24 heures. En cas d'insuffisance rénale, une posologie excessive peut donner lieu à des complications neurologiques (convulsions).

Le métronidazole, très diffusible, est actif sur de nombreuses bactéries anaérobies strictes et notamment sur les bactéries du genre *Bacteroides* résistantes aux pénicillines. Les gangrènes étant

souvent polymicrobiennes, des bactéries du genre *Bacteroides* peuvent parfois être associées.

- Ⓔ On évoque des bactéries du genre *Clostridium*. Il s'agit le plus souvent de *C. perfringens*, plus rarement d'autres espèces, comme *C. oedematiens*.
- Ⓕ Outre le respect strict des règles d'asepsie opératoire, il faut pratiquer une antibioprophylaxie comportant de la pénicilline G par voie IV continue et du métronidazole. Le traitement débutera avant l'intervention et sera poursuivi durant 48 heures.

Commentaire – on s'assurera de l'absence d'allergie aux β -lactamines.

Cas clinique 13

- Ⓐ L'hypothèse d'un nouveau foyer, dû à un agent infectieux opportuniste, est toujours possible. Celle d'une infection du CVP, entraînant une bactériémie, est envisagée également, malgré l'absence de signes locaux.

On demande les examens complémentaires suivants : hémogramme, radiographie thoracique, examen cyto bactériologique des urines et surtout des hémocultures, si possible à partir du CVP et à distance du CVP.

On fait retirer le CVP. La perfusion est administrée à l'aide d'une aiguille simple au niveau de l'autre membre supérieur.

- Commentaire** – La fréquence des infections sur CVP est faible lorsque leur mise en place est effectuée avec les précautions d'asepsie d'usage. Elle est également plus faible avec les cathéters en téflon. L'hypothèse d'une infection du CVP avec bactériémie reste cependant la première à envisager, sans exclure les autres. Le retrait du

CVP n'obère pas l'avenir sur le plan de l'accès à une voie veineuse.

- Ⓑ On se contente d'une surveillance clinique.

Commentaire – En raison de la chute rapide de la fièvre après le retrait du CVP, l'isolement d'un staphylocoque à coagulase négative d'une hémoculture n'impose pas une antibiothérapie. Il en irait différemment si plusieurs hémocultures étaient positives et si le patient était porteur d'un autre matériel étranger endovasculaire.

- Ⓒ Le retrait systématique des CVP au 3^e jour, suivi de la mise en place d'un nouveau CVP en un autre site, si nécessaire, est une mesure recommandée par les conférences de consensus. La conservation d'un CVP au delà de 3 jours augmente beaucoup le risque d'infection à ce niveau.

Commentaire – Ce point fait l'objet d'une surveillance par les CLIN des hôpitaux.

Cas clinique 14

- Ⓐ Il s'agit d'une pneumopathie infectieuse. Les agents infectieux en cause peuvent être des bactéries (pneumocoque, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*) ou des virus (tels que *Myxovirus influenzae*, *Adenovirus*). Le mode de début progressif, le terrain (adulte jeune ou adolescent) la fréquence, la présence de symptômes mineurs dans l'entourage, l'image radiologique évoquant une pneumonie interstitielle ou alvéolo-interstitielle plaident en faveur de *Mycoplasma pneumoniae*.

Commentaire – Les pneumopathies à *Mycoplasma pneumoniae* représentent 20 à 40 % des pneumopathies interstitielles ou pneumonies dites atypiques. (La pneumonie à pneumocoque est au contraire de type alvéolaire et à début brutal.)

Les pneumopathies à *M. pneumoniae* peuvent survenir de façon sporadique ou sous forme de cas groupés. Elles affectent surtout des sujets jeunes (« pneumonie du collège d'Eaton »). Elles peuvent parfois s'accompagner d'une otite bulleuse.

- Ⓑ La recherche d'agglutinines froides.

Commentaire – Le diagnostic microbiologique n'est pas toujours effectué. La recherche d'agglutinines froides, quoique non absolument spécifique, peut donner une réponse rapide, mais la présence d'agglutinines froides n'est pas constante. La recherche d'une séroconversion est plus fidèle, mais elle nécessite le recueil d'un sérum précoce et d'un sérum tardif (vers le 15^e jour).

- Ⓒ En l'absence de signes de gravité, l'hospitalisation n'est pas nécessaire. On prescrira un macrolide

Hidden page

Index

A

- Acide(s)
 - clavulanique, 52
 - fusidique, 56
 - mycoliques, 175
 - teichoïques, 7
- Acinetobacter*, 142
- Actinobacillus actinomycetemcomitans*, 159
- Actinomyces*, 194
- Adhésion, 25
- Aérobies strictes, 12
- Aérobies-anaérobies facultatives, 12
- Aeromonas*, 142
- Agglutinine froide, 216
- Alcaligenes*, 142
- Aminopénicilline, 51
- Aminoside, 54
- Amoxicilline, 51
- Amplification génique, 18
- Anaérobies strictes, 12
- Anatoxine, 27
- Angiomatose bacillaire, 223
- Antibiogramme, 46
- Antigènes O, 7
- Aztréonam, 53

B

- Bacille
 - acido-alcool-résistant, 175
 - pyocyanique, 140
- Bacillus*
 - *anthracis*, 116
 - *cereus*, 116
- Bactéricidie, 47
- Bactérie
 - anaérobie, 185
 - commensale, 24
 - microaérophile, 12
 - opportuniste, 24
 - pathogène, 24
 - saprophyte, 24
- Bactériophages, 21
- Bactériostase, 47

- Bacteroides*, 194
- Bartonella*, 223
 - *henselae*, 222
- BCG, 180
- Biofilms, 8
- β -lactamase, 60
- β -lactamine, 49
- Blennorrhagie, 100
- Bordetella pertussis*, 147
- Borrelia burgdorferi*, 206
- Botulisme, 189
- Brucella*, 150
- Burkholderia*
 - *cepacia*, 142
 - *pseudomallei*, 160

C

- Calymmatobacterium granulomatis*, 159
- Campylobacter*, 167
- Capsule, 8
- Cardiobacterium hominis*, 159
- Céfotaxime, 52
- Ceftazidime, 52
- Ceftriaxone, 52
- Céphalosporinase, 60
- Céphalosporine, 52
- Chancre, 199
 - mou, 145
- Charbon, 116
- Chlamydia*
 - *pneumoniae*, 214
 - *psittaci*, 214
 - *trachomatis*, 212
- Chloramphénicol, 55
- Choléra, 163
- Chryseobacterium*, 142
- Citrobacter*, 121
- Clostridium*
 - *botulinum*, 189
 - *difficile*, 192
 - *perfringens*, 190
 - *tetani*, 187
- CMI, 45
- Colibacille, 122

BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE

Colistine, 57
 Colonie, 10
 Conjugaison, 22
 Coqueluche, 147
Corynebacterium diphtheriae, 107
 Cotrimoxazole, 56
Coxiella burnetii, 220
 C-reactive protein, 92

D

Donovanose, 159
 Dysenterie bacillaire, 132

E

Ehrlichia, 221
Eikenella corrodens, 159
 Éléments IS, 20
 Endotoxine, 28
Enterobacter, 121
 Entérobactérie, 121
Enterococcus, 88
 Entérotoxine, 27
 Érysipèle, 83
 Érysipéloïde, 115
Erysipelothrix rhusiopathiae, 115
 Érythromycine, 55
Escherichia coli, 122
 Espace périsplasmique, 8

F

Facteurs de croissance, 11
 Fièvre
 – boutonneuse méditerranéenne, 220
 – Q, 220
 – récurrente, 207
 – typhoïde, 128
Fimbriae, 9
 Flagelles, 8
 Fluoroquinolone, 56
 Fosfomycine, 53
Francisella tularensis, 153
 FTA, 201
Fusobacterium, 194

G

Gangrène gazeuse, 191
Gardnerella vaginalis, 159

Gélose, 10
 Glycocalyx, 8
 Glycopeptide, 53
 Gram, 6

H

HACEK, 159
Haemophilus
 – *aphrophilus*, 159
 – *ducreyi*, 145
 – *influenzae*, 143
 Halophiles, 12
Helicobacter pylori, 170
 Hémolysine, 26
 Herxheimer, 201
 Hybridation, 16
 Hypersensibilité retardée, 37

I

Îlot de pathogénicité, 24
 Imipénème, 53
 Immunité acquise, 35
 Inclusion, 212
 Inhibiteur de β -lactamase, 52
 Isolement, 13

K

Kétolides, 55
Kingella, 103
 – *kingae*, 159
Klebsiella, 121
 – *pneumoniae*, 52, 121

L

Legionella pneumophila, 155
 Lèpre, 180
 Lépromine, 180
Leptospira interrogans, 203
 Leptospirose ictéro-hémorragique, 204
Limulus, 28
 Lincosamide, 55
 Lipopolysaccharide, 7, 28
Listeria monocytogenes, 111
 Löwenstein-Jensen, 175
 Lymphogranulomatose vénérienne, 213
 Lysogénie, 21
 Lysozyme, 6

M

Macrolide, 55
 Maladie de Lyme, 206
 Maladie des griffes du chat, 222
 Marqueur
 – épidémiologique, 42
 – génotypique, 43
 – phénotypique, 42
 Membrane externe, 7
 Méricilline, 51
 Métronidazole, 57
Mobiluncus, 159
Moraxella catarrhalis, 103
Morganella, 121
 Mycétome, 116
 Mycobactéries atypiques, 180
Mycobacterium
 – *africanum*, 180
 – *bovis*, 180
 – *leprae*, 180
 – *tuberculosis*, 176
Mycoplasma pneumoniae, 215
 Mycoplasmes génitaux, 216

N

Neisseria
 – *gonorrhoeae*, 100
 – *meningitidis*, 97
 Neurotoxine, 27, 188
 Nitrofurane, 58
Nocardia, 115
 Nosocomiale, 42

O

Opsonisation, 36

P

Paroi, 6
Pasteurella multocida, 152
 PCR, 16
 Pénicillinase, 60
 Pénicilline, 50
 Peptidoglycane, 6
Peptostreptococcus, 194
 Pérित्रiche, 8
 Peste, 135
 Phagocytose, 34
 Pili, 9

Plasmide, 6, 22
 PLP, 50
 Pneumocoque, 90
 Polymyxine, 57
 Porines, 7
Prevotella, 194
 Pristinamycine, 55
 Procaryote, 5
Propionibacterium, 194
 Protéine M, 84
Proteus, 121
Providencia, 121
Pseudomonas aeruginosa, 140
Purpura fulminans, 98

Q

Quinolone, 56

R

Réagines, 201
 Résistance naturelle, 32
Rhodococcus equi, 115
 Rhumatisme articulaire aigu, 84
Rickettsia
 – *conorii*, 220
 – *proWazekii*, 218
 Rickettsiose, 220
 Rifampicine, 57

S

Salmonella, 127
 Scarlatine, 83
 Sérodiagnostic de Wright, 151
Serratia, 121
Shigella, 132
 Sidérophores, 12
 Sodoku, 207
 Sonde, 16
Spirillum minus, 207
 Spores, 9
Staphylococcus
 – *aureus*, 77
 – *epidermidis*, 80
Stenotrophomonas maltophilia, 142
Streptobacillus moniliformis, 153
Streptococcus
 – *agalactiae*, 86
 – *bovis*, 87
 – *pneumoniae*, 90
 – *pyogenes*, 82
 – *viridans*, 88

BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE

Streptocoques du groupe milleri, 88
Streptogramines, 55
Streptolysine, 85
Sulfamide, 56
Superantigène, 27
Syphilis, 199

T

Teicoplanine, 53
Test de Nelson, 201
Tétanos, 187
Tétracycline, 54
Ticarcline, 51
Toll-like receptor, 32
Toxine protéique, 26
TPHA, 201
Trachome, 212
Transduction, 21
Transformation, 20
Transposons, 20
Treponema pallidum, 199
Triméthoprim, 56
Tropheryma whippelii, 117
Tuberculine, 178
Tuberculose, 176
Tularémie, 153
Typhus exanthématique, 218

U

Urèidopénicilline, 51
Ureoplasma urealyticum, 216

V

Vaccination, 38
Vancomycine, 53
Variation de phase, 29
VDRL, 201
Veillonella, 194
Vibrio cholerae, 163
Virginiamicine, 55

Y

Yersinia
– *enterocolitica*, 137
– *pestis*, 135
– *pseudotuberculosis*, 138

Z

Ziehl-Neelsen, 175
Zoonose, 40

MASSON Éditeur
21, rue Camille-Desmoulins
92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
Dépôt légal : août 2005

401858-1-2-CSBM90-NOC

Photocomposition : Nord Compo
59650 Villeneuve-d'Ascq

Achévé d'imprimer
par Normandie Roto Impression s.a.s.
61250 Lonrai
N° d'impression : 051800
Imprimé en France

