

MICROBIOLOGIE				
STAPHYLOCOQUES				
Généralités	Cocci à Gram positif Catalase + Micrococcaceae Staphylococcus Coagulase + Staphylococcus aureus Micrococcus Coagulase - SCN (staph. à coagulase négative) Catalase - Streptococcaceae Streptococcus Enterococcus 			
Genre Staphylococcus	Cocci à Gram+, en amas Bactéries ubiquitaires Résistantes dans le milieu extérieur Culture facile sur milieu usuel Aéro-anaérobie facultatif Catalase + Production d'une coagulase permet de différencier : - Staphylocoques coagulase + : SCP - Staphylocoques coagulase - : SCN			
Staphylococcus aureus	Caractères généraux	Bactérie commensale Colonisation fréquente de l'homme - 30% des sujets sains sont porteurs permanents (nez, peau, TD) - 50% sont porteurs transitoires Pathogène : grande fréquence et diversité des infections Infections communautaires ou nosocomiales Transmission - Directe : interhumaine à partir de lésions ouvertes, par contact, dissémination manuportée - Indirecte : objets contaminés, aliments		
	Facteurs de virulence	Nombreux facteurs ⇒ Manifestations cliniques Protéines de surface = adhésines Enzymes responsables de l'extension (hyaluronidase, lipase) Toxines responsables de syndromes spécifiques		
		Facteurs de colonisation-adhésion-invasion-diffusion	Protéine A	Protéine de paroi qui fixe les IgG par leur fragment Fc et empêche opsonisation et la phagocytose Liaison à l'endothélium vasculaire
			Clumping factor	Coagulase liée : se lie au fibrinogène
			Coagulase libre	Staphylothrombine : rôle dans les thrombophlébites, favorise la formation de microembols septiques ⇒ Métastases à l'origine de foyers secondaires
			Staphylokinase	Fibrinolyse
			Hyaluronidase, élastase, protéases, lipases, DNase	Destruction du tissu conjonctif
			Exopolysaccharides	Formation de biofilm/slime
		Facteurs protégeant la bactérie de la phagocytose	Capsule Protéine A Staphylothrombine Production d'un slime	
		Toxine	Hémolysines (staphylolysines)	Effet nécrotique et vasoconstricteur Lyse les cellules endothéliales Utilisé pour la sérologie (anticorps anti-staphylolysine α : N 0,5-2 U/mL)
			Leucocidine de Pantou-Valentine (LPV ou PVL)	Immobilise puis lyse les granulocytes, basophiles et macrophages
			Entérotoxines	SEA, SEB...
			Toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1)	Toxine pyrogène et létale se comportant comme un superantigène
			Exfoliatines = toxines exfoliatrices = épidermolysines	Favorise le décollement intra-épidermique
Pouvoir pathogène	Infection Panaris Furuncles Abcès cutanés Surinfections plaies Colonisation Staphylococcus aureus Infections suppuratives superficielles Infections suppuratives profondes Infections toxiques Toxi-infections alimentaires [entérotoxines] Chocs toxiques staphylococciques [TSST-1] Pneumopathie nécrosante [PVL] Bactériémie Infections pulmonaires Endocardites Collections suppurées Infections ostéo-articulaires			
	Infections suppuratives	Bactérie pyogène Elles impliquent prolifération bactérienne, invasion, destruction des tissus de l'hôte ⇒ Réponse inflammatoire Elles peuvent être : - Superficielles ⇒ Infections cutanéomuqueuses - Profondes par extension loco-régionale par diffusion hématogène Elles peuvent être communautaires ou nosocomiales		
		Infections suppuratives superficielles	Folliculite Furoncle, anthrax Panaris, onyxis, périonyxis Impétigo Hidrosadénite (glandes sudorales) Infections de plaies, brûlures	

Staphylococcus aureus	Pouvoir pathogène	Infections suppuratives	Infections suppuratives profondes	• Par extension loco-régionale - Abscès, cellulites - Staphylococcie maligne de la face (urgence) • Par diffusion hématogène ⇒ Bactériémies, localisations secondaires - Septicémies - Endocardites - Localisation pulmonaire : pneumonie nosocomiale en réanimation - Localisation osseuse : ostéomyélite / ostéite - Localisation articulaire : arthrite - staphylococcies neuro-méningées (abcès, méningites) - Infections urinaires : pyélonéphrite chez le diabétique - Site opératoire : abcès - Sur matériel : cathéter, prothèse	
		Infections toxiniques	Exfoliatine	Syndrome d'exfoliation généralisé = syndrome de peau ébouillantée Diffusion de la toxine à distance du foyer de colonisation : rhinopharynx, lésion suppurative Forme néonatale = Maladie de Ritter Forme mineure = Impétigo bulleux	
			Entérotoxines	Dues à l'ingestion d'entérotoxines préformées dans l'aliment Troubles d'apparition précoce (moins de 3h) : vomissements, diarrhées, déshydratation, absence de fièvre (TIAC : toxi-infection alimentaire collective) Évolution bénigne sauf chez le nourrisson et le sujet âgé (déshydratation)	
			LPV (Leucidine de Panton Valentin)	3% des souches de S. aureus LPV ⇒ Lyse des leucocytes ⇒ Leucopénie Pneumopathie staphylococcique nécrosante Furonculose chronique	
			TSST-1 (Toxin shock Syndrom Toxin 1)	Syndrome du choc toxique staphylococcique Due à la toxine TSST-1 du S. aureus Fièvre, hypotension, érythrodermie suivie d'une desquamation scarlatiniforme au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds et atteinte pluriviscérale Critères diagnostiques : 4/5 = probable, 5/5 = certain 1- Fièvre > 38°C 2- Éruption maculaire diffuse 3- Desquamation cutanée secondaire 4- Hypotension 5- Atteinte multi-systémique	
	Infections associées aux soins	Parmi les bactéries les plus souvent responsables avec E. coli			
	Diagnostic biologique	Prélèvement	Avant antibiothérapie Condition d'asepsie rigoureuse Prélèvements divers : hémoculture, pus, plaie, urines, biopsie, aspiration bronchique, écouvillonnage		
		Examen direct du prélèvement	Cocci à Gram + Disposés en amas (grappes de raisin) ou en tétrades		
		Caractères cultureux	Bactérie non exigeante Milieux non sélectifs (Gélose sur sang) Milieux sélectifs (caractère halophile) : Chapman, Baird Parker, milieu chromogénique - Halotolérance : résistance NaCl à forte concentration = milieu sélectif pour Staphylococcus sp - Coloration spécifique avec substrat spécifique basé sur activité α-glucosidase Croissance rapide à 37°C sur milieux usuels Pigment jaune-orangé des colonies Souvent mais pas toujours β-hémolytique		
		Diagnostic du genre et de l'espèce	Catalase (+) H ₂ O ₂ → H ₂ O + O ₂ (bulles)		
		Diagnostic de l'espèce : S. aureus	Coagulase libre : culture bactérienne en bouillon de 18h + plasma citraté de lapin (3 à 4 heures à 35°C) DNase		
		Test d'agglutination	Protéine A Facteur agglutinant le fibrinogène (clumping factor) Capsule		
		Autres	Identification biochimique Spectrométrie de masse Biologie moléculaire : amplification génique (PCR) directement sur échantillons biologiques		
	Sensibilité aux antibiotiques et traitement	Antibiogramme et résistance aux antibiotiques	Antibiogramme obligatoire S. aureus sensible à divers antibiotiques, mais acquisition de résistance Résistance de S. aureus aux β-lactamines Méticilline -S Non producteur de Pénicillinase = S aux β-lactamines Producteur de Pénicillinase = R aux aminopénicillines, Pénig, carboxypénicilline, uréidopénicilline S aux ATB + inhibiteur de β-lactamase S aux Pénicilline M, céphalosporines, carbapénèmes Méticilline -R = SAMR = SARM par acquisition d'un gène mec (mecA ou mecC) => Aquisition d'une PLP additionnelle (PLP2a ou PLP2c), PLP à très faible affinité pour les β-lactamines = R à toutes les β-lactamines (sauf ceftaroline et au ceftobiprole) R souvent associée à la R à de multiples familles d'ATB		
		Mise en évidence de la méticillino-résistance	Disque de Céfoxitine (30µg)	Si R (diamètre < 22 mm), résistance à toutes les β-lactamines Si diamètre 22-25 mm, rechercher PLP2a ou 2c ou gène mécanisme ou mecC par une autre méthode	
			Résistance hétérogène : disque d'oxacilline	Sur Mueller-Hinton hypersalé, incubation à 37°C Ou sur Mueller-Hinton avec incubation à 30°C	

Staphylococcus aureus	Sensibilité aux antibiotiques et traitement	Traitements	Souches communautaires	> 90% R à la Pénicilline G par production de pénicillinases En général sensibles aux Pénicillines M Pénicillines M = antibiotiques de choix Oxacilline- Oxacilline® Cloxacilline - Cloxacilline® Acide fusidique – Fusidine ® (forme orale, topique, ophtalmique) Mupirocine – Bactroban® (forme topique) : éradication du portage nasal	
			Si signes de sévérité, associations	Aminosides : action synergique (gentamicine - Gentalline®, nétilmicine - Netromicine®) Fluoroquinolones (ofloxacin - Oflocet®, levofloxacin - Tavanic®) Autres associations selon site infectieux et antibiogramme	
			Si infection localisée	Synergistine (PO) = pristinamycine – Pyostacine®	
			Souches hospitalières	Environ 20% de souches hospitalières résistantes aux pénicillines M = SARM = Mécicilline-résistants (PLP2a additionnelle) ⇒ Aucune β-lactamine Sauf nouvelles céphalosporines actives sur SARM et SASM : Ceftaroline – ZINFORO® Ceftobiprole – MABELIO® Le plus souvent, résistances croisées aminosides, fluoroquinolones, macrolides Antibiotique de choix : glycopeptides (Vancomycine – VANCOMYCINE® ou Téicoplanine – TARGOCID®) En association : aminoside, rifampicine, acide fusidique, fluoroquinolones, fosfomycine...selon antibiogramme, écologie et site infectieux Molécules de développement récent, prescriptions restreintes : Linézolide – ZYVOXID® : oxazolidones Daptomycine – CUBICIN® : lipopeptide Tigécycline – TYGACIL®	
			Cas particuliers	Staphylococcies superficielles : pas obligatoirement d’antibiotique, panaris et abcès doivent être incisés Staphylococcies profondes : choix de l’antibiotique fonction de : La sensibilité du germe Des propriétés de diffusion de l’antibiotique au niveau du siège de l’infection De la gravité de l’infection Infections ostéo-articulaires (diffusion +++): fluoroquinolones, rifanpicine, fosfomycine (association) Syndrome toxique grave ou TIA : traitements symptomatiques	
Prévention et prophylaxie des infections	TIA, infections nosocomiales : règles d’hygiène professionnelles (lavage des mains, dépistage des personnels de cuisine +++) Dépistage du portage méticilline-résistant (réanimation) Traitement des lésions Antibioprophylaxie per-opératoire (en chirurgie orthopédique et cardiovasculaire) : - Recherche et éradication de tout foyer staphylococcique les jours précédant l’intervention - Antibiotique antistaphylococcique pendant 24h				
Bilan	⇒ Traitement conditionné à l’antibiogramme, notamment S ou R à la méticilline ⇒ Souches MétiS : pénicillines M (cloxacilline, oxacilline) ⇒ Souches MétiR (SARM) : souvent aussi résistantes aminoside, macrolide et fluoroquinolones, aucune β-lactamine possible, traitement de choix = glycopeptides (vancomycine) ± autre antibiotique selon antibiogramme et localisation de l’infection (rifampicine, acide fusidique, gentamicine, fluoroquinolones...)				
STAPHYLOCOQUE A COAGULASE NEGATIVE (SCN)	Généralités	Bactéries commensales de la peau et des muqueuses Nombreuses espèces dont : S. epidermidis, S. saprophyticus, S. haemolyticus, S. lugdunensis, schleiferi, hominis Pathogènes opportunistes : infections nosocomiales (souvent multirésistantes) et infections communautaires			
	Pouvoir pathogène	Infections souvent associées à un corps étranger (matériel type cathéter, prothèses) Virulence liée à la capacité à former des biofilms en présence de corps étrangers ⇒ Exopolysaccharides			
	Manifestations cliniques	Bactéries opportunistes responsables d’infections nosocomiales ou iatrogènes Dans certains secteurs chirurgicaux : chirurgie cardiovasculaire, neurologique, orthopédique Touchent les sujets au terrain particulièrement fragilisé : cancérologie, néonatalogie, SIDA Staphylococcus epidermis - Sur matériel étranger ⇒ Prothèses, sondes, cathéters - Infections développées sur cathéter vasculaire (phlébite, cellulite, lymphangite), cathéter de dialyse (bactériémie, péritonite) - Endocardite post-opératoire (matériel) - Ostéo-arthrites post-opératoires essentiellement après prothèse totale de hanche, de genou - Bactériémies chez les immunodéprimés (hémapathie, transplanté) après les infections précédentes - Infections oculaires post-opératoires S. saprophyticus : infections urinaires (2e cause après E. coli) +++			
	Diagnostic	SCN = contaminants des produits pathologiques ⇒ Infection vraie ≠ contamination du prélèvement Attribution du caractère pathogène sur : - Terrain - Biomatériaux - Isolement répété de la même souche : même espèce, même antibiogramme dans différentes hémocultures	Cocci à Gram (+) en amas : - Catalase (+) - Culture idem à S. aureus mais sans production de pigment - Culture sur milieu Chapman, généralement mannitol (-) - Coagulase (-) - DNase (-) - Protéine A (-) - Clumping factor (-) - Identification biochimique / API - Spectrométrie de masse		
	Sensibilités aux antibiotiques	Antibiogramme obligatoire			
		S. epidermis	Producteurs de pénicillinases, méticillino-résistants, multi-résistance fréquente en milieu hospitalier Antibiotique de choix idem à S. aureus : flycopeptides (vancomycine) ; rifampicine, synrgistines, acide fusidique		
	S. saprophyticus dans les infections urinaires	Résistance naturelle à la fosfomycine, échecs fosfomycine-trométamol Fluoroquinolones (3j), nitrofurantoïne			
Traitement	Fonction des résultats de l’antibiogramme Antibiotique à bonne diffusion dans les tissus Ablation du matériel étranger				

STREPTOCOQUES						
Généralités	Famille des Streptococcaceae. Plus de 80 espèces Cocci à Gram (+) le plus souvent en chainettes. Catalase (-) Cytochrome oxydase (-) Métabolisme anaérobie-aérotolérant Production d'acide lactique par fermentation du glucose Paroi contient (ou non) un antigène, le polyside C, spécifique de groupe (groupes antigéniques de Lancefield) Protéine M : sérotype					
Classification	En fonctionnement de : 1- Nature de l'hémolyse β, α (viridans) ou non hémolytique 2- Antigène de la paroi (peptidoglycane) : Polyside C ou acides téchoïques : 20 groupes (R. Lancefield, 1933) ou non groupable 3- Caractère cultureux et métaboliques : Température de croissance, tolérance au NaCl			3 ensembles : • Streptocoques pyogènes (A, C, G) • Streptocoques oraux (dont S. pneumoniae) ⇒ Or1, Or3, Or4, Or5, Or6 • Streptocoques du groupe D (S. bovis)		
Streptocoques du groupe A ou S. pyogenes	Habitat	Espèce strictement humaine +++ : aucun réservoir animal connu, transmission d'individu en individu par contact direct ou voie aérienne Tropisme : • Oropharyngé : angine érythémato-pultacée • Cutané : impétigo, érysipèle, scarlatine • Il existe des porteurs sains (adultes 5%, enfants 20%) Espèce responsable de la grande majorité des infections streptococciques chez l'Homme (90%)				
	Manifestations cliniques	Infections non invasives	• Angines érythémateuses ou érythémato-pultacées - 25 à 40% des angines de l'enfant (pic : 5 à 15 ans) - 10 à 25% des adultes • Otite, sinusite, laryngite • Phlegmon péri-amygdalien • Infections cutanées : Streptocoque = crouteux - Impétigo = dermite vésiculo-bulleuse évoluant vers croutes - Pustules, intertrigo - Surinfection de plaies, de brûlures, ulcère... (= staphylocoque)			
			Infections invasives (bactériémiques)	Erysipèle ou dermo-pidermite aiguë non nécrosante	Infiltration chaude, indurée, douloureuse avec bourrelet périphérique (extension centrifuge pendant 4 à 6 jours) Fièvre et adénopathies Sujet âgé : favorisé par stase veino-lymphatique	
		Dermo-hypodermite nécrosante (DHN) ou fasciite nécrosante		Une cellulite extensive, nécrosante (gangrène) Éventuellement un syndrome de choc toxique Lésion très douloureuse, rouge, chaude et mal limitée avec extension rapide Signes généraux +++ Excision chirurgicale du tissu nécrosé ou amputation		
		Fièvres puerpérales		Exceptionnelles, mais gravissimes, avec bactériémie et cellulite Bactériémie après l'accouchement, consécutif à un portage vaginal Attention au risque d'épidémies ⇒ Règles d'hygiène +++ (port de masque)		
		Infections toxiques	Scarlatine	Infections contagieuses entre 5 et 10 ans Streptocoque producteur d'une toxine érythrogène (Streptococcal pyrogenic exotoxins Spe A, B, C) ⇒ Exanthème précoce : débute au thorax et racine des membres puis tronc et membres (respect paumes et plantes des pieds), sans intervalle de peau saine puis desquamation en 7 à 10 jours ⇒ Énanthème : pharynx + langue (aspect framboisé)		
			Syndrome de choc toxique streptococcique	SSA : superantigène du streptocoque du groupe A ⇒ Activation polyclonale massive Secondaire à une infection localisée Diarrhée, vomissements Choc : hypotension... Nécrose cutanée et tissulaire Défaillance multiviscérale Mortel dans plus de 90% des cas		
		Complications générales : syndrome inflammatoire post-streptococcique	RAA – Maladie de Bouillaud	Dû à une réponse immunologique vis-à-vis du SGA Réactions croisées avec les tissus humains : cœur, articulations, eau, cerveau Atteinte cardiaque : endocardique (souffle d'insuffisance mitrale), myocardique (insuffisance cardiaque) ou péricardique (discret) Atteinte articulaire : en général polyarthrite migratrice, ou simple arthralgie Signes cutanés : nodosités, érythème		
	GNA : Glomérulonéphrite aiguë auto-immune		Dépôt de complexes immuns au niveau du glomérule Début brutal avec fièvre, douleurs lombaires, œdèmes, oligurie et hématurie Urines rares et troubles (protéines +++) HTA constante			
	Autres		Érythème noueux : dermohypodermite inflammatoire nodulaire aiguë Chorée de Sydenham			
	Epidémiologie	Augmentation de l'incidence des septicémies à SGA en France. Recrudescence des infections invasives dues au S. pyogenes. Cas groupés				
	Facteurs de virulence	Capsule	Constituée d'acide hyaluronique, a un rôle dans l'adhérence bactérienne, dans l'invasion et rôle antiphagocytaire			
Protéine M +++ : principal antigène de la paroi		Rôle dans l'adhérence bactérienne aux cellules. Rôle antiphagocytaire Rôle dans les complications post-streptococciques Association de certains sérotypes				
Toxines cytolytiques		Production possible de toxines cytolytiques : Streptolysines O et S = hémolysines : nécrose tissulaire, activation réponse inflammatoire				
Nombreuses enzymes						
Superantigènes pouvant entrainer l'activation non spécifique des LT		Streptococcal pyrogenic exotoxins SpeA/B/C	SpeB : toxine (érythrogène B cystéine protéase) SpeA et C : exotoxines pyrogènes Provoquent une éruption érythémateuse et de la fièvre. Cause de l'éruption de la scarlatine			
		Streptococcal superantigen SSA	En cause dans le choc toxique streptococcique			

Streptocoques du groupe A ou S. pyogenes	Diagnostic des angines	L'aspect clinique oriente le diagnostic, sauf pour les angines érythémateuses : virus ou Streptococcus pyogenes TDR : test de diagnostic rapide ⇒ Recherche d'antigènes de paroi spécifiques de Streptococcus pyogenes (streptocoque A) sur prélèvement de gorge		
	Diagnostic direct par culture	Pharynx, peau (écouvillon), sang (hémoculture), tissu sous-cutané (ponction) Cocci à Gram+, en chainettes B-hémolytique, catalase (-) Antigène du groupe A de Lancefield Produisant une pyrrolidonyl arylamidase (test PYR) Bacitracine S		
	Diagnostic indirect	Intérêt : uniquement diagnostic des complications post-streptococcique A (érysipèle, maladie de Bouillaud, glomérulonéphrite aiguë, érythème noueux) Détection d'anticorps anti-streptolysine O : ASLO (anticorps neutralisants) - Sérodiagnostic positif : ASLO > 200 UI/mL de sérum - Augmentation du titre 10 jours après infection - 20 à 30% des infections à streptocoque A : ASLO négatif - Nombreux faux positifs Anticorps antistreptodornase (ASDOR) : plus spécifiques et plus sensibles		
	Antibiogramme	B-lactamines : aucune souche résistance n'a été rapportée Macrolides : 12% des souches résistantes isolées en France en 2006, en augmentation (15-30%) - ermA et ermB (méthylase modifiant le site de fixation sur l'ARN23S de la sous- unité ribosomique 50S) : macrolides, lincosamides, streptogramine B - mef : pompe « d'efflux » : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, josamycine, rovamycine, clindamycine, streptogramines A et B		
	Traitement	Les TDR ont permis de diminuer d'environ 50% le nombre de patients traités, sans augmentation des cas de RAA ⇒ Intérêt écologique, individuel, économique Traitement des angines érythémateuses : antalgiques, antipyrétiques, ± AINS Streptocoque A (TDR+) : - Amoxicilline 50 mg/kg/j ou 2 g/j (adulte), 6 jours - Éviter les céphalosporines orales sauf si allergie vraie aux pénicillines non croisée avec les céphalosporines - Macrolide (azythromycine, chlarithromycine, josamycine) si allergie à toutes bêta-lactamines (mais 10% de résistance aux macrolides) Virale (TDR-) : pas d'antibiotique Les infections non invasives : infection des téguments ⇒ Amoxicilline/acide clavulanique : 50 mg/kg/j en 2 prises orales pendant 10 jours en raison de la surinfection staphylococcique fréquente des lésions Les infections invasives (érysipèle, DHN) ⇒ Amoxicilline 50-100 mg/kg/jour en 3 administrations IV pendant 14 à 21 jours En cas d'allergie : Vancomycine En cas de choc toxique : clindamycine pour diminuer la synthèse des supAg + pénicilline		
Streptocoques B ou S. agalactiae	Habitat	Commensal des voies digestives Vagin : 10 à 35% de portage, chronique ou intermittent Transmission materno-fœtale dans 50% des cas 1% des enfants colonisés ⇒ Infection materno-fœtale Infection grave chez la femme enceinte ⇒ Issue fatale pour le nouveau-né (60% des cas)		
	Clinique	Infections néonatales	En l'absence d'antibioprofylaxie per-partum : • 50 à 70% des enfants nés de femmes colonisées seront à leur tour colonisés • 1 à 2% d'entre eux déclareront une infection invasive • Syndrome précoce : dans la 1^{ère} semaine de vie ➢ 80% : <24h ➢ 50% des infections néonatales à SGB ➢ Syndrome de détresse respiratoire, pneumonie compliquée d'une bactériémie ➢ Méningite : 4 à 28% des cas ➢ Contamination : ➢ ascendante <i>in utero</i> au travers des membranes placentaires ➢ au cours de la délivrance : ingestion ou inhalation par le NNé des sécrétions vaginales contaminées • Syndrome tardif : > à 1 semaine jusqu'à plusieurs mois après la naissance • Méningite : 25 à 65% des cas • Contamination : transmission verticale lors de l'accouchement : la bactérie pourrait persister dans le TD du NNé	
		Infections opportunistes chez l'adulte	Patients à risque : Patients de plus de 65 ans et Pathologie sous-jacente : diabète, cancer, traitements immunosuppresseurs Bactériémie Infections peau et tissus mous Infections urinaires Endocardite infectieuse Arthrite	
	Diagnostic	Prélèvements : - Nouveau-né : méconium, liquide gastrique, prélèvements périphériques - Mère : dépistage vaginal, liquide amniotique - Adulte : urines, prélèvements de suppuration... Culture : gélose au sang, milieux sélectif Identification : Cocci à Gram (+). B-hémolytique. Catalase (-). Typage (sérogroupe B de Lancefield) Recherche d'antigènes solubles (LCR) PCR (portage vaginal)		
Traitement	Sensible aux β-lactamines : amoxicilline / ampicilline ± aminosides si facteur de gravité Acquisition de résistance aux macrolides ⇒ Traitement en cas d'allergie aux β-lactamines après antibiogramme			
Prophylaxie	L'antibioprofylaxie per-partum des infections materno-fœtales est recommandée en cas de : • Portage de SGB (dépistage systématique recommandé en fin de grossesse, idéalement entre 35 et 38 SA) • Antécédents de bactériurie à SGB au cours de la grossesse • Antécédent d'infection néonatale à SGB • Absence de prélèvement vaginal de dépistage du SGB au 8e mois, si un des facteurs de risque suivants est présent : - Accouchement avant 37 SA - Durée de rupture des membranes > 12 heures - Température maternelle > 38°C au cours du travail ⇒ Pénicilline G ou Amoxicilline en per-partum au début du travail : injection initiale puis toutes les 4h jusqu'à l'accouchement Si allergie : macrolides ou Cefalozine			

Pneumocoque ou S. pneumoniae

Habitat	Oropharynx (germe commensal) : portage 50% des enfants à 2 ans Portage génital rare (0,03 à 0,75%) Germe essentiellement humain Très rarement isolé chez les animaux			
Transmission interhumaine	Voie aérienne : gouttelettes de Pflügge, favorisée par promiscuité, saison froide et infection des voies aériennes supérieures Infections en règle générale sporadiques : variation saisonnière avec recrudescence hivernale - Parfois petites épidémies de pneumopathies (collectivités, crèches, casernes, SDF...) - JAMAIS d’épidémies de méningites ni de cas secondaires			
Facteurs de virulence	Capsule bactérienne	Couche la plus externe, aspect de gel muqueux. Nature polysaccharidique Donne aspect mucoïde des colonies Sérotypage (93 sérotypes) Souches dites de portage (9, 14, 19, 23) ou invasives (1, 3, 4 et 5) Rôle : résistance à la phagocytose et diminution de l’opsonisation. Réponse anticorps		
	Pneumolysine	Intracytoplasmique, libérée lors de la lyse Activité cytotoxique directe des cils des cellules bronchiques Activité pro-inflammatoire par libération de cytokines		
	Autres facteurs de virulence	Adhésion aux cellules épithéliales de l’arbre bronchique via protéines de surface Colonisation et invasion : neuraminidase, hyaluronidase, IgA1 protéase		
Infections à pneumocoque : généralités	Infections loco-régionales : pulmonaires, ORL (porte d’entrée) Infections à distance (dissémination) : péricardites, méningites, péritonites, arthrites Caractère +++ des infections à pneumocoque : fréquence des réactions fibrineuses génératrices de cloisonnements (pleuraux ou méningés) qui aggravent le pronostic			
Facteurs de risque	Terrain	Âges extrêmes de la vie < 2 ans, > 65 ans Insuffisants respiratoires, cardiaques, hépatiques (cirrhoses) Surinfection de la grippe Immunodépression : agammaglobulinémie, splénectomie, drépanocytaires, VIH		
	Mortalité	Élevée : première cause de décès par cause bactérienne chez le patient non hospitalisé Dépend de l’âge, du retard d’hospitalisation, de pathologies sous-jacentes (diabète, aplasie, cirrhose, alcoolisme)		
Clinique	Infections des voies respiratoires : pneumopathie franche lobaire aiguë - 125 000 cas de pneumonies - Début brutal, fièvre, frissons intenses, malaise général, toux, dyspnée - 10 à 25% de bactériémie associée - Pleurésie Otite moyenne aiguë OMA : inflammation de la caisse du tympan, otalgie, fièvre, 2e germe chez les enfants < 2 ans (collectivités +++) Mastoidites, sinusites, conjonctivites Agent principal des méningites bactériennes : fièvre, vomissements, raideur nuchal et/ou altération de la conscience (environ 500 cas/an en France) Plus rarement : arthrites, ostéoarthrites, péritonites			
Diagnostic	Prélèvement	Sites normalement stériles	LCR ⇒ Examen microscopique urgent Hémocultures Liquides séreux Pus de paracentèse	
		Diagnostic des infections respiratoires	Contamination par la flore endogène ⇒ Numérations Produit d’expectoration (crachat) Techniques invasives : LBA, PDP, brosse	
	Transport	Ecouvillon gélosé de transport < 2h car bactérie fragile		
	1- Examen microscopique	Diplocoque : en flamme de bougie, courte chaînette, forme pseudo-bacillaire à Gram (-) Capsule : visible dans les produits pathologiques, parfois plus discrète, visible à l’encre de Chine		
	2- Recherche directe d’antigènes bactériens solubles	Test au latex, immunochromatographie +++ (antigène soluble urinaire) : détection du polysaccharide C ⇒ Diagnostic rapide, validé dans les pneumopathies bactériémiques		
	3 - Caractères cultureux	Facteurs de croissance : gélose sang, chocolat Utilisation de milieu glucosé tamponné et sang cheval ou mouton défibriné ⇒ Pneumo très sensible à l’acidification du milieu et H ₂ O ₂ Milieux : - Non sélectif : gélose sang, gélose chocolat (souvent stérile) - Sélectif (ANC) : plurimicrobien Optimale 35-37°C – pH optimal 7,8 Atmosphère : CO ₂ (5-10%), anaérobiose (favorise la pousse et l’α-hémolyse) Colonie 1 à 2 mm, α-hémolytique (halo verdâtre) : bombée à bords réguliers, transparente ou opaque/grisâtre, colonie smooth / muqueuses à formes capsulées ou rough, muqueuse +++ (sérotipe III)		
		4- Identification	Mise en évidence de l’antigène capsulaire (Slidex pneumo-kit)	Particules de latex stabilisées 1 goutte de latex (sensibilisé ou contrôle) + 1 goutte suspension
			Test de sensibilité à l’optochine (éthyl-hydrocupréine)	Disque 5 µm en début d’isolement S. pneumoniae est sensible : diamètre 15-20 mm Diamètre < 15 mm ⇒ Identification complémentaire Rares souches de pneumocoque R + rares souches de streptocoque R
			Lyse par la bile	Activation du système d’autolyse Éclaircissement en quelques minutes d’un bouillon de culture après addition de 2 gouttes de désoxycholate de Na
	Galerie biochimique	Décevante		
Traitement	Sensible à la pénicilline : Pénicilline G ou Amoxicilline PSDP (Pneumocoque à Sensibilité Diminuée aux Pénicillines) : augmenter les doses d’amoxicilline ou céphalosporine de 3e génération Péni-R : vancomycine (+ C3G dans les méningites) Allergie aux pénicillines : Macrolides ou Synergistines (infections ORL), vancomycine (infections graves)			
Prévention	Prévention des formes graves en optimisant le traitement des foyers ORL Vaccination : obligatoire chez l’enfant depuis le 1er janvier 2018 Vaccin « 13-valent » conjugué (VPC13, Prevenar13®) : 13 sérotypes les plus virulents, impliqués dans les formes invasives • Vaccin « 23-valent » non conjugué (VP23, PneumoVax13®) : 23 sérotypes			

ENTEROCOQUES	
Généralités	Famille des Enterococcaceae Nombreuses espèces (> 15) Deux espèces principales en pathologie humaine : E. faecalis (80-90%) et E. faecium (5-10%) Caractères différents avec streptocoques : - Résistance 30 mins à 60°C - Culture entre 10-40°C (streptocoques : 37°C) - Culture en présence de bile (40%) - Tolérance du NaCl dans les milieux (6,5%) - Agglutination en D par sérotypage de Lancefield Commensal de l'homme et des animaux Bactérie peu fragile, résiste dans le milieu extérieur aux conditions hostiles : dessiccation, froid, chaud, stress Présence de l'eau = marqueur de pollution fécale
Pouvoir pathogène	Bactéries pathogènes opportunistes : • Infections endogènes à partir des flores commensales • Infections nosocomiales et communautaires • Risque iatrogène = procédure invasive (sondage urinaire, exploration endoscopique) : bactériémies, endocardite Souches plus virulentes : plasmides codant pour une hémolysine
Clinique	Infections urinaires +++ Abscès abdominaux Péritonites Infections secondaires des plaies de chirurgie abdominale Infections biliaires (cholécystites) Surinfections de plaies, brûlures, escarres Bactériémies et endocardites
Diagnostic	Cocci à Gram (+) ovoïdes en diplocoques, courtes chainettes Non capsulés Catalase (-) Aérobie-anaérobie facultative Non exigeants, cultivent sur gélose ordinaire Sur gélose au sang ⇒ Pas d'hémolyse ou hémolyse α Milieu BEA : Bile-Esculine-Azide de Na : hydrolyse de l'esculine ⇒ Noircissement du milieu
Antibiogramme et traitement	Naturellement peu sensible à de nombreux antibiotiques : - Résistance naturelle aux pénicillines M et céphalosporines - Niveau de bas niveau aux aminosides - Résistance naturelle à Lincomycine-Clindamycine-Streptogramine A (et Pristinamycine) : E. faecalis et autres sauf E. faecium et E. durans et E. hirae Souches multirésistantes : E. faecium (pénicillines, vancomycine) : résistance aux glycopeptides (vancomycine) Traitement en fonction des résultats souvent associations antibiotiques Les antibiotiques majeurs en thérapeutique sont : - Les pénicillines - Les glycopeptides - Les aminosides (associations) Ne pas oublier furanes (infections urinaires), fosfomycine (activité modérée) Nouveaux antibiotiques : - Linézolide - Tigécycline - Daptomycine - Quinupristine-dalfopristine (seulement E. faecium)
Mécanismes de résistance aux glycopeptides	Mode d'action des glycopeptides : formation de complexes avec les précurseurs pentapeptidiques du peptidoglycane (D-Ala-DAla-PP) et blocage de leur incorporation Mécanismes de résistance : • Ensemble de gènes de résistance : la série « Van » (opérons) • Modification de la cible avec synthèse de précurseurs de faible affinité (DAla-DLacPP ou DAla-DSerPP) et élimination des récurseurs de haute affinité • 6 types d'entérocoques résistants (critères phénotypiques et génotypiques) : Van A, B, C, D, G, E • Résistance acquise (Van A, B, D, G, E) et intrinsèque (VanC) • Résistance inductible et transférable par conjugaison (Van A, B, G) et de support plasmidique +++ (Van A, B)

ENTEROBACTERIES				
Généralités	Habitat	Vaste famille assez hétérogène Bactéries principalement commensales du tractus digestif de l'homme et des animaux (E. coli, Proteus, Klebsiella) - Tube digestif +++ - Rôle bénéfique : effet de barrière - Bactéries isolées dans l'environnement : plantes, sol, eau ⇒ Marqueurs de contamination fécale Pathogènes (Shigella, Yersinia pestis) Opportunistes (Serratia)		
	Pouvoir pathogène	Infections intestinales Infections extra-intestinales : - Infections urinaires - Infections nosocomiales - Infections respiratoires, de plaies - Infections chroniques - Bioterrorisme Résistance aux antibiotiques ⇒ Multirésistance : BLSE, carbapénémase		
	Caractères définissant les entérobactéries	Bacilles à Gram (-), non sporulés Mobiles (flagelles péritriches) + rarement immobiles (Klebsiella, Shigella) Aérobies-anaérobies facultatifs Culture sur milieu ordinaire Oxydase (-) Catalase (+) Nitrate réductase (+) Fermentent le glucose avec ou sans production de gaz		
	Principaux représentants	Représentent >80% des infections humaines Escherichia : E. coli Salmonella : S. enterica Shigella : S. dysenteriae Yersinia : Y. enterocolitica, Y. pestis Klebsiella : K. pneumoniae Enterobacter : E. cloacae, E. aerogenes Serratia : S. marcescens Proteus : P. mirabilis Autres genres : Citrobacter, Morganella, Providencia, Pantoea... (au total > 40 genres et 200 espèces)		
	Caractères différenciant les espèces	Fermentation des sucres : acidification du milieu et virage de l'indicateur coloré de pH Production de métabolites particuliers : indole (IND), H ₂ S, acétoïne (VP) Contenu enzymatique : β-galactosidase (ONPG), décarboxylases (LDC, ODC), gélatinase (GEL) Identification par détermination du profil métabolique : API 20E Spectrométrie de masse : MALDI-TOF = Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight ⇒ Identification des bactéries par analyse de leurs protéines totales		
	Définition de sérotypes au sein d'une espèce	Antigène O : antigène de paroi toujours présent (LPS) Antigène H : antigène flagellaire Antigène K : antigène de capsules Nombreux variants sur chaque antigène Chaque variant antigénique est reconnu par un antisérum spécifique : identification de sérotype ou SÉROVAR (Ex : E. coli sérotype 0157:H7)		
Escherichia coli	Généralités	Habitat : TD homme et animaux Pathogène potentiel par acquisition de facteurs de virulence ou agent d'infections opportunistes sur terrain affaibli Témoin de la contamination fécale de l'environnement Pouvoir pathogène et facteurs de virulence : Infections intestinales Syndrome diarrhéique 4 pathovars principaux: • EPEC = E. coli entéropathogène • ETEC = E. coli entérotoxigène • EIEC = E. coli entéroinvasif • EHEC = E. coli entérohémorragique Infections extra intestinales Tractus urinaire (80-90% des inf. urinaires comm.) Méningites néonatales (E. coli K1) Bactériémies (45% des bactériémies à BGN) Autres		
	Infections intestinales	Selon les facteurs de virulence présents, on définit plusieurs PATHOVARS (variétés pathogènes)		
		ECEP : E. coli entéropathogène	12 sérotypes O Diarrhées aqueuses sans invasion de la muqueuse Enfants, PVD +++ 2 principaux facteurs de virulence : - Facteur d'attachement-effacement : gène eae, adhésion intime microvillosités bordure en brosse - BFP (Bundle-Forming Pili) : gène bfp : formation de piédestaux (condensation filament d'actine)	
			ECET : E. coli entérotoxigène	Epidémiologie
		Physiopathologie		Facteur d'adhésion (CFA : Colonization Factor Antigène), entérotoxines thermo-labiles (LT) ou thermostables (ST)
		Clinique		Diarrhée cholériforme sévère, nausées, vomissements, pas de fièvre, 2 à 4 jours
		Diagnostic		Détection des toxines par PCR
		ECEH : E. coli entéro-hémorragique +++	Epidémiologie	Pays industrialisés, cas épidémiques ou sporadiques
			Clinique	Diarrhées sanglantes sans invasion de la muqueuse, syndrome hémolytique et urémique (SHU) possible
	Pathogénèse	Facteur d'attachement-effacement : gène eae ⇒ Lésions d'attachement et effacement des entérocytes ⇒ Diarrhée Production de vérotoxines : Shiga-like toxines (SLT ou Stx 1 et/ou 2) : lésions endothélium vasculaire intestinal, rénal, cérébral, très proches de la toxine de Shigella dysenteriae		

Escherichia coli	Infections intestinales	ECEAg : E. coli entéro-agrégatif	Diarrhée aqueuse aiguë ou persistante (sans invasion muqueuse) Facteur d'adhésion : AAF (Aggregative Adherence Fimbriae) ⇒ Fagots de fimbriae à la surface des entérocytes Entérotoxine thermostable EAST-1																																																	
		ECAD : E. coli à adhésion diffuse	Diarrhée chez les enfants Propriété d'adhésion aux cellules épithéliales: allongement des microvillosités Facteurs d'adhésion diffuse : plusieurs adhésines																																																	
		EAHEC/ECEAH : E. coli Entéro-Agrégative-Hémorragique	Combinaison unique de caractéristiques des ECEAg et ECEH ⇒ Émergence d'un nouveau pathotype/entéropathovar = bactérie chimère Diarrhée pouvant se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) Pays industrialisés, cas épidémiques / sporadiques. Une des plus grandes épidémies en 2011 et Allemagne																																																	
	Infections du tractus urinaire (ITU)	E. coli : principale cause d'ITU 90% des ITU en ville, 50% nosocomiales Les souches en cause sont dites uropathogènes (UPEC) - Acquisition de facteurs d'adhésion - Fimbriae ou pili de type P ou Pap : 90% infections urinaires graves, codés par opéron pap, glycolipides du tissu rénal/vésical - Pili de type 1 : se fixant à du D-mannose, mais responsable de l'internalisation de la bactérie dans la cellule hôte ⇒ Pourraient expliquer le caractère récurrent de certaines infections urinaires - Production de substances cytotoxiques : hémolysine - Production de substances captant le fer = sidérophores : aéro bactéine																																																		
	Méningite du nouveau-né	E. coli sérotype K1 (80%) Facteur de virulence : capsule polysaccharidique de type K1 : activité antiphagocytaire, facilite le passage de la barrière hémato-méningée (phase bactériémique) Autres facteurs de pathogénicité : protéases, hémolysines, toxines, sidérophores de type aéro bactéine																																																		
	Bactériémies à E. coli	• Présence de bactéries viables dans le sang circulant : - Passage et multiplication dans le sang - À partir d'un site infectieux primaire - Surtout des infections nosocomiales (souches sans facteur de virulence particulier ou résistantes aux antibiotiques, terrain affaibli) ⇒ ITU, surinfection de plaies chirurgicales, infections intra-abdominales, pneumopathies, bactériémies - Mais aussi après ITU (pyélonéphrite) • Choc septique ou endotoxinique : endotoxine ⇒ Lipide A du LPS																																																		
	Diagnostic	Prélèvements	Selles, urines, sang, LCR, pus, plaies, liquides internes																																																	
		Milieux	Usuels / spécifiques (Drigalski, Mac Conkey), chromogènes (urines), sorbitol (coproculture)																																																	
		Identification d'E.coli	Colonies Gram (-) lactose (+) : Jaunes sur milieu sélectif de Drigalski Roses sur Mac Conkey Milieu chromogénique (urines) Oxydase (-) Galerie biochimique : Indol (+), β-galactosidase (+). Urée, TDA, VP (-) Spectrométrie de masse																																																	
		Spécificités	Urines : Dénombrement (> 103 UFC/mL). Utilisation de milieux chromogènes. Recherche d'E. coli si femme enceinte LCR : agglutination K1 Coproculture : Recherche orientée par la clinique, l'anamnèse, d'E. coli (d'abord un commensal). Recherche directe de facteurs de virulence (PCR). Sérotypage (orienté)																																																	
		Identifications des pathovars d'E. coli	Orientation : culture sur milieu spécifique : MacConkey Sorbitol ⇒ Fermentation du sorbitol (colonies incolores) Recherche de sérotypes associés à des pathovars par technique immunologique Recherche par amplification PCR des gènes codant les facteurs de virulence : entéropathovars, uropathogènes Recherche effet des toxines ou phénotype d'adhésion sur cultures cellulaires (laboratoires spécialisés)																																																	
		Typage moléculaire	En cas d'infections nosocomiales et/ou épidémies Méthodes génotypiques : Ex : électrophorèse en champ pulsé																																																	
	Sensibilité aux antibiotiques	Sensibilité naturelle à tous les antibiotiques / bacilles Gram (-) mais nombreux mécanismes de résistance acquise (β-lactamases +++) Approche du mécanisme de résistance aux différentes famille d'antibiotiques Antibiogramme obligatoire Traitement adapté à la localisation et à l'antibiogramme																																																		
		B-lactamines	Souches sauvages : résistance naturelle à la Pénicilline G, sensibilité à l'amoxicilline, production de céphalosporinases à bas niveau Acquisition possible de : pénicillinase, hyperproduction de céphalosporinase, BLSE (BMR), carbapénémases (BHR)	<table><tr><th></th><th>Péni A</th><th>Carbony</th><th>Ureido</th><th>Péni ou ureido + IBL</th><th>C2G</th><th>C3G</th><th>Carbapénème</th></tr><tr><td>E coli</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td></tr><tr><td>+ pase</td><td>R</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td><td>S</td></tr><tr><td>Casse déréprimée</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>S</td></tr><tr><td>BLSE (BMR)</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R/I</td><td>R'</td><td>R</td><td>S</td></tr><tr><td>Carbapénémase (BHR)</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td><td>R</td></tr></table>		Péni A	Carbony	Ureido	Péni ou ureido + IBL	C2G	C3G	Carbapénème	E coli	S	S	S	S	S	S	S	+ pase	R	S	S	S	S	S	S	Casse déréprimée	R	R	R	R	R	R	S	BLSE (BMR)	R	R	R	R/I	R'	R	S	Carbapénémase (BHR)	R	R	R	R	R	R	R
			Péni A	Carbony	Ureido	Péni ou ureido + IBL	C2G	C3G	Carbapénème																																											
		E coli	S	S	S	S	S	S	S																																											
		+ pase	R	S	S	S	S	S	S																																											
	Casse déréprimée	R	R	R	R	R	R	S																																												
	BLSE (BMR)	R	R	R	R/I	R'	R	S																																												
Carbapénémase (BHR)	R	R	R	R	R	R	R																																													
Quinolones	Sensibilité variable aux quinolones de première génération, sensibilité aux fluoroquinolones mais mutations peuvent induire résistance																																																			
Aminosides	Naturellement sensibles, résistances acquises (BMR, BHR)																																																			
Cotrimoxazole	Naturellement sensibles, résistances acquises																																																			
Traitement	Infections urinaires	Cystites : traitement courts : fosfomycine-trométamol, pivmécillinam, nitrofutantoïne, FQ Pyélonéphrites : C3G ou FQ ± AS																																																		
	Bactériémies	C3G ou FQ + AS																																																		
	Méningites	C3G + AS																																																		
	Infections intestinales	Réhydratation, antibiothérapie à discuter en fonction de l'étiologie ⇒ Abstention possible																																																		
Groupe KES	Klebsiella, Enterobacter, Serratia VP (+) (réaction de Voges-Proskauer) : production d'acétoïne ; ONPG et Citrate (+) Spectrométrie de masse Infections nosocomiales +++ urinaires, pneumopathies, bactériémies Infections communautaires : pneumopathies à K. pneumoniae Résistance importante aux antibiotiques : naturelle et acquises : pénicillinases (Kp), céphalosporinases (Enterobacter, Serratia), acquisition d'Ez (BLSE ⇒ BMR ; KPC ⇒ BHR)																																																			

Proteus	Proteus mirabilis (2/3 nosocomiales, ITU +++), P. vulgaris, 5% ITU communautaires Très mobiles Drigalski : Lactose (-) (ONPG (-)) Galerie biochimique : Indole, VP (-), Tryptophane désaminase/TDA, uréase, gélatinase (+) Spectrométrie de masse Forte uréase ⇒ Alcalinisation des urines ⇒ Formation de cristaux et de calculs = LITHIASE Autres infections nosocomiales : bactériémies, surinfection de plaies chirurgicales Sensibilité naturelle aux antibiotiques Résistance acquise : souches résistantes β-lactamines et multirésistantes		
Shigella	Taxonomie : même espèce génomique qu'E. coli Mais des caractères particuliers : - Immobiles, en général gaz (-) - Lactose (-), ONPG (±) selon les espèces - LDC (-) Spécifiques antigènes O ⇒ Subdivisions : pas d'antigène A 4 espèces/sérogroupe : dysenteriae, flexnerii, boydii, sonnei Responsables de diarrhée		
Salmonella	2 espèces décrites, 1 habituelle : Salmonella enterica. 6 sous-espèces > 1500 sérovar Nomenclature : - Officielle : S. enterica subsp. enterica ser. Typhi/Enteritidis - Diminutifs d'usage : Salmonella ser. Typhi/Enteritidis Subdivision en fonction des antigènes : - AgO = LPS - AgH = flagellaire - AgVi = capsulaire ⇒ Nombreux sérovars ⇒ Classification de Kauffman et White Responsable de 2 entités cliniques : - Fièvres typhoïdes : bactériémies, S. Typhi, para A, para B, para C - Salmonelloses non typhoïdiques ou digestives : diarrhées, très nombreux sérovars		
Yersinia	3 espèces : Y. pestis, pseudotuberculosis, enterocolitica • Peste : Y. pestis : Rats ⇒ Puces ⇒ Hommes : dissémination respiratoire • Infection digestive : Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis : via aliments		
	Yersinia pseudotuberculosis, Y. enterocolitica	Épidémiologie	Pays industrialisés, réservoirs animaux (porc +++), transmission via aliments contaminés ou transfusion sanguine (bactérie cryophile)
		Pouvoir pathogène	Entérocolite : diarrhées, fièvre modérée, douleurs abdominales, parfois vomissements Adénite mésentérique = appendicite Complications post-infectieuses : arthrites, érythème noueux
		Physiopathologie	Mécanisme invasif : plaques de Peyer ⇒ Tissu lymphoïde ⇒ Protéine YOP Touche l'iléon terminal, appendice, caecum Bactériémie (terreins fragilisés) ⇒ Localisations secondaires Manifestations réactionnelles possibles : articulaires +++
		Diagnostic	Coproculture en milieu spécifique (CIN : Cefsudine-Irgasan Novobiocine) : recherche systématique / orientée, identification uréase très rapide
		Traitement	FQ, cyclines ou cotrimoxazole
	Yersinia pestis	Epidémiologie	Maladie d'actualité : épidémie Madagascar Transmission par les puces (maladie des rongeurs) : contamination de l'homme par piqûre ou déjections de puces infectées
		Clinique	Forme bubonique : phlyctène au point de piqûre, adénite du ganglion local, bubon, fistulisation ⇒ Bactériémie, choc endotoxinique, escarre (peste noire) Forme pulmonaire : transmission interhumaine dans épidémies, mortalité élevée

PSEUDOMONAS - PSEUDOMONADACEAE		
Généralités	Pseudomonadaceae : nombreuses espèces. Pseudomonas aeruginosa = bacille pyocyanique Agent de surinfection des plaies au cours de la 1GM Problèmes thérapeutiques dus au développement de résistances Bacille à Gram (-), aérobie strict Bactérie aquaphile : matériel hôtelier, médical, chirurgical, solutions antiseptiques, aliments	
Epidémiologie	Bactéries pathogènes	Opportuniste : peu virulent chez le patient en bonne santé, mais pathogènes chez le patient immunodéprimé Infections nosocomiales (10% des IAS) chez les sujets fragiles +++ Insuffisants rénaux, insuffisants respiratoires, diabétiques, cancéreux, leucémiques, neutropéniques, sujets âgés, opérés, brûlés, porteurs d’escarres, malade des services de réanimation ou de soins intensifs porteurs de dispositifs invasifs (intubés, cathéters, sondes vésicales)
	Appartient au top 5 des bactéries nosocomiales	N°3 des agents responsables d’IAS Par service : n°3 en réanimation, n°4 en hématologie, n°4 en oncologie Par pathologie : n°2 des pneumopathies nosocomiales, n°3 des infections urinaires nosocomiales, n°3 des infections sur cathéter, n°5 des bactériémies nosocomiales
	Environnement hospitalier	Environnement hydrique Soins, savons, antiseptiques ⇒ Monodoses à favoriser Manœuvres instrumentales : cathéter, sonde urinaire
	Terrain du patient	Insuffisance respiratoire : mucoviscidose, BPCO Réanimation. Antibiothérapie large spectre
	Transmission	À partir de sources environnementales : soit directement, soit indirectement à partir de matériaux lavés ou rincés à l’eau du réseau Interhumaine : à partir d’un sujet colonisé, service de réanimation, hématologie Favorisée par la pression antibiotique hospitalière et l’immunodépression
Pouvoir pathogène	Ville	Sphère ORL : otites, diabète insulino-dépendant, nageurs, plongeurs Sphère ophtalmique : conjonctivite, atteinte cornéenne possible (complication post-opératoire, endophtalmie avec fonte purulente de l’œil) Sphère cutanée : onyxis ou périonyxis, surinfection de brûlures, escarres, surinfection de plaies
	Hôpital	Pulmonaires : pneumopathies nosocomiales (sous ventilation), chroniques : mucoviscidose (première cause de mortalité, quasi-inéluçtable après contamination aérienne) Urinaires : infections urinaires chez le patient sondé Infection sur cathéter Bactériémies : pouvant aboutir au choc septique : immunodépression, hémopathies, brûlés, mortalité > 50% Infections digestives : péritonite
	Pathogénèse	Facteurs favorisant l’adhésion et la formation de biofilms (slime) Adhésines dont le flagelle : adhésion aux mucines des cellules bronchiques Pili de type IV : fixation aux cellules épithéliales Alginate : Souches muqueuses. Polymère d’acide D-mannuronique. Obstruction des voies aériennes. Protection vis-à-vis du système immunitaire. Limitation pénétration antibiotique Capsule : activité anti-phagocytaire Biofilm ⇒ Développement en communauté des bactéries sur une surface
Facteurs de virulence	Exotoxine A : composé protéique le plus toxique, produit en quantité très variable selon les souches (produit par 90% des bactéries) : inhibition macrophage, similitudes de structure et de mode d’action avec la toxine diphtérique (blocage EF2, arrêt synthèse protéique) Exotoxine S : moins toxique, présente dans les souches responsables de pneumopathie, induisant l’apoptose et contribuant à la réaction inflammatoire Protéases (élastase, collagénase) : dégâts tissulaires, inhibition° PNN, clivage Ig, destruction des facteurs du complément Hémolysines (cytotoxiques, inhibition de cils trachéaux) et phospholipase C agissant en synergie (réaction inflammatoire) Cytotoxine de structure protéique : formation de pores dans membrane cellulaire, lyse leucocytaire, libération enzymes lysosomiales ⇒ inflammation Pigments (pyocyanine, pyoverdine) : captation du fer (sidérophore) ⇒ Facteurs favorisant la destruction cellulaire et tissulaire	
Diagnostic	Prélèvements	Cliniques Suppurations : pied diabétique, plaies Bronchopulmonaires : mucoviscidose, insuffisance respiratoire, infections nosocomiales Urine, sondes urinaires Cathéters, hémoculture
		Environnement hospitalier Salles de soins, blocs opératoires
		Environnement industriel Contrôles microbiologiques
Diagnostic	Culture	Milieux usuels. Milieux sélectifs (Drigalski, cétrimide). Aérobie strict
	Identification	Pigmentation : pyocyanine (King A), pyoverdine (King B). Odeur : jasmin, seringa Oxydase, NO3 réductase (+). Ne fermente pas le glucose Mobilité +++ polaire Culture à 42°C Auxanogramme (galerie). Sérotypage Indole, urée, TDA, H2S, ONPG, LDC, ODC (-), ADH, Gélatine (+) Maldi-TOF : spectrométrie de masse
Traitement	B-lactamines	Carboxypénicillines : ticarcilline ± acide clavulanique Uréidopénicillines : pipéracilline ± tazobactam Céphalosporines de 3e génération : ceftazidime Carbapénème : imipénème, méropénème (résistante à l’ertapénème)
	Fluoroquinolones	Ofloxacin, ciprofloxacine, bithérapie (mutations)
	Aminosides	Amikacine, tobramycine
	Sensibilité aux antibiotiques	Résistances naturelles : pénicillines A, quinolones de 1ère génération Résistances acquises +++ : pénicillinases, céphalosporinases, mutation porines (imperméabilité), efflux (β-lactamines, FQ), mutations ADN gyrase (FQ)
	Traitement de la mucoviscidose	Aérosols tobramycine, colimycine
Prophylaxie	Collective	Mesures d’hygiène hospitalière. Entretien des points d’eau, filtres, désinfection à la javel. Suppression des sources potentielles de contamination
	Individuelle	Vaccin à l’essai chez les patients atteints de mucoviscidose et non encore colonisés par le bacille pyocyanique

Listeria monocytogenes		
Généralités	L. monocytogenes : seule espèce pathogène pour l'homme, potentiel épidémique +++ Germe ubiquitaire En augmentation ces dernières années Pathogène chez le nouveau-né : gravité de l'atteinte fœtale et précocité de l'infection Prévention chez la femme enceinte : règle d'hygiène alimentaire	
Caractères bactériologiques	Bacille à Gram (+) : - En chaînes courtes ou en petits amas - Non capsulé, non sporulé - Mobile à 22°C (péritriche), immobile à 37°C Culture facile : optimal 30-37°C 16 sérovars : structure antigénique des acides téichoïques - 4b : majorité des souches humaines (75%) - 1/2a, 1/2b (25%) Caractéristiques, habitat et réservoir : Mode de transmission - Maladie d'origine alimentaire ⇒ Voie digestive (contamination indirecte) - Danger si > 100 bactéries / g d'aliment - Plus rarement : voie oculaire, respiratoire ou cutanée Croissance bactérienne Entre 1°C à 45° (psychrophile) ↓ Multiplication à la température de conservation des aliments Résiste - Plusieurs mois (Sol) - Agents chimiques : (salage) - congélation Sensible 30 mn à 60°C Pasteurisation - Aldéhydes, dérivés chlorés, iodés, et ammonium - pH <4 Ubiquitaire Saprophyte Sol, eaux, végétaux Coquillage, poissons,... Légumes, ensilage ... dissemination : Avortement, placenta... Animaux Zoonose majeur TD (porc, vache, ovine ...) Lait et dérivés, produits carnés Homme Partage intestinal ou vaginal 5-25%	
Epidémiologie	Incidence mondiale : 1 à 5 cas / million d'habitants France : 4 à 6 cas / million d'habitants (250 à 380 cas/an), MDO, pic saisonnier printemps-automne Épidémies +++ Distribution géographique inégale entre pays industrialisés >> PVD - Production industrielle des aliments - Utilisation croissante de la chaîne du froid - Population âgée croissante, survie plus longue des patients immunodéprimés	
Facteurs de virulence	Bactérie IC facultative : parasitisme des macrophages et cellules phagocytes 4 facteurs de virulence : 1- Internalines Inl A et B 2- Hémolysines ou listériolysines LLO 3- Phospholipases PLC +++ 4- Mobilité : protéine Act A Îlot de pathogénicité : autour du gène hly, inlA et B ne sont pas dessus	
Physiopathologie des infections	Entrée digestive ⇒ Ganglions lymphatiques ⇒ Sang Bactéries véhiculées par les monocytes Multiplication dans le foie et la rate Si infection non contrôlée ⇒ Nouvelle dissémination sanguine Tropisme pour le SCN : méningoencéphalite Tropisme pour le placenta : granulomes inflammatoires +, chorioamnionite et infection du fœtus Facteurs de risque : notion de terrain : prédisposition pour les sujets dont le système immunitaire est perturbé : - Nouveau-nés - Femmes enceintes - Patients atteints de maladies affectant le système immunitaire - Patients recevant des traitements immunosuppresseurs - Sujets âgés	
Formes cliniques	Septicémie d'origine digestive	Incubation 2 jours à 8 semaines Fièvre isolée au départ Parfois diarrhée, sans complications
	Méningo-encéphalite	Infection méningée ± parenchyme cérébral Paralysie des nerfs crâniens (rhomboencéphalite) : maux de tête, fièvre, nausées, vomissements, parfois troubles du comportement
	Infection maternelle	Contamination Par voie orale, surtout après le 3e trimestre
		Incubation Quelques jours à plus de 2 mois
		Syndrome pseudo-grippal, souvent inapparent Fièvre, frissons, arthralgie, courbatures, pharyngite ± Diarrhée ou constipation, nausées et vomissements ± Syndrome méningé Myalgies avec contractions utérines ⇒ Hémocultures systématiques
		Au cours de l'accouchement Rechute fébrile avec bactériémie, tachycardie fœtale et liquide amniotique teinté
		Conséquences ≤ 4 mois ou si absorption massive : avortement spontané > 4 mois : hypotrophie et prématurité (70% des cas < 35 semaines) Fin de grossesse : état infectieux néonataux graves
	Infection du nouveau-né	Forme précoce Passage de la barrière fœto-placentaire et colonisation du placenta : abcès granuleux multiples Taux de transmission mère-enfant 54% Immédiatement (< 6 jours) : - Atteinte septicémique : fièvre, HSMG, ictère, apnée, cyanose - Forme sévère : granulomatosis infantiseptica : foie, poumons, méninges, tube digestif, organes lymphoïdes Le pronostic : séquelles neurologiques définitives, mortalité des formes sévères
		Forme tardive Contamination lors de l'accouchement ou en périnatale Forme néonatale (> 6 jours) Pas d'infection placentaire Listeria au niveau de la flore vaginale Contamination non systématique (dépend état du bébé) L'enfant naît apparemment sain, puis méningite entre 5 et 10 jours après l'accouchement (95% des cas) Colite rare

	Chez l'adulte	Orienté par les signes cliniques : hémoculture, LCR																		
	Chez la femme enceinte	Fièvre inexpliquée : hémoculture (2 à 3 / 24h), prélèvements vaginaux Placenta, lochies +++ presque toujours positifs																		
	Chez le nouveau-né	Forme précoce : HC et LCR et prélèvements périphériques (liquide gastrique, méconium), peau Forme tardive : HC et LCR et selles si diarrhée																		
	Diagnostic bactériologique	Bacille à Gram (+) groupé en palissade Si LCR : réaction inflammatoire d'intensité variable Culture sur milieu ordinaire ou gélose au sang : - Colonies 1-2 mm, smooth, transparentes, à bords réguliers, transparents, irisées - B-hémolyse sur gélose sang cheval - Catalase (+) - Produisent une lécithinase - Bactérie aéro-anaérobie, fermentant le glucose - Mobile à 22°C et immobile à 37°C - Hydrolyse rapide de l'esculine (< 2h) - Se développe à 4°C Confirmation par galerie biochimique ou Maldi-TOF Développement de panels dédiés aux méningites, encéphalites et ME																		
Traitement	Bactérie très sensible aux antibiotiques : pénicillines, aminosides, BACTRIM® Résistance naturelle aux céphalosporines +++ Résistance naturelle à la colymicine et acide nalidixique Association ampicilline-aminoside : - Adulte : Ampicilline IV 200 mg/kg/j Gentamicine IV 5 mg/kg/j - Nouveau-né et enfant : Ampicilline 400 mg/kg/j pendant les premiers jours Gentamicine IM ou IV 3-6 mg/kg/j - Durée : 3 à 4 semaines du fait de la possibilité de rechutes en cas de traitement trop court - En cas d'allergie : triméthoprim-sulfaméthoxazole + gentamicine - Si une listériose est suspectée chez la femme enceinte, le traitement repose sur l'ampicilline (6g/j) par voie veineuse pendant 3 semaines																			
Prévention	Patients ID, âgés, femmes enceinte : règles diététiques +++ Prophylaxie antibiotique inutile, réglementation sanitaire +++ <table><tr><th>Aliments</th><th>À éviter</th><th>A privilégier</th></tr><tr><td>Fromages et produits laitiers</td><td>Lait cru, Fromages râpés,</td><td>Lait pasteurisé, UHT ou stérilisé Gruyères et fromages fondus ôter la croûte</td></tr><tr><td>Produits de la mer</td><td>Poissons fumés coquillages crus, surimis, tarama</td><td>Poisson cuit à cœur</td></tr><tr><td>Charcuteries cuites</td><td>rillettes, produits en gelée ..</td><td>Jambon préemballé (et non à la coupe)</td></tr><tr><td>Origine animale</td><td></td><td>Cuire à coeur (lardons, bacon, viandes ...)</td></tr><tr><td>Plats cuisinés</td><td>« rayon traiteur »</td><td>bien réchauffer les restes et les plats cuisinés</td></tr></table> LAVER ustensiles et plan de travail après manipulation d'aliments crus LAVER ++ légumes, fruits et herbes aromatiques STOCKER séparément viandes et légumes, aliments crus et cuits RESPECTER date de péremption NETTOYER+++ et désinfecter souvent le réfrigérateur CUIRE soigneusement les aliments		Aliments	À éviter	A privilégier	Fromages et produits laitiers	Lait cru, Fromages râpés,	Lait pasteurisé, UHT ou stérilisé Gruyères et fromages fondus ôter la croûte	Produits de la mer	Poissons fumés coquillages crus, surimis, tarama	Poisson cuit à cœur	Charcuteries cuites	rillettes, produits en gelée ..	Jambon préemballé (et non à la coupe)	Origine animale		Cuire à coeur (lardons, bacon, viandes ...)	Plats cuisinés	« rayon traiteur »	bien réchauffer les restes et les plats cuisinés
Aliments	À éviter	A privilégier																		
Fromages et produits laitiers	Lait cru, Fromages râpés,	Lait pasteurisé, UHT ou stérilisé Gruyères et fromages fondus ôter la croûte																		
Produits de la mer	Poissons fumés coquillages crus, surimis, tarama	Poisson cuit à cœur																		
Charcuteries cuites	rillettes, produits en gelée ..	Jambon préemballé (et non à la coupe)																		
Origine animale		Cuire à coeur (lardons, bacon, viandes ...)																		
Plats cuisinés	« rayon traiteur »	bien réchauffer les restes et les plats cuisinés																		

HAEMOPHILUS			
Généralités	Bactérie commensale des muqueuses des voies respiratoires hautes de l'enfant et de l'adulte : 75% des jeunes enfants, 35% des adultes Peu aussi coloniser la muqueuse vaginale Petit bacille à Gram (-) : - Coccobacillaire à bacillaire - Aérobi-anaérobie facultatif. Oxydase (+) - Certaines espèces : souches capsulées : 6 sérovars (a à f) - Exigence en facteurs de croissance X (hémine) et V (NAD) ⇒ Gélose chocolat supplémentée Pathogénicité variable selon les espèces, en relation avec leur habitat		
Pouvoir pathogène	• Infections ORL : - Enfant +++ - Souches non capsulées - Otites moyennes aiguës - Conjonctivites - Sinusites - Mastoidites, éthmoïdites - Laryngites - Épiglottites : rares mais graves par obstruction des voies aériennes supérieures (enfant de 2 à 7 ans, urgence +++) • Méningites : - Enfants de 3 mois à 3 ans avec une médiane maximale de 6 mois à 1 an (trou immunitaire) - Séquelles neurologiques : 20 à 30% des cas - Souches capsulées : sérotype b +++ - Souvent complications d'une infection ORL - Fréquence diminuée par la vaccination • Poussées purulentes de bronchite aiguë ou chronique, pneumopathies communautaires - Adulte +++ - En général, souches non capsulées - Plus de 60 ans, tabagique éthylique, insuffisance respiratoire chronique • Bactériémies		
Physiopathologie	Transmission	Exogène : par les sécrétions	Chez l'enfant colonisation par des souches capsulées Après 5 ans, la plupart des enfants ont des anticorps contre le polysaccharide de type b ⇒ Colonisation secondaire par des souches non capsulées
		Endogène : chez les porteurs en cas de :	Diminution des défenses immunitaires Absence d'anticorps chez le jeune enfant
	Physiopathologie	Facteurs bactériens	Capsule polysaccharidique : 6 sérovars Type b +++ : associé à 90% des infections. Souche capsulée chez 5% des enfants porteurs sains, < 0,5% des adultes Anticorps contre la capsule sont protecteurs : apparaissent progressivement chez l'enfant, anticorps protecteurs de la mère jusqu'à 2 mois, période critique (3 mois à 3 ans) Vaccin anti-capsule contre H. influenzae ⇒ Diminution de l'incidence de la maladie IgA protéase. Pili
		Facteurs de l'hôte	Microorganisme opportuniste ⇒ Infection ORL, facilitée par diminution des défenses locales d'un épisode viral (atteinte muco-ciliaire) ou autres facteurs (fumée de tabac) Rôle déterminant de la capsule dans les infections invasives ⇒ Bactériémies ⇒ Localisations secondaires
Diagnostic	Prélèvements	Monomicrobiens	LCR, HC, liquides de ponction, d'épanchement
		Plurimicrobiens	Tractus respiratoire : expectorations (lever +++), prélèvements protégés à privilégier (quantification) Pus de sinus, otite Sphère génitale : interprétation plus délicate
	Culture	Gélose chocolat + NAD Milieux sélectifs + antibiotique (bacitracine + vancomycine + clindamycine) Incubation sous CO2 18-48h	
	Identification	Exigence en facteurs X + V Catalase et oxydase (+) Galeries d'identification (biotypes). MALDI-TOF. Sérotypage	
	Recherche des antigènes solubles	Dans les liquides biologiques (LCR)	
Traitement	Sensibles aux :	Pénicillines A Céphalosporines de 2e et 3e génération FQ Rifampicine Chloramphénicol, cyclines	
	Modérément sensible aux :	Macrolides à 14 (érythromycine) et 15C (azithromycine) Streptogramines	
	Résistance naturelle	Macrolides à 16C (Spiramycine, Josamycine, Midécamycine) Lincosamides	
	Résistance acquise aux β-lactamines	Résistance à la Pénicilline A - B-lactamase plasmidique (20% des souches) Inhibée par IBL (acide clavulanique). Non inductible. Dépistage p : le test chromogénique dès l'isolement (nitrocéphine) - Résistance de bas niveau par diminution de l'affinité pour la PLP3 (15% des souches) Non inhibée par IBL. Résistance à l'ensemble des β-lactamines. Sauf céphalosporines de 3e génération peu touchée - Efflux	
	Résistance acquise aux FQ	Mutation, diminution de la perméabilité, efflux	
	Traitement curatif	Méningite	Céfotaxime (200 mg/kg) ou Ceftriaxone (75 mg/kg). 7 jours Chloramphénicol
Infections ORL		Amoxicilline si sensible Si production β-lactamase = amoxicilline + acide clavulanique	
Prophylaxie	Vaccination obligatoire chez les enfants depuis le 1er janvier 2018 Contre H. influenzae, sérotype b Anticorps contre la capsule b ⇒ Protecteurs Vaccin polysaccharidique, conjugué à une protéine (anatoxine tétanique) ⇒ Protecteur chez les enfants de moins de 2 ans 3 injections : M2, M4, M11 ⇒ Quasi-disparition de la méningite à Hib, et du portage Pas de remplacement par d'autres sérotypes ACT-HIB® INFANRIX QUINTA® ou PENTAVAX® : pentavalents acellulaires INFANRIX HEXA® : hexavalent		

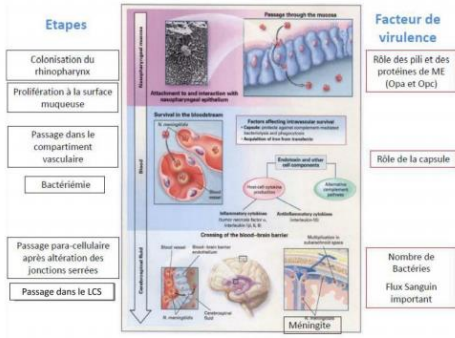
CHLAMYDIAE																
Généralités	• Paroi particulière : - Paroi de Gram (-) - Pas de peptidoglycane, mais des PLP - Non colorable au Gram • Bactéries à multiplication IC obligatoire - Mise en évidence sur culture cellulaire - Cycle de multiplication : durée 48-72h • Existe sous : - 2 formes principales : le corps élémentaire SCE et le corps réticulé (CR) - Une forme accessoire : corps intermédiaire		<table><tr><th>ESPECE</th><th>RÉSERVOIR</th><th>MALADIE HUMAINE</th></tr><tr><td><i>C. psittacii</i></td><td>Animal</td><td>Psittacose, ornithose</td></tr><tr><td><i>C. pneumoniae</i></td><td>Strictement humain</td><td>Infections respiratoires aiguës</td></tr><tr><td><i>C. trachomatis</i></td><td>Strictement humain</td><td>15 sérovors • A à C : Trachome • D à K : conjonctivites, pneumonies • L1 à L3 : LGV</td></tr></table>	ESPECE	RÉSERVOIR	MALADIE HUMAINE	<i>C. psittacii</i>	Animal	Psittacose, ornithose	<i>C. pneumoniae</i>	Strictement humain	Infections respiratoires aiguës	<i>C. trachomatis</i>	Strictement humain	15 sérovors • A à C : Trachome • D à K : conjonctivites, pneumonies • L1 à L3 : LGV	Chlamydiae: sous 2 formes Corps élémentaire - CE (0,3 µm de diamètre) Corps réticulé - CR (1 µm de diamètre) Corps intermédiaire - CI (0,5 µm de diamètre) 5 phases (24-48h) (18-24h) (48-72h) (6-8h) Le cycle de multiplication Différenciation du CR en CI puis en CE Le corps élémentaire se divise pour former 2 CR Formation d'un corps réticulé par endocytose, inhibition de la fusion phagosome lysosome Différenciation du CE en CR
	ESPECE	RÉSERVOIR	MALADIE HUMAINE													
<i>C. psittacii</i>	Animal	Psittacose, ornithose														
<i>C. pneumoniae</i>	Strictement humain	Infections respiratoires aiguës														
<i>C. trachomatis</i>	Strictement humain	15 sérovors • A à C : Trachome • D à K : conjonctivites, pneumonies • L1 à L3 : LGV														
Pouvoir pathogène	Chlamydiae. trachomatis	Sérovars A à C : trachome = 1ère cause de cécité dans le monde Sérovars D à K : D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K : 1er agent d'IST Souvent asymptomatique chez la femme, mais cervicites ⇒ Salpingite ⇒ Stérilité tubaire, grossesse E-U Incubations 10-15 jours ⇒ Urétrites rectite chez l'homme ⇒ Épididymite Infections néonatales : conjonctivite +++, pneumopathie Arthrite réactionnelle Sérovars L1, L2, L3 : Lymphogranulomatose Vénérienne (LGV)														
	C. pneumoniae	Pneumopathies atypiques, otite, sinusite														
	C. psittacii	Agent de la psittacose (ornithose)														
Chlamydiae. trachomatis	Diagnostic	Prélèvements	Cellules parce que bactéries IC													
		Dépistage	Sur 1er urinaire ou auto-prélèvement vaginal													
		Diagnostic des formes symptomatiques	1er jet urinaire, prélèvement urétral, endocol, anal, vaginal, conjonctival, oro-pharyngé													
		Diagnostic des infections hautes	Biopsie d'endomètre, liquide péritonéal													
		Diagnostic direct	Examen direct : immunofluorescence avec anticorps monoclonaux Cultures cellulaires : détection en immunofluorescence PCR +++ meilleure sensibilité et spécificité sur urines du 1er jet, associé à N. gonorrhoeae et parfois Mycoplasma genitalium													
		Diagnostic sérologique	Tests sérologiques inutiles si infection urogénitale basse Intérêt : infections profondes (salpingite, péri-hépatite, épididymite) Autres indications : bilan hypofertilité, LGV, arthrite réactionnelle, IgM chez le nouveau-né IFI : Anticorps dirigés contre LPS et protéines de membrane (MOMP : Major Outer Membrane Protein) Réactions croisées Lecture fastidieuse ELISA : anticorps anti-MOMP (anti-HSP60), résultats en ratio Interprétation : difficile car cicatrice sérologique (persistance anticorps)													
	Traitement	Nécessité de pénétration IC														
		Antibiotiques	Macrolides, cyclines, fluoroquinolones, rifampicine Azithromycine 250 mg (macrolide) : 4 cp en prise unique Ou doxycycline (cycline) 100 mg : 2 cp/j pendant 7 jours Toujours associer un traitement anti-gonococcique, traiter les partenaires, dépister les autres IST													
		Contrôle systématique après traitement	6 semaines après l'arrêt du traitement 1er jet chez l'homme, auto-prélèvement chez la femme													
	Prévention	Mesures générales de prévention des IST : information et traitement des partenaires, utilisation de préservatifs L'HAS recommande un dépistage systématique de toutes les femmes sexuellement actives de 15 à 25 ans y compris les femmes enceintes et un dépistage ciblé des populations à risque Dépistage lors du diagnostic d'autres IST														
	C. trachomatis sérotype L	Epidémiologie	Endémique Asie, Afrique, Amérique du Sud, avait disparu d'Europe, recrudescence en France +++ Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas Favre													
		Clinique	3 phases	Primaire : micro-ulcération inaperçue (rectum, bouche) Secondaire : bubon satellite (ADP inguinales, douloureuses, fistulisation en pomme d'arrosoir) Tertiaire : complications locorégionales : sténose rectale, troubles du drainage lymphatique												
				Prélèvement : ulcération génitale, ponction d'adénopathie, biopsie Diagnostic direct : si positif, génotypage de la bactérie Sérologie +++												
C. pneumoniae et psittaci	Epidémiologie	C. pneumoniae : contamination interhumaine C. psittaci : contact avec les oiseaux ⇒ Ornithose ou psittacose														
	Clinique	Peu spécifique : pneumopathie atypique communautaire de l'adolescent et jeune adulte														
	Diagnostic	C. pneumoniae : PCR (simplex ou multiplex) mais ATTENTION portage asymptomatique C. psittaci : PCR														
	Traitement	Macrolides ou cyclines pendant 15-21j														
	Infections pulmonaires à C. pneumoniae	Prélèvement	Riche en cellules +++ Écouvillonnage naso-pharynx postérieur ou aspiration Milieux de transport type 2SP, conservation +4°C (24h) ou -80°C													
		Diagnostic direct : laboratoires spécialisés	Recherche d'inclusions intracytoplasmiques (MGG) Cultures : cellules HL ou HEp2, lecture 72h Détection d'anticorps IF : anticorps monoclonaux Amplification génomique : kits (infections respiratoires liées aux atypiques)													
Diagnostic indirect : recherche d'anticorps spécifiques			Micro-immunofluorescence (MIF) : suspension de corps élémentaires des 3 espèces ⇒ IgG, IgA, IgM ELISA : anti-LPS non spécifique d'espèce, anti-MOMP spécifique Séroprévalence +++, réactions croisées ⇒ Interprétation sur 2 sérums													
Bilan	La recherche de C. trachomatis doit être effectuée par amplification génique Le sérodiagnostic n'a aucun intérêt dans les infections génitales basses et le trachome La sérologie ne permet pas de surveiller l'évolution de la maladie Une PCR positive de C. pneumoniae ne permet pas d'affirmer le diagnostic car il existe un portage asymptomatique Une PCR positive à C. psittaci permet de poser le diagnostic															

MYCOPLASMES						
Généralités	Classe des Mollicutes : petite taille (130 nm), coccoïdes ou filamenteux Caractéristiques bactériologiques : absence de paroi : - Non colorables au Gram - Résistant aux β-lactamines - Bactéries fragiles, culture exigeante, croissance lente : milieux de culture enrichis en sérum, acides aminés + β-lactamines Ubiquiste : peuvent être commensaux de l’homme, grande affinité pour les muqueuses 2 genres : Mycoplasma, Ureaplasma → Mycoplasma hominis (Mh), Ureaplasma urealyticum (Uu), Mycoplasma genitalium (responsable d’IST) 16 espèces pathogènes pour l’homme : - M. pneumoniae : infections respiratoires - Mycoplasmes génitaux : 6 espèces colonisent les muqueuses uro-génitales et sont impliqués dans : - Infections génitales - Infections néonatales - Troubles de la reproduction - Infections opportunistes chez les immunodéprimés					
	Epidémiologie	Pic en début d’hiver, jeunes adultes et adolescents				
Mycoplasma pneumoniae	Clinique	Fièvre 39°C, toux sèche persistante, myalgies, ectodermoses				
	Prélèvement	Riche en cellules - Gorge ou aspiration naso-pharynx : enfant, adolescent - Brossage bronchique, LBA (pas d’ECBC : trop contaminé) - Si écouvillon ⇒ Milieux de transport (2SP), conservation 4°C (24h) ou -80°C				
	Diagnostic	Direct	Isolement (laboratoires spécialisés), PCR (rapide)			
		Indirect	Recherche d’anticorps spécifiques : ELISA : IgM +++			
	Traitement	Sensibilité non étudiée en routine Résistance aux macrolides 8-10% Macrolides ou cyclines pendant 15 à 21j				
Mycoplasmes génitaux	Incidence et épidémiologie	Commensaux de la flore urogénitale de patients n’ayant jamais eu de relations sexuelles Colonisation : Uu > Mh, F > H Après la puberté, la colonisation augmente avec l’activité sexuelle M. genitallium : 0,8 à 4,1% (-25 ans)				
	Facteurs de risque	Période d’activité génitale Nombre de partenaires Facteurs socio-économiques Hormonaux (grossesse)				
	Pouvoir pathogène	Affections uro-génitales		Mycoplasma hominis	Mycoplasma genitalium	Ureaplasma spp.
			Urétrites	-	+	+
			Endométrites	+	+	+
			Salpingites	+	?	-
			Fièvres post-partum	+	-	+
		Infections néonatales	+	-	+	
		Pathologies masculines	- Mg : UNG (urétrite non gonococcique), non CT - Uu pathogène : 10-20% des UNG - Mh : prostatites chroniques			
		Pathologies féminines	Prolifération au cours des vaginoses (association 2/3 cas : Mh) : endométrites (Mh, Mg), salpingites (Mh) Urétrite et cervicite mucopurulentes : Mg			
		Infection mère-enfant dues aux mycoplasmes	Portage asymptomatique : Uu : 50 à 70% des femmes enceintes Mh : 10% des femmes enceintes Quantification des germes Dépistage systématique inutile Infection durant la grossesse			
		Infections néonatales	Nombre de nouveau-nés infectés inconnu Bactériémies Infections respiratoires ⇒ Formes aiguës chez le prématuré Infections du SNC ⇒ Méningites Mh et Uu			
	Diagnostic bactériologique	Indirect	Sérologie aucun intérêt dans les infections génitales			
		Direct	Recherche des bactéries Prélèvements : écouvillon spécifique pour prélever des cellules au niveau de l’urètre, cervico-vaginal, endomètre Pas d’examen microscopique Culture sur milieux sélectifs pour Uu et Mh (2 à 4 jours) Liquide : virage d’indicateurs colorés par alcalinisation, résultats en unité de changement de couleur (UCC) Solide : loupe binoculaire Interprétation : sites non stériles Gynéco : prélèvement vaginal, urétral ≥ 104 UCC/mL (≥ 103 urines) Nouveau-né : prélèvement périphérique PCR uniquement pour Mg			
Sensibilité et traitement	Sensibilité à la pristinamycine, tétracycline, fluoroquinolones Femme enceinte : uniquement si symptômes					
	Ureaplasma urealyticum	Sensibles aux macrolides C14 et C15 (éry et azithromycine) Résistant clindamycine Sensible tétracycline (3% de résistance)				
	Mycoplasma hominis	Résistant aux macrolides C14 et C15 Sensible aux macrolides C16 (Josamycine) Sensible tétracycline (19% de résistance)				
	Mycoplasma genitalium	Sensibles aux macrolides Résistance acquise à l’azithromycine (10-15%)				

MYCOBACTERIES		
Généralités	Famille des Mycobacteriaceae ⇒ 1 seul genre Mycobacterium Composants pariétaux spécifiques : couche externe, acides mycoliques, arabinogalactanes, peptidoglycanes, peptidoglycane, membrane plasmique Structure pariétale particulière : propriétés tinctoriales, résistance aux agents chimiques, cible d'antibiotiques spécifiques Caractères morphologiques + propriétés tinctoriales - Bacilles droits ou légèrement incurvés, non mobiles - Acido-Alcoolo-Résistants (BAAR) : coloration à la fuscine ou auramine, résistante à la décoloration par un acide et par l'alcool Contenu en G et C de l'ADN : G + C% élevé : 61-71% Classification :	Mycobactéries tuberculeuses (Complexe tuberculosis) M. tuberculosis M. bovis (dont BCG) M. africanum Autres espèces plus rares Pathogène obligatoires/stricts Tuberculose Homme Mammifères Mycobactéries NON tuberculeuses M. leprae M. atypiques Pathogène opportunistes Infections variées Réservoir : environnement (eau, sol, ...)
	M. tuberculosis ou Bacille de Koch (BK) Homme = principal réservoir Sujets les plus touchés : immigrés, immunodéprimés, enfants, personnes âgées Facteurs favorisants : conditions socio-économiques défavorables	
Histoire naturelle et physiopathologie	Histoire naturelle de la tuberculose	
	1ère cause de mortalité due à un agent infectieux bactérien Dans le monde : 10 millions de nouveaux cas de tuberculose maladie, soit 1,5 millions de décès et 1/3 de la population mondiale infectée (TB latente) Nombre de nouveaux cas +++ : Asie (60% des cas), dont > 1 million Inde et Chine Afrique subsaharienne : incidence la plus élevée > Prévalence du VIH +++	
Tuberculose	Primo-infection : souvent asymptomatique, AEG discrète, asthénie, fièvre modérée TB maladie : - Pulmonaire (70%) : - Toux précoce, constante, productive + quintes ⇒ Expectoration mucopurulente ou hémoptoïque - Fièvre discrète 38°C, prolongée, sudation profuse nocturne à rémission matinale - Anorexie, amaigrissement, asthénie - Évolution sans traitement : 50% décès, 25% guérison spontanée et 25% porteurs chroniques (propagation) - Miliaire : - Forme généralisée, disséminée par voie hématogène (poumons, foie, rate, moelle osseuse) - Multiples granulomes : taille = grain de miliaire ⇒ Opacités radiographiques micronodulaires - Extra-pulmonaire (30%) : infection / voie hématogène, lymphatique ou aérienne - Ganglionnaire (la plus fréquente) : adénopathie unilatérale, cervicale le plus souvent - Osseuse : spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott - Neuroméningée	
	Données préliminaires Mycobactéries tuberculeuses : classe 3 ⇒ Normes de sécurité de manipulation très strictes Multiplication lente : temps de division 20h ⇒ Durée d'analyse longue Milieux adaptés nécessaires Émissions bacillaires discontinues ⇒ Prélèvements répétés (1/j pendant 3j)	
Diagnostic microbiologique	Diagnostic biologique : échantillons variés Plurimicrobiens : respiratoires ⇒ Expectoration, liquide gastrique, urines Monomicrobiens : LCR, liquide pleural, biopsies, ponctions, sang	
	Examen direct Coloration de Ziehl-Neelsen (fuscine) : Technique de référence : microscope ordinaire, 20 mins/lame Réponse : ± BAAR, ± densité bacillaire Coloration à l'auramine : microscope à fluorescence, 5 mins/lame	
	Détection directe par amplification génique Détection spécifique de M. tuberculosis Pour échantillons respiratoires uniquement Très rapide : résultats en quelques heures Sensibilité = culture (excellente quand l'ED est positif)	
	Préparation des échantillons Échantillons monomicrobiens : utilisation directe - Échantillons plurimicrobiens ou contaminés : traitement préalable nécessaire : Décontamination ⇒ Homogénéisation	
	Culture Milieux solides : à l'œuf (Löwenstein-Jensen), Coletsos Croissance lente : durée d'analyse 12 semaines : colonies rugueuses, beiges à chamois à bords irréguliers « en chou-fleur » Milieux liquides : toujours en parallèle des milieux solides, milieu de base semi-synthétique Middlebrook : Analyse le plus souvent automatisée Durée : 6 semaines Positivité : moyenne quelques jours à 2 semaines par inoculum Détection croissance et métabolisme bactérien par ↓ O2 ou ↑ CO2 (fluorescence, colorimétrie, capteurs de pression)	
	Identification d'espèce Méthodes biochimiques (catalase, test niacine, nitrate réductase (+)), méthodes antigéniques, moléculaires (séquençage)	
	Diagnostic indirect Mise en évidence de la réponse immunitaire cellulaire contre le BK, test d'hypersensibilité retardée	
	Test IGRA Interferon γ Release Assay : mesure de la réponse cellulaire T par mise en contact antigène de M. tuberculosis	

Tuberculose	Traitement	BK	Cible difficile à atteindre : temps de génération long, capacité de dormance avec activité métabolique ralentie, localisation dans différents compartiments ⇒ Approche thérapeutique particulière	
		4 antibiotiques majeurs	Isoniazide (INH) Rifampicine (RMP) Ethambutol (EMB) Pyrazinamide (PZA)	
		Antibiotiques de 2 ^{ème} intention (allergie, effets indésirables, résistances)	Fluoroquinolones Linézolide Rifabutine	
		Molécules	Pour la plupart spécifiques ou ayant une cible pariétale particulière	
		Durée longue	Réponse lente : bacilles intracellulaires de croissance lente Traitement : mois/année(s) selon forme et molécules	
		Modalités	Association de molécules obligatoire pour éviter l'apparition de résistance par mutation +++ Isoniazide – Rifampicine 6 mois et Ethambutol – Pyrazinamide 2 premiers mois	
		Durée supérieure si :	Tuberculose ganglionnaire ⇒ 9 mois Co-infection VIH/BK ⇒ ≥ 9 mois Tuberculose osseuse ou neuroméningée ⇒ ≥ 12 mois BK multirésistant ou rechute (mauvaise observance) ⇒ ≥ 18 mois	
		Antituberculeux de 2 ^{ème} ligne	Aminosides (streptomycine, amikacine), fluoroquinolones, éthionamide, cyclosérine...	
	Sensibilité aux antituberculeux	Méthode des proportions	Antibiogramme sur milieu solide (LJ) = référence, délai 3 semaines Résistance si ≥ 1% de mutants résistants	
		Antibiogramme en milieu liquide	Délai 8 à 10 jours : comparaison de la vitesse de croissance en présence ou non d'antibiotique	
		Biologie moléculaire (Rifampicine, Isoniazide)	En quelques heures à partir de la souche ou d'un prélèvement (+), amplification spécifique avec recherche de mutations (séquençage, sonde)	
		Molécules à tester en première intention	Isoniazide, Ethambutol : cibles = acides mycoliques ⇒ Inhibition synthèse Rifampicine, Pyrazinamide Streptomycine	
		Importance de la résistance	Primaire : un des 4 antibiotiques majeurs : 10,3% Secondaire ou acquise après traitement : 38,1% Multirésistances / MDR : isoniazide + rifampicine : 500 000 cas par an Ultra-résistance / XDR : MDR + fluoroquinolones et injectables de 2ème ligne	
	Prévention	Chimioprophylaxie	Primaire : prévention de l'infection	Isoniazide 9 mois (12 si immunodépression) ou Rifamicine + isoniazide 3 mois Enfants (même vaccinés), immunodéprimés, personnes âgées en contact étroit avec tuberculeux bacillifère
			Secondaire : prévention de la maladie	Primo-infection (IDR+) sans signe clinique ni radiologique
		Prévention de la transmission croisée	Contagiosité : par consensus 3 mois avant le diagnostic et jusqu'à 2-3 semaines après le début du traitement Présence BAAR dans les crachats ou tubage Précautions complémentaires « air » : dissémination dans l'air ambiant des microgouttelettes émises par la bouche Isolement en chambre seule, porte fermée Port de masques chirurgicaux antiprojections pour le patient (déplacement) Port de masque FFP2 pour le personnel Aération de la chambre Maladie à déclaration obligatoire ⇒ Déclenchement d'une enquête autour d'un cas Rechercher les cas « contact » : personnes habitant sous le même toit ou partageant la même pièce pendant de nombreuses heures/jours Conduite à tenir : consultation médicale, IDR/quantiféron, radiographie du thorax	
		Vaccination	BCG	Bacille de Calmette et Guérin Vaccin vivant atténué (M. bovis) Voie ID BCG SSI® (Statens Serum Institute – Copenhague)
			Obligation suspendue mais recommandation forte pour les enfants à risque élevé de tuberculose	Nés en pays de forte endémie (ou 1 parent originaire, ou séjour > 1 mois) Antécédents familiaux de tuberculose Résident en IDF, Guyane ou Mayotte Conditions de logement ou socio-économiques défavorables Contact régulier avec adultes originaires d'un pays de forte endémie
			Calendrier	Ne peut plus être exigée à l'entrée en collectivité Fortement recommandée pour enfants exposés à un risque élevé de tuberculose dans entourage/environnement Au plus tôt : naissance / 1er mois Jusqu'à 15 ans Pas de revaccination, pas d'IDR post-vaccination
			Efficacité	50% formes pulmonaires, 80% formes graves (disséminées, méningées)
			Effets indésirables loco-régionaux	Abcès, adénopathies, BCGites
			Contre-indications	Dermatose en évolution, allergie à l'un des composants, déficits de l'immunité cellulaire congénitaux ou acquis

Lèpre	M. leprae	Lèpre ou maladie de Hansen : plus de 14 millions de patients guéris en 20 ans. En baisse mais > 200 000 nouveaux cas/an. France : 20 nouveaux cas/an (non autochtone) Mycobacterium leprae (bacille de Hansen) : BAAR de croissance lente, jamais cultivé in vitro Tropisme cutané + nerfs périphériques Réservoir : Homme (singe, tatou exceptionnels) Transmission : sécrétions nasales, gouttelettes buccales, contacts étroits et/ou fréquents patients contagieux ⇒ Forme lépromateuse Facteurs favorisants : conditions de vie défavorables, prédisposition génétique				
	Clinique	Incubation 5 ans ⇒ 20 ans puis évolution lentement progressive Formes cliniques déterminées par niveau de réponse immunitaire à médiation cellulaire (atteinte limitée ou disséminée), caractérisées par lésions cutané- muqueuses et troubles neurologiques périphériques				
		Lèpre paucibacillaire à moins de 5 lésions : lèpre tubercôide	Atteinte cutanée : grandes macules cutanées, hypochromiques à bords nets ou placards érythémateux en relief Atteinte nerveuse : troubles sensitifs (lésions hypo- ou anesthésiques) et/ou moteurs (mains, pieds) Complications aiguës (états réactionnels immunologiques) ou chroniques (infections, atrophie musculaire, amputation, invalidités)			
		Lèpre multibacillaire à plus de 5 lésions : lèpre lépromateuse	Seule contagieuse Lépomes : papules/nodules infiltrés, multiples atteintes au visage préférentielle (effondrement de la cloison nasale) Macules hypochromiques de petite taille à limites floues + déficits sensitifs et/ou moteurs Formes exclusivement neurologiques (névrites douloureuses)			
	Diagnostic	Clinique	Origine patient, anesthésie lésions, lésions cutanées + troubles neurologiques distaux			
Histologique		Sur biopsie, lésion cutanée				
Bactériologique		Cloison nasale, lésion cutanée ou suc dermique lobule oreille				
Examen direct seul		Ziehl-Neelsen : BAAR / Globi				
Traitement	Précoce ⇒ Guérison Polychimiothérapie antihansénienne 6 à 24 mois (pauci- ou multi-bacillaire) Dapsone – DISULONE®, Rifampicine ± Clofazimine – LAMPRENE® Prise en charge des infirmités					
Mycobactéries atypiques	Généralités	Ubiquitaires Nombreuses espèces Infections si altération mécanisme défenses locales ou générales Cas sporadiques ou épidémiques ⇒ Source commune Résistance habituelle à de nombreux antibiotiques Transmission à l’homme / contamination environnementale : aérienne (aérosols), contact / inoculation, digestive Place grandissante en pathologie infectieuse : pathogènes émergents depuis 2004 Diagnostic : préparation des échantillons, ED, milieux de culture = BK		Formes cliniques	Espèces	Facteurs favorisant /population à risque
				Pulmonaires (les plus fréquentes)	M. complexe avium (MAC) M. xenopi M. kansasii	Pathologie chronique pulmonaire sous jacente (BPCO)
				Ganglionnaire	MAC	Enfants, VIH
				Cutanée (abcès par inoculation)	M. marinum M. ulcerans M. fortuitum M. abscessus M. chelonae	Granulome des aquariums Ulcère de Buruli Infections iatrogènes ou nosocomiales
				Ostéo articulaire	(exp. Cutanée ou respiratoire) Ex : M. xenopi	Traumatisme , chirurgie
				Disséminée	MAC	SIDA (stade avancé) ID
	Formes cutanées	Après blessure : surinfection de plaie, contact terre/eau ou iatrogène Autochtone : M. marinum, granulome des aquariums Tropicale : M. ulcerans (ulcère de Buruli), ulcération chronique et indolore du derme sans AEG Iatrogène ou associées aux soins : après liposuccion, lifting ou mésothérapie Infections cutanées à M. chelone après tatouage				
		Formes ostéo-articulaires	Arthrites, spondylodiscite : épidémies d’infections à M. xenopi après microdissection de disques intervertébraux pour hernie discale liées à des défauts de désinfection d’instruments chirurgicaux			
	Identification	Orientation/caractéristiques des cultures : - Délai > 10j = lente (MAC) - < 7j = rapide (M. abscessus) 20-30-37-42°C Pigment non chromogène (MAC), photo- ou scotochromogène				
		Méthodes biochimiques	Catalase thermorésistante Niacine test (-) Résistance au PAS			
Méthodes moléculaires +++		Bandelettes/sondes spécifiques espèces mycobactéries atypiques ou séquençage M. kansasii, M. xenopi				
Classification de Runyon		Groupe I photochromogène : ne se pigmentant en jaune-orangé qu’après exposition à la lumière ⇒ M. kansasii, marinum Groupe II scotochromogène : se pigmentant spontanément à l’obscurité en jaune-orangé ⇒ M. gordonae, szulgai, scrofuaceum, flavescens Groupe III non chromogène : habituellement non pigmentées même après photoinduction ⇒ M. avium complex, xenopi, ulcerans, haemophilum Groupe IV croissance rapide ⇒ M. fortuitum, chelonae, abscessus, smegmatis, peregrinum				
Traitement		Mauvaise corrélation tests in vitro / efficacité in vivo Résistance à tout ou partie des antituberculeux de 1ère ligne (sauf M. kansasii) Pas de traitement standard Traitement de longue durée ≥ 12 mois ± association avec autres molécules (infections pulmonaire sou disséminées à MAC) Clarithromycine + Rifabutine + Éthambutol Adénites, abcès, infections ostéo-articulaires + exérèse chirurgicale				

NEISSERIAECACE - NEISSERIA											
Généralités	Famille : Neisseriaceae 2 espèces pathogènes : - N. meningitidis = méningocoque - N. gonorrhoeae = gonocoque (IST) Morphologie : diplocoque Gram (-), réniforme, grain de café Culture : bactérie exigeante : chocolat + polyvitex, aérobie strict, CO2 favorable Biochimie : oxydase, catalase, glucose (+) - N. meningitidis : maltose, γGT (+) - N. gonorrhoeae : maltose, γGT (-) Capsule polysaccharidique pour N. meningitidis ⇒ Sérogroupes. Pas de capsule pour N. gonorrhoeae										
	Epidémiologie	<table><tr><td>Habitat</td><td>Hôte strict de l'Homme, portage rhinopharyngé (10%)</td></tr><tr><td>Transmission interhumaine directe</td><td>Par voie respiratoire À partir de malades ou de porteurs sains Bactérie très fragile Contacts rapprochés (< 1m), de longue durée (> 1h)</td></tr><tr><td>Facteurs favorisant la transmission</td><td>Facteurs saisonniers : hivernal/grippal Facteurs sociaux : collectivités, rassemblements de jeunes, pèlerinage Facteurs liés à l'hôte Facteurs bactériens</td></tr><tr><td>Différents sérogroupes</td><td>Sérogroupe B : majoritaire en France, ± sporadique Sérogroupe C : 2ème rang en France, USA, Amérique latine, épidémique Sérogroupe A : Afrique tropicale, Maghreb, épidémique Sérogroupe W135 : ceinture subsaharienne, Afrique du sud, Arabie Saoudite, Turquie Sérogroupe Y (10%)</td></tr><tr><td>Incidence des infections invasives</td><td>France : faible et stable : 500 à 1200 cas par an, mortalité 8 à 10%, cas sporadiques, épidémies 2 pics d'âge : ≤ 2 ans / 15-20 ans</td></tr></table>	Habitat	Hôte strict de l'Homme, portage rhinopharyngé (10%)	Transmission interhumaine directe	Par voie respiratoire À partir de malades ou de porteurs sains Bactérie très fragile Contacts rapprochés (< 1m), de longue durée (> 1h)	Facteurs favorisant la transmission	Facteurs saisonniers : hivernal/grippal Facteurs sociaux : collectivités, rassemblements de jeunes, pèlerinage Facteurs liés à l'hôte Facteurs bactériens	Différents sérogroupes	Sérogroupe B : majoritaire en France, ± sporadique Sérogroupe C : 2ème rang en France, USA, Amérique latine, épidémique Sérogroupe A : Afrique tropicale, Maghreb, épidémique Sérogroupe W135 : ceinture subsaharienne, Afrique du sud, Arabie Saoudite, Turquie Sérogroupe Y (10%)	Incidence des infections invasives
Habitat	Hôte strict de l'Homme, portage rhinopharyngé (10%)										
Transmission interhumaine directe	Par voie respiratoire À partir de malades ou de porteurs sains Bactérie très fragile Contacts rapprochés (< 1m), de longue durée (> 1h)										
Facteurs favorisant la transmission	Facteurs saisonniers : hivernal/grippal Facteurs sociaux : collectivités, rassemblements de jeunes, pèlerinage Facteurs liés à l'hôte Facteurs bactériens										
Différents sérogroupes	Sérogroupe B : majoritaire en France, ± sporadique Sérogroupe C : 2ème rang en France, USA, Amérique latine, épidémique Sérogroupe A : Afrique tropicale, Maghreb, épidémique Sérogroupe W135 : ceinture subsaharienne, Afrique du sud, Arabie Saoudite, Turquie Sérogroupe Y (10%)										
Incidence des infections invasives	France : faible et stable : 500 à 1200 cas par an, mortalité 8 à 10%, cas sporadiques, épidémies 2 pics d'âge : ≤ 2 ans / 15-20 ans										
Pouvoir pathogène : infections invasives	• Bactériémies • Purpura méningococcique = purpura fulminans (1/3 des cas) : - Traitement avant PL si tache purpurique > 3 mm - Hémorragie, CIVD - Choc endotoxinique - Mortalité 30% • Méningites purulentes : - Triade classique : fièvre, raideur nucale, altération de la conscience - Sensibilité diagnostique faible (< 50%), la présence de 2 signes est quasi-constante, et l'absence de tous ces signes doit faire exclure le diagnostic de méningite - Parfois association avec purpura pétéchial - Mortalité 5-10% • Localisations autres : arthrites, péricardites, endophtalmies, pneumopathies 										
Physiopathologie	portage rhino-pharyngé ↓ immunité infection invasive ↓ bactériémie +/- méningite +/- choc endotoxinique Facteurs favorisants : - l'exposition • entourage d'un cas • promiscuité - l'acquisition • virose respiratoire • climats extrêmes Facteurs favorisants : • virulence de la souche ➢ A>C>B> autres capsules • immunité de l'hôte										
Facteurs bactériens	Capsule	Plus de 12 sérogroupes : A, B, C, W135, Y, X... Résistance à la phagocytose, à l'activité bactéricide du sérum. Anticorps protecteurs Méningo B : antigène de même nature qu'un sucre présent au niveau du cerveau ⇒ Peu immunogène									
	LOS (lipo-oligo-saccharide)	Rôle dans le choc septique, sialylé ⇒ Résistance à l'activité bactéricide du sérum									
Diagnostic	Protéines de la membrane externe	Porines, rôles dans l'adhésion									
	Pili de type IV	Adhésion aux cellules endothéliales, sérotypage des souches									
	Prélèvements	LCR ⇒ Urgence : transport rapide, bactérie fragile, examen direct p : coloration de Gram, bleu de méthylène Autres prélèvements : hémoculture, biopsies cutanées (PCR, culture), prélèvements rhinopharyngés...									
	Techniques	Culture : chocolat + polyvitex / CO2, milieux sélectifs (VCN, VCAT) Antigènes solubles : peu sensible PCR « méningite » (multiplex +++) PCR orientée pour identifier les sérogroupes fréquents									
	Identification bactérienne	Aspect des colonies, coloration de Gram Caractères biochimiques : oxydase, catalase, glucose, maltose (+), β-galactosidase (-) Détermination du sérogroupe : agglutination									
	Antibiogramme	Importance de la standardisation E test ⇒ CMI aux β-lactamines, rifampicine, ciprofloxacine Milieux : MH + sang sous CO2 Séquençage de gènes de résistance (CNR)									
	Déclaration ARS (IIM = MDO)	Enquête, prophylaxie entourage									
	Envoi souche CNR ⇒ Typage	Surveillance internationale des souches d'IIM Génogroupage : PCR des gènes de la capsule Génotypage de la souche par le séquençage des gènes porA et porB Caractérisation moléculaire de la résistance aux antibiotiques (séquençage des gènes gyrA) Détermination des « grappes de cas » d'IIMB ⇒ Surveillance de la couverture par le vaccin BEXSERO®									

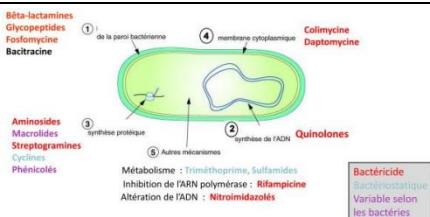
Neisseria meningitidis	Sensibilité aux antibiotiques	Sensible aux β-lactamines : pénicilline G, A, céphalosporines de 3e génération Souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines Sensible à la rifampicine : très rares souches résistantes Pas de souches résistantes à la ciprofloxacine Sensible au chloramphénicol : résistances acquises Sensible aux sulfamides : traitement historique, résistances acquises	
	Traitement	URGENCE Si suspicion d'infection invasive à méningocoque (purpura fébrile) : une injection au domicile en IV (ou IM) de Ceftriaxone ou Céfotaxime ou Purpura fulminans (antibiothérapie IV (CIIG) immédiate, avant PL) 4-7 jours : ciprofloxacine ou thiamphénicol si allergie ± Corticothérapie	
	Prophylaxie	Prophylaxie des sujets contacts	Contacts rapprochés +++ Chimioprophylaxie : Rifampicine 48h (600 mg x2) Alternative : Ceftriaxone (1 injection), Ciprofloxacine (1 prise) Vaccination polysidique (< 10 jours)
		Vaccins anti-méningocoques (Neisvac, Nimenrix...)	Liés à une protéine ⇒ Immunisation durable + vaccination plus précoce Conjugaison à une protéine CRM197 de toxine diphtérique ou tétanique Vaccination possible des enfants < 24 mois Adjuvant : hydroxyde d'aluminium
		Recommandations	Vaccination antiméningococcique C pour tous les nourrissons à l'âge de 5 mois puis rappel de 12 mois : rattrapages pour tous les sujets jusqu'à 24 ans ⇒ Immunité de groupe (1 dose) Vaccination des personnes contact d'un cas d'IIM à C ou à A, Y, W135 (< 10 jours) ou si épidémie Vaccination tétravalent conjugué ACYW135 + B pour des patients présentant une immunodéficience ou asplénique ou personnels travaillant spécifiquement sur le méningocoque Vaccination contre le B uniquement si épidémie ou hyperendémie (pas les sujets contacts)
		IIM C	Dans les 10 jours : monovalent C 4-11 mois : Si déjà vacciné : pas de vaccination, rappel au cours de la 2e année Si pas vacciné : 1 dose Neisvac + rappel à 2 ans À partir de 1 an : 1 dose Neisvac
		IIM A, Y ou W135	Dans les 10 jours : Tétravalent ACYW135 5-9 mois non vacciné : Nimenrix + Neisvac à 1 mois + rappel 5-9 mois vacciné : Nimenrix puis Neisvac à 12 mois 9-11 mois : 1 dose Nimenrix > 12 mois : Nimenrix ou Menveo
		Neisseria meningitidis séro groupe B	Polyoside B peu immunogène, même lorsqu'il est couplé à une protéine porteuse Homologie structural entre le polyoside B et l'acide sialique présent dans les tissus fœtaux et adultes : risque de tolérance immunitaire, de phénomènes auto-immuns
Neisseria gonorrhoeae	Généralités	Espèce beaucoup plus homogène que N. meningitidis : « sous-type » de N. meningitidis mais niche différente Pathogène strict. Agent d'IST	
	Epidémiologie	Niche écologique : appareil génital humain, pas de survie dans l'environnement Transmission : voie interhumaine sexuelle ou materno-fœtale. 15 000 cas par an	
	Clinique	Bactérie strictement humaine. Incubation 2 à 7 jours IST : - Homme : urétrite aiguë symptomatique +++, brûlures mictionnelles (chaude pipi), écoulement purulent jaune verdâtre, prostatite, orchite-épididymite - Femme : asymptomatique dans 50% des cas, cervicite, urétrite, leucorrhées purulentes, salpingite : stérilité (séquelles tubaires) Infections extragénitales : conjonctivite, formes pharyngées, rectales Formes disséminées (rares) : bactériémies, arthrites	
	Pouvoir pathogène	Chez la femme enceinte : avortement spontané, chorioamniotite, RPDM (Rupture Prématuroe Des Membranes), conjonctivite du nouveau-né	
	Physiopathologie	Adhérence. Endocytose. Transport à travers la cellule épithéliale, multiplication du gonocoque. Relargage dans l'espace sous-épithélial	
	Diagnostic	Prélèvements	Endo-urétraux, cervicaux + urine (± gorge, anus) : écouvillons Nylon ou Dacron, avant traitement, milieu de transport +++ (fragile)
		Examen direct	GRAM : cocci Gram (-) grain de café, intraleucocytaire
		Culture	Milieu enrichi (chocolat polyvitex®) Milieu sélectif VCAT : Vancomycine, Colimycine, Amphotéricine B, Triméthoprim Incubation sous CO2 Identification : catalase, oxydase, glucose (+), maltose, γGT (-) Spectrométrie de masse
		Méthodes moléculaires (PCR)	Milieus de transport adaptés. Automates complets : extraction, amplification. Associées à la détection de C. trachomatis Prélèvements urétraux, cervicaux ou 1er jet d'urine Technique robuste, plus sensible que culture Recommandé pour le dépistage et les infections extra-génitales Nombreuses cibles et méthodes différentes Faux négatifs : pseudogène porA (variant) Faux positifs : réactions croisées
	Sensibilité aux antibiotiques	Résistance aux pénicillines : B-lactamase plasmidique (test à la céfinase (+)). Modification des PLP C1G peu actives, C2G et C3G actives : Ceftriaxone > Cefotaxime Résistance aux cyclines fréquentes Sensible aux fluoroquinolones : existence de résistances acquises, Cipro/Ofloxacine les plus actives. CMI/E test utile pour détecter les résistances de bas niveau	
	Traitement	Urétrites et cervicites non compliquées : - 1ère intention : Ceftriaxone 1 seule injection IM (500 mg) : Observance +++. Aucune résistance depuis 2010 - 2ème intention : Cefixime PO (refus ou impossibilité IM), 1,7% de résistance ou Ciprofloxacine proscrite : résistance 30-40% Formes compliquées ⇒ Traitement prolongé Recherche IST(s) associée(s) Traitement du/des partenaire(s) + information prévention	
	Prévention	Dépistage et traitement des porteurs Préservatif. Collyre antibactérien chez nouveau-né	

INFECTIONS A HELICOBACTER PYLORI			
Généralités	Helicobacter pylori : seule bactérie responsable d'un cancer humain ⇒ Adénocarcinome gastrique : 9 000 nouveaux cas/an en France, 2ème cancer La moitié de la population mondiale est porteuse d'H. pylori Bacille à Gram (-), spiralé Microaérophile, exigeant Mobile : ciliature polaire		
Epidémiologie	Homme = seul réservoir Estomac +++ (survit à l'acidité gastrique) Transmission interhumaine : - Précoce (enfance) et intrafamiliale - Voie gastro-orale (selles) ou oro-orale (vomissements) Prévalence : 20-30% en France. Augmente avec l'âge (66% à 60 ans). Augmente avec un bas niveau socio-économique et personnes originaires de PVD Colonise l'estomac de la moitié de l'humanité		
Pouvoir pathogène	Gastrite pouvant entraîner un ulcère gastrique ou duodénal, un adénocarcinome gastrique, un lymphome MALT de l'estomac ou une dyspepsie soulagée par l'éradication de Hp. Gastrite (souvent asymptomatique, chronique dans 90% des cas) ↓ Ulcère gastrique ou duodénal (17%) Complications : 4% ↓ Adénocarcinome gastrique (3%) 9000 nouveaux cas/an France) 2ème cancer par la fréquence de mortalité ↓ Dyspepsie soulagée par l'éradication de Hp (7-10%) La dyspepsie peut se définir comme un ensemble de symptômes digestifs et récurrents qui entraînent des douleurs ou des malaises épigastriques provenant du tube digestif haut : brûlures d'estomac, éructations acides, éructations ou reflux ascendants, ballonnement abdominal accru, nausées, sensation de digestion lente et de satiété précoce. ↓ Lymphome MALT de l'estomac (rare) (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)		
Clinique	Ulcère gastro-duodénal	Douleurs épigastrique : crampe, faim douloureuse Calmée par les aliments ou anti-acides Rythmée par les repas avec un intervalle libre de 1 à 3h Évolue par poussées de quelques semaines entrecoupées de périodes asymptomatiques Formes pauci ou asymptomatiques Découverte fortuite lors d'une endoscopie	
	Complications	Perforation Hémorragie révélée par hématémèse (30%) ou méléna (70%) Sténose Transformation cancéreuse de l'estomac	
Physiopathologie	Présence d'une uréase : alcalinisation du micro-environnement dans un environnement acide = survie Perte de substance interrompant la paroi gastrique au moins jusqu'à la musculieuse Cicatrisation par ré-épithélialisation sur bloc séreux Colonisation : - Survie à l'acidité gastrique : uréase +++ (production de NH3) - Mobilité dans le mucus : flagelle - Adhésion aux cellules épithéliales : adhésine - Échappement à la réponse immunitaire : leurres antigénique Pour certaines souches : - Altération de l'intégrité de la muqueuse : cytotoxine vacuolisante, VacA - Déclenchement de la réponse inflammatoire : îlot de pathogénicité CagA Susceptibilité de l'hôte : tabac, alimentation riche en sels, carence alimentaire en apport anti-oxydant		
Diagnostic	Tests diagnostiques non invasifs	Test respiratoire à l'urée marquée : en 1ère intention pour : • Diagnostique : sensibilité 98% • Contrôle de l'efficacité 4 semaines après arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après arrêt d'un traitement par IPP Détection immunologique des antigènes bactériens dans les selles • Performances similaires au test respiratoire à l'urée marquée • Sensibilité 96%, spécificité 93% • Non remboursée par l'AM	Sérologie • Indiquée si risque de faux négatifs avec les autres tests : ulcère hémorragique, atrophie glandulaire, utilisation récente d'antibiotiques ou IPP • Non indiquée pour le suivi • IgM pas détectées • IgG n'apparaissent que 3 semaines après le début de la maladie • Immunoblotting ou western blot : anticorps anti-CagA ou VacA pouvant être reliés à une pathogénicité plus grande Détection d'ADN spécifique dans les selles
	Tests diagnostiques invasifs à partir de prélèvements endoscopiques	Au minimum 3 biopsies gastriques : antre + fundus : • Examen anatomopathologique : colorations spéciales : Warthin Starry • Recherche d'une activité uréasique : sensibilité 70% • Culture : - Milieu de transport, broyage, milieu enrichi sélectif ou non - 37°C en microaérophilie mais capable de pousser en aérobiose avec 10% de CO2 pendant 7-15 jours - Les souches peuvent être adressées au CNR	• Identification : - Petites colonies translucides - Gram (-)- Catalase, oxydase, uréase (+) - Spectrométrie de masse • Amplification génique spécifique : - ARNr 16S : suivie du séquençage des amplicons - Gène CagA - Permet la détection de la résistances aux macrolides (clarithromycine) et aux fluoroquinolones (lévofloxacine) - Excellente sensibilité et spécificité - Alternative à la culture avec antibiogramme

Traitement	Sensibilité aux antibiotiques	Résistance à l'amoxicilline : rare Résistance à la clarithromycine acquise > 20%, liée à des échecs thérapeutiques Résistance au métronidazole : 40-60%, peu reliée à des échecs thérapeutiques Résistance aux fluoroquinolones : 15% en augmentation	
	Traitement orienté	En fonction de la culture ou de la PCR	
		Après recherche de résistances	Clarithromycine > 20% Métronidazole 40-60% Fluoroquinolones 15% (en augmentation)
		Trithérapies 14 jours : 1 IPP + 2 antibiotiques	Amoxicilline 1g 2x/j IPP : rabéprazole 20 mg ou ésoméprazole 40 mg 2x/j Souche sensible à la clarithromycine : clarithromycine 500 mg 2x/j Souche résistante à la clarithromycine et sensible à la quinolone : levofloxacin 500 mg 2x/j Souches clarithromycine et quinolone résistantes : métronidazole 500 mg 2x/j
	Traitement probabiliste	Première intention	En raison de la fréquence de la résistance à la clarithromycine : Quadrithérapie bismuthée 10 jours : - PYLERA® : 3 gélules x4/j après les repas (citrate de Bismuth) - OMEPRAZOLE® : 20 mg x2/j
		Alternative	Quadrithérapie 14 jours - Amoxicilline - Clarithromycine - Métronidazole - IPP
	Suivi du traitement	Test respiratoire à l'urée marquée - Au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques - Au moins 2 semaines après l'arrêt d'un traitement par IPP	

BORDETELLA			
Généralités	Etiologie	Bordetella pertussis +++ : coccobacille Gram (-) exigeant (milieu de Bordet-Gengou), fragile Bordetella parapertussis : formes atténuées de coqueluches (homme et mouton, non traitée)	
	Habitat	Strictement humain (B. pertussis) Fragile : ne survit pas dans le milieu extérieur Infection des voies respiratoires supérieures Absence de porteurs sains ⇒ Contagion directe à partir des malades = réservoir de germes (portage pendant 1 mois)	
Epidémiologie	Transmission interhumaine : toux Très contagieuses par sécrétion respiratoires : enfants-enfants, adultes-enfants Répartition mondiale : 40 à 60 millions de cas, 300 000 décès/an (PVD +++) Formes sévères chez nourrisson < 6 mois et adultes fragilisés : femmes enceintes et personnes âgées Bonne couverture vaccinale mais résurgence en France (absence de rappel)		
Pouvoir pathogène	Attachement		Déjouer les défenses de l’hôte, effets locaux et systémiques
	FHA : Hémagglutinine fibreuse FIM : Fimbriae PRN : Pertactine		TCF : Facteur de colonisation trachéale BRK : Facteur de résistance au sérum ⇒ Résistance aux défenses PT : Toxine pertussique AC-Hly : Adényl cyclase-hémolysine
		Effets locaux, systémiques	
Clinique	Forme typique de l’enfant	Signes cliniques : incubation silencieuse (8 jours), invasion (7-15 jours : phase catarrhale) avec rhinite, toux et éternuement puis phase paroxystique (quintes de toux paroxystiques émetisantes, apnée, cyanose, accès hypoxique) sans fièvre et convalescence (4-5 mois) avec réduction progressive du nombre de quintes Radiologiques : infiltrats Signes biologiques : hyperlymphocytose, thrombocytose (nourrisson +++)	
	Nourrisson non vacciné	Complications : respiratoires (SDRA), neurologiques (convulsions, encéphalites), nutritionnelles Mortalité : élevée dans les PVD, mort subite du nourrisson Coqueluche maligne : enfants < 2 mois, non vaccinés, signes radiologiques et biologiques	
	Adulte	Clinique : toux très variable : paroxystique avec vomissements à recrudescence nocturne, longue durée, absence fréquente de chant du coq Signes biologiques et radiologiques rares Complications : fractures des côtes, pneumonies Prévalence chez l’adulte : 16 à 32% des toux de l’adulte ≥ 7 jours	
Physiopathologie	Contamination	Aérienne (aérosols de la toux), adhésion sans invasion des cellules	
	Multiplication et synthèse des différentes toxines	Désordres locaux : vasodilatations, œdème, nécrose cellulaire (périvascularite et péribronchite) ⇒ Toux Désordres généraux : fièvre, signes neurologiques Pas de diffusion sanguine	
	Phases	Phase catarrhale contagieuse (1 à 2 semaines) Phase paroxystique ou phase d’état (3 à 6 semaines) Convalescence avec toux persistante	
	Immunité durable	Mais non transmise de la mère à l’enfant (pas de passage transplacentaire des anticorps) ⇒ Pas de protection du nouveau-né	
Diagnostic	Diagnostic biologique direct	Prélèvement	Aspiration nasopharyngée, voire écouvillon profond, éventuellement crachat (adulte)
		Recherche spécifique	Avertir le laboratoire, transport < 2h
		Culture	Milieu de Bordet-Gengou à préparer extemporanément : gélose à base de pomme de terre au sang frais de mouton/cheval Incubation au moins 7 jours à 37°C, aérobie Peu sensible : 50% Petits coccobacilles à Gram (-), coloration bipolaire, souvent en diplocoques Catalase, oxydase (+) Colonies en gouttelette de mercure et faiblement β-hémolytique
			PCR
	Diagnostic biologique indirect	Diagnostic à posteriori ou confirmation du diagnostic Séroconversion d(anticorps anti-POINT en l’absence de toute vaccination récente Anticorps anti-toxines et anti-adhésines Immunoempreinte ou ELISA (labos spécialisés) Abandon progressif : pas de tests commercialisés, pas de différence avec anticorps vaccinaux et infectieux	
	Stratégie diagnostique	Durée de la toux < 15 jours : diagnostic direct par culture et PCR en temps réel 15 jours ≤ Durée de la toux < 21 jours : diagnostic direct par PCR en temps réel Durée de la toux ≥ 21 jours : diagnostic clinique avant tout, PCR temps réel chez les cas secondaires éventuels PCR et culture remboursés par l’Assurance Maladie	
Traitement	Prise en charge des nourrissons à l’hôpital : hospitalisation systématique des nourrissons < 6 mois Mesures générales : masques, blouses, isolement du malade (précautions respiratoires) Mesures spécifiques : ventilation assistée, fractionnement des repas, gavage gastrique, nutrition entérale à débit continu, kinésithérapie respiratoire Traitement curatif : réduit le portage et la période de contagiosité, écourte éventuellement la symptomatologie si administré précocement Macrolides à privilégier : azithromycine (3 jours) ou clarithromycine (7 jours), si CI : cotrimoxazole Contre-indication des antitussifs et fluidifiants chez le nourrisson		
Prophylaxie	Vaccination obligatoire : • Vaccins acellulaires : antigènes immunisants, commercialisés sous forme tétravalente, pentavalente ou hexavalente, recommandée dès l’âge de 2 mois (2 injections à 2 et 4 mois, rappel à 11 mois et 6 ans, 11-13 ans et 25 ans) • Stratégie du cocooning pour protéger le nourrisson < 6 mois • Vaccination en milieu professionnel Antibioprophylaxie chez les sujets contact : pour éviter la maladie, mêmes antibiotiques que traitement curatif à débiter le plus rapidement (maximum 21 jours après le contact) Éviction – isolement des collectivités : 3/5 jours si traitement, 3 semaines sinon		

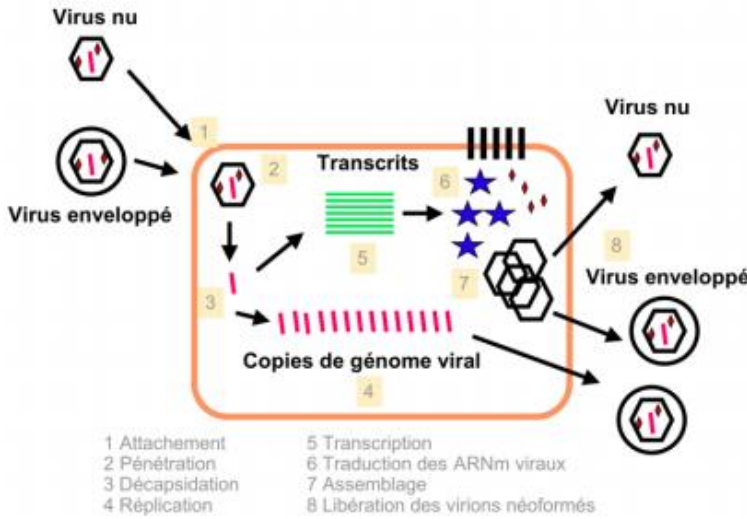
LEGIONELLA		
Généralités	Bacilles Gram (-) 49 espèces. 64 sérogroupes L. pneumophila Environnement : toutes isolées au moins 1 fois. Lp 1 : 30% Homme : 20 espèces isolées chez l'homme L. pneumophila : 98% des cas L. pneumophila 1 : 90% des cas	
Epidémiologie	MDO depuis 1987 : 2000 à 3000 cas par an. Prédominance estivale. 90% des cas sont acquis en ville et 10% à l'hôpital = légionellose « nosocomiale »	
	Réservoirs	Bactérie hydrotellurique présente dans eaux, sols humides, composte
	Facteurs favorisant la multiplication	Température de l'eau 20-40°C (mort à 55°C). Stagnation de l'eau Présence de résidus métalliques ou de matériaux comme le caoutchouc, le silicone ou le polyéthylène Biofilms ou tartre qui se forment à la surface interne des canalisations Amibes libres qui protègent des légionelles
	Mode de contamination	Pas de transmission interhumaine : absence de portage sain Transmission par ingestion d'eau exceptionnelle et très discutée Transmission par inhalation d'aérosols d'eau contaminée (diamètre < 5 µm) : douches, séances d'oxygénothérapie, climatiseurs...
	Facteurs de risques liés au patient	Patients âgés H > F : sexe ration = 2,5 Patients immunodéprimés ou affaiblis
	Facteurs de risque liés à la souche	Sérogroupe Legionella pneumophila sérogroupe 1 dans 80% des cas de légionellose humaine Virulence propre à chaque souche Durée d'exposition Dose infectante pour l'homme non clairement définie : > 103 UFC (Unités Formant Colonies) / L : risque +++
Pouvoir pathogène	Responsable de 2 types d'infections totalement différentes : • Maladie des légionnaires : pneumopathie fébrile • Fièvre de Pontiac : syndrome pseudo-grippal bénin, dont la guérison est spontanée	
Clinique et biologie	Aspects cliniques	Anomalies biologiques : non spécifiques
	Incubation 2-10 jours Fièvre > 40°C, asthénie, myalgies, céphalées Pneumopathie atypique interstitielle ou lobaire souvent bilatérale avec toux ± expectorations purulentes et dyspnée Douleurs abdominales, diarrhée (20 à 40% des cas) Troubles neurologiques (confusion, désorientation, délire) dans 40 à 50% des cas Taux d'attaque 0,1 à 5% Létalité 10 à 40%	Hyperleucocytose avec formule inversée Atteinte rénale : protéinurie, hématurie Atteinte hépatique : élévation ALAT, ASAT, PAL, LDH Hypoxémie proportionnelle au degré de l'atteinte des poumons
Physiopathologie	1- Les aérosols atteignent les alvéoles pulmonaires 2- Les légionnelles infestent les macrophages alvéolaires 3- Survivent et se multiplient dans les phagosomes à pH neutre 4- L'inhibition de la fusion du phagosome et des vacuoles lysosomiales permet la survie IC des légionnelles et entraîne la destruction des macrophages	
Diagnostic	Recherche d'antigènes solubles urinaires	Antigène urinaire légionelle : • Rapide, simple, sensible, précoce ⇒ Délai résultat < 1h • Ne dépiste que L. pneumophila sérogroupe 1
	Isolement de légionelles dans un prélèvement clinique	Isolement du germe sur des milieux sélectifs, à partir de prélèvements cliniques : long, délicat, permet le typage des souches
		Prélèvements LBA, aspirations trachéales +++ Crachats éventuellement, biopsies pulmonaires, sang, liquide pleural, HC Exceptionnellement lors de légionelloses extrapulmonaires : liquide articulaire, péricardique
		Milieux BCYE (Buffered Charcoal Yeast Extraction) : charbon, L-cystéine, a-cétoglutarate, pyrophosphate de fer + antibiotique (colistine, céphalotine, vancomycine)
		Incubation 10 jours à 37°C, aérobiose CO2 2,5%
		Identification Colonies grises, muqueuses, dites en verre brisé : loupe binoculaire Bactérie mobile, aérobie stricte Généralement oxydase (-), catalase (+) L. pneumophila hippurate (+) Exigence en cystéine
	Sérologie	Augmentation x4 du titre d'anticorps ou 1 titre élevée > 1/256 ⇒ Tardif
	Immunofluorescence	Directe à partir de prélèvements cliniques, sensibilité et spécificité faibles, difficile à lire ⇒ Expertise
	PCR	En cours de validation : PCR multiplex ⇒ Approche syndromique
Traitement	• Bactéries à multiplication IC • Antibiotiques à diffusion IC • Si absence de signes de gravité : - Macrolides : erythro 3x1g IV, 14 à 20 jours - Azithromycine 500 mg/j, clarithromycine 2x500 mg : meilleure pénétration IC, traitements plus courts - Fluoroquinolone (2x200 mg/j IV) : cipro, levo, moxifloxacin (500 mg/j) • Si signes de gravité ou immunodéprimés : association de 2 molécules - ERY ou SPI - RIF 2x 600 mg/j IV - FQ ou levofloxacin • Pas d'étude systématique de la sensibilité des souches car absence de corrélation sensibilité in vitro et activité IC • Absence de résistance acquise aux molécules utilisées en pratique • Échec clinique possible	
Prévention	Autosurveillance de la contamination des réseaux d'eau chaude sanitaire : - Contrôler au moins une fois par an au niveau de contamination par les légionelles des réseaux d'eau chaude - 2 points d'usage pour 100 lits - Installation à risque (ballon de stockage) En cas de légionellose acquise à l'hôpital ⇒ Recherche autres cas, enquête environnementale, informer autorités de santé (ARS, CePIAS, CLIN...)	

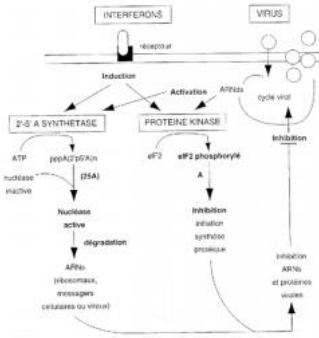
ANTIBIOTIQUES					
Généralités	Antibiotique : médicament qui a pour effet • Bactériostatique : empêcher la prolifération des bactéries • Bactéricide : les tuer de façon ciblée Pour attaquer les bactéries, les antibiotiques disposent de 4 grands modes d'action : • Inhiber la synthèse de la paroi • Inhiber la synthèse ou l'expression de l'ADN • Inhiber la synthèse des protéines bactériennes • Détruire la membrane cellulaire				
	Cibles	Paroi bactérienne : bêta-lactamines, glycopeptides, fosfomycine, bacitracine Synthèse de l'ADN : quinolones Synthèse protéiques : aminosides, macrolides, streptogramines, cyclines, phénicolés Membrane cytoplasmique : colimycine, daptomycine Métabolisme : triméthoprine, sulfamides Inhibition de l'ARN polymérase : rifampicine Altération de l'ADN : nitroimidazolés 			
	Mécanismes de résistance				
Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	B-lactamines	Analogues stériques de D-ala---D-ala terminal : fixation covalente au PLP, inhibition des transpeptidases (PLP), arrêt synthèse PG et lyse secondaire Bactéricide			
		Mécanismes de résistance	Modification de la cible	PLP : Neisseria, pneumocoque Nouvelle PLP : Staphylococcus aureus (SARM)	
			Imperméabilité	Modification porines : entérobactéries ±, Pseudomonas +++ Modification perméabilité de la paroi Expression de systèmes d'efflux actifs	
			Efflux	Pseudomonas +++	
			Inactivation enzymatique de l'antibiotique	β-lactamases : entérobactéries, Pseudomonas Ouverture du cycle β-lactame Substrat variable selon l'enzyme Apparition régulière de nouvelles β-lactamases	
	Glycopeptides	Vancomycine et Teicoplanine (parentérale) : heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres Agissent à une étape finale de synthèse du peptidoglycane : - Fixation au niveau des extrémités peptidyl-D-Ala-D-Ala - Inhibition des étapes de transglycosylation et de transpeptidation			
		Spectre	Bactéries Gram (+)		
	Mécanismes de résistance	Modification de cible Enterococcus : synthèse d'un précurseur pentapeptide de faible affinité pour le glycopeptide D-Ala-D-lactate ou D-Ala-D-Ser au lieu de D-Ala-D-Ala Codé par les gènes Van A, B, C Support plasmidique Associé au gène VanX, dipeptidase éliminant les précurseurs terminés par D-Ala			
		Fosfomycine	Acide epoxypropyl phosphonique Cible : pyruvate-UDP-N-acétylglucosamine transférase (1ère étape de la synthèse du peptidoglycane) Bactéricide sur bactéries G(±), staphylocoque +++ Toujours utilisé en association : entraîne facilement la sélection de mutants résistants Éliminé par voie urinaire ⇒ Traitement infections urinaires type cystite aiguë Bonne diffusion tissulaire ⇒ Traitement des infections cérébro-méningées ou ostéo-articulaires		
	Antibiotiques actifs au niveau des acides nucléiques	Métabolisme	Sulfamides et triméthoprine	Inhibition synthèse des folates ⇒ Synthèse des acides nucléiques Sulfaméthoxazole + Triméthoprine = Cotrimoxazole : effet synergique vs 2 enzymes cibles Cotrimoxazole : bactéricide Spectre large : cocci G(+) et entérobactéries Bonne pénétration tissulaire	
			Résistance	→ Mutation	
Inhibition de la réplication de l'ADN : quinolones		Quinolones de 1 ^{ère} génération	Énoxacine, loméfloxacin, norfloxacin Spectre étroit (entérobactéries, élimination urinaire +++)		
		Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, ofloxacine, pefloxacine Activité sur entérobactéries, staphylocoques, ± Pseudomonas Bonne diffusion, bonne disponibilité		
		Nouvelles fluoroquinolones	Lévofloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine Ouverture du spectre sur S. pneumoniae, ± anaérobies		
		Mécanismes d'action	Quinolones et fluoroquinolones : inhibition des topoisomérases Régule la topologie de l'ADN (surenroulement, formation de boucle) Réplication (relâchement de la double hélice d'ADN) Topoisomérase type II : ADN-gyrase, gènes gyrA et gyrB Topoisomérase type IV : gènes parC et parE		
		Caractéristiques	Bactéricides Sensibles à l'effet inoculum Bonne pénétration tissulaire (surtout l'os)		

Antibiotiques actifs au niveau des acides nucléiques	Inhibition de la réplication de l'ADN : quinolones	Résistance aux quinolones	Modifications de la cible = mutations des topoisomérases +++ - Gram (-) : gyrA (cible primaire) et parC, parE (cibles secondaires, niveau de résistance élevé) - Gram (+) : S. aureus parC (cible primaire) et gyrA (cible secondaire) Diminution de la perméabilité membranaire : Gram (-) : mutation de porines ⇒ Résistance de bas niveau Efflux actif : hyperexpression par mutation au niveau des régions régulatrices Protection de la cible : Gène qnr (quinolone resistance, plasmidiques) codant pour une protéine qui protège l'ADN gyrase de la fixation des quinolones	
	Inhibition de la transcription : rifampicine	Inhibition de l'ARN polymérase ADN-dépendante Bactéricide sur les bactéries Gram (+), cocci Gram (-), certains bacilles Gram (-) comme Brucella Surtout utilisée pour le traitement des infections à mycobactéries Toujours donnée en association pour éviter la sélection de mutants résistants Bonne diffusion tissulaire et intracellulaire Résistance : mutation cible		
	Effet direct sur l'ADN : nitroimidazolés	Métronidazole, ornidazole Pro-drogue : après pénétration dans la cellule, le groupement nitré est réduit par une nitroréductase d'origine bactérienne Dérivés hautement toxiques provoquent des altérations de l'ADN Bactéricide Actifs sur les bactéries anaérobies : Helicobacter pylori Également antiparasitaires (Trichomonas vaginalis), amibiase intestinale		
Antibiotiques inhibant la synthèse protéique	Diffusion paroi ⇒ Cytoplasme bactérien : étape critique = transport Fixation sur le ribosome : - Sous-unité 30S : aminosides, cyclines - Sous-unité 50S : macrolides, lincosamides, streptogramines, oxazolidinones, chloramphénicol - Facteur d'élongation G (acide fusidique) Altération de la synthèse protéique et perte de l'intégrité membranaire			
	Aminosides	Naturels : streptomycine, kanamycine, néomycine, tobramycine (dérivés de Streptomyces), gentamycine (dérivés d'Actinomycetes) Semi-synthétiques : amikacine, nétilmicine, dibécacine Mécanisme d'action 1- Traversée de la paroi 2- Traversée de la membrane cytoplasmique : processus actif O2 dépendant (transport via la chaîne respiratoire) ⇒ Absent chez les bactéries à métabolisme anaérobie 3- Fixation à la SU 30S du ribosome ⇒ Erreurs de lecture de l'ARNm		Bactéricides Large spectre : Gram (±) Activité inhibée par anaérobiose ⇒ Bactéries anaérobies = résistantes Streptocoques, pneumocoque, Listeria monocytogenes et bactéries IC sont peu sensibles Association β-lactamine = aminoside synergique sur les streptocoques présentant un bas niveau de résistance aux aminosides La streptomycine et la kanamycine sont réservés aux infections à mycobactérie
	Macrolides, lincosamides, streptogramines	Activité bactériostatique Se fixent sur la SU 50S (site P)		
		Macrolides	Noyau central lactonique composé de 12 à 16 C, sur cette structure sont fixés des sucres - C14 : érythromycine, clarithromycine, roxithromycine - C15 : azithromycine - C16 : spiramycine, josamycine, midécamycineLa clarithromycine et l'azithromycine pénètrent mieux dans les tissus et cellules Bactériostatiques Excellente pénétration IC et tissulaire Activité bactéricide in situ sur Chlamydiae, mycoplasme et Legionella (germes à multiplication IC) Spectre d'action comprend également streptocoques, Neisseria et Campylobacter	
		Lincosamides	Lincomycine, clindamycine Même mode d'action que les macrolides Indications : infections ostéoarticulaires à staphylocoque Clindamycine : activité sur anaérobies (infections abdominales post-chirurgicales)	
		Synergistines et streptogramines	Constituées de deux substances A et B de structures différentes et qui agissent en synergie Pristinamycine : même spectre que les macrolides, utilisée surtout dans les infections osseuses et cutanées à Staphylococcus aureus méthicillino-résistant (SAMR) Association quinupristine/dalfopristine (SYNERCID®) est un dérivé utilisé pour le traitement des infections graves à bactéries multirésistantes (Enterococcus faecium, S. aureus et epidermidis, S. pneumoniae)	
	Cyclines	Mode d'action : se fixe sur la SU 30S du ribosome et empêche la synthèse protéique Tétracycline, chlorotétracycline, oxytétracycline, doxycycline et minocycline Bactériostatiques Spectre large : bactéries Gram (±), mycoplasmes, chlamydia et rickettsies (mais nombreuses résistances)		
	Résistance aux antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines	Modification de la cible par mutation Modification de la cible par enzyme : - Méthylation de l'ARN 23S pour les macrolides - Modification des aminosides Efflux : macrolides, tétracyclines, aminosides		
Antibiotiques actifs sur les membranes	Antibiotique ayant des propriétés de surfactant lui permettant de s'insérer parmi les phospholipides de la membrane externe ⇒ Augmentation de la perméabilité membranaire ⇒ Diffusion de substances hydrosolubles hors de la bactérie entraînant sa destruction ⇒ Ex : Colimycine, Daptomycine			
	Daptomycine	Lipopeptide cyclique Molécules volumineuses ⇒ Gram (-) Antibiotique cationique attiré par les charges négatives de la membrane cellulaire Insertion et désorganisation de la membrane Fuite de potassium par efflux Dépolarisation et mort cellulaire		
	Colimycine	Antibiotique bactéricide, faiblement absorbé Agissent sur la membrane externe des bacille àGram (-) et sur la membrane cytoplasmique Spectre limité aux bacilles Gram (-) sauf Proteus et Serretia		

Antibiotiques et résistances	Paramètres d'activité des antibiotiques : • Atteindre la cible = Pénétrer : paroi (Gram (±)), membrane cytoplasmique • Reconnaître la cible • Persister à des concentrations suffisantes			
	Résistance naturelle	Caractéristique de l'espèce : 100% des souches sont résistantes Transmission verticale Détermine le phénotype sauvage		
	Résistance acquise	Une fraction seulement des souches de l'espèce est résistante Souvent médiée par un élément génétique mobile, un plasmide par exemple Transmission horizontale possible Sélection par l'utilisation excessive, inadaptée ou non contrôlée des antibiotiques Détermine le phénotype de résistance		
	CMI et CMB	CMI	Concentration Minimale Inhibitrice Plus faible concentration en antibiotique inhibant la croissance bactérienne dans des conditions standardisées CMI50, CMI90 : plus faible concentration inhibant la multiplication de 50, 90% des bactéries	
		CMB	Concentration Minimale Bactéricide : plus faible concentration en antibiotique capable de tuer 99,9% des bactéries	
	Antibiotique bactéricide vs bactériostatique	Antibiotique bactériostatique	CMB/CMI > 2 Si la CMB est assez loin de la CMI : antibiotique a un effet bactériostatique	
		Antibiotique bactéricide	CMB/CMI < 2 La CMB est proche de sa CMI Glycopeptides, β-lactamines, aminosides, fluoroquinolones, daptomycine	
	Concentration et temps-dépendance	Antibiotiques temps-dépendants		Temps de contact déterminant, concentration ± ⇒ Administrations répétées ou perfusion continue
		Antibiotiques concentration-dépendants		Concentration de l'antibiotique déterminante ⇒ Argument pour dose-unique journalière
	Détection de la sensibilité ou résistance aux antibiotiques in vitro	Techniques de mesure	CMI	Méthode des dilutions Principe : mettre en contact une suspension de la souche à étudier avec une série de concentrations de l'antibiotique incorporé au milieu de culture dans des conditions standardisées (milieu, temps, température, atmosphère) En milieu liquide ou solide Détermination de la CMI (mg/L) : plus faible concentration pour laquelle il n'y a pas de culture visible dans les conditions standardisées
				Méthode de diffusion (E-Test) Bandelette imprégnée d'un gradient de concentration d'antibiotique
			Mesure CMB	Numération de la population bactérienne dans chaque tube : bactéricide si 99,9% de bactéries tuées Antibiotiques bactéricides : β-lactamines, glycopeptides, aminosides, fluoroquinolones
		Prise en charge thérapeutique	Fonction de la localisation de l'infection Fonction de la sensibilité aux antibiotiques : - Suspectée en cas de traitement probabiliste (infection peu sévère ou traitement d'urgence) - D'après l'antibiogramme (traitement initial ou adaptation) Fonction du terrain Risque d'émergence de résistances	
		Catégories cliniques S/I/R	Paramètre de base : CMI Bactérie sensible (S) : CMI < Concentration critique inférieure c Bactérie résistante (R) : CMI > Concentration critique supérieure C Bactérie intermédiaire (I) : c < CMI < C Établissement des concentrations critiques c, C : - Données pharmacologiques : concentrations sériques attendues aux posologies habituelles - Données bactériologiques : distribution des CMI des souches S et R - Données cliniques : confrontation des résultats cliniques et des sensibilités in vitro	
		Antibiogramme	Technique simplifiée ⇒ S, I, R Quand réaliser un antibiogramme ? - Souche isolée considérée comme pathogène - Rarement directement sur prélèvement (LCR, hémoculture) Méthode par diffusion : - Technique très standardisée (EUCAST, CA-SFM) - Milieu gélosé - Ensemencement d'une suspension calibrée de la bactérie à tester - Dépôt de disques d'antibiotiques à tester - Diffusion de l'antibiotique à partir du disque (charge fixe) : Gradient de concentration décroissant d'antibiotique Zone d'inhibition : arrêt de la culture lorsque la souche rencontre une concentration égale à sa CMI - Diamètre d'inhibition reflète la valeur de CMI	
		Techniques automatisées en milieu liquide	Lecture turbidimétrique Lecture colorimétrique	
		Résistances	• Naturelle : existence d'un ou plusieurs mécanismes de résistance présentée par toutes les souches de la même espèce • Acquisée : acquisition d'un mécanisme de résistance pour une souche d'une espèce habituellement sensible • Croisée : un même mécanisme de résistance vis-à-vis des antibiotiques de la même famille • Clinique : expression de la résistance in vivo • Chromosomique : résistance liée au chromosome (déterminisme génétique), naturelle ou acquise • Extra-chromosomique : résistance liée à la présence d'éléments génétiques mobiles • Associée : résistance vis-à-vis des antibiotiques de familles différentes	

VIROLOGIE				
RAPPELS				
Structure des virus et taxonomie			Organisation	Taxonomie
				Suffixe
			Exemple	
			Ordre	<i>virales</i> (gpe de familles apparentées)
			Famille	<i>viridae</i>
			Ssous-famille	<i>virinae</i>
			Groupe	(ensemble de genres)
			Genre	<i>virus</i>
			Espèce	(au sein d'un genre)
			Sérotype	Réactivité vis-à-vis d'anticorps
			Génotype	Selon séquence nucléotidique
				<i>Herpesvirales</i>
				<i>Herpesviridae</i>
				<i>Betaherpesvirinae</i>
				Groupe du <i>cytomegalovirus</i>
				<i>cytomegalovirus</i>
				<i>Human herpesvirus 5</i> = Cytomégalo <i>virus</i> humain
				Cytomégalo <i>virus</i> génotype 1
EPIDEMIOLOGIE ET DEROULEMENT DES INFECTIONS VIRALES				
Définition	Épidémiologie : étude des facteurs déterminant la fréquence et la distribution des maladies dans les populations humaines Incidence : nombre de sujets entrant dans un état donné pendant un temps déterminé, exprimé en rapport. Prévalence : nombre de sujets présentant un état donné à un moment donné			
Modes d'apparition de l'infection	Infection sporadique : infection survenant en petit nombre sans lien épidémiologique apparent entre elles et s'observant dans des points dispersés du territoire étudié Infection épidémique : infections apparaissant brutalement chez un grand nombre d'individus pendant un temps limité, dans une zone géographique limitée, avec un lien entre les différents cas, puis disparition pendant un certain temps Pandémie : épidémie à l'échelle mondiale Infection endémique : infection dont l'incidence annuelle est constante chez une population donnée Infection épidémo-endémique : infection présentant des pics d'incidence sur un fond d'incidence constant faible			
Paramètres de l'épidémiologie d'une infection virale	Réservoir viral	De façon générale, le réservoir des virus qui infectent l'Homme est l'Homme = anthroponose. Parfois, le virus infecte de façon majoritaire un animal et n'est transmis à l'Homme que de façon accidentelle = anthropolozoonose		
	Les virus	Virus enveloppés : élément de fragilisation ⇒ Transmission par contact direct ou rapproché entre individus Virus nus : conservation longue de leur pouvoir infectieux dans les eaux usées, les eaux de surface, les rivières, les boues ⇒ Transmission possible par voie féco-orale		
	Relation hôte-virus	Facteurs individuels	État immunitaire du sujet, âge Présence de récepteurs viraux opérationnels, de facteurs génétiques Infection par d'autre virus	
		Tropisme cellulaire et tissulaire du virus	Aptitude d'un virus à infecter les cellules ou certaines cellules d'un tissu ou d'un organe, déterminé par les interactions entre les molécules de la surface virale et les récepteurs cellulaires, lors de la pénétration du virus dans la cellule cible	
Déroulement d'une infection virale	Voies de transmission et modes de pénétration des virus	Transmission horizontale (respiratoire, salivaire, féco-orale, sexuelle, iatrogène), verticale (mère/enfant) ou contamination par un vecteur animal		
	Périodes d'incubation	Au cours de la primo-infection, la période d'incubation s'étend de l'entrée du virus dans l'organisme (contage) aux premiers signes cliniques. De façon générale, elle est courte pour les infections localisées et longue lorsque le tissu cible est loin de la porte d'entrée du virus.		
	Expression clinique	Après la phase d'incubation, la primo-infection peut être symptomatique ou traitement asymptomatique (sans manifestation clinique).		
	Dissémination du virus dans l'organisme			
	Modes d'excrétion virale	Tractus respiratoire, salive, peau, tractus intestinal, urine, sperme, sécrétions cervico- vaginales, lait maternel		
Outils épidémiologiques	Recherche de virus dans l'environnement	Recherche génome (PCR, hybridation) Recherche de protéines virale (ELISA) Mise en culture sur cellules Microscopie électronique		
	Diagnostic d'une infection virale	Méthodes directes Méthodes indirectes		

ANTIVIRAUX – CIBLES ANTIVIRALES	
Introduction	Problèmes posés par la chimiothérapie antivirale : • Molécules virostatiques • Interactions fortes virus-cellule ⇒ Cytotoxicité • Latence virale : forme épisomale ou intégration du génome viral au génome cellulaire • Variabilité virale ⇒ Mutations de résistance
Cycle de multiplication intracellulaire des virus et cibles de la chimiothérapie antivirale	 1 Attachement 2 Pénétration 3 Décapsidation 4 Réplication 5 Transcription 6 Traduction des ARNm viraux 7 Assemblage 8 Libération des virions néoformés
Mesure d'une activité antivirale	• Antivirogramme : notion de CI50 (concentration en antiviral permettant la réduction de 50% de la production virale), CI90, CC50, index thérapeutique = index de sélectivité • Méthodes de mesure de la multiplication virale : quantification d'un effet cytopathique, quantification de protéine virale, quantification du génome viral
Buts d'un traitement antiviral	• Traitement prophylactique : éviter l'infection pré/post-exposition, éviter la réactivation du virus • Traitement pré-emptif : éviter l'expression clinique de la multiplication d'un virus • Traitement curatif : éliminer un virus de l'organisme, réduire les symptômes associés à l'infection, retarder l'évolution d'une infection chronique
Stratégies thérapeutiques	• Monothérapie : virus très stables ou peu variables (ADN), virus à l'origine d'infection aiguë • Associations thérapeutiques : virus génétiquement très variables qui sont à l'origine d'infections chroniques : cibler différentes étapes du cycle de multiplication, bloquer au maximum une des étapes ⇒ Éviter l'émergence de virus résistants
Résistances aux antiviraux	• Résistance clinique • Quand suspecter une résistance virologique ? - Problèmes de compliance - Pharmacocinétique : dose prise pas disponible • Évaluation de la résistance aux antiviraux : tests de résistance : - Tests phénotypiques : détermination de la CI50 de la souche du patient par rapport à une souche dite « sauvage » : résistance si CI50 souche > 4 CI50 souche « sauvage » - Tests génotypiques : détermination de la séquence nucléotidique de la souche du patient pour le/les gène(s) impliqués dans l'activité de l'antiviral • Origine de la résistance : mutations majeures et mineures, délétions ⇒ Perte ou diminution de fixation de l'antiviral sur la cible
Avenir	Nouvelles molécules Associations thérapeutiques

INTERFERONS	
Classification	3 types : I, II et III • Type I : INF α (intérêt en thérapeutique virale +++), β, κ, ω, τ, ε • Type II : INF γ • Type III : INF λ
Synthèse de l'INFα	• In vivo en fonction du stimulus : par les LB, monocytes, fibroblastes, lors d'infections virales exclusivement ou par G-CSF, imiquod • In vitro : par génie génétique
Mécanisme d'activité antivirale	• Protection d'un animal contre une infection virale préventif > curatif • Suppression de protection par injection d'anticorps anti-INF : • Récepteur : hétérodimère INFAR1 et INFAR2, récepteur commun INF α et β • Transmission du signal • Conséquences : activation d'une ribonucléase qui va dégrader les ARNm, arrêt de la production de protéines virales par arrêt de l'initiation de la traduction 
Intérêt de l'INFα	• Intérêt diagnostique : virus dont l'infection est associée à une production d'INFα dans le sang ou le LCR : virus ourlien, herpes simplex, rotavirus, virus grippal, entérovirus, virus de la rougeole, virus de fièvres hémorragiques, VIH. Corrélation entre charge virale élevée et taux élevé d'INF • Indications en thérapeutique antivirale : - Infection chronique par le VHB : INF pégylé seul rare depuis utilisation d'analogues nucléosidiques de nouvelle génération - Infection chronique par le VHC : utilisation supprimée d'INF pégylé au profit des nouveaux antiviraux à action directe
Principaux effets secondaires de l'INFα	• Lors de l'administration : syndrome pseudo-grippal, fatigue • Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie • Digestifs : anorexie, nausée, diarrhée • Psychiatriques : dépression, anxiété • SNC : céphalées, neuropathies • Peau, phanères : alopecie, hypersudation • Muscles, articulations : myalgies, arthralgies

FAMILLE DES PICORNAVIRIDAE																																						
Classification	Pico : petits virus, RNA : virus à ARN Ordre : Picornavirales Famille : Picornaviridae Genres : Enterovirus, Hepatovirus, Parechovirus																																					
	<table><tr><th>Genres</th><th colspan="2">Espèces (sérotypes)</th><th>Caractères différentiels</th></tr><tr><td rowspan="10">ENTEROVIRUS</td><td>Enterovirus humain A</td><td>Coxsackies A (11 sérotypes)</td><td rowspan="5">stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C</td></tr><tr><td>Enterovirus (10 sérotypes)</td><td></td></tr><tr><td>Enterovirus humain B</td><td>Coxsackies A (1 sérotype)</td></tr><tr><td></td><td>Coxsackies B (6 sérotypes)</td></tr><tr><td></td><td>Enterovirus (17 sérotypes)</td></tr><tr><td>Enterovirus (29 sérotypes)</td><td></td><td rowspan="5">instables à pH < 5 multiplication à 33°C</td></tr><tr><td>Enterovirus humain C</td><td>Poliovirus (3 sérotypes)</td></tr><tr><td></td><td>Coxsackies A (9 sérotypes)</td></tr><tr><td>Enterovirus (10 sérotypes)</td><td></td></tr><tr><td>Enterovirus humain D</td><td>Enterovirus (5 sérotypes)</td></tr><tr><td>HEPATOVIRUS</td><td>Virus de l'hépatite A</td><td>1 sérotype</td><td>stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C</td></tr><tr><td>PARECHOVIRUS</td><td>Parechovirus humains génomiques</td><td>2 sérotypes (A et B), 19 génomiques</td><td>stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C</td></tr></table>				Genres	Espèces (sérotypes)		Caractères différentiels	ENTEROVIRUS	Enterovirus humain A	Coxsackies A (11 sérotypes)	stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C	Enterovirus (10 sérotypes)		Enterovirus humain B	Coxsackies A (1 sérotype)		Coxsackies B (6 sérotypes)		Enterovirus (17 sérotypes)	Enterovirus (29 sérotypes)		instables à pH < 5 multiplication à 33°C	Enterovirus humain C	Poliovirus (3 sérotypes)		Coxsackies A (9 sérotypes)	Enterovirus (10 sérotypes)		Enterovirus humain D	Enterovirus (5 sérotypes)	HEPATOVIRUS	Virus de l'hépatite A	1 sérotype	stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C	PARECHOVIRUS	Parechovirus humains génomiques	2 sérotypes (A et B), 19 génomiques
Genres	Espèces (sérotypes)		Caractères différentiels																																			
ENTEROVIRUS	Enterovirus humain A	Coxsackies A (11 sérotypes)	stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C																																			
	Enterovirus (10 sérotypes)																																					
	Enterovirus humain B	Coxsackies A (1 sérotype)																																				
		Coxsackies B (6 sérotypes)																																				
		Enterovirus (17 sérotypes)																																				
	Enterovirus (29 sérotypes)		instables à pH < 5 multiplication à 33°C																																			
	Enterovirus humain C	Poliovirus (3 sérotypes)																																				
		Coxsackies A (9 sérotypes)																																				
	Enterovirus (10 sérotypes)																																					
	Enterovirus humain D	Enterovirus (5 sérotypes)																																				
HEPATOVIRUS	Virus de l'hépatite A	1 sérotype	stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C																																			
PARECHOVIRUS	Parechovirus humains génomiques	2 sérotypes (A et B), 19 génomiques	stables à pH 3 à 5 multiplication à 37°C																																			
Structure des virions	Petite taille : 20 à 30 nm de diamètre ARNmc, linéaire, non segmenté, de polarité (+) À capside icosaédrique, formée de 60 sous-unités Non enveloppés ⇒ Très résistants : éther, milieu extérieur																																					
Principaux virus	3 sérotypes différents 1, 2, 3																																					
	Epidémiologie	Réservoir de virus : homme, élimination par salive et selles +++ Transmission féco-orale : maladie des mains sales : directe, interhumaine, indirecte par eaux et aliments pollués Répartition géographique : - Caractère saisonnier : pays tempérés (été), régions tropicale (toute l'année) - Mode épidémiologique : Pays développés : vaccination obligatoires ⇒ Disparition de la maladie (adultes non vaccinés ou non revaccinés) Pays en voie de développement : maladie endémique (nourrissons et jeunes enfants)																																				
	Physiopathologie	Le diagramme illustre le cycle de vie du poliovirus. Il commence par l'infection (pénétration du virus) qui se divise en deux voies : muqueuse pharyngée et muqueuse intestinale. La phase alimentaire implique la salive et les amygdales. La phase lymphatique implique les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, la formation d'anticorps protecteurs (forme inapparente) et la formation d'anticorps protecteurs = forme inapparente. La phase virémique implique le sang (10% des cas) et le système nerveux central (2% des cas). La phase neurologique implique le système nerveux central (Espaces méningés, Corne antérieure de la moelle) et le Syndrome méningé (Forme paralytique = Poliomyélite).																																				
	Clinique	Forme spinale classique	1- Incubation : 2 à 3 semaines 2- Phase d'invasion / pré-paralytique : 4 à 5 jours : fièvre, malaise général, céphalées, douleurs des membres 3- Phase d'état / paralytique : installation brutale des paralysies en 48h, paralysies flasques atteignant n'importe quel groupe de muscles 4- Évolution : après 2 à 3 semaines : régression des paralysies,, récupération incomplète, séquelles (paralysies, atrophie des muscles, rétractions tendineuses)																																			
		Forme respiratoire	Paralysie des muscles thoraciques ou atteinte du centre respiratoire bulbaire ⇒ Insuffisance respiratoire, problème vital avec récupération de la fonction respiratoire variable																																			
	Diagnostic	Diagnostic virologique direct : recherche du génome par RT-PCR sur LCR +++ sur prélèvement de gorge et de selles , mise en culture des prélèvements (centres de référence)																																				
	Traitement	Diagnostic virologique indirect																																				
	Traitement	Symptomatique +++ et aucun spécifique																																				
Prophylaxie	• Maladie à déclaration obligatoire • Vaccination obligatoire en France depuis 1965 : - Vaccin tué ou inactivé : Composition : 3 types de poliovirus inactivés/tués par le formol et la chaleur ⇒ Pas de multiplication Administration : 3 injections sous-cutanées faites à 2, 4 et 11 mois (DTCap), 1 rappel à 6 ans (DTCap) puis entre 11 et 13 ans (dTcaP), 1 rappel à 25 (dTcaP), 45 et 65 ans puis tous les 10 ans (dTP). Association avec vaccins anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux = tétravalent ± anti-Haemophilus influenzae b (pentavalent) ± Hépatite B (hexavalent) ± Pneumococcique conjugué (13 valent) Avantages : efficacité, innocuité, contre-indications rares Inconvénients : immunité (anticorps dans le sang uniquement ⇒ Absence de formation d'IgA sécrétoires locales, intestinales), possibilité d'une infection ultérieure mais stoppée à la phase lymphatique), prix - Vaccin atténué ou vivant : Composition : types 1 et 2 ayant perdu neurovirulence, sélectionnés par passages multiples en cultures, multiplication dans l'organisme mais n'allant pas jusqu'à la phase neurologique Administration : par voie buccale en 3 prises à un mois d'intervalle, puis un rappel 1 an après et un rappel tous les 5 à 10 ans, vaccination des nourrissons à l'âge de 3 mois Avantages : immunité, efficacité, prix Inconvénients : innocuité < vaccins inactivés : possibilité de restauration de virulence ou accidents paralytiques, échec vaccination, CI																																					

Principaux virus	Genre Enterovirus : Coxsackievirus, Echovirus et Enterovirus	Epidémiologie	Semblable à celle de la poliomyélite											
		Physiopathologie												
		Clinique	<table><thead><tr><th>Type d'entérovirus</th><th>Manifestation clinique</th></tr></thead><tbody><tr><td>Espèce A</td><td>Tous les types Maladie pieds-mains-bouche (avec papules et vésicules) Eruptions atypiques Herpangine (avec vésicules) Entérovirus A71 Complication neurologique (type rhombencéphalite)</td></tr><tr><td>Espèce B</td><td>Tous les types Coxsackievirus B Méningite Myocardite, péricardite Myalgie épidémique (maladie de Bornholm) Infection néonatale Echovirus 11 Infection néonatale</td></tr><tr><td>Espèce C</td><td>Poliovirus Poliomyélite antérieure aiguë Entérovirus C104/105/109/117 Infection respiratoire Coxsackievirus A24 (variant) Conjonctivite hémorragique</td></tr><tr><td>Espèce D</td><td>Entérovirus D68 Infection respiratoire Entérovirus D70 Myélite flasque aiguë Conjonctivite hémorragique</td></tr></tbody></table>		Type d'entérovirus	Manifestation clinique	Espèce A	Tous les types Maladie pieds-mains-bouche (avec papules et vésicules) Eruptions atypiques Herpangine (avec vésicules) Entérovirus A71 Complication neurologique (type rhombencéphalite)	Espèce B	Tous les types Coxsackievirus B Méningite Myocardite, péricardite Myalgie épidémique (maladie de Bornholm) Infection néonatale Echovirus 11 Infection néonatale	Espèce C	Poliovirus Poliomyélite antérieure aiguë Entérovirus C104/105/109/117 Infection respiratoire Coxsackievirus A24 (variant) Conjonctivite hémorragique	Espèce D	Entérovirus D68 Infection respiratoire Entérovirus D70 Myélite flasque aiguë Conjonctivite hémorragique
		Type d'entérovirus	Manifestation clinique											
		Espèce A	Tous les types Maladie pieds-mains-bouche (avec papules et vésicules) Eruptions atypiques Herpangine (avec vésicules) Entérovirus A71 Complication neurologique (type rhombencéphalite)											
	Espèce B	Tous les types Coxsackievirus B Méningite Myocardite, péricardite Myalgie épidémique (maladie de Bornholm) Infection néonatale Echovirus 11 Infection néonatale												
	Espèce C	Poliovirus Poliomyélite antérieure aiguë Entérovirus C104/105/109/117 Infection respiratoire Coxsackievirus A24 (variant) Conjonctivite hémorragique												
	Espèce D	Entérovirus D68 Infection respiratoire Entérovirus D70 Myélite flasque aiguë Conjonctivite hémorragique												
	Diagnostic	Prélèvement : gorge, selles, LCR Recherche de génome viral par amplification génique (RT-PCR)												
	Prévention et traitement	Pas de vaccin, pas d'antiviral actuellement utilisé												
Genre Enterovirus : Rhinovirus humain	Responsable de rhumes, d'atteintes respiratoires, une centaine de sérotypes sans antigène de groupe													
	Epidémiologie	Réservoir de virus : Homme, élimination par sécrétions rhino-pharyngées ⇒ Toux et éternuements Transmission interhumaine Répartition géographique mondiale												
	Physiopathologie	Le virus est véhiculé par voie aérienne, et se multiplie dans les cellules de l'épithélium respiratoire en se propageant initialement au niveau nasal et sinusal puis en descendant en suivant le trajet : Oreille → bronches → bronchioles et poumons												
	Clinique	Incubation : 1 à 3 jours Éternuements, rhinorrhées, malaise général, fièvre ± Parfois localisation auriculaire (otalgie) ou oculaire (larmolements) Évolution favorable en 2 à 5 jours Chez le jeune enfant : formes plus sévères avec atteinte des voies respiratoires basses, bronchites, trachéites, bronchopneumonies Complications : surinfection bactérienne entraînant le plus souvent otite et sinusite ⇒ Antibiotiques												
	Diagnostic	Recherche du génome viral par RT-PCR												
Genre Parechovirus (HPeV)	Traitement	Aucun												
	Existence de 6 sérotypes													
	Epidémiologie	Réservoir de virus : Homme, élimination par sécrétions respiratoires et selles Transmission interhumaine directe et indirecte par voie féco-orale et aérienne ⇒ Acquisition au cours de l'enfance Répartition géographique mondiale												
	Physiopathologie et clinique	Entrée du virus par voie aérienne ou digestive Multiplication dans les cellules de l'épithélium de l'oropharynx et du tube digestif Clinique : - Asymptomatique +++ - Fièvre - Méningite, encéphalite - Toux, dyspnée - Gastro-entérite - Myalgies - Myocardite, péricardite												
	Diagnostic	Recherche du génome viral par RT-PCR												
Traitement, prophylaxie	Aucun													

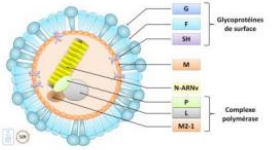
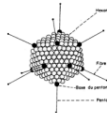
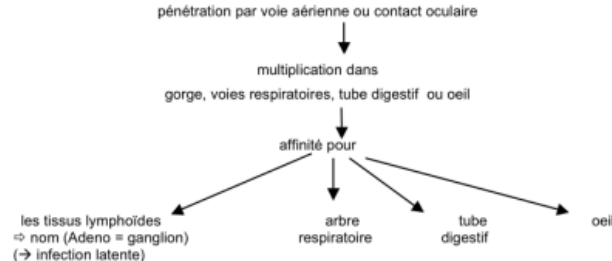
FAMILLE DES TOGAVIRIDAE						
Classification	• Famille : Togaviridae • Genre : Rubivirus • Virus de la rubéole : Rubivirus rubeolae					
Structure des virions	Génome à ARNmc, monoségmenté, de polarité (+), linéaire Capside icosaédrique Enveloppé ⇒ Sensibilité à l'éther et autres solvants des lipides, fragilité dans le milieu extérieur Port de glycoprotéines de surface à propriétés hémagglutinantes et antigénique Taille : 60 à 70 nm de diamètre			Propriétés antigéniques : un seul type, antigène le plus important : Hémagglutinine (HA) : - Agit sur hématies d'oiseaux - Humaines traitées par la trypsine - Immunogène faisant apparaître des anticorps protecteurs inhibant l'hémagglutination		
Epidémiologie	Réservoir de virus : Homme strict Transmission direct, interhumaine, par voie aérienne Contagiosité : durée de 16 jours environ : éruption entre - 8 et + 8 jours Répartition géographique mondiale Caractère saisonnier : prédomine en mars, avril, mai Mode épidémiologique : endémique En France, 80 à 90% des adultes ont des anticorps rubéoliques ⇒ Immunité durable					
Pouvoir pathogène	Primo-infection de l'enfant ou l'adulte	Physiopathologie	Virus inhalé ↓ Multiplication dans les cellules de la muqueuse respiratoire et des ganglions cervicaux ↓ sang = virémie ↓ infection généralisée multiplication dans les cellules de la plupart des organes et tissus (peau, endothéliums des capillaires) ↓ synthèse d'anticorps ↓ réaction Ag-Ac avec formation de complexes immuns responsables de l'éruption.			
		Clinique	Maladie éruptive survenant en général dans l'enfance			
			Forme classique	Incubation : 16 jours en moyenne Adénopathies cervicales = ganglions petits, durs, indolores Fièvre modérée < 38,5°C, parfois absente Absence de catarrhe oculo-nasal (différence avec la rougeole) Éruption : éléments maculeux, rose pâle, séparés les uns des autres, de petite taille (< 3 mm) Durée : 3 à 4 jours		
			Autres formes	Inapparentes Rubéole sans éruption (fréquente) Rubéoles morbilliforme, scarlatiniforme, purpurique		
			Complications	Arthralgies survenant surtout chez les adolescents et les adultes à évolution favorable (30% des adultes) Encéphalite rare : 1 cas sur 6 000 Thrombopénie transitoire fréquente ⇒ Purpura, hémorragie des muqueuses		
		Diagnostic différentiel	Echovirus, Coxsackievirus, Adénovirus ; toxoplasmose ; réaction allergique ⇒ Diagnostic de laboratoire parce que diagnostic clinique difficile			
	Rubéole congénitale	Liée à une primo-infection au cours de la grossesse				
		Physiopathologie	Risque de malformations variable en fonction de l'âge gestationnel lors de l'infection rubéolique de la mère Embryopathies et fœtopathies sont souvent associées : caractère irréversible des embryopathies, régression possible des symptômes d'une fœtopathie Si infection rubéolique en fin de grossesse : risque d'infection de l'enfant, rubéole à la naissance mais sans malformation		Virémie maternelle (avec ou sans éruption) ↓ Placenta ↓ embryon (3 premiers mois de la grossesse) ↓ 4 types de lésions : - nécrose des tissus embryonnaires - inhibition des mitoses - phénomènes auto-immuns - apoptose ↓ - la mort de l'embryon suivie d'un avortement - la naissance d'un enfant mal formé (embryopathies)	
			Embryopathies	Malformations chez l'enfant touchant principalement : - Œil : cataracte, rétinopathies, microphthalmie - Oreille : surdité ± sévère - Cœur : malformations cardiaques - SNC : retard mental		
			Fœtopathies	Infection des organes déjà formés du fœtus - Avec infection persistante au-delà de la naissance (~ 1 an) - Avec excrétion du virus dans la gorge, les urines, les larmes ⇒ Contagiosité - Retard de croissance intra-utérin ⇒ Hypotrophie - Hépatosplénomégalie - Purpura thrombopénique - Adénopathies - Lésions osseuses		
Réinfection	• Rubéole : immunité durable • Ré-infection possible si taux des anticorps résiduels faible : infection limitée aux voies respiratoires, sans virémie ni éruption, sans risque de rubéole congénitale • La ré-infection est généralement inapparente					

Diagnostic au laboratoire	Diagnostic direct	Recherche du génome par RT-PCR = diagnostic anténatal de la rubéole Liquide amniotique : à partir de la 17e semaine d'aménorrhée Sang foetal : à partir de la 22e semaine d'aménorrhée								
	Diagnostic indirect : sérodiagnostic	Titrage des IgG (ELISA)	Interprétation	Recherche d'un état d'immunité : examen d'1 seul sérum dans le cas d'un sérodiagnostic prénuptial ou prénatal : titre des anticorps en ELISA < 15 UI/mL en l'absence d'immunité Diagnostic d'une rubéole en cours : prélèvement de 2 sérums, l'un précoce (S1), l'autre tardif (S2, 15 jours après) ⇒ Observation d'une séroconversion par élévation significative du titre des anticorps						
			Au cours d'une primo-infection	Apparition des anticorps au moment de l'éruption (16 jours après le contage) Élévation jusqu'à un titre maximal qui persiste des mois Décroissance très lente jusqu'à un titre résiduel Variation importante du titre maximal et du titre résiduel d'un sujet à l'autre						
		Recherche des IgM rubéoliques	Technique	Par immunocapture						
			Indications	Diagnostic d'une rubéole récente chez la femme enceinte Diagnostic de rubéole congénitale chez un nouveau-né : présence d'IgM chez le nouveau-né ⇒ Présence d'IgM = infection in utero : IgG traversent la barrière placentaire mais pas IgM						
		Mesure de l'indice d'avidité des IgG rubéoliques	Indice d'avidité faible : signe de primo-infection récente Indice d'avidité ± élevé : interprétation délicate							
	Recherche d'IgA rubéoliques	Présence d'IgA rubéoliques durant la primo-infection								
Traitement	Aucun									
Prophylaxie	Vaccin à virus vivant : souche atténuée par passage multiple sur cellules diploïdeshumaines, associé aux vaccins rougeole et oreillons (ROR) ⇒ Injection sous-cutanée Incidents rares : arthralgies, adénopathies, éruption discrète Contre-indications : sujets immunodéprimés, grossesse									
FAMILLE DES CORONAVIRIDAE										
Classification	• Ordre : Nidovirales • Famille : Coronaviridae • Sous-famille : Coronaviridae <table><tr><th>GENRE</th><th>espèce</th></tr><tr><td>Alphacoronavirus</td><td>Human coronavirus 229E Human coronavirus NL63</td></tr><tr><td>Betacoronavirus</td><td>Clade A Human coronavirus OC43 Human coronavirus HKU1 Clade B SARS-CoV Clade C MERS-CoV</td></tr></table> MERS : Middle-East Respiratory Syndrome-related coronavirus, SARS : Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus, syndrome respiratoire aigu sévère				GENRE	espèce	Alphacoronavirus	Human coronavirus 229E Human coronavirus NL63	Betacoronavirus	Clade A Human coronavirus OC43 Human coronavirus HKU1 Clade B SARS-CoV Clade C MERS-CoV
GENRE	espèce									
Alphacoronavirus	Human coronavirus 229E Human coronavirus NL63									
Betacoronavirus	Clade A Human coronavirus OC43 Human coronavirus HKU1 Clade B SARS-CoV Clade C MERS-CoV									
Structure des virions	Génome à ARNmc de polarité (+) Capside hélicoïdale Enveloppé									
Epidémiologie	SARS-CoV : Chine, Hong-Kong, Vietnam, Singapour, Canada, États-Unis, UK MERS-CoV : Arabie Saoudite, Koweït, Iran, Émirats Arabes Unis, Sulnatat d'Oman Réservoir animal et humain : civette (SARS), dromadaire (MERS)									
Clinique	Rhinite, pharyngite, bronchite, bronchiolite, pneumopathie ; syndrome de détresse respiratoire sévère = syndrome respiratoire aigu sévère									
Diagnostic au laboratoire	Recherche du génome viral par RT-PCR									
Traitement et prophylaxie	Aucun									

FAMILLE DES PARVOVIRIDAE			
Classification	- Famille : Parvoviridae - Sous-famille : Parvovirinae - Genre : Erythroparvovirus - Parvovirus B19		
Structure des virions	- Génome à ARN monocaténaire - Capside icosaédrique - Nu		
Epidémiologie	- Réservoir de virus : strictement humain - Transmission : directe, interhumaine, par voie aérienne, in utero par voie transplacentaire, transmission sanguine possible - Répartition géographique : mondiale - Mode épidémiologique : endémique, fin hiver – début printemps - Séroprévalence : 10% entre 1-5 ans, 70% après 60 ans		
Pouvoir pathogène	Physiopathologie	Virus inhalé ↓ Migration vers les précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse ↓ Sang = virémie ↓ Synthèse d'anticorps ↓ Réaction Ag-Ac avec formation de complexes immuns responsables de l'éruption et d'arthralgies	
	Clinique	Forme classique : mégalérythème épidémique = 5ème maladie	Incubation : 1 semaine Fièvre, céphalée, myalgies Puis à 2 semaines : éruption et arthralgies
		Erythroblastopénique aiguë ou chronique	Chez les sujets ayant des anomalies de GR : anomalies brutales et profondes Chez les sujets immunodéprimés : multiplication chronique conduisant à des anémies profondes
		Infection in utero	En cas de primo-infection chez la mère ⇒ Infection fœtale dans 25% des cas avec : - Anémie profonde - Myocardite ⇒ Anasarque foetoplacentaire infiltration liquidienne entraînant un œdème généralisé et intense ⇒ Mort du fœtus
Diagnostic au laboratoire	Diagnostic direct : recherche du génome par PCR : diagnostic anténatal, recherche dans la moelle et le sérum Diagnostic indirect = sérodiagnostic : détection des IgM et IgG anti-virus B19		
Traitement et prophylaxie	- Exsanguino-transfusion in utero pour les atteintes fœtales - Transfusion - Immunoglobulines polyvalentes Pas de vaccin		

FAMILLE DES ORTHOMYXOVIRIDAE																																			
Classification	• Famille : Parvoviridae • Sous-famille : Parvovirinae • Genre : Erythroparvovirus • Parvovirus B19																																		
Structure des virions (virus de type A)	Génome à ARNmc, 8 segments linéaires de polarité négative, anti-messenger ⇒ 7 protéines de structure + quelques protéines non structurales Capside hélicoïdale de 8 nm de diamètre, constituée de la protéine NP Enveloppe : - Tapissée sur sa face interne de la protéine de matrice M1 - Comportant en faible quantité la protéine M2, formant une sorte de canal - Portant les glycoprotéines : HA : hémagglutinine : responsable de l'attachement du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules NA : neuraminidase : joue un rôle dans la libération du virus après bourgeonnement et lyse le mucus bronchique à propriétés antivirales Taille : 80-120 nm Segments génomiques du virus grippal A et protéines correspondantes : <table><tr><th>segment</th><th>Protéine codée</th><th>localisation</th><th>Fonction</th></tr><tr><td>1</td><td>PB2</td><td rowspan="3">En relation avec l'ARN</td><td rowspan="3">Complexe transcriptase / polymérase</td></tr><tr><td>2</td><td>PB1</td></tr><tr><td>3</td><td>PA</td></tr><tr><td>4</td><td>HA</td><td>Glycoprotéine d'enveloppe</td><td>Hémagglutinine</td></tr><tr><td>5</td><td>NP</td><td>Capside</td><td>Rôle dans la réplication</td></tr><tr><td>6</td><td>NA</td><td>Glycoprotéine d'enveloppe</td><td>Neuraminidase</td></tr><tr><td>7</td><td>M (M1 et M2)</td><td>Couche interne de l'enveloppe</td><td>Protéine de matrice Diverses interactions</td></tr><tr><td>8</td><td>NS (NS1 et NS2)</td><td>Protéines non structurales</td><td>Rôle dans la multiplication</td></tr></table>			segment	Protéine codée	localisation	Fonction	1	PB2	En relation avec l'ARN	Complexe transcriptase / polymérase	2	PB1	3	PA	4	HA	Glycoprotéine d'enveloppe	Hémagglutinine	5	NP	Capside	Rôle dans la réplication	6	NA	Glycoprotéine d'enveloppe	Neuraminidase	7	M (M1 et M2)	Couche interne de l'enveloppe	Protéine de matrice Diverses interactions	8	NS (NS1 et NS2)	Protéines non structurales	Rôle dans la multiplication
	segment	Protéine codée	localisation	Fonction																															
1	PB2	En relation avec l'ARN	Complexe transcriptase / polymérase																																
2	PB1																																		
3	PA																																		
4	HA	Glycoprotéine d'enveloppe	Hémagglutinine																																
5	NP	Capside	Rôle dans la réplication																																
6	NA	Glycoprotéine d'enveloppe	Neuraminidase																																
7	M (M1 et M2)	Couche interne de l'enveloppe	Protéine de matrice Diverses interactions																																
8	NS (NS1 et NS2)	Protéines non structurales	Rôle dans la multiplication																																
Propriétés antigéniques	Constitution antigénique	Antigènes internes de la capside	Spécifiques de type : - Type A : souches humaines et animales - Type B : souches humaines - Peu immunogènes ⇒ Anticorps non protecteurs																																
		Antigènes de l'enveloppe	- H / Hémagglutinine : 18 types moléculaires (H1 → H18), induisant la synthèse d'anticorps inhibant l'hémagglutination, neutralisant le pouvoir infectieux (anticorps protecteurs) - N / Neuraminidase : 11 types moléculaires (N1 → N11), induisant la synthèse d'anticorps inhibant l'activité neuraminidasique du virus, non neutralisants mais limitant l'extension de l'infection ⇒ H et N sont spécifiques : sous-types pour le type A, variants pour le type B																																
	Variations antigéniques	• Cassures antigéniques • Dérives antigéniques • Modifications génétiques et antigéniques des virus Influenza	<table><tr><th></th><th>Cassures antigéniques</th><th>Dérives antigéniques</th></tr><tr><td>Types concernés</td><td>Type A seul</td><td>Type A et B</td></tr><tr><td>Mécanismes</td><td>① Réassortiment de gènes entre souches humaines ou animales ② Transmission directe d'un virus grippal de l'animal à l'Homme</td><td>Mutations ponctuelles portant sur une ou quelques bases des gènes codant H ou N entraînant des changements d'acide aminé</td></tr><tr><td>Conséquences taxonomiques</td><td>Emergence de nouveaux sous-types A</td><td>Emergence de nouveaux variants A et B</td></tr><tr><td>Conséquences immunitaires</td><td>Absence d'immunité croisée entre 2 sous-types A</td><td>Immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs</td></tr><tr><td>Conséquences épidémiologiques</td><td>Pandémies tous les 10 à 30 ans</td><td>Epidémies limitées tous les ans</td></tr><tr><td>Conséquences vaccinales</td><td>Péremption du vaccin</td><td>Vaccin encore valide</td></tr></table>		Cassures antigéniques	Dérives antigéniques	Types concernés	Type A seul	Type A et B	Mécanismes	① Réassortiment de gènes entre souches humaines ou animales ② Transmission directe d'un virus grippal de l'animal à l'Homme	Mutations ponctuelles portant sur une ou quelques bases des gènes codant H ou N entraînant des changements d'acide aminé	Conséquences taxonomiques	Emergence de nouveaux sous-types A	Emergence de nouveaux variants A et B	Conséquences immunitaires	Absence d'immunité croisée entre 2 sous-types A	Immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs	Conséquences épidémiologiques	Pandémies tous les 10 à 30 ans	Epidémies limitées tous les ans	Conséquences vaccinales	Péremption du vaccin	Vaccin encore valide											
	Cassures antigéniques	Dérives antigéniques																																	
Types concernés	Type A seul	Type A et B																																	
Mécanismes	① Réassortiment de gènes entre souches humaines ou animales ② Transmission directe d'un virus grippal de l'animal à l'Homme	Mutations ponctuelles portant sur une ou quelques bases des gènes codant H ou N entraînant des changements d'acide aminé																																	
Conséquences taxonomiques	Emergence de nouveaux sous-types A	Emergence de nouveaux variants A et B																																	
Conséquences immunitaires	Absence d'immunité croisée entre 2 sous-types A	Immunité croisée partielle entre 2 variants consécutifs																																	
Conséquences épidémiologiques	Pandémies tous les 10 à 30 ans	Epidémies limitées tous les ans																																	
Conséquences vaccinales	Péremption du vaccin	Vaccin encore valide																																	
Multiplication	1- Adsorption/fixation de l'hémagglutinine sur les récepteurs cellulaires = acide sialique 2- Pénétration par endocytose ⇒ Formation d'un endosome 3- Fusion entre enveloppe virale et membrane de l'endosome, dû à l'abaissement du pH, entraînant un changement de conformation de l'hémagglutinine ⇒ Libération des ribonucléoprotéines (RNP) 4- Migration des 8 fragments d'ARNv vers le noyau 5- Réplication des différents fragments d'ARN par action du complexe polymérase (PB1, PB2, PA) : Brin (-) ⇒ Brin (+) ⇒ Brin (-) 6- Transcription de chaque fragment en ARNm (+) ⇒ Migration vers le cytoplasme 7- Traduction en protéines sur les ribosomes de la cellule 8- Insertion de l'hémagglutinine et neuraminidase dans la membrane plasmique 9- Formation des NC dans le noyau 10-Migration vers le cytoplasme 11-Assemblage et formation du bourgeon avec pénétration des NC dans le bourgeon 12-Libération des virions par action de la neuraminidase																																		
Epidémiologie	Transmission directe, aérienne ou indirecte par réassortiment (cochons) Caractère saisonnier : automne et hiver Âge : 5-15 ans : réservoir de virus à l'origine des épidémies Mode épidémiologique - Type A : épidémies importantes et pandémies - Type B : épidémies modestes Surveillance épidémiologique : Réseau de surveillance de la grippe : centres collaborateurs + laboratoires de régulation + laboratoires collaborateurs																																		

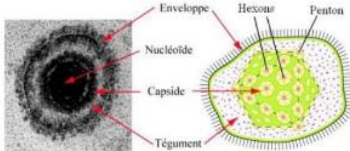
Physiopathologie Pénétration par inhalation multiplication dans les cellules de la muqueuse respiratoire ciliée - du nez - de la gorge - de la trachée - des bronches ⇒ une nécrose de l'épithélium cilié ⇒ hypersécrétion bronchique surinfections bactériennes
Clinique Forme typique Incubation Courte : 1 à 2 jours Début brutal Fièvre 39-40°C, frissons, céphalées, rhinorrhée, courbatures, asthénie Signes d'irritation conjonctivale, laryngotrachéale et/ou bronchique (toux, expectoration) Durée 3 à 4 jours avec disparition de la fièvre Parfois fièvre en V (V grippal) : témoin d'une surinfection bactérienne Evolution Vers la guérison en 3 à 5 jours Asthénie résiduelle persistante Complications Dues au virus lui-même Pneumonie grippale primitive avec œdème aigu du poumon, signe de gravité +++ pour femme enceinte et fœtus Localisations neurologiques : méningites, encéphalites Dues à une surinfection bactérienne A l'origine d'une pneumonie - Haemophilus influenzae - Streptococcus pneumoniae - Staphylococcus aureus Autres étiologies du syndrome grippal Grippe vraie dans 10 à 20% des cas seulement • Paramyxovirus • Adénovirus • Rhinovirus • Entérovirus • Coronavirus • Virus respiratoire syncytial...
Immunité Immunité de durée limitée 1 an, parfois 18 mois car infection locale au niveau des voies respiratoires, à cause des variations antigéniques Immunité assurée par anticorps neutralisants : IgA des sécrétions du tractus respiratoire et anticorps circulants qui doivent être à un taux élevé
Traitement Traitements des symptômes et des complications bactériennes Antiviral : anti-neuraminidase : - Oseltamivir – TAMIFLU® : gélules, traitement curatif de 5 jours - Zanamivir – RELENZA® : système pour inhalations, traitement curatif de 5 jours
Prophylaxie Oseltamivir +++ Vaccination : virus inactivé = fractionné (IM ou ID profonde) ⇒ Culture des virus, traitement par un détergent et libération des protéines de surface (H et N) ⇒ Vaccin tri/tétravalent Protocole vaccinal : - Vaccination entre septembre et novembre - 1 injection IM (2 à 1 mois d'intervalle si primo vaccination) - 1 rappel tous les ans en raison des variations antigéniques des souches ⇒ Immunité : anticorps circulants uniquement, persistent 8-18 mois Politique de vaccination : sujets à haut risque +++ (personnes âgées, enfants, femmes enceintes, personnes obèses, sujets atteints d'affections chroniques...) et professionnels de santé

FAMILLE DES PNEUMOVIRIDAE																																				
Caractères généraux de la famille	Classification	Genre : Orthopneumovirus, Metapneumovirus																																		
	Structure des virions	<table><tr><th>Genre</th><th>Virus</th><th>F*</th><th>H*</th><th>N*</th></tr><tr><td>Orthopneumovirus</td><td>V. respiratoire syncytial humain A et B : VRS-A et VRS-B</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Metapneumovirus</td><td>Metapneumovirus humain A et B : MPVH-A et MPVH-B</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> *F : facteur de fusion ; H : hémagglutinine ; N : neuraminidase Génome à ARNmc : linéaire, monoségmenté, polarité (-) Capside hélicoïdale Enveloppe : - Entraînant une sensibilité à l'éther et aux solvants des lipides et une fragilité dans le milieu extérieur - Portant des spicules correspondant à des protéines glycosylées F = facteur de fusion : - Responsable de la formation de syncytium par fusion des cellules - Assurant a pénétration du virus dans la cellule Taille : 100 à 1000 nm  Schéma de la structure du Virus respiratoire syncytial		Genre	Virus	F*	H*	N*	Orthopneumovirus	V. respiratoire syncytial humain A et B : VRS-A et VRS-B	+	-	-	Metapneumovirus	Metapneumovirus humain A et B : MPVH-A et MPVH-B	+	-	-																		
Genre	Virus	F*	H*	N*																																
Orthopneumovirus	V. respiratoire syncytial humain A et B : VRS-A et VRS-B	+	-	-																																
Metapneumovirus	Metapneumovirus humain A et B : MPVH-A et MPVH-B	+	-	-																																
Virus respiratoire syncytial	Genre Orthopneumovirus	2 groupes antigéniques VRS-A et B responsables d'infections respiratoires																																		
	Epidémiologie	Répandu dans le monde entier Très contagieux, très résistant (6h sur les surfaces)																																		
	Clinique	Responsable de la bronchiolite aiguë du nourrisson : Rhinite précédant toux sèche et fièvre modérée 20 à 50% infections basses avec toux, sécrétions abondantes, bronchospasme Pneumonies et bronchites chez l'enfant Syndromes grippaux chez l'adulte																																		
	Diagnostic	Recherche du génome viral par PCR ou d'antigènes viraux dans les sécrétions respiratoires																																		
Métapneumovirus humain	Genre Metapneumovirus	2 groupes antigéniques HMPV-A et B responsables d'infections respiratoires																																		
	Epidémiologie	Répandu dans le monde entier Identifié chez environ 10% des patients avec infection respiratoire aiguë 100% des enfants de 5 ans ont des anticorps																																		
	Clinique	Responsable de bronchiolite, bronchites et pneumonies chez l'enfant et l'adulte fragilisé : - Surinfections bactériennes (otites) +++ - Exacerbation d'asthme et de BPCO																																		
	Diagnostic	Recherche du génome viral par PCR dans les sécrétions respiratoires																																		
	Traitement et prophylaxie	Symptomatique, antiviraux en cours de développement																																		
FAMILLE DES PNEUMOVIRIDAE																																				
Caractères	Classification	- Famille : Adenoviridae - Genre : Mastadenovirus - Espèce : 7 espèces d'adénovirus humains A à G, 90 types																																		
	Structure des virions	- Génome à ADN bicaténaire - Capside icosaédrique - Nus donc résistants : à l'éther, aux solvants des lipides, dans le milieu extérieur 																																		
Epidémiologie	Transmission	- Par contact direct ou indirect avec les sécrétions respiratoires pour les infections respiratoires - Par voie féco-orale pour les souches entériques - Par matériel d'ophtalmologie ou l'eau des piscines pour les infections oculaires																																		
	Mode épidémiologique	Endémie ou petites épidémies selon les sérotypes Infection chez l'immunodéprimé par réactivation du virus persistant dans l'organisme																																		
Physiopathologie																																				
Pouvoir pathogène : immunodéprimé	TD : gastroentérite, colite Arbre respiratoire : rhinopharyngite, angine, otite, laryngite, bronchiolite, pneumonie Tractus urogénital : cystite hémorragique, urétrite Œil : conjonctivite Foie : hépatite SNC : méningite, encéphalite		<table><tr><th>Sous-groupes</th><th>Sérotypes</th><th>Organe cible</th></tr><tr><td>A</td><td>12, 18, 31, 61</td><td>Tube digestif</td></tr><tr><td>B</td><td>3, 7, 16, 21, 50, 66, 68, 76</td><td>Arbre respiratoire, tractus rénal, œil, SNC</td></tr><tr><td>B1</td><td>11, 14, 34, 35, 55, 77, 78, 79</td><td></td></tr><tr><td>B2</td><td></td><td></td></tr><tr><td>C</td><td>1, 2, 5, 68, 6, 57, 90</td><td>Arbre respiratoire, tube digestif, foie</td></tr><tr><td></td><td>8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 62-65, 67, 69-75, 80-88, 90</td><td>Arbre respiratoire, tractus rénal, œil</td></tr><tr><td>D</td><td></td><td></td></tr><tr><td>E</td><td>4</td><td>Arbre respiratoire</td></tr><tr><td>F</td><td>40, 41</td><td>Tube digestif</td></tr><tr><td>G</td><td>52</td><td>Tube digestif</td></tr></table>	Sous-groupes	Sérotypes	Organe cible	A	12, 18, 31, 61	Tube digestif	B	3, 7, 16, 21, 50, 66, 68, 76	Arbre respiratoire, tractus rénal, œil, SNC	B1	11, 14, 34, 35, 55, 77, 78, 79		B2			C	1, 2, 5, 68, 6, 57, 90	Arbre respiratoire, tube digestif, foie		8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 62-65, 67, 69-75, 80-88, 90	Arbre respiratoire, tractus rénal, œil	D			E	4	Arbre respiratoire	F	40, 41	Tube digestif	G	52	Tube digestif
Sous-groupes	Sérotypes	Organe cible																																		
A	12, 18, 31, 61	Tube digestif																																		
B	3, 7, 16, 21, 50, 66, 68, 76	Arbre respiratoire, tractus rénal, œil, SNC																																		
B1	11, 14, 34, 35, 55, 77, 78, 79																																			
B2																																				
C	1, 2, 5, 68, 6, 57, 90	Arbre respiratoire, tube digestif, foie																																		
	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 62-65, 67, 69-75, 80-88, 90	Arbre respiratoire, tractus rénal, œil																																		
D																																				
E	4	Arbre respiratoire																																		
F	40, 41	Tube digestif																																		
G	52	Tube digestif																																		
Autres	Diagnostic	Recherche du génome viral par PCR dans le sang, lavage broncho-alvéolaire, sécrétions nasopharyngées, prélèvement conjonctival, selles, liquide céphalorachidien (selon l'atteinte)																																		
	Traitement	Cidofovir																																		
	Prophylaxie	Vaccin aux USA																																		

FAMILLE DES PARAMYXOVIRIDAE																													
Caractères généraux de la famille	Classification	Genre : - Respirovirus : virus para-influenza - Rubulavirus : virus para-influenza, virus des oreillons - Henipavirus : virus Hendra, virus Nipah - Morbillivirus : virus de la rougeole <table><tr><th>Genre</th><th>Virus</th><th>F*</th><th>H*</th><th>N*</th></tr><tr><td>Respirovirus</td><td>Virus para-influenza humain types 1 et 3</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Rubulavirus</td><td>Virus para-influenza humain types 2 et 4</td><td>+</td><td>+</td><td>+</td></tr><tr><td>Henipavirus</td><td>Virus Hendra</td><td>+</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Morbillivirus</td><td>Virus de la rougeole</td><td>+</td><td>+</td><td>-</td></tr></table> *F : facteur de fusion ; H : hémagglutinine ; N : neuraminidase			Genre	Virus	F*	H*	N*	Respirovirus	Virus para-influenza humain types 1 et 3	+	+	+	Rubulavirus	Virus para-influenza humain types 2 et 4	+	+	+	Henipavirus	Virus Hendra	+	-	-	Morbillivirus	Virus de la rougeole	+	+	-
	Genre	Virus	F*	H*	N*																								
Respirovirus	Virus para-influenza humain types 1 et 3	+	+	+																									
Rubulavirus	Virus para-influenza humain types 2 et 4	+	+	+																									
Henipavirus	Virus Hendra	+	-	-																									
Morbillivirus	Virus de la rougeole	+	+	-																									
Structure des virions	Génome à ARNmc : linéaire, monoségmenté, de polarité (-) Capside hélicoïdale Enveloppe : - Entraînant une sensibilité à l'éther et aux solvants des lipides et une fragilité dans le milieu extérieur - Portant des spicules correspondant à des protéines glycosylées F = facteur de fusion : responsable de la formation de syncytium par fusion des cellules, assurant la pénétration du virus dans la cellule H = activité hémagglutinante : permet la fixation du virus N = activité neuraminidasique : permet la libération de nouveaux virus formés Taille : 150 à 300 nm																												
Virus para-influenza humains	4 types antigéniques, notés de 1 à 4 : - HPIV-1 et 3 : genre Respirovirus - HPIV-2 et 4 : genre Rubavirus																												
	Epidémiologie	Répandu dans le monde entier, 90% des adultes ont des anticorps																											
	Clinique	Responsable d'infections respiratoires aiguës à tout âge																											
	Diagnostic	Laryngites, bronchiolites et pneumonies chez l'enfant +++																											
	Traitement et prophylaxie	Recherche du génome viral (PCR) dans les sécrétions																											
Virus des oreillons : virus ourlien	Genre Rubulavirus	1 seul type antigénique																											
	Epidémiologie	Réservoir de virus : Homme (enfants malades ou infectés de façon inapparente) Transmission par la salive et les sécrétions rhinopharyngées Contagiosité : moins de 6 jours avant le début des signes cliniques et jusqu'à 10 jours après Mode épidémiologique : épidémies dans des collectivités scolaires et militaires Immunité durable ⇒ Modification de l'épidémiologie par la vaccination																											
	Physiopathologie	Tropisme glandulaire : glandes salivaires (parotides), pancréas, glandes sexuelles (testicules, ovaires) Neurotropisme (méninges)																											
	Clinique	Forme inapparente dans 1/3 des cas																											
		Forme typique	Incubation de 21 jours Fièvre modérée à 38°C, parfois 39-49°C qui dure plusieurs jours Parotidite : ⇒ Tuméfaction douloureuse de l'une ou des 2 glandes parotides, fermes à la palpation ⇒ Œdème du cou et otalgies ⇒ Régression en 1 semaine																										
		Autres localisations	⇒ Soit simultanées, soit secondaires à la parotide, soit isolées Méningite : 5 à 10% des cas d'infection par le virus ourlien Encéphalite : 0,5% des cas Orchite : chez le garçon, après la puberté (10 à 20% des infections post-puberté) ⇒ Unilatérale presque toujours, rarement bilatérale, douloureuse ⇒ Stérilité exceptionnelle car atteinte unilatérale le plus souvent : oophorite ou mastite (5-10%) Pancréatite : 4% Thyroïdite Néphrite																										
	Traitement	Aucun																											
	Prophylaxie	Vaccin à virus vivant : souche atténuée par passage multiple sur cellules diploïdes humaines, associé aux vaccins rougeole et oreillons																											
		Administration	Une injection SC																										
		Incidents	Rares : arthralgies, adénopathoes, éruption discrète																										
Contre-indications		Sujets immunodéprimés, grossesse																											
Indications et obligations		Vaccination des enfants des 2 sexes avec une dose à 12 mois suivie d'une seconde dose entre 16 et 18 mois Vaccination des sujets nés depuis 1980 : rattrapage pour avoir 2 doses du vaccin trivalent avec un délai d'au moins 1 mois entre les doses Vaccination en situation de cas groupés en collectivité																											

Virus de la rougeole : virus morbillieux	Genre Morbillivirus	1 seul sérotype			
	Epidémiologie	Réservoir du virus	Humain		
		Transmission	Directe interhumaine aérienne Par sécrétions rhino-pharyngées et oculaires Virus le plus contagieux		
		Contagiosité	6 jours (4 jours avant et 2 après l'éruption)		
		Répartition géographique	Mondiale, recrudescence		
		Mode épidémiologique	PVD : endémo-épidémique, atteinte des jeunes enfants, mortalité 10% Pays industrialisés : foyers isolés, en raison de la vaccination		
	Physiopathologie	Pénétration du virus par voie aérienne ↓ Multiplication dans les cellules des muqueuses respiratoires et conjonctivales ↓ Système lymphoïde (amygdales, ganglions, rate, etc.) ↓ Virémie ↓ Leucocytes → leucopénie → anergie ↓ Invasion des tissus, en particulier : - endothélium vasculaire → énanthème - tégument → exanthème ⇒ énanthème et exanthème = vascularite due à une réaction entre cellules infectées et cellules immunitaires			
	Clinique	Forme habituelle	Incubation	10-14 jours	
			Période d'invaison	Durée de 4 jours, marquée par - Catarrhe oculo-respiratoire : conjonctivite, rhinite, toux - Fièvre souvent élevée (39-40°C) - Signe de Köplik : signe pathognomonique de la rougeole : petites taches rouges avec centre blanc-bleuté à la face interne des joues = énanthème	
			Eruption maculo-papuleuse : exanthème	Débutant derrière les oreilles S'installent en 1 seule poussée descendante Macules roses ou rouges, douces au toucher Avec intervalle de peau saine	
Evolution			Vers la guérison en 8 jours		
Complications		Respiratoires : Dues au virus lui-même : pneumonie et broncho-pneumonie, laryngite Dues à des surinfections bactériennes			
		Otites Nerveuses : Encéphalite post-infectieuse dans un cas pour 1000 : mort ou séquelles psychomotrices importantes Encéphalite à inclusions rougeoleuses : chez immunodéprimés, dans les 6 mois après une rougeole ; mortalité 80% Pan Encéphalite Sclérosante Subaiguë = PESS : maladie dégénérative du SNC rare et grave, survenant en moyenne 7 ans après la rougeole			
Traitement	Aucun				
Prophylaxie	Immunoglobulines standard, vaccin				

FAMILLE DES RHABDOVIRIDAE		
Caractères généraux de la famille	Introduction	Maladie connue depuis l'Antiquité, première description au XXIII siècle avant J.-C. à Babylone Méningo-encéphalite atteignant les mammifères 59 000 décès d'Hommes par an dans le monde
	Classification	Famille : Rhabdoviridae Genre : Lyssavirus
	Structure des virions	Génome à ARNmc, non segmenté, linéaire, polarité (-) Capside hélicoïdale : protéine N Enveloppé, en forme d'obus ⇒ Sensibilité à l'éther ⇒ Fragilité dans le milieu extérieur Portant des glycoprotéines G dans l'enveloppe, à propriétés hémagglutinantes Structure antigénique : 16 espèces différentes, répartition des variants selon la zone géographique et l'animal en cause
Epidémiologie	Zoonose = maladie animale, principalement chez les chauve-souris Transmissible à l'Homme Réservoirs de virus : renard en Europe occidentale et centrale Transmission : par salive d'animaux enragés sauvages mais surtout domestiques, par voie cutanée ou muqueuse (transmission directe ou non p : manipulation d'objets souillés) Répartition géographique : Antarctique, Australie, Japon, certaines îles du Pacifique, Grande Bretagne ⇒ Indemnes de rage	
Physiopathologie	Place pour la sérovaccination en urgence Transmission par : - morsures - griffures - léchage Multiplication au niveau du point d'inoculation dans les cellules des muscles striés (pendant 3 jours) « Point de non retour » PHASE CENTRIPETE Atteinte de la moelle épinière Cheminement le long des nerfs périphériques S N C Multiplication dans les neurones Induisant l'apparition de Corps de Négri PHASE CENTRIFUGE Diffusion le long des nerfs périphériques - Glandes salivaires → Virus dans la salive - Papilles de la langue - Rétine - cornée	
Clinique	Incubation	Durée variable
	Phase de début	Fièvre légère, hyperesthésie, malade abattu ou excité, irrité
	Phase d'état	Encéphalite se présentant sous 2 formes
		Forme spastique ou furieuse (2/3 des cas) Fièvre à 41°C, hallucinations et contractures généralisées Hydrophobie : spasme douloureux des muscles du pharynx déclenché par la déglutition des liquides Aérophobie : crise spastique déclenchée par un simple courant d'air Modification de la voie due à un spasme du larynx Écoulement de la salive Troubles de la conscience, agressivité, convulsions, coma Mort en 2 à 10 jours par paralysie cardiorespiratoire, par atteinte bulbaire
	Forme paralytique (1/3 des cas)	Paralysies flasques ascendantes, évolution plus lente
Diagnostic	Diagnostic clinique chez l'Homme Diagnostic virologique chez l'animal mordeur (corps de Négri)	
Traitement	Pas de traitement efficace quand la rage est déclarée Traitement préventif : 1- Désinfection de la plaie : lavage à l'eau et au savon au moins 15 minutes puis antiseptique, ne pas suturer la plaie pour éviter la dispersion du virus 2- Injection d'immunoglobulines antirabique (humaines IMOGAM® ou équines) : par voie générale, autour de la plaie 3- Vaccination post-exposition, évaluation de la nécessité et mise en œuvre dans un centre de vaccination antirabique : vaccin inactivé, 3 injections IM (J0, J7, J21) ou 4 doses (J0, J3, J7, J14)	
Prophylaxie	1- Vaccination pré-exposition de l'Homme : Vaccin inactivé Administration 3 injections SC (J0, J7 J21 ou J28) Rappels selon le niveau de risque ou des contrôles pour les vétérinaires, personnel de laboratoire travaillant sur le virus rabique, personnel des abattoirs, gardes-chasse, etc. Pour les voyageurs allant en zone d'endémie : consulter un centre de médecine du voyage 2- Vaccination des animaux domestiques 3- Vaccination des renards Croquettes contenant un vaccin vivant atténué, répandu par hélicoptère dans le zone d'endémie Recul du front de la rage dans l'Est de la France	

FAMILLE DES HERPESVIRIDAE																						
Caractères généraux de la famille	Classification	Ordre : Herpesvirales Famille : Herpesviridae	<table><tr><th>SOUS-FAMILLE</th><th>GENRE</th><th>ESPECE</th></tr><tr><td rowspan="2">ALPHA-HERPESVIRINAE</td><td>Simplexvirus</td><td>Herpesvirus humain 1 et 2 = Herpes simplex virus = HSV-1 et HSV-2</td></tr><tr><td>Varicellovirus</td><td>Herpesvirus humain 3 = Varicella zoster virus = VZV = virus de la varicelle et du zona</td></tr><tr><td rowspan="2">BETA-HERPESVIRINAE</td><td>Cytomegalovirus</td><td>Herpesvirus humain 5 = Cytomégalovirus humain = CMV</td></tr><tr><td>Roseolovirus</td><td>Herpesvirus humain 6 = HHV-6A et HHV-6B Herpesvirus humain 7 = HHV-7</td></tr><tr><td rowspan="2">GAMMA-HERPESVIRINAE</td><td>Lymphocryptovirus</td><td>Herpesvirus humain 4 = virus de la mononucléose infectieuse = MNI = virus Epstein-Barr = EBV</td></tr><tr><td>Rhadinovirus</td><td>Herpesvirus humain 8</td></tr></table>	SOUS-FAMILLE	GENRE	ESPECE	ALPHA-HERPESVIRINAE	Simplexvirus	Herpesvirus humain 1 et 2 = Herpes simplex virus = HSV-1 et HSV-2	Varicellovirus	Herpesvirus humain 3 = Varicella zoster virus = VZV = virus de la varicelle et du zona	BETA-HERPESVIRINAE	Cytomegalovirus	Herpesvirus humain 5 = Cytomégalo vi rus humain = CMV	Roseolovirus	Herpesvirus humain 6 = HHV-6A et HHV-6B Herpesvirus humain 7 = HHV-7	GAMMA-HERPESVIRINAE	Lymphocryptovirus	Herpesvirus humain 4 = virus de la mononucléose infectieuse = MNI = virus Epstein-Barr = EBV	Rhadinovirus	Herpesvirus humain 8	
	SOUS-FAMILLE	GENRE	ESPECE																			
ALPHA-HERPESVIRINAE	Simplexvirus	Herpesvirus humain 1 et 2 = Herpes simplex virus = HSV-1 et HSV-2																				
	Varicellovirus	Herpesvirus humain 3 = Varicella zoster virus = VZV = virus de la varicelle et du zona																				
BETA-HERPESVIRINAE	Cytomegalovirus	Herpesvirus humain 5 = Cytomégalo vi rus humain = CMV																				
	Roseolovirus	Herpesvirus humain 6 = HHV-6A et HHV-6B Herpesvirus humain 7 = HHV-7																				
GAMMA-HERPESVIRINAE	Lymphocryptovirus	Herpesvirus humain 4 = virus de la mononucléose infectieuse = MNI = virus Epstein-Barr = EBV																				
	Rhadinovirus	Herpesvirus humain 8																				
Structure des virions	Génome à ADN bicaténaire : linéaire, réplication dans le noyau Capside icosaédrique Comportant un tégment épais de structure fibrillaire entre la capside et l'enveloppe Enveloppé : - Sensibilité à l'éther, aux détergents - Fragilité dans le milieu extérieur Taille : 120 à 200 nm de diamètre																					
	1- Phase initiale de l'infection Adsorption : sur des récepteurs cellulaires spécifiques Pénétration : par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire Décapsidation : par l'intermédiaire des enzymes lysosomiales d'origine cellulaire ⇒ Libération de l'ADNv dans le noyau 2- Phase d'éclipse : synthèse des constituants viraux ADN viral • Rôle de code génétique pour la synthèse des protéines virales • Rôle de moule pour sa propre réplication ⇒ Inhibition précoce des synthèses cellulaires ⇒ 4 phases : ① Phase très précoce ② Phase précoce ③ Phase de réplication de l'ADNv ADN parental ADN polymérase ADN dépendante d'origine virale ADN néo-formés ④ Phase tardive 3- Phase d'assemblage, maturation, libération Assemblage des nucléocapsides dans le noyau Acquisition de l'enveloppe par bourgeonnement du feuillet interne de la membrane nucléaire et endoplasmique Cheminement dans la lumière du réticulum endoplasmique Lyse de la cellule																					

HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV)					
Classification	• Sous-famille : Alphaherpesvirinae • Genre : Simplexvirus • Deux types antigéniques : HSV-1 et 2, responsables de l’herpès labial et génital				
Epidémiologie	Réservoir	Humain			
	Transmission	Directe : - HSV-1 chez l’enfant par contact direct avec le liquide des vésicules ou avec de la salive - HSV-2 chez l’adolescent et l’adulte des 2 sexes au cours des relations sexuelles à partir des lésions génitales - Incidence en augmentation avec le nombre de partenaires - Herpès génital : IST ; primo-infection inapparente dans 2/3 des cas			
Physiopathologie	Primo-infection	Pénétration par la muqueuse buccale / nasale (HSV-1) ou génitale (HSV-2) Multiplication dans les cellules épithéliales de ces muqueuses Lyse donnant lieu à la formation de vésicules riches en virus Pénétration du virus dans les fibres sensitives proches de la porte d’entrée ⇒ Corps cellulaire du neurone par voie neuronale centripète Localisation dans les ganglions nerveux sensitifs régionaux : 2 types : ganglion de Gasser (nerf trijumeau, crânien), ganglions sacrés			
	Latence	Ganglions nerveux • ADN épisomal présent dans le noyau, non intégré aux chromosomes • Ni réplication, ni expression de protéines mais transcription d’ARNv appelés LAT			
	Réactivation	Par stress, fièvre, facteurs hormonaux, UV, traumatisme Lésion vésiculeuse dans la région où s’était produite la primo-infection Fréquence des récurrences variable selon les individus			
	Manifestations cliniques classiques		Primo-infection	Réactivation	
		Herpès labial	- Gingivo-stomatite survenant chez l’enfant entre 1 et 3 ans - Éruption muqueuse faite de vésicules s’ulcérant rapidement, pouvant s’étendre aux lèvres - Très douloureuse, accompagnée de fièvre et d’adénopathies cervicales - Formes atténuées - Formes inapparentes (85 à 90% des cas)	Infection plus limitée : bouquet de vésicules à la jonction cutanéomuqueuse, sur le bord des lèvres = bouton de fièvre - Facteurs déclenchants : fièvre, soleil, règles, fatigue, contrariété	
		Herpès génital	- Éruption vésiculeuse siégeant sur les organes génitaux externes en général - Lésions douloureuses, accompagnées de fièvre et d’adénopathies inguinales	- Symptomatologie moins intense - Excrétion intermittente de HSV-2 dans les sécrétions génitales sans signe clinique mais pouvant être à l’origine d’une contamination des partenaires	
	Manifestations graves	Dues à HSV-1	Kératite herpétique	Conjonctivite et parfois extension à la cornée ⇒ Ulcération superficielle ou profonde pouvant entraîner la cécité, lors d’une primo-infection ou d’une récurrence à HSV-1	
			Encéphalite herpétique	- Forme gravissime de l’infection à HSV-1 touchant les adultes lors d’une primo-infection ou d’une récurrence - Fièvre et signes encéphalitiques : crises convulsives, troubles du comportement, paralysies, troubles de la conscience puis coma - Rare mais mortelle dans 70% des cas avant les traitements antiviraux, laissant des séquelles en cas de guérison (100 cas/an)	
			Herpès des sujets fragilisés	- Sujets immunodéprimés : transplantés de moelle osseuse ou d’organe, cancéreux, SIDA - Nouveau-nés et nourrissons eczémateux Lésions cutanéomuqueuses extensives, se creusant Localisations viscérales graves pouvant entraîner la mort : mucite, œsophagite, hépatite, pneumopathie, encéphalite	
		Dues à HSV-2 : herpès néonatal	Incidence : 3 cas / 100 000 naissances Contamination in utero, à la naissance par contact direct avec les sécrétions génitales maternelles, post-natal Fièvre et localisations diverses : ictère, hépato-splénomégalie, méningo-encéphalite, kératite, éruption cutanéomuqueuse Formes généralisées : septicémie herpétique Évolution favorable seulement pour les formes localisées à l’œil, à la peau ou à la bouche mais possibilités de récurrences oculaires ou cutanées invalidantes Mortalité élevée pour les autres formes		
Diagnostic	Direct	Amplification génique +++, isolement en culture cellulaire (rare)			
	Indirect	Détection et quantification des IgM et IgG spécifiques			
Traitement et prophylaxie	• Par voie locale en collyres pour la kératite herpétique : Trifluorothymidine = trifluridine (VIROPHTA®) • Par voie locale en gel dans l’herpès labial récidivant : 5-iodo-2’désoxycytidine = ibacitabine (CUTERPES®) • Par voie locale, buccale ou IV pour l’herpès cutanéomuqueux, herpès génital primaire, encéphalite herpétique, kératite herpétique, hépatite herpétique...chez les sujets immunocompétents et chez les sujets immunodéprimés : acycloguanosine = aciclovir (ZOVIRAX®) • Par voie buccale, pour prévenir les récurrences d’herpès génital et les kératites : valaciclovir (ZELITREX®) • En cas de résistance à l’aciclovir : foscarnet (FOSCAVIR®), ganciclovir (CYMEVAN®) • Prophylaxie : vaccin en cours de développement				

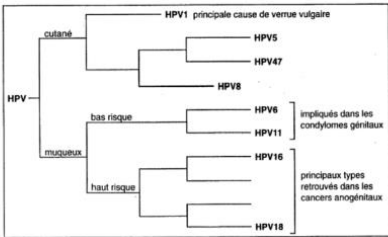
VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)			
Classification	• Sous-famille : Alphaherpesvirinae • Genre : Varicellovirus • 1 seul type antigénique : Human Herpesvirus-3 (HHV-3)		
Epidémiologie	• Réservoir : humain • Répartition géographique : mondiale • Transmission : directe par les gouttelettes de salive ou par contact direct avec les lésions cutanées d'un sujet atteint de varicelle ou zona • Varicelle : primo-infection • Zona : récurrence = réactivation • Contagiosité : J-2/3 ⇒ J+5		
Physiopathologie	① Primo-infection : varicelle pénétration par voie aérienne ↓ multiplication dans les cellules du tractus respiratoire supérieur ↓ ganglions lymphatiques ↓ sang (virémie) ↓ par vagues successives multiplication dans l'organe cible = cellules de l'épiderme ⇔ vésicules ↓ cheminement le long des nerfs ② Latence dans ganglions nerveux ganglion(s) de la racine postérieure du nerf rachidien ou ganglion sensitif du nerf crânien ↓ multiplication du virus et cheminement le long des nerfs ③ Récurrence : Zona peau ↓ réaction inflammatoire de la racine du nerf concerné ↙ ↘ douleur intense éruption de vésicules sur la peau		
Clinique	Varicelle	Forme typique : de l'enfant	• Incubation : 2 semaines • Fièvre à 38°C pendant 1 à 2 jours • Éruption vésiculeuse : - Débutant à la tête, au cuir chevelu, puis atteignant la face, le tronc et les membres - Évolutions des éléments : macule, papule, vésicule puis croûte qui tombe vers le 8e jour sans laisser de cicatrice, sauf si lésion de grattage • Évolution par poussées successives (2 ou 3) ⇒ Présence de papules, vésicules, croûtes dans un même territoire, maladie bénigne le plus souvent
		Complications	Surinfections bactériennes liées au grattage Pneumonie ± hépatite ⇒ Mort dans 10% des cas Encéphalites : rares
		Varicelle de la femme enceinte, du fœtus et du nouveau-né	Risque de varicelle grave chez la mère Si infection en début de grossesse < 20 semaines : risque faible de malformation chez le nouveau-né Si infection en fin de grossesse ⇒ Risque de varicelle néo-natale grave avec atteinte hépatique, pneumonie, encéphalite : mortalité 20%
		Varicelle de l'enfant immunodéprimé	Leucémique ou sous corticoïdes Varicelle hémorragique Infection disséminée : pneumopathie, hépatite, pancréatite, encéphalite
	Zona	Forme typique : maladie douloureuse	Adénopathies et douleur intense précédant l'éruption Éruption : vésicules apparaissant en plusieurs poussées, unilatérale, localisée au territoire correspondant à un ou plusieurs nerfs sensitifs Douleur persistante avec sensation de brûlure, surtout chez les sujets âgés Évolution en une quinzaine de jours, avec formation d'une croûte qui tombe en laissant une cicatrice dépigmentée Localisations : thoracique (50%), lombo-sacrée, ophtalmique, faciale
		Complications	Kératite Algies post-zostériennes Dissémination viscérale : lors d'immunodépression sévère ou chez le sujet âgé
		Zona de la femme enceinte	Pas de risque pour le fœtus
Diagnostic	Direct	Amplification génique +++, isolement en culture de cellules	
	Indirect	Détection et quantification des IgM et IgG spécifiques : statut immunitaire (enfant immunodéprimé)	
Traitement et prophylaxie	Traitement	Symptomatique Spécifique : - Aciclovir – ZOVIRAX® IV : chez le sujet immunodéprimé et immunocompétent : zona grave, varicelle chez la femme enceinte ou du nouveau-né, varicelle grave chez l'enfant < 1 a, pneumopathie varicelleuse - Valaciclovir – ZELITREX® et famciclovir – ORAVIR® : en prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet immunocompétent En cas de résistance : foscarnet – FOSCAVIR®, ganciclovir – CYMEVAN®	
	Prophylaxie	Vaccination de la varicelle : par la souche atténuée OKA, 2 doses à 4-8 (VARIVAX®) ou 6-10 (VARILRIX®) d'intervalle, CI grossesse Vaccination contre le zona : souche atténuée OKA, 1 dose, adultes de 65-74 ans, CI sujets immunodéprimés	

VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV)				
Classification	• Sous-famille : Betaherpesvirinae • Genre ; Cytomegalovirus • Espèce : cytomégalus humain = CMV = HHV-5			
Epidémiologie	• Réservoir : humain • Répartition géographique : mondiale, séroprévalence d'autant plus élevée que les conditions socio-économiques sont défavorables • Transmission directe : excrétion du virus dans la salive, les urines, le sperme, les sécrétions génitales, le lait et les larmes			
Physiopathologie	① Primo-infection Pénétration dans l'organisme ↓ Dissémination par voie sanguine • Rein (tube contourné proximal, espaces interstitiels) • Glandes salivaires cellules épithéliales des canaux glandulaires) • Moelle osseuse (cellules souches CD34⁺) • Poumons (épithélium des alvéoles pulmonaires) • Foie (cellules de Küpfer) • SNC • Tube digestif • Peau (cellules endothéliales) • Cellules monomacrophagiques • Lymphocytes T et B • Cellules de l'endothélium vasculaire ⇒ Excrétion salivaire, urinaire et génitale ② Latence Persistance à l'état latent dans les : - lymphocytes - macrophages - cellules réticulo-endothéliales - cellules épithéliales des tissus glandulaires ③ Réactivation - asymptomatique mais avec virémie et excrétion de CMV dans la salive, les urines, les sécrétions génitales - symptomatique chez les sujets immunodéprimés			
Clinique	Primo-infection de l'enfant et de l'adulte sain	• Asymptomatique le plus souvent • Symptomatique si primo-infection à un âge avancé : éruption, fièvre prolongée (3 semaines), syndrome mononucléosique mais sans angine • Complications : atteinte viscérale, pneumopathie, hépatite, anémie hémolytique, thrombopénie, encéphalite		
	Infections congénitale et périnatale	• Périnatale : inapparente le plus souvent, concerne 3 à 10% des naissances • Congénitale : 1% des naissances Réactivation Virémie positive dans les 10 premiers jours signe une infection congénitale 95% sans anomalie détectée à la naissance 85% évolution normale 15% anomalies tardives retard de croissance troubles neurosensoriels : convulsions, retard mental, surdité Primo-infection 5% Nouveau-né symptomatique à la naissance 5% maladie des inclusions cytomégaliennes hépato-splénomégalie pétéchies microcéphalie choriorétinite calcifications intracrâniennes 80% infection localisée foie, peau, encéphale, oeil 23 mort ou séquelles psychomotrices lourdes, cécité, surdité		
	Infection du sujet immunodéprimé : notion d'infection et de maladie à CMV	Greffé de CSH et transplanté d'organe	- Primo-infection grave : fièvre prolongée, pneumopathie, hépatite, glomérulonéphrite, colite, encéphalite, rejet de l'organe greffé - Réactivation fréquente, inapparente ou avec des signes cliniques (50 à 80% des greffés font une infection à CMV)	
		Infection du sujet vivant avec le VIH	- Primo-infection rare (réactivation) - Choriorétinite dans 25 à 30% des cas et évolution possible vers la cécité, par hémorragies et nécrose de la rétine - Ulcérations gastro-intestinales (dont colite) dans 30% des cas - Encéphalite - Pneumopathie	
Diagnostic	Direct : infection active	- Amplification génique ⇒ PCR quantitative : mesure de la charge virale +++ - Recherche d'antigènes viraux dans le sang : antigénémie pp65 - Isolement en culture de cellules		
	Indirect	Détection des IgM anti-CMV par immunocapture et détection et quantification des IgG anti-CMV par ELISA ; avidité des IgG anti-CMV		
Traitement	• Ganciclovir – CYMEVAN® : analogue de la guanosine, utilisé en perfusion ou injection locale intravitréenne, toxicité hématologique ⇒ Emploi limité et réservé aux infections graves à CMV • Valganciclovir – ROVALCYTE® : prodrogue du ganciclovir • Acide phosphonoformique : foscarnet – FOSCAVIR® analogue des pyrophosphates, utilisé dans le traitement de la rétinite à CMV par voie IV, néphrotoxique • Cidofovir – VISTIDE® : néphrotoxique • Immunoglobulines riches en anticorps anti-CMV administrées en association avec antiviraux			
Prophylaxie	• Choix donneur/receveur (séronégatifs → séronégatifs) • Valaciclovir à forte dose ou Valganciclovir • Immunoglobulines riches en anticorps anti-CMV administrées aux transplantés CMV-séronégatifs • Vaccin : à l'étude			
Autres betaherpesvirus	HHV-6	• Ubiquiste • Tropisme pour les LT, monocytes et macrophages, cellules épithéliales • Agent de l'exanthème subi du nourrisson (6e maladie) : fièvre, éruption maculo-papuleuse • Responsable d'encéphalites, de troubles de l'hématopoïèse et d'hépatites chez les personnes immunodéprimées		
	HHV-7	Ubiquiste et orphelin		

Classification	Antigènes viraux et transcrits : - VCA : Viral Capsid Antigen (protéine de capside) - EA : Early Antigen : produit de façon précoce lors du cycle de réplication - EBNA : EB Nuclear Antigen : présent dans le noyau des cellules infectées nécessaires à l’immortalisation des cellules infectées - LMP : Latent Membrane Protein : associée au cytosquelette, capacités de transformation cellulaire - EBER : EBV Encoded small RNA, synthétisés lors de la latence virale - BART miRNA : maintien de la latence - BHRF1 miRNA : rôle dans la transformation cellulaire																														
	• Sous-famille : Gammaherpesvirinae • Genre : Lymphocryptovirus • Espèce : Herpesvirus Humain-4 (HHV-4), virus Epstein-Barr • Deux types antigéniques : EBV-1 et 2																														
Epidémiologie	Réservoir	Humain, séroprévalence > 95% de la population adulte																													
	Transmission	- Interhumaine par la salive - Mère-enfant - Enfant-enfant via les jouets recouverts de salive - Entre ados et adultes par la salive (maladie du baiser) - Par transfusion sanguine - Greffe d’organe																													
Physiopathologie	• Primo-infection • Réactivation • Latence : • Production : relargage de nombreuses particules virales infectieuses + lyse cellulaire																														
	Primo-infection ↓ Infection asymptomatique ↓ MNI : mononucléose infectieuse Réactivation ↓ Réactivation asymptomatique ↓ Carcinome du cavum, de l’estomac ↓ Lymphome de Burkitt Sujet immunocompétent → Sujet immunodéprimé Syndrome de Purtilo ↓ Lymphome de Burkitt ↓ Lymphome B du patient VIH ↓ Lymphome B du patient transplanté ↓ Lymphome T ou NK ↓ Lymphome cérébral ↓ Lymphome de Hodgkin Les différentes maladies associées à l'EBV <table><thead><tr><th></th><th>Latence 0</th><th>Latence I</th><th>Latence II</th><th>Latence III</th></tr></thead><tbody><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Individu séropositif pour l'EBV (site principal)</td><td>Oui (lymphocyte B mémoire circulant)</td><td>Oui (centre germinatif, lymphocyte B mémoire en division)</td><td>Oui (centre germinatif)</td><td>Oui (lymphocyte B naïf)</td></tr><tr><td>Pathologie associée</td><td></td><td>Lymphome de Burkitt Cancer gastrique (I/II)</td><td>Lymphome de Hodgkin Carcinome du nasopharynx</td><td>Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Mononucléose infectieuse</td></tr><tr><td>Lignée lympho-blastoïde</td><td>Non</td><td>Non</td><td>Non</td><td>Oui</td></tr><tr><td>Lignée lympho-maturoïde issue de lymphome de Burkitt</td><td>Non</td><td>Oui</td><td>Non</td><td>Possible</td></tr></tbody></table> Pénétration par voie orale ↓ Multiplication dans les cellules de l'oropharynx ↓ Infection des lymphocytes B du sang circulant ↓ Immortalisation et prolifération ↓ Latence dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et certains lymphocytes B ↓ Réactivation et multiplication ↓ excrétion salivaire Angine ↓ Fièvre Forte réponse cytotoxique ↓ Adénopathie ↓ Splénomégalie ↓ Mononucléose Réponse humorale ↓ Spécifique : Ac anti VCA, EA, EBNA ↓ Non spécifique : Ac hétérophiles			Latence 0	Latence I	Latence II	Latence III						Individu séropositif pour l'EBV (site principal)	Oui (lymphocyte B mémoire circulant)	Oui (centre germinatif, lymphocyte B mémoire en division)	Oui (centre germinatif)	Oui (lymphocyte B naïf)	Pathologie associée		Lymphome de Burkitt Cancer gastrique (I/II)	Lymphome de Hodgkin Carcinome du nasopharynx	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Mononucléose infectieuse	Lignée lympho-blastoïde	Non	Non	Non	Oui	Lignée lympho-maturoïde issue de lymphome de Burkitt	Non	Oui	Non
	Latence 0	Latence I	Latence II	Latence III																											
Individu séropositif pour l'EBV (site principal)	Oui (lymphocyte B mémoire circulant)	Oui (centre germinatif, lymphocyte B mémoire en division)	Oui (centre germinatif)	Oui (lymphocyte B naïf)																											
Pathologie associée		Lymphome de Burkitt Cancer gastrique (I/II)	Lymphome de Hodgkin Carcinome du nasopharynx	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Mononucléose infectieuse																											
Lignée lympho-blastoïde	Non	Non	Non	Oui																											
Lignée lympho-maturoïde issue de lymphome de Burkitt	Non	Oui	Non	Possible																											
Clinique et maladies associées à l’EBV	Primo-infection : mononucléose infectieuse (MNI)	- Incubation longue : 20 à 60 jours - Fièvre avec asthénie marquée - Angine banale érythématopultacée (rouge + enduit blanc) ou à fausses membranes - Adénopathies et splénomégalie - Parfois éruption congestive surtout si administration d’ampicilline - Évolution vers la guérison en 2 à 3 semaines mais asthénie persistante																													
	Pathologies	- Syndrome de Purtiloinfection chronique avec prolifération lymphocytaire B chez des garçons atteints de déficit immunitaire lié au chromosome X - Lymphome de Burkitt - Lymphome de Hodgkin : prolifération de cellules de Sternberg-reed - Lymphome T ou NK - Carcinum du cavum, de l’estomac - Lymphomes et tumeurs chez le sujet immunodéprimé VIH ou transplantés d’organe ou greffés de cellules souches - Leucoplasie chevelue de la langue																													
Diagnostic	De primo-infection = Mononucléose Infectieuse	- Clinique : fièvre + angine ± hépatomégalie ± ictère - Hématologique : syndrome mononucléosique - Biochimique - Virologique : IgM anti-VCA																													
	D’infection ancienne	Diagnostic virologique indirect : IgG anti-VCA, IgG anti-EBNA																													
	De pathologie associée	Méthodes virologiques directes ⇒ Biologie moléculaire - PCR sur sang total, ponctions ganglionnaires, prolifération cellulaire - Hybridation in situ sur coupes de tissus pour la recherche des EBER - Immunohistochimie sur coupes de tissus pour la recherche des LMP1 et EBNA1																													
Prophylaxie et traitement	• Prophylaxie : vaccin en cours de développement • Traitement : aucun spécifique, traitements contre les proliférations : - Lymphomes : rituximab – RITUXAN® : anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre l’antigène CD20 - Polychimiothérapie - Radiothérapie																														

RÉCAPITULATIF SUR LES HERPESVIRUS HUMAINS

Espèce	HSV-1 HSV-2	VZV	CMV	HHV-6	HHV-7	EBV	HHV-8
Sous-famille	Alpha-herpesvirinae	Alpha-herpesvirinae	Beta-herpesvirinae	Beta-herpesvirinae	Beta-herpesvirinae	Gamma-herpesvirinae	Gamma-herpesvirinae
Tropisme <i>in vivo</i>	Peau Muqueuses Système nerveux	Peau Muqueuses Système nerveux	Tissus épithéliaux Cellules sanguines Cellules endothéliales	Tissus épithéliaux Lymphocytes T Monocytes Macrophages	Lymphocytes T4 Tissus épithéliaux	Tissus épithéliaux Lymphocytes B	Lymphocytes B Cellules fusiformes du KS
Siège de la latence	Ganglions nerveux sensitifs	Ganglions nerveux sensitifs	Cellules sanguines Tissus épithéliaux	Monocytes / macrophages Glandes salivaires Système nerveux central ?	?	Tissus lymphoïdes Tissus épithéliaux	?
Maladie liée à la primo-infection	Inapparente ou Atteinte orale, oculaire ou génitale	Varicelle	Inapparente ou Fièvre et syndrome mononucléotique	Inapparente ou Fièvre ou Exanthème subit	Inapparente ou Exanthème subit	Inapparente ou Fièvre ou mononucléose infectieuse	Fièvre
Maladie liée à une récurrence	Herpès labial, oculaire ou génital	Zona	Inapparente ou grave chez le sujet immuno-déprimé	Inapparente ou parfois grave chez le sujet immuno-déprimé	?	Inapparente ou leucoplasie chevelue de la langue, prolifération lymphoïde polyclonale, (Lymphome de Burkitt), (Carcinome du nasopharynx)	sarcome de Kaposi, lymphome des séreuses, maladie de Castelman multicentrique
Prévalence de l'infection	> 50%	> 90%	> 50%	> 90%	> 90%	> 90%	0-50% chez donneurs sains
Cellules sensibles au laboratoire	Lignées épithéliales Fibroblastes humains	Fibroblastes humains	Fibroblastes humains	Lymphocytes T, Monocytes,	Lymphocytes T4	Lymphocytes B humains Cellules de ouistiti	Lymphocytes B transformés par l'EBV
Durée du cycle	8-14 heures	24-36 heures	48-96 heures	72 h		variable	?
Taille du génome (kb)	152	125	229	160	140-150	172	environ 140
Pouvoir transformant	non	non	non	non ?	non	oui	oui

PAPILLOMAVIRUS HUMAINS																									
Généralités	Classification	• Famille : Papillomaviridae • Genres (30 décrits) : Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etc. • Espèces : > 120 papillomavirus humains (Human PapillomaVirus = HPV) dans les genres α, β, γ, μ et Nupapillomavirus																							
	Structure	• ADN parce que, circulaire, torsadé • Capside icosaédrique : 72 capsomères • Non enveloppées • Taille : 45 à 55 nm de diamètre																							
Physiopathologie	microtraumatisme ↓ Pénétration ↓ cellule germinale de la couche basale de l'épithélium ↓ Multiplication ↓ cellules différenciées, au niveau du noyau ↓ formation d'une verrue ou d'un condylome (végétations) • par hypertrophie des papilles dermiques • par hyperplasie des différentes couches cellulaires de l'épithélium ↙ ↘ régression des lésions spontanément ou après traitement ↘ ↙ persistance dans l'épithélium - soit sans donner de lésions - soit évolution vers la cancérisation 																								
Pouvoir pathogène	Tumeurs bénignes de la peau et des muqueuses	• Verrues cutanées : HPV1, 2, 3, 4, 7, 10 - Verrues vulgaires - Verrues plantaires - Verrues planes siégeant sur le visage, les mains • Epidermodysplasie verruciforme : HPV5, 8 • Papillomes laryngés et de l'arbre respiratoire : HPV6 et 11 • Papillomes oraux : HPV2, 6, 7, 11 • Condylomes ano-génitaux : - Condylomes acuminés / crête de coq : HPV6 et 11, ils donnent des végétations vénériennes visibles, situées sur la vulve, le pénis, l'anus mais aussi sur le vagin et le col utérin. Pas d'atypie nucléaire ni d'évolution vers le cancer - Condylomes plans : non visibles, dus aux HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 51, ils atteignent les organes génitaux externes et internes de l'homme et de la femme avec évolution possible vers le cancer																							
	Cancers des voies aérodigestives supérieurs	• 25% associés à des HPV : amygdales (50%), base de la langue • Type 16 le plus fréquent																							
	Cancers génitaux	HPV ⇒ États précancéreux : col utérin, vulve, pénis, région anale ; implication le plus souvent de HPV16, 18 1- Transmission Réservoir de virus humain Transmission sexuelle des HPV à localisation génitale Femmes les plus à risque : plusieurs partenaires, un seul ayant de nombreuses partenaires Partenaires masculins porteurs de condylomes acuminés, lésions atypiques, lésions non détectées cliniquement 2- Pathogénie : évolution vers le cancer Installation du cancer invasif : ⇒ Intégration du génome viral au génome cellulaire ⇒ Expression de certains gènes viraux ⇒ Immortalisation et prolifération de la cellule Rôle important des cofacteurs : cellulaires, hormonaux, immunologiques, extrinsèques																							
Diagnostic	Prélèvements	Frottis cervico-utérin Biopsie pratiquée lors d'une colposcopie permettant : observation à la loupe du col utérin, visualisation des lésions virales, prélèvement de 1 à 2 mm de muqueuse du col avec une pince																							
	Détection des papillomavirus humains	Amplification génique (PCR) ⇒ Très bonne sensibilité : remplace le dépistage par frottis puis coloration, à partir de 30 ans, tous les 5 ans si négatif Hybridation moléculaire en milieu liquide : détection en microplaque d'ADN d'HPV, par utilisation d'un mélange de sondes reconnaissant le groupe des principaux HPV à bas et haut risque																							
	Examen cytologique du frottis : dépistage entre 25 et 30 ans	Efficace : détection des lésions précoces, coloration de Papanicolaou Présence de koilocytes = cellules particulières à large halo clair cytoplasmique entourant un ou plusieurs noyaux Dépistage à pratiquer régulièrement : à 25 ans, si normal refaire 1 ans après et si toujours normal tous les 3 ans jusqu'à 30 ans Signes d'alarme : saignements vaginaux Koilocytes peu nombreux dans les lésions avancées évoluant vers le cancer <table><tr><th colspan="4">Lésions épithéliales malpighiennes</th></tr><tr><th colspan="2">Bas grade (LSIL)</th><th colspan="2">Haut grade (HSIL)</th></tr><tr><td rowspan="2">Condylome</td><td colspan="3">Néoplasies cervicales intra-épithéliales CIN</td></tr><tr><td>Grade 1</td><td>Grade 2</td><td>Grade 3</td></tr><tr><td></td><td>Dysplasie légère</td><td>Dysplasie moyenne</td><td>Dysplasie sévère</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>Carcinome in situ</td></tr></table> - Interprétation des anomalies cytologiques : ASC atypie des cellules malpighiennes ASC-US atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée LSIL lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade HSIL lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade CIS carcinome in situ	Lésions épithéliales malpighiennes				Bas grade (LSIL)		Haut grade (HSIL)		Condylome	Néoplasies cervicales intra-épithéliales CIN			Grade 1	Grade 2	Grade 3		Dysplasie légère	Dysplasie moyenne	Dysplasie sévère				Carcinome in situ
	Lésions épithéliales malpighiennes																								
Bas grade (LSIL)		Haut grade (HSIL)																							
Condylome	Néoplasies cervicales intra-épithéliales CIN																								
	Grade 1	Grade 2	Grade 3																						
	Dysplasie légère	Dysplasie moyenne	Dysplasie sévère																						
			Carcinome in situ																						
Génotypage des papillomavirus humains	Amplification génique (PCR) puis hybridation sur bandelette comportant des sondes nucléotidiques spécifiques, pour les HPV muqueux Séquençage nucléotidique pour les HPV cutanés Résultat : ADN des HPV16, 18, 33 retrouvés +++																								

Traitement	Verrues	Cryothérapie, topiques (acide salicylique)
	Condylomes	Traitement local par des topiques : Podophyllotoxine, Imiquimod Traitement par cryothérapie / azote liquide Traitement laser Électrocoagulation
	Néoplasie intra-épithéliale du col utérin	Chirurgie laser, cryochirurgie, conisation à l'anse diathermique
	Carcinome invasif du col	Chirurgie, chimiothérapie
Prévention	Frottis vaginal et cervical	La vaccination n'élimine par le suivi par frottis
	Vaccin	GARDASIL 4® : HPV6, 11, 16, 18 - Filles 11-13 ans : 2 doses espacées de 6 mois - Filles 14-19 ans : 3 doses à 0, 2 et 6 mois - HSH jusqu'à 26 ans : 3 doses à 0, 2 et 6 mois CERVARIX 2® : HPV16 et 18 - Filles 11-14 ans : 2 doses espacées de 6 mois - Filles 15-19 ans : 3 doses à 0, 1 et 6 mois GARDASIL 9® : HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 - Filles 11-14 ans : 2 doses espacées de 6 à 13 mois - Filles 15-19 ans : 3 doses à 0, 2 et 6 mois - HSH jusqu'à 26 ans : 3 doses à 0, 2 et 6 mois