

DIU « Pathologies infectieuses : prévention, vaccination, traitement »

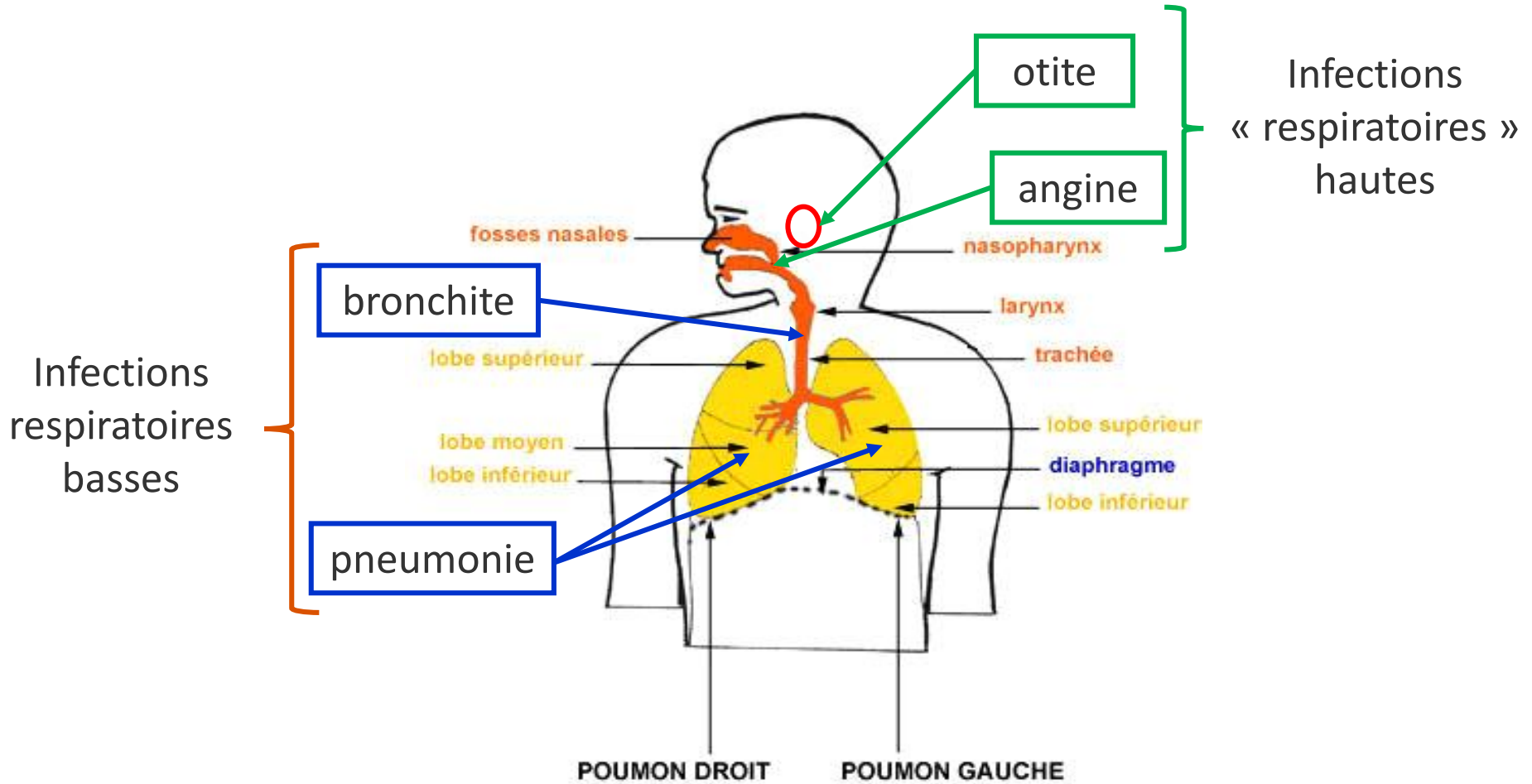
# Principaux agents bactériens responsables d'infections respiratoires

Claire Janoir

UFR Pharmacie, Université Paris-Saclay

*claire.janoir-jouveshomme@universite-paris-saclay.fr*

# Anatomie des voies respiratoires



# Écologie des voies respiratoires

- Voies respiratoires supérieures : carrefour oropharyngé, nez, sinus
  - Microbiote oropharyngé : Streptocoques non groupables, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus sp.*, Corynéformes, anaérobies ; la salive contient  $10^5$  à  $10^7$  UFC/ml
  - Microbiote nasal : présence de *Staphylococcus aureus*
- Voies respiratoires inférieures sous épiglottique
  - Existence d'un microbiote « en transit » ; les voies respiratoires inférieures ne sont plus considérées comme strictement stériles
  - Les microorganismes sont éliminés par :
    - Épuration mécanique : muqueuse ciliée trachéale, réflexe de toux, mucus
    - Phagocytose : macrophages, polynucléaires, IgA, IgG

# Processus pathologique commun

- **Origine des bactéries pathogènes**
  - Réservoir endogène : extension locale d'une bactérie des microbiotes ou inhalation du contenu gastrique
  - Inhalation de particules contaminées
  - Localisation secondaire après bactériémie (rare)
- **L'installation de la bactérie pathogène est favorisée par une diminution des défenses**
  - Infections virales (grippe ++)
  - Stase bronchique des bronchites chroniques, du tabagisme
  - Mucoviscidose
  - Immunodépression
  - ...

# Principales bactéries responsables d'infections ORL

*Streptococcus pyogenes* → angine

*Streptococcus pneumoniae* }  
*Haemophilus influenzae* } OMA

# Infections ORL

- **Rhinopharyngites**, d'origine virale : rhinovirus, coronavirus,...
- **Angines**
  - Inflammation douloureuse et fébrile de l'oropharynx, associant une pharyngite et une amygdalite
  - Essentiellement des virus ( $\approx 60\%$  enfants,  $\approx 90\%$  adultes)
  - Des bactéries du genre *Streptococcus*, *S. pyogenes* +++ (ou streptocoque du groupe A, SGA), responsable de :
    - $\approx 10\%$  des cas chez les adultes
    - $\approx 25$  à  $40\%$  des cas chez les enfants
- **Otites moyennes aiguës**

Les infections ORL sont particulièrement fréquentes chez l'enfant.

# *Streptococcus pyogenes* (1)

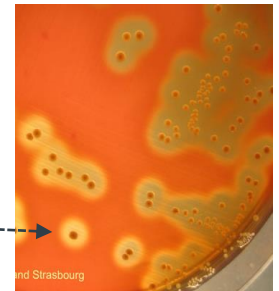
- **Habitat**

- Pathogène strictement humain
- Porteurs sains (sphère oro-pharyngée et peau)

- **Transmission par voie aérienne**

- **Caractères d'identification**

- Morphologiques : cocci en chainettes
- Cultureux
  - Exigences nutritives : culture sur gélose au sang
  - Hémolyse  $\beta$  (totale)
- Antigéniques
  - **Sérogroupe** : polyoside pariétal de groupe A (classification de Lancefield)
  - Sérotypage : protéine M de surface (> 80 types)



# *Streptococcus pyogenes* (2)

- **Facteurs de virulence**

- Structures de surface

- Structures antiphagocytaires : capsule, protéine M
- Facteurs d'adhésion : protéine M, protéines de liaison à la fibronectine,...

- Toxines et enzymes

La production de ces facteurs de virulence dépend des souches de *S. pyogenes*

- Toxines érythrogènes, toxine du choc toxique streptococcique (superantigènes)
- Hémolysines cytotoxiques
- ...



# *Streptococcus pyogenes* (3)

- **Pathologies associées**

- Pharyngites, angines érythémateuses ou érythémato-pultacées
- Infections cutanées superficielles ou profondes invasives (érysipèles, dermohypodermes nécrosantes ou non)
- Autres (moins fréquentes) : (pleuro-)pneumopathies, arthrites, bactériémies, endocardites, endométrites (obstétricales),...
- Manifestations toxiques (scarlatine, choc toxique streptococcique)
- Complications non infectieuses post-streptococciques

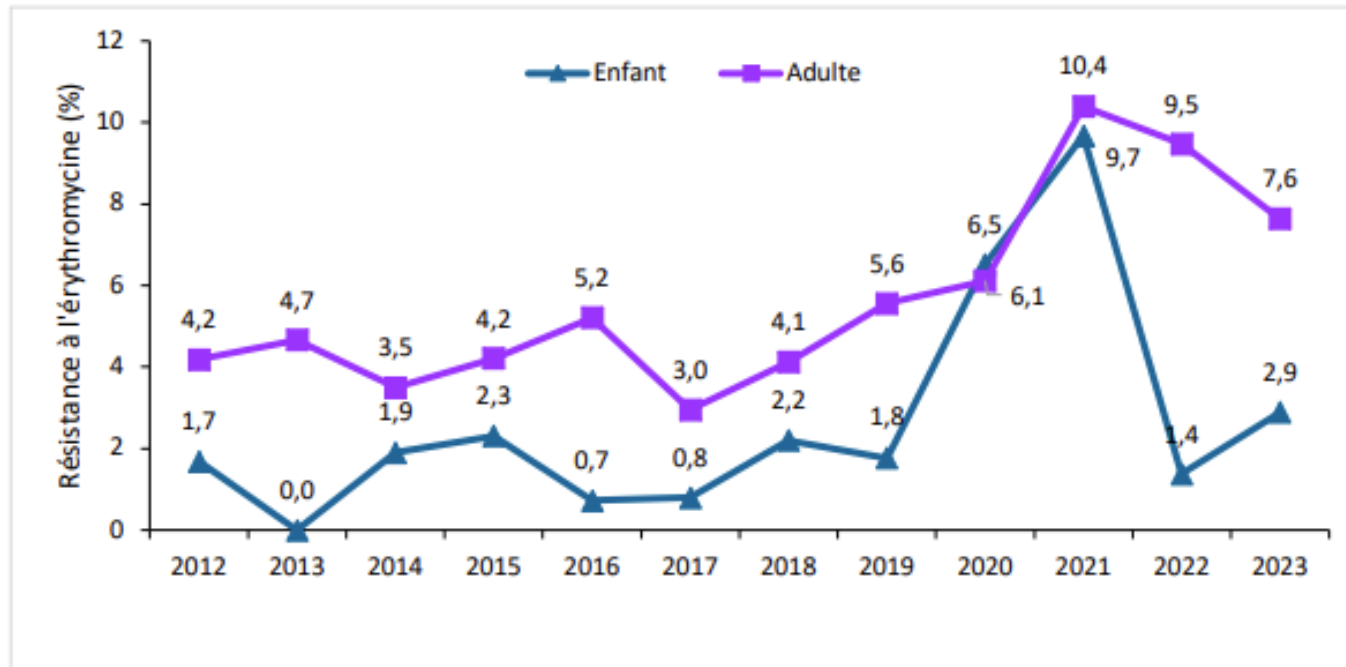
# *Streptococcus pyogenes* (4)

- Sensibilité aux antibiotiques utilisés couramment

|                 | Sensibilité naturelle | Résistance naturelle                                   | Résistance acquise           |
|-----------------|-----------------------|--|------------------------------|
| Pénicillines    | Oui                   |  | Non                          |
| Céphalosporines | Oui                   |  | Non                          |
| Macrolides      | Oui                   |  | Oui                          |
| Glycopeptides   | Oui                   |  | Non                          |
| Aminosides      |                       | Oui (mais synergie conservée avec les bêta-lactamines) | Oui (très rare, haut niveau) |

\* augmentation récente de la résistance aux antibiotiques du groupe des macrolides-lincosamides-streptogramines (MLS<sub>B</sub>) (phénotype constitutif ou inductible)

# *Streptococcus pyogenes* (5)



**Figure 29.** Évolution de la résistance aux macrolides, lincosamides et streptogramines (MLS) des souches invasives de SGA expertisées par le CNR (2012-2023).

# Complications des angines à SGA

Guérison spontanée ++, mais quelques complications possibles :

- locales suppuratives
- complications toxiques
- **complications non infectieuses post-streptococciques**, de nature immunologique, qui surviennent quelques semaines après l'infection.

- **La glomérulonéphrite aiguë (GNA)**

- Survient majoritairement chez les enfants de 3 à 10 ans
- Atteinte rénale se traduisant par une hématurie macroscopique, une protéinurie modérée, des œdèmes et une HTA légère à modérée.
- Evolution le plus fréquemment vers une guérison sans séquelle.

# Complications des angines à SGA

- **Le rhumatisme articulaire aigu (RAA)**
  - Maladie inflammatoire et auto-immune, liée à une analogie de structure entre la protéine M de surface du SGA et les tissus cibles - articulations et tissu conjonctif cardiaque.
  - Survient majoritairement chez les enfants de 3 à 15 ans,  $\approx$  2 à 3 semaines après l'épisode infectieux
  - Le RAA peut toucher de nombreux organes, les principaux étant les articulations (polyarthrite mobile) et le cœur (cardite) ; risque d'insuffisance cardiaque
  - Le RAA peut survenir après toutes les infections à SGA mais son risque est majoré avec certains clones (fonction de la protéine M)

Diagnostic et traitement des angines → cf. atelier suivant !

# Les otites moyennes aiguës

Les OMA purulentes sont définies par une inflammation tympanique associée à un épanchement dans la caisse du tympan. Elles sont d'origine bactérienne

- **Signes cliniques**

- Symptômes généraux d'infection aiguë
- Otalgie

Ces signes ne sont ni constants ni spécifiques

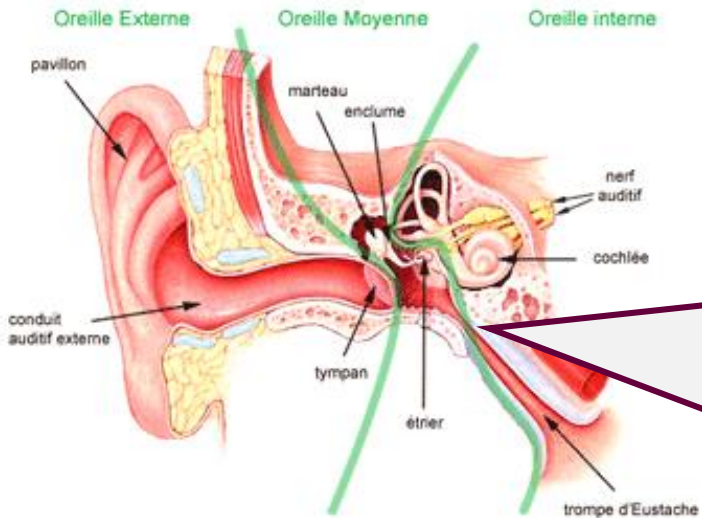
- **Signes évocateurs des différentes étiologies**

- Pneumocoque : fièvre élevée ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), symptomatologie hyperalgique
- *Haemophilus* : conjonctivite associée

Le diagnostic d'une OMA est essentiellement clinique : symptomatologie, confirmé par l'examen otoscopique ; étiologie rarement documentée

# Physiopathologie des OMA

Les OMA sont souvent consécutives à une infection virale de la sphère oro-pharyngée. L'inflammation associée entraîne une diminution du drainage des sécrétions, d'où une prolifération bactérienne dans l'oreille



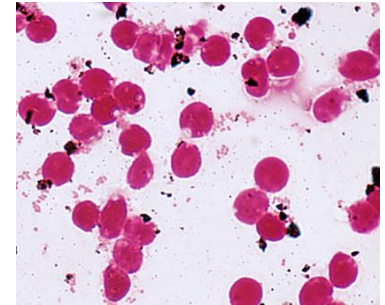
En cas d'inflammation de la sphère ORL, la muqueuse de la trompe d'Eustache s'épaissit, et les bactéries qui ont migré vers l'oreille moyenne peuvent s'y multiplier en absence de drainage correct. La pullulation bactérienne dans cette niche déclenche une forte réaction inflammatoire avec afflux de PNN qui aboutit à la production du pus (bombement tympanique).

Principales bactéries en cause : commensales de la sphère oro-pharyngée

- *S. pneumoniae* (25 à 40%),
- *Haemophilus influenzae* (30 à 40%)
- *Moraxella catarrhalis*

# *Haemophilus influenzae* (1)

- Famille des *Pasteurellaceae*
- **Caractéristiques**
  - Petit bacille à Gram (-), parfois polymorphe
  - Immobile
  - Aérobie-anaérobie facultatif
  - Oxydase (+), catalase (+)
  - Exigences nutritives : facteurs V(NAD) et X (hémine)
  - Souches capsulées (type a-f) ou non
- **Habitat**
  - Bactérie strictement humaine
  - Commensal du rhino- et de l'oropharynx





# *Haemophilus influenzae* (2)

## Infections communautaires ++

- **Infections non invasives de la sphère ORL**
  - OMA purulentes
  - Sinusites
  - Conjonctivites
- **Infections génitales**
- **Pneumonies et surinfections broncho-pulmonaires**
- **Infections invasives**
  - Méningites (souches capsulées de type b)
  - Épiglottites
  - Bactériémies avec rares localisations secondaires : arthrites, cellulites

# *Haemophilus influenzae* (3)

- **Sensibilité aux antibiotiques**

- Sensibilité naturelle aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones
- Résistance acquise aux pénicillines
  - 2020 : 19 % des souches invasives, taux plus élevé chez les souches non invasives
  - Mécanismes :
    - i) production d'une  $\beta$ -lactamase, inhibée par l'acide clavulanique
    - ii) mutation de la PLP3, peut s'accompagner d'une sensibilité diminuée aux CIII G ; pas de gain d'activité avec l'acide clavulanique
- Résistance acquises aux fluoroquinolones
  - 2020 : 1 % des souches invasives, 6% des souches non invasives
  - Résistance par mutation des cibles

# Traitement des OMA

- **Essentiellement probabiliste, son objectif est de limiter le risque de complications** (méningites, hypoacousie en cas d'otites récidivantes)

| Patient        | Traitement                              | Molécule de 1 <sup>ère</sup> intention | Posologie  | Durée |
|----------------|---|--|------------|-------|
| Enfant ≤ 2 ans | Systématique                            | Amoxicilline*                          | 80 mg/kg/j | 10 j  |
| Enfant > 2 ans | Si symptômes intenses et/ou mal tolérés |  |            | 5 j   |
| Adulte         |   |  | 3 g        | 5 j   |

*\* Sauf en cas de syndrome otite-conjonctivite, lié dans 80% des cas à H. influenzae ; dans ce cas, le traitement de première intention est l'association amoxicilline-acide clavulanique*

## En cas d'allergie aux pénicillines :

- **Enfants** : cefpodoxime proxétil si allergie non croisée avec céphalosporines ; cotrimoxazolesi allergie croisée,
- **Adultes** : cefpodoxime proxétil ou cefuroxime axétil si allergie non croisée ; cotrimoxazole ou pristnamycine si allergie croisée

# Principales bactéries responsables d'infections broncho-pulmonaires

*Bordetella pertussis* → bronchite aiguë

*Streptococcus pneumoniae*

*Haemophilus influenzae*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Legionella pneumophila*

} pneumonie

# Les bronchites aiguës

Inflammations de l'arbre trachéo-bronchique, fréquentes chez le sujet jeune, généralement d'origine infectieuse ; souvent associée à une rhino-pharyngite aiguë.

## Principales étiologies

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| Virus grippaux                     | Très fréquent   |
| Coronavirus                        | Très fréquent   |
| Adenovirus                         | Très fréquent   |
| Rhinovirus                         | Très fréquent   |
| VRS                                | Très fréquent   |
| Parainfluenza virus                | Fréquent        |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | ?               |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>        | Rare            |
| <b><i>Bordetella pertussis</i></b> | <b>Fréquent</b> |

**Bilan SPF au 25/09/2024**  
≈ 135 000 cas depuis 01/24  
35 décès  
une tendance à la stabilisation

# *Bordetella pertussis* (1)

- **Etiologie principale de la coqueluche** (quelques cas liés à *Bordetella parapertussis*)
- **Bactérie strictement humaine**
- **Caractères bactériologiques**
  - Morphologiques : coccobacilles à Gram (-), capsulés, fragiles
  - Cultureaux
    - Exigences nutritives ++
    - Croissance optimale à 35°C
    - Incubation 7j



# *Bordetella pertussis* (2)

- Facteurs de virulence

| Adhésine                          | Rôle   | Inclusion vaccins                 |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Hemagglutinine filamenteuse (FHA) | <b>Adhésine majeure</b> ; adhésion aux monocytes/ macrophages et cellules épithéliales respiratoires | Dans tous les vaccins (anatoxine) |
| Pertactine                        | Adhésion aux cellules épithéliales respiratoires   | Certains vaccins                  |
| Fimbriae (FIM 2,3)                | Adhésion aux cellules épithéliales et macrophages. Favorise l'expression du récepteur de la FHA      | Certains vaccins                  |

# *Bordetella pertussis* (3)

- Facteurs de virulence

| Toxine                  | Rôle  | Inclusion vaccins                 |
|-------------------------|---|-----------------------------------|
| Toxine pertussique (TP) | <p>Toxine A/B<sub>5</sub> → ADP-ribosylation de protéines G régulatrices</p> <p>Diminution de la production des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, inhibition recrutement PNN, limitation de la clairance bactérienne</p> <p>Reproduit la toux paroxystique en modèle animal.</p> <p>Non sécrétée par <i>B. parapertussis</i></p> | Dans tous les vaccins (anatoxine) |
| Toxine cyto-trachéale   | Induit la synthèse de NO très toxique pour les cellules respiratoire  | Non                               |
| Adenylate-cyclase (Cya) | Augmentation de la concentration cellulaire d'AMPC<br>Mort cellulaire (apoptose) des macrophages alvéolaires, inhibition de la phagocytose de la bactérie par les PNN   | Non                               |



# *Bordetella pertussis* (4)

Les toxines et les adhésines de *B. pertussis* ont des activités immunomodulatrices synergiques chez l'hôte qui aboutissent à des **lésions sévères de l'épithélium respiratoire cilié** (trachée et bronches).

- **Symptomatologie clinique**
  - Forme sévère du nourrisson
  - Forme classique typique
  - Forme « frustrée » des patients présentant une immunité résiduelle
    - Difficile à diagnostiquer
    - Patients contagieux

# Circulation et transmission bactérienne

- **Contamination inter-humaine stricte par voie aérienne**
  - Aérosols, gouttelettes
  - Contagiosité élevée :  $R_0 \approx 15-16$ , maximale en phase catarrhale et pendant la première semaine de toux
  - Contagiosité quasi nulle après 3 semaines sans traitement antibiotique ou après 5 jours de traitement antibiotique efficace
  - Essentiellement intra-familiale ou intra-collectivité

# Diagnostic biologique

- **Diagnostic bactériologique classique**
  - Peu de bactéries à la phase d'état
  - Culture à partir d'un frottis ou d'une aspiration ou écouvillonnage rhinopharyngé
  - Sensibilité correcte uniquement en phase catarrhale
- **Identification moléculaire :**
  - qPCR sur séquences spécifiques de *B. pertussis* (aspiration rhinopharyngée)
  - **Méthode de référence**
  - Technique rapide et sensible
  - Intérêt dans les phases tardives de l'infection
  - Intérêt dans le dépistage des porteurs asymptomatiques
  - Pas de PCR multiplex en 1<sup>ère</sup> intention

# Prise en charge de la coqueluche (hors nourrisson)

- **Antibiothérapie**

A pour objectifs de réduire la contagiosité et diminuer la durée des symptômes

- **Traitement de 1<sup>ère</sup> intention : macrolides**

- Clarithromycine, 7 j ou Azithromycine, 3 j

Quelques souches résistantes décrites cette année !

- En cas de contre-indication aux macrolides : cotrimoxazole ,7 j

- Les antitussifs et fluidifiants bronchiques n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et sont **contre-indiqués avant 2 ans**

- **En cas de complications, les patients peuvent être hospitalisés**  
(hospitalisation systématique < 3 mois)

# Prise en charge de la coqueluche (hors nourrisson)

- **Antibioprophylaxie possible chez les sujets à risque**
  - Nourrissons : avant 6 mois, vaccinés ou non ou entre 7 et 11 mois si le nourrisson est incomplètement vacciné
  - Personnes âgées (> 80 ans)
  - Patients immunodéprimés
  - Patients atteints de pathologies respiratoires chroniques (asthme, BPCO)
  - Patients obèses
- Même schéma d'antibiothérapie

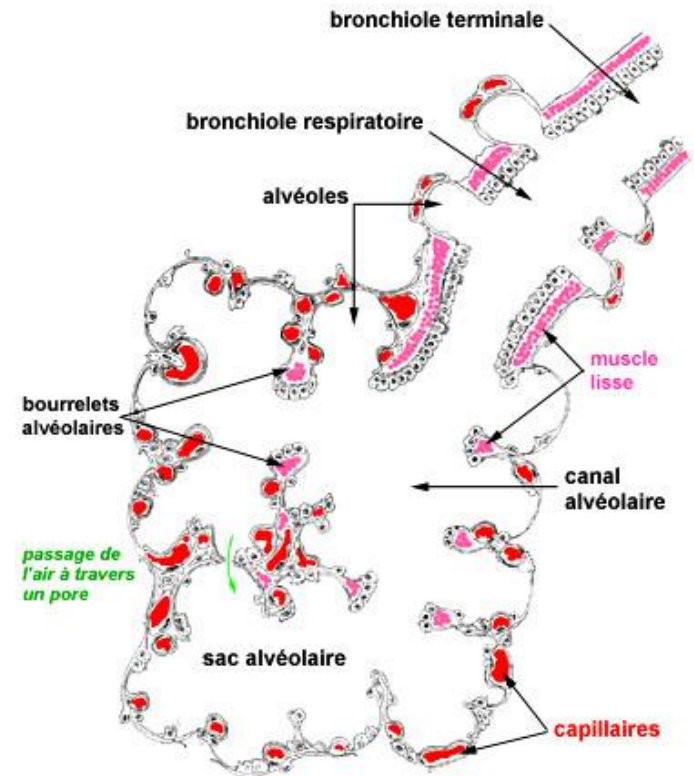
# Prophylaxie vaccinale

- **Vaccin acellulaire depuis 2003**
  - Efficace et bien toléré
  - Immunité vaccinale  $\approx$  5 ans (immunité liée à la maladie  $\approx$  10 ans)
- **Recommandations vaccinales : modifications récentes**
  - Primo-vaccination 2+1 : injections à 2, 4 et 11 mois ; obligatoire
  - Rappel à 6 ans et rappel entre 11 et 13 ans
  - **Vaccination de la femme enceinte (juin 2022)**, entre 20 et 36 semaines d'aménorrhée ; en cas de non vaccination : mise en place de la stratégie du cocooning classique
  - Les soignants et les professionnels de la petite enfance doivent également être vaccinés.

# Les pneumonies

Les pneumonies sont des infections aiguës du parenchyme pulmonaire. On distingue les **pneumonies alvéolaires**, dans lesquelles la bactérie pathogène se multiplie dans le sac alvéolaire et les **pneumonies interstitielles** (ou atypiques) dans lesquelles la bactérie pathogène se développe dans le tissu interstitiel.

> 500 000 cas et 6 000 à 13 000 décès / an en France ;



Représentation d'une alvéole pulmonaire

# Principales étiologies des pneumonies aiguës communautaires (PAC)

| Pneumonie alvéolaire   | Pneumonie interstitielle   |
|--|--|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> +++  | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> +++                                   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | <i>Legionella pneumophila</i>                                      |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ,<br><i>Chlamydophila psittaci</i> |
| Bacilles à Gram négatif<br>( <i>Escherichia coli</i> ,<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> ,...) | <i>Coxiella burnetii</i>   |
| Virus ++   |  |

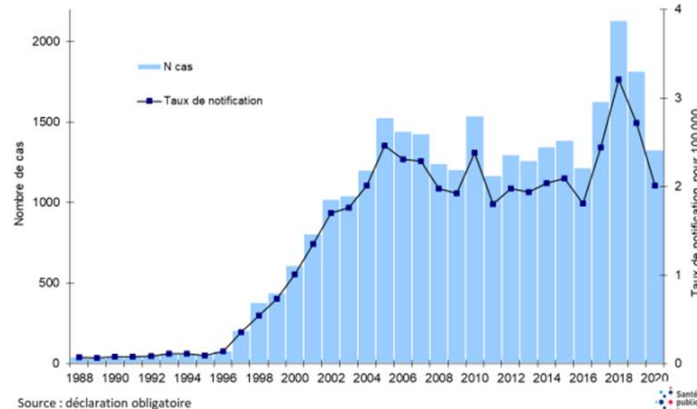
Pneumonies « classiques » (sujet âgé)

Pneumonies nécrosantes (rare, souches PVL+)

Bactérie hydro-tellurique

Fièvre de Pontiac

Maladie des légionnaires (MDO) (*syndrome mixte alvéolo-interstitiel*)





# Pneumonie alvéolaire *versus* pneumonie interstitielle : éléments d'orientation

|  | Pneumonie alvéolaire   | Pneumonie interstitielle      |
|--|--|-------------------------------|
| Terrain  | Souvent fragilisé (personnes âgées, patients alcoolo-tabagique, infection VIH,...) | Indifférent                   |
| Début  | Brutal   | Progressif                    |
| Fièvre   | Elevée (> 39°C)  | Moyenne (38 à 39°C)           |
| Toux   | Productive, parfois expectorations rouillées                                       | Sèche<br>Pas d'expectorations |
| Syndrome « viral » associé (rhinite, arthralgies, conjonctivite,...) | Très rare  | Fréquent                      |
| Douleurs thoraciques   | Fréquentes   | Absente                       |
| Polypnée   | Fréquente  | Rare                          |
| Réaction inflammatoire   | Très importante (CRP, hyperleucocytose PNN +)                                      | Modérée voire absente         |

Attention, le terrain peut modifier la symptomatologie.

# Diagnostic d'une pneumonie

- Diagnostic clinique et confirmation sur imagerie thoracique
- Examens complémentaires et diagnostic étiologique : pour qui et comment ?

|                     | Patient sans FdR* | Patient avec facteurs de risque   | Patients avec signe de gravité  |
|---------------------|-------------------|---|---|
| Prise en charge     | Ambulatoire       | Hospitalisation secteur conventionnel   | Hospitalisation en soin intensifs ou réanimation  |
| Examens biologiques | Aucun             | NFS ; CRP ; gaz du sang ...<br>Examens microbiologiques sur ECBC et hémocultures<br><br>Détection d'un composant de la bactérie<br>Identification par biologie moléculaire ; approche syndromique | NFS ; CRP ; gaz du sang ...<br>Examens microbiologiques sur prélèvements pulmonaires protégés et hémocultures |

# Examen microbiologiques (1)

- **ECBC : délicat à réaliser et interpréter**

- Critères de qualité

- < 10 cellules épithéliales /champs (faible grossissement)
- > 25 polynucléaires neutrophiles / champs

- Coloration de Gram

- Mise en culture (géloses *ad hoc*)

- Fluidification des crachats
- Analyse quantitative (dilutions)

- Interprétation sur un critère quantitatif

Au-delà d'un seuil qui varie en fonction du prélèvement, la quantité de bactéries exprimée en unité formant colonie (UFC) est jugée significative d'une infection ; pour une expectoration  $\geq 10^7$  UFC/ml

La présence de PNN traduit le fait que le prélèvement vient bien d'un foyer inflammatoire et l'absence (ou présence en faible quantité) de cellules épithéliales salivaires montre que le prélèvement n'est pas trop contaminé par la salive

L'analyse quantitative permet d'ignorer les bactéries du microbiote oro-pharyngé

# Examen microbiologiques (2)

- **Prélèvements protégés**
  - Aspiration bronchique (AB)
  - Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
  - Prélèvement bronchique distal protégé (PDP)
- **Critères quantitatifs**
  - AB  $\geq 10^5$  UFC/ml
  - LBA  $\geq 10^4$  UFC/ml
  - PDP  $\geq 10^3$  UFC/ml

# Examen microbiologiques (3)

- **Recherche d'antigènes solubles urinaires**
  - Méthodes immunochromatographiques
  - Recommandées dans les pneumonies graves
  - Test pneumocoque (également validé pour le LCS)
  - Test Légionelle

- **Approche syndromique**
  - qPCR multiplex
  - Kits commerciaux  $\pm$  sensibles en fonction des pathogènes ciblés

## BACTÉRIES

(Résultats semi-quantitatifs)

*Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complexe  
*Enterobacter cloacae* complexe  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella aerogenes*  
*Klebsiella oxytoca*  
Groupe *Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Proteus* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*

## BACTÉRIES ATYPIQUES

(Résultats qualitatifs)

*Chlamydia pneumoniae*  
*Legionella pneumophila*  
*Mycoplasma pneumoniae*

## VIRUS

Adénovirus  
Coronavirus  
Métagneumovirus humain  
Entérovirus/rhinovirus humains  
Virus de la grippe A  
Virus de la grippe B  
Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS CoV)  
Virus parainfluenza  
Virus respiratoire syncytial

## GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistance à la pénicilline  
*mecA/C* et MREJ

## Carbapénémases

IMP  
KPC  
NDM  
OXA-48-like  
VIM

**BLSE**  
CTX-M

## Résultats semi-quantitatifs pour 15 bactéries commensales

Les résultats semi-quantitatifs fournissent des renseignements sur l'abondance relative de 15 bactéries pouvant être des agents pathogènes ou faisant partie d'une flore normale. Résultats sont exprimés en bins, représentant le log le plus proche en copies de génome/mL.

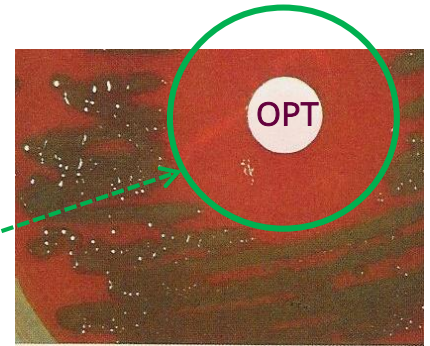
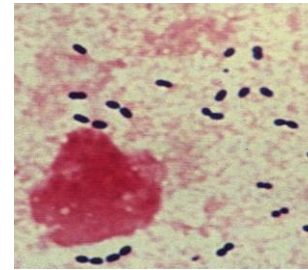
# *Streptococcus pneumoniae* (1)

- **Réservoir**

Bactérie considérée comme strictement humaine ; commensal du microbiote rhino-pharyngé, portage particulièrement fréquent chez les enfants (> 50% chez les moins de 2 ans)

- **Caractères d'identification**

- Morphologiques : diplocoques capsulés
- Cultureux
  - Hémolysé  $\alpha$  (partielle) sur gélose au sang
  - Culture optimale en atmosphère enrichie en  $\text{CO}_2$
- Autres
  - Sensibilité à l'optochine (95% des souches)
  - Lyse par les sels biliaires
  - Sérotypage dans laboratoire spécialisé : polysides capsulaires ( $\approx 100$ )



# *Streptococcus pneumoniae* (2)

- **Facteurs de virulence**

Nombreux facteurs de virulence, impliqués dans l'adhésion aux cellules hôtes, dans l'échappement au système immunitaire, ou avec une activité enzymatique, pro-inflammatoire ou cytotoxique. Dont :

- **Structures de surface**

- **Capsule** : rôle anti-phagocytaire par diminution de l'opsonisation
- **Protéines de surface** : adhésines, enzymes hydrolytiques (ex. neuraminidases, dégradent le mucus des épithélium → démasquage des récepteurs cellulaires)

- **Pneumolysine**

- **toxine membranolytique** cholestérol-dépendante, libérée par lyse bactérienne
- activité cytotoxique directe vis-à-vis des cellules épithéliales et endothéliales de l'arbre respiratoire et des phagocytes ; action pro-inflammatoire
- rôle démontré dans les infections respiratoires.

# *Streptococcus pneumoniae* (3)

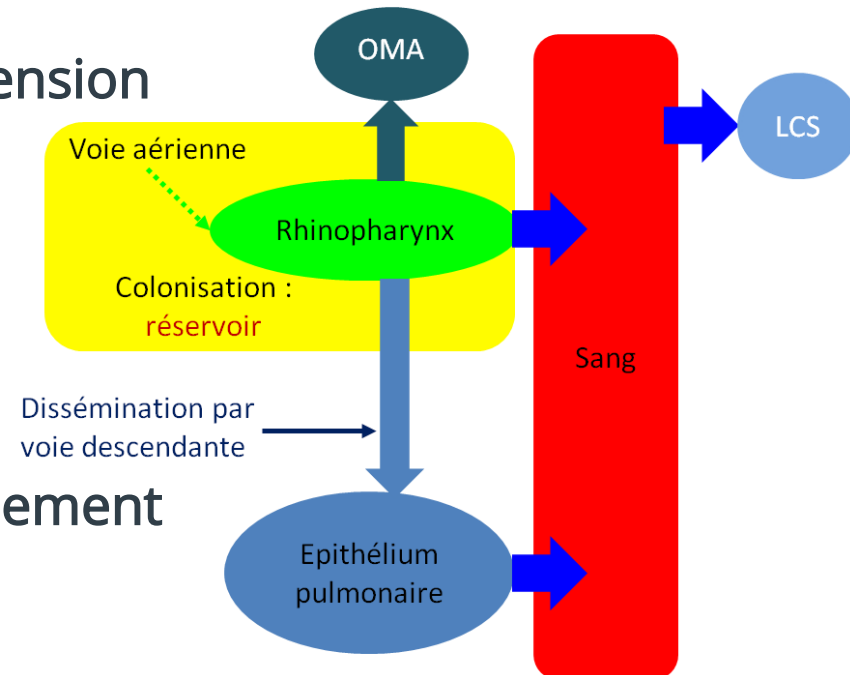
- **Pouvoir pathogène**

Le pneumocoque est responsable d'infections communautaires, qui surviennent toujours après une étape de colonisation rhino-pharyngée.

- Infections des muqueuses : par extension locale à partir de rhinopharynx

- Otites
- Sinusites
- Pneumonies

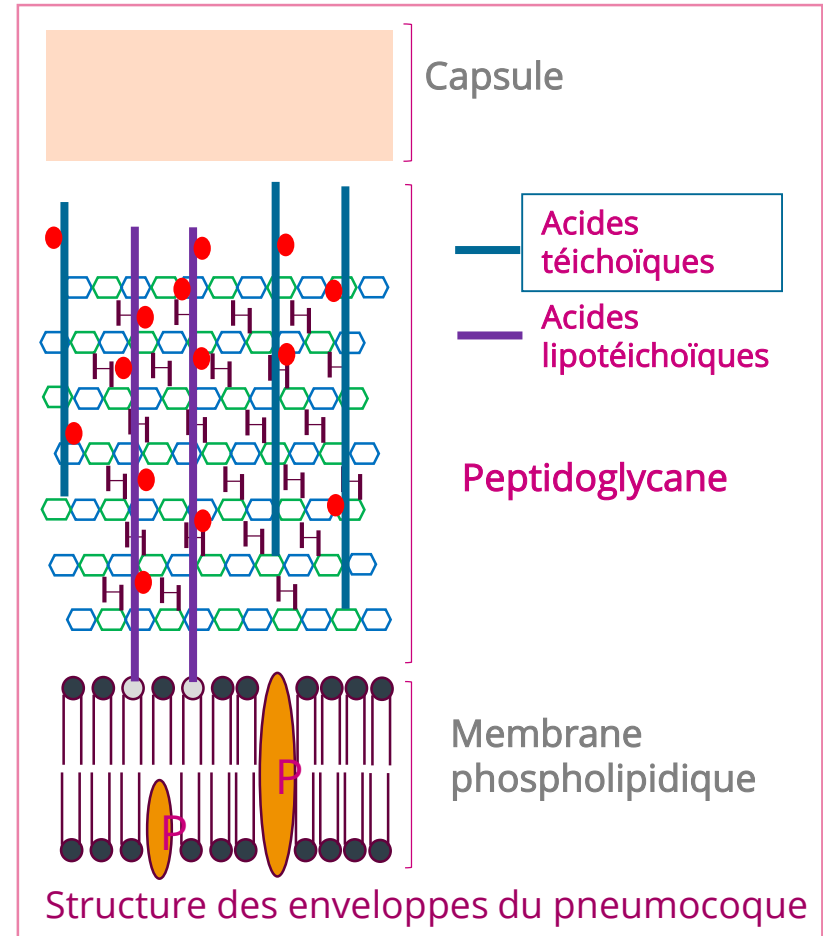
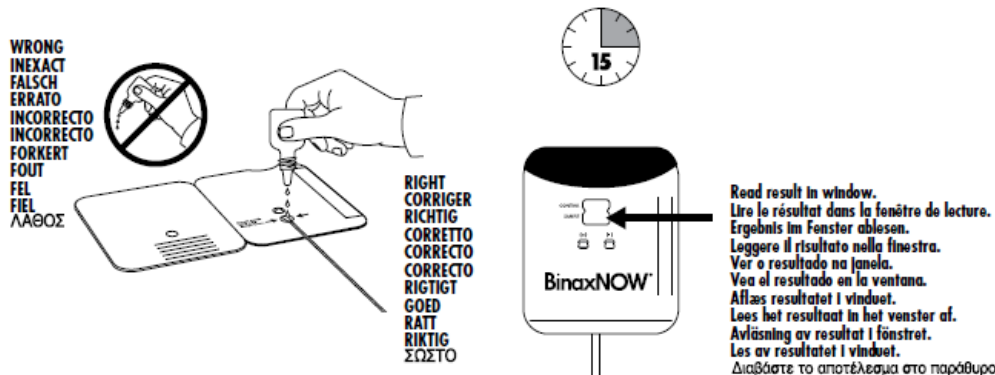
- Infections invasives, après franchissement d'une barrière épithéliale





# *Streptococcus pneumoniae* (4)

- Diagnostic par recherche d'antigènes solubles urinaires
  - L'antigène recherché correspond aux acides téichoïques
  - Présent dans la paroi de TOUTES les souches de pneumocoque
  - Présents également dans d'autres espèces (spécificité  $\neq$  100%)



# *Streptococcus pneumoniae* (5)

- Sensibilité aux antibiotiques**

|                  | Sensibilité naturelle | Résistance naturelle                              | Résistance acquise |
|------------------|-----------------------|---|--------------------|
| Pénicillines     | Oui                   |   | Oui*               |
| Céphalosporines  | Oui                   |   | Oui*               |
| Macrolides       | Oui                   |   | Oui                |
| Glycopeptides    | Oui                   |   | Non                |
| Fluoroquinolones | Oui (LVX et MFX)      |   | Oui (très rare)    |
| Aminosides       |                       | Oui (synergie conservée avec les bêta-lactamines) |                    |

\* Par modification de cible (PLP mosaïques), à la suite de recombinaison génétique avec des bactéries d'espèces proches

Tableau 7 – Sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de *S. pneumoniae* isolées en 2021.

| Antibiotique              | Valeurs critiques |          | Souches (n) | %S         | %I   | %R   |
|---------------------------|-------------------|----------|-------------|------------|------|------|
|                           | S                 | R        |             |            |      |      |
| Pénicilline               | ≤ 0,06 mg/L       | > 2 mg/L | 1029        | 70,2       | 26,9 | 2,9  |
| Pénicilline (méningites)  | ≤ 0,06 mg/L       | -        | 239         | 58,2       | -    | 41,8 |
| Amoxicilline              | ≤ 0,5 mg/L        | > 2 mg/L | 1029        | 87,2       | 9,1  | 3,7  |
| Amoxicilline (méningites) | ≤ 0,5 mg/L        | -        | 239         | 82,8       | -    | 17,2 |
| Céfotaxime                | ≤ 0,5 mg/L        | > 2 mg/L | 1029        | 92,5       | 7,4  | 0,1  |
| Céfotaxime (méningites)   | ≤ 0,5 mg/L        | -        | 239         | 89,5       | -    | 10,5 |
| Lévofloxacine             | ≤ 0,001 mg/L      | > 2 mg/L | 1268        | <b>100</b> | -    | 0    |
| Moxifloxacine             | ≤ 0,5 mg/L        | -        | 1268        | <b>100</b> | -    | 0    |
| Érythromycine             | ≥ 22 mm           | < 19 mm  | 1268        | 76,7       | 0,2  | 23,2 |
| Clindamycine              | ≥ 19 mm           | -        | 1268        | 77,0       | 1,8  | 21,2 |
| Pristinamycine            | ≥ 19 mm           | -        | 1268        | <b>100</b> | -    | 0    |
| Cotrimoxazole             | ≥ 13 mm           | < 10 mm  | 1268        | 92,8       | 1,5  | 5,7  |
| Rifampicine               | ≥ 22 mm           | -        | 1268        | <b>100</b> | 0    | 0    |
| Chloramphénicol           | ≥ 21 mm           | -        | 1268        | 99,4       | -    | 0,6  |
| Tétracycline              | ≥ 25 mm           | -        | 1268        | 78,9       | -    | 21,1 |
| Vancomycine               | ≥ 16 mm           | -        | 1268        | <b>100</b> | -    | 0    |

Selon le CASFM-Eucast 2022.

*Données du CNRP sur la sensibilité aux antibiotiques des souches invasives de S. pneumoniae en 2021 (Rapport CNR 2022)*

# Pneumonies à pneumocoque

- **Forme typique : pneumonie franche lobaire aiguë**

Début brutal, fièvre rapidement à 40°C en plateau, malaise général, toux devenant grasse, dyspnée

La symptomatologie brutale favorise la réactivation des infections endogènes (herpès ++)

- **Epidémiologie**

- Entre 125 000 et 250 000 pneumonies à pneumocoque / an en France
- Bactériémie associée dans  $\approx$  20% des cas (n'est pas un facteur de gravité)
- Mortalité de 20% chez les patients hospitalisés en réanimation

- **Facteurs de risque**

- Infections virales (grippe ++)
- Stase bronchique des bronchites chroniques, du tabagisme
- Co-morbidités
- Immunodépression

# Prophylaxie vaccinale

- **Facteurs d'hôte prédisposants**

- Ages extrêmes de la vie

Avant 2 ans : immaturité du système immunitaire

Après 55 ans : comorbidités, immunosénescence



- Immunodépression
- Pathologies sous-jacentes
  - Insuffisance respiratoire , BPCO, asthme sévère, mucoviscidose
  - Insuffisance cardiaque, insuffisance rénale
  - Diabète, drépanocytose
  - Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non
  - Implant cochléaire ou brèche ostéo-méningée

# Prophylaxie vaccinale

- Schéma vaccinal (recommandations 2024)

## Schémas vaccinaux

| Nourrissons de moins de 2 ans   | Enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IP   | Enfants et adolescents de plus de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IP   |
|---|---|--|
| <p><u>Nourrissons âgés de 2 à 6 mois</u> : deux doses de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.</p> <p><u>Nourrissons âgés de 7 à 11 mois, non vaccinés antérieurement</u> : deux doses de de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) administrées à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de rappel un an plus tard.</p> <p><u>Nourrissons âgés de 12 à 23 mois révolus, non vaccinés antérieurement</u> : deux doses de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) administrées à au moins deux mois d'intervalle.</p> <p><u>Prématurés et nourrissons à risque élevé d'IP</u> : trois doses de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible), administrées à l'âge de 2 mois, 3 mois et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.</p> | <p><u>Enfants antérieurement vaccinés par Prevenar13<sup>®</sup> ou Vaxneuvance<sup>®</sup> (avant l'âge de 24 mois)</u> : une dose de VPP23 administrée au moins deux mois après la précédente dose de vaccin conjugué.</p> <p><u>Enfants non vaccinés antérieurement par un vaccin conjugué</u> : deux doses de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) administrées à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de VPP23 administrée au moins deux mois après la précédente dose de vaccin conjugué.</p> | <p><u>Enfants et adolescents non vaccinés antérieurement</u> : une dose de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) suivie d'une dose de VPP23 au moins deux mois après la dose de vaccin conjugué.</p> <p><u>Enfants et adolescents vaccinés antérieurement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avec la séquence Prevenar13<sup>®</sup> -VPP23 ou Vaxneuvance<sup>®</sup>-VPP23 : une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin.</li> <li>• avec le VPP23 : une injection de Prevenar13<sup>®</sup> ou de Vaxneuvance<sup>®</sup> (si disponible) si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23.</li> </ul> |

# Prophylaxie vaccinale

- Schéma vaccinal (recommandations 2024)

Désormais disponible !!

| Adultes âgés de 18 ans et plus, à risque élevé d'IP  |   |
|--|---|
| Recommandations actuelles  | Recommandations à appliquer lorsque le Vaccin VPC20 (Prevenar20®) sera disponible et pris en charge par l'assurance maladie   |
| <p>Personnes non antérieurement vaccinées : primovaccination pneumococcique par une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23, en respectant un délai minimal de 8 semaines entre les deux injections. Une injection ultérieure de VPP23 pourra être réalisée en respectant un délai minimal de cinq ans par rapport à la date de la précédente injection de VPP23.</p> <p>Personnes n'ayant reçu antérieurement que le vaccin VPP23 : une dose de VPC13 si la vaccination antérieure avec le VPP23 remonte à plus de 1 an. L'injection ultérieure d'une nouvelle dose de VPP23 sera réalisée dans un délai d'au moins 5 ans par rapport à la date de la précédente injection de VPP23.</p> <p>Personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13-VPP23 : une nouvelle dose de VPP23 en respectant un délai d'au moins 5 ans par rapport à la date de la précédente injection de ce même vaccin.</p> | <p>Personnes non antérieurement vaccinées : primovaccination pneumococcique par une dose unique de vaccin VPC20.</p> <p>Personnes n'ayant reçu antérieurement qu'une seule dose de VPC13 ou qu'une seule dose de VPP23 : une dose de VPC20, si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an.</p> <p>Personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13-VPP23 : une dose de VPC20 en respectant un délai minimal de 5 ans après la précédente injection de VPP23.</p> |

# *Mycoplasma pneumoniae* (1)

- **Réservoir**

- Bactéries ubiquitaires (animaux, plantes) ; commensal des muqueuses humaines respiratoires et génitales

- Transmission interhumaine, par le biais d'aérosols

Bactéries polymorphes, dépourvues de peptidoglycane (classe des Mollicutes)

- **Principales caractéristiques**

- Bactéries intracellulaires strictes

- Diagnostic des infections à *M. pneumoniae*

- **qPCR** : la recherche des mycoplasmes est incluse dans les kits d'approche syndromique des infections respiratoires

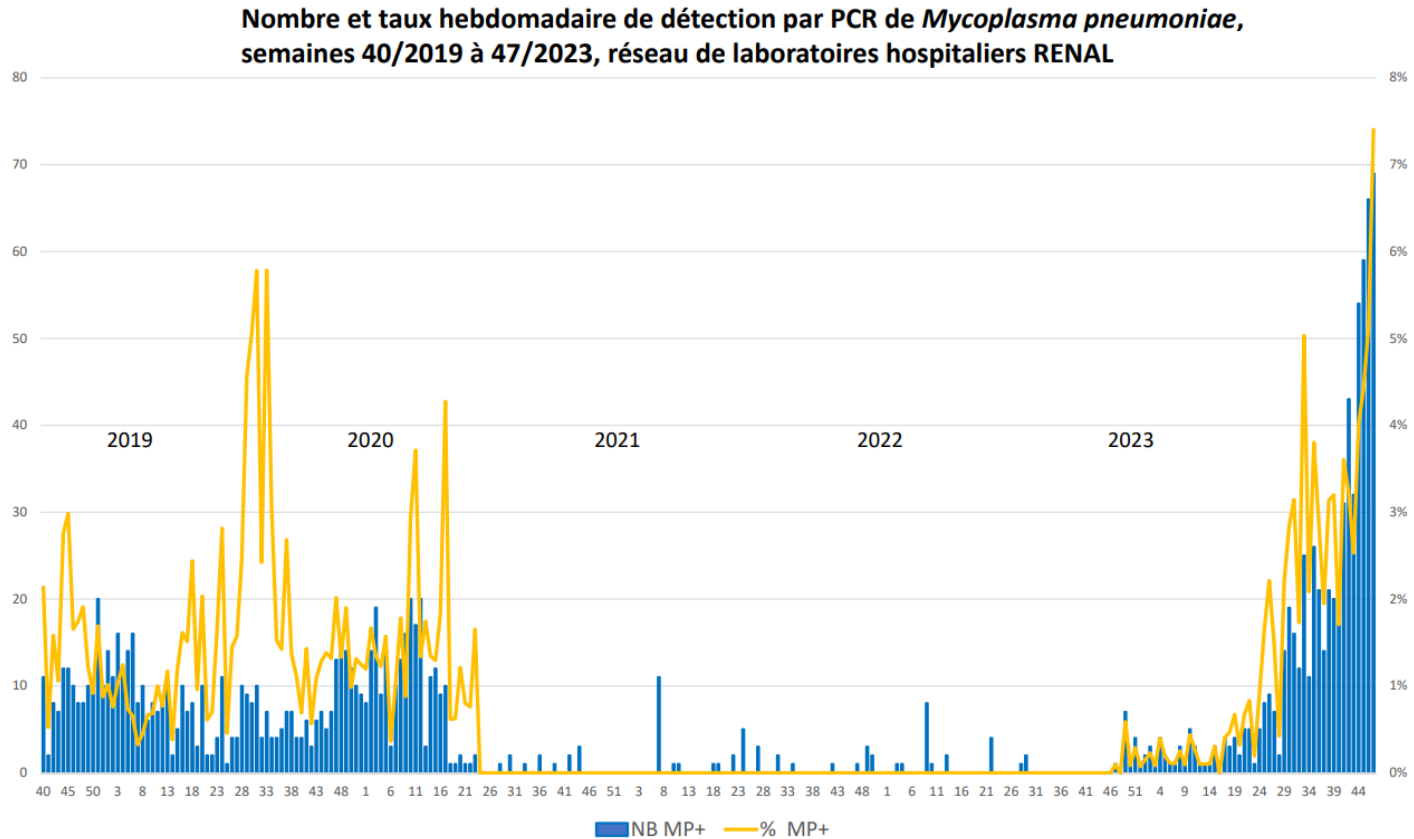
- Sérologie



# *Mycoplasma pneumoniae* (2)

- **Physiopathologie**
  - Incubation de 1 à 4 semaines
  - Adhérence aux cellules de l'épithélium respiratoire, invasion et multiplication lente ; production d'une toxine ADP-ribosylante
  - Lésions inflammatoires et auto-immunes
- **Pneumonies à *M. pneumoniae***
  - Essentiellement chez l'enfant (30 à 50% des cas) et l'adulte jeune
  - Symptomatologie
    - **Typique** : pneumonie d'installation progressive, syndrome fébrile modéré, signes ORL, toux sèche
    - Autres symptômes possibles : lésions cutanées, affections du SNC, anémie hémolytique (présence d'agglutinines froides), arthrites, manifestations cardiaques
    - Pneumonie sévère possible (patients immunodéprimés)

# Une augmentation des infections à *M. pneumoniae* en France à l'hiver 2023



Une stabilisation cette année

# *Mycoplasma pneumoniae* (3)

- Sensibilité aux antibiotiques**

*M. pneumoniae* présente une bonne sensibilité aux antibiotiques qui ont une bonne diffusion intracellulaire (MLS, tétracyclines, fluoroquinolones)

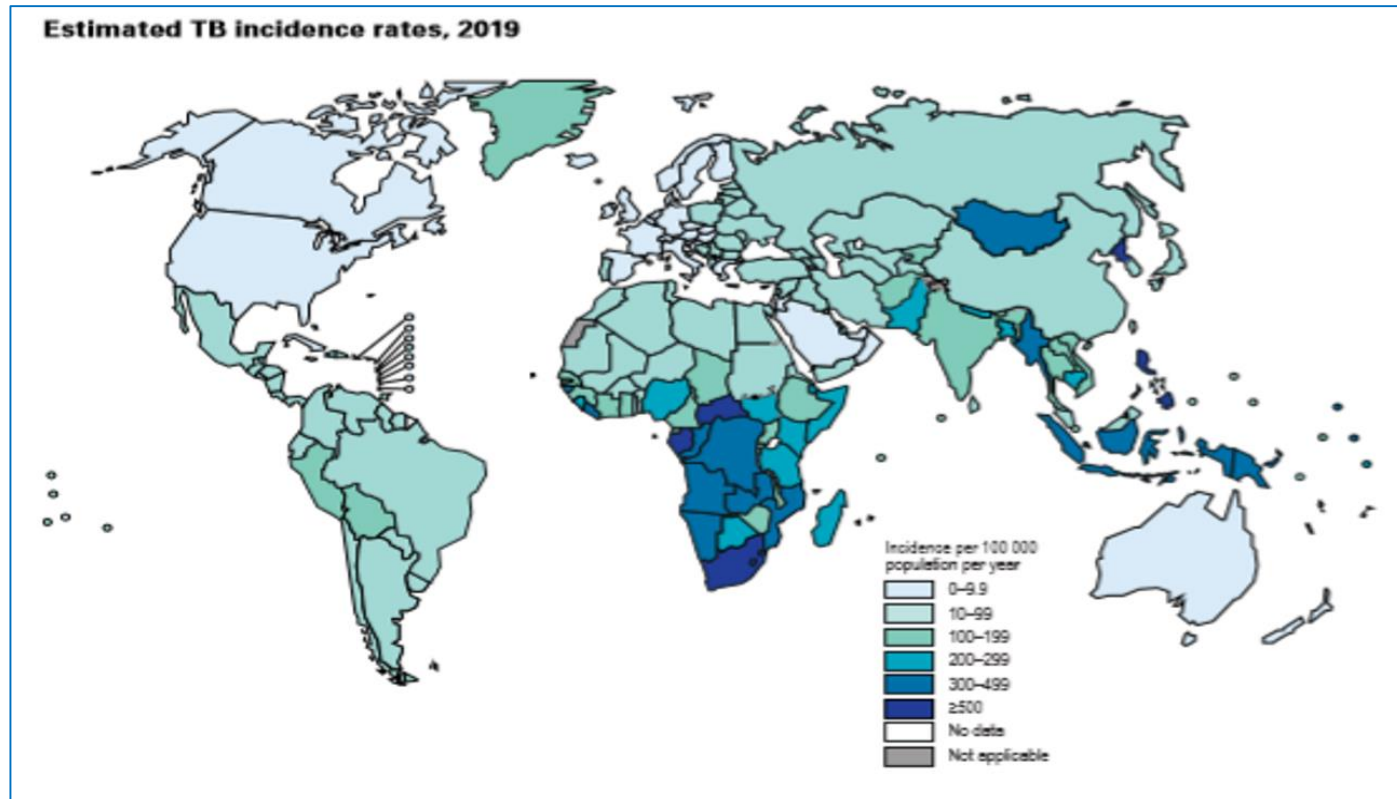
|                  | Sensibilité naturelle | Résistance naturelle     | Résistance acquise      |
|------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|
| Bêta-lactamines  |                       | Oui (absence des cibles) |                         |
| Macrolides       | Oui                   |                          | Oui (mutation de cible) |
| Fluoroquinolones | Oui                   |                          | Non*                    |
| Tétracyclines    | Oui                   |                          | Non*                    |

*\* Pas de souches cliniques résistantes, mais des souches résistantes à ces antibiotiques ont pu être sélectionnées en laboratoire*

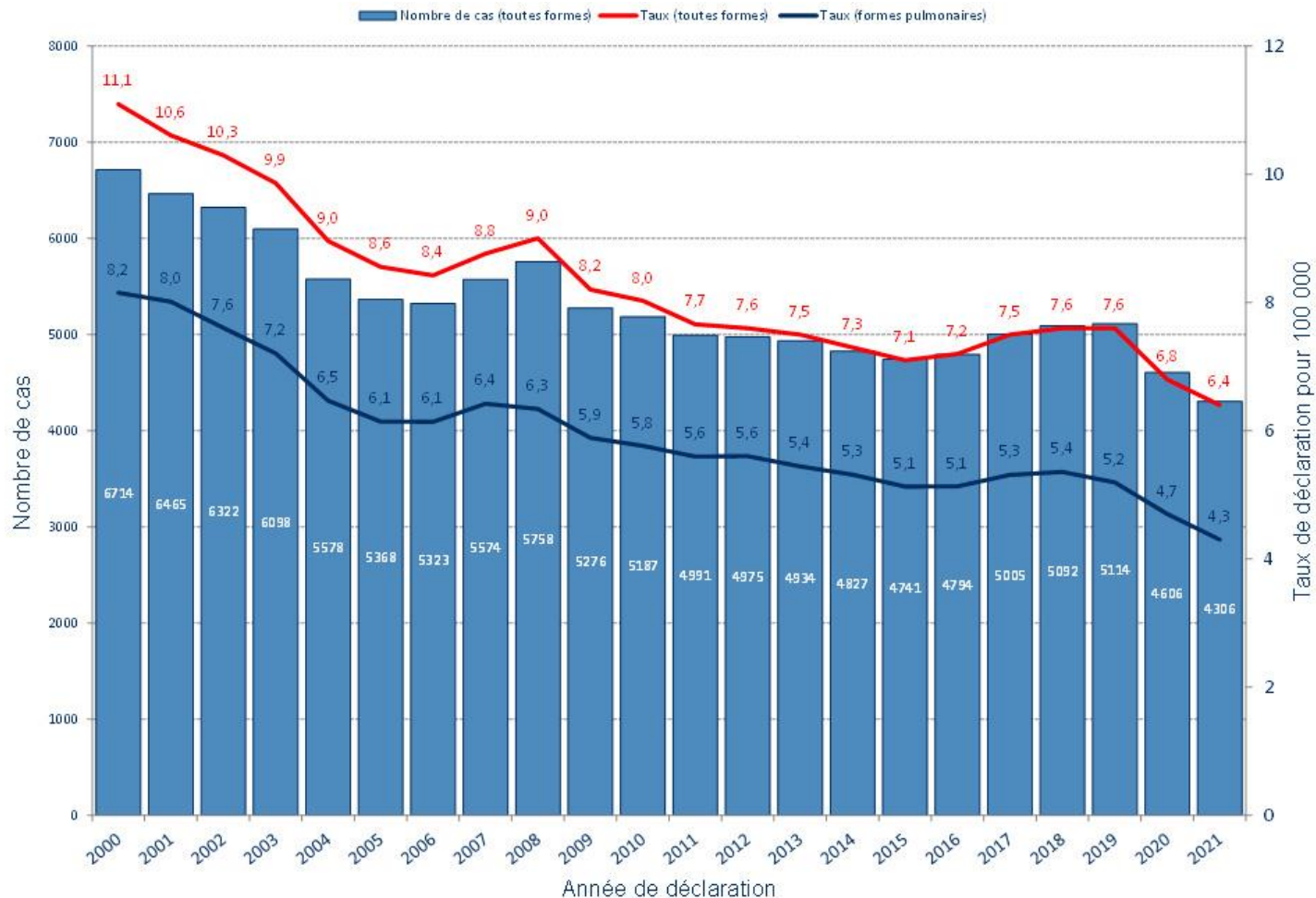
# **Mycobactéries tuberculeuses et tuberculose**

# La tuberculose

- Étiologies : Mycobactéries du complexe *tuberculosis*  
*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*
- Épidémiologie mondiale (OMS)



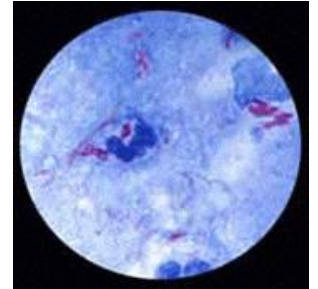
# Maladie à déclaration obligatoire en France



Nombre de cas de tuberculose déclarés en France (Santé Publique France)

# Mycobactéries tuberculeuses (1)

- **Généralités**
  - Famille des Mycobactéries
  - Réservoir essentiellement humain , pathogène obligatoire pour l'homme
  - Contamination inter-humaine
  - Bactéries à multiplication lente (20h)
  - Croissance in vitro sur milieux particuliers



<http://www.microbes-edu.org/>



# Mycobactéries tuberculeuses (2)

- **Enveloppe mycobactérienne**

- Paroi très riche en lipides
- Acide mycoliques très hydrophobes
  - Retiennent les colorants lipophiles
  - Confèrent une résistance aux agents chimiques (détergents, solutions très acides ou alcalines → BAAR)

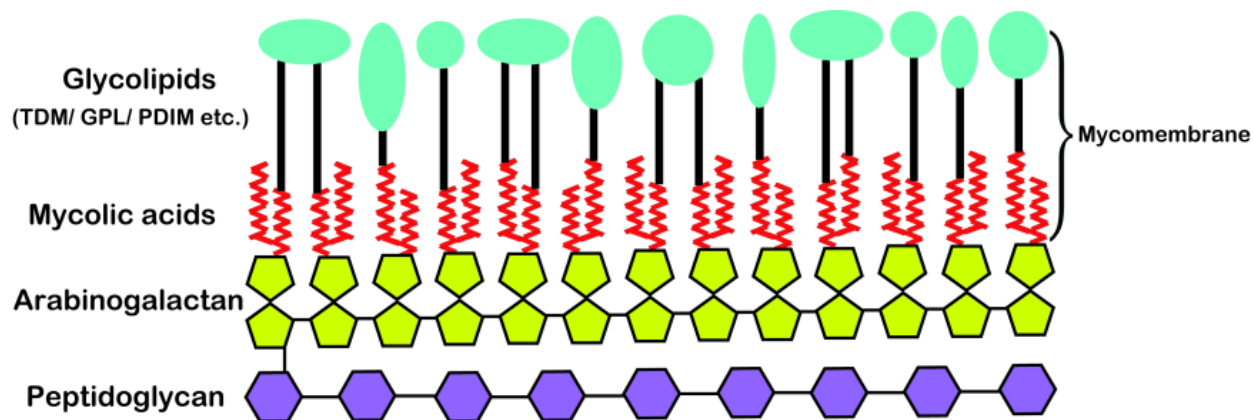


Schéma simplifié de la paroi des mycobactéries

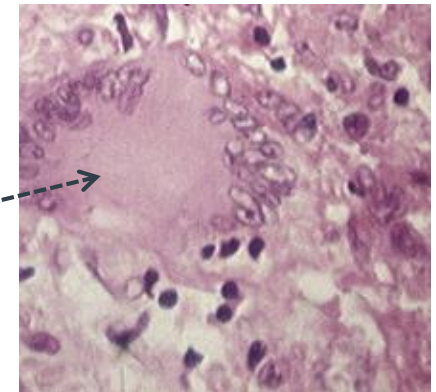


# Physiopathologie de la tuberculose (1)

## Emission de particules :

- Respiration normale : quelques unes
- Quinte de toux : environ  $10^3$  particules
- Eternuement : environ  $10^6$  particules

- **Contamination interhumaine**
- **Transmission par voie aérienne, gouttelettes de Flügge**
- **Primo-infection: premier contact avec le BK**
  - Asymptomatique (90- 95% des cas)
  - Pénétration du BK dans quelques macrophages alvéolaires ; réaction immunitaire autour de ces macrophages infectés ; formation d'un granulome puis nécrose centrale = caséum
  - Apparition d'une réaction à la tuberculine et d'une sensibilité des lymphocytes à divers Ag



# Physiopathologie de la tuberculose (2)

- **Tuberculose maladie : réactivation de l'infection latente**

Le caséum se liquéfie, le granulome se rompt et les BK libérés vont infecter d'autres macrophages, la réaction s'amplifie → maladie tuberculeuse

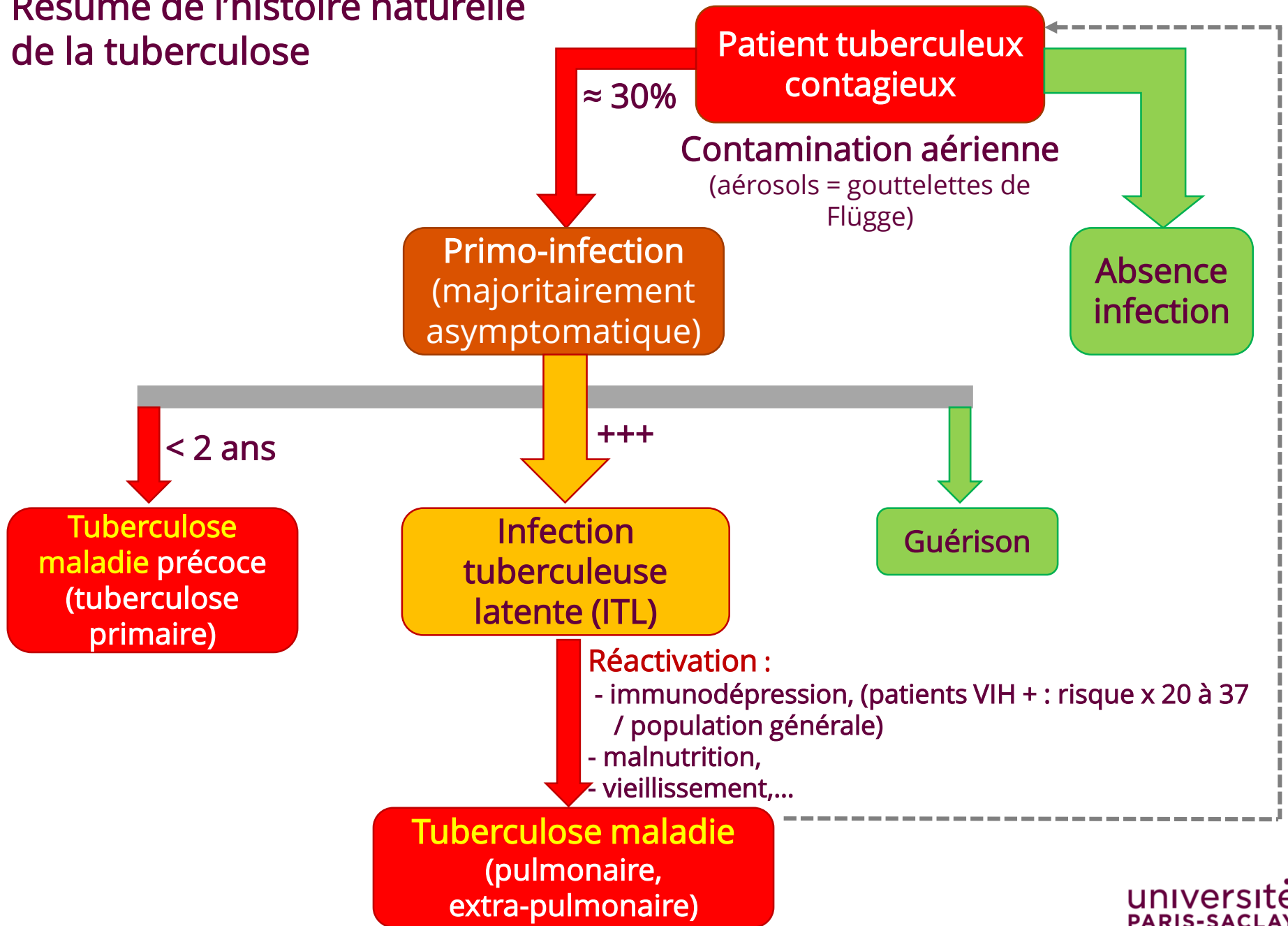
- **Facteurs de risque :**

- Immunodépression (VIH, corticothérapie au long cours,...)
- Malnutrition
- Conditions socio-économiques précaires
- Âges extrêmes de la vie

- **Différentes formes cliniques**

- Tuberculose pulmonaire
- Tuberculose extra pulmonaire

# Résumé de l'histoire naturelle de la tuberculose



# Diagnostic de la tuberculose maladie

- Suspicion de diagnostic sur des arguments cliniques
- Confirmation
  - Radiographie thoracique : très contributive au diagnostic
  - Diagnostic bactériologique

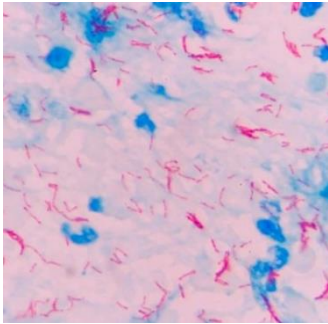
# Diagnostic bactériologique

- **Isolement et identification de la bactérie à partir du foyer infectieux**
- **Recueil des crachats du patients :**
  - Crachats 2 (3) jours de suite à jeun
  - Tubage gastrique si le patient n'arrive pas à cracher
  - Aspiration des sécrétions bronchiques sous fibroscopie
- **Analyse des BK crachats**
  - Décontamination des échantillons plurimicrobiens (soude)
  - Colorations spécifiques : Ziehl-Nielsen ou auramine
  - PCR / mise en culture

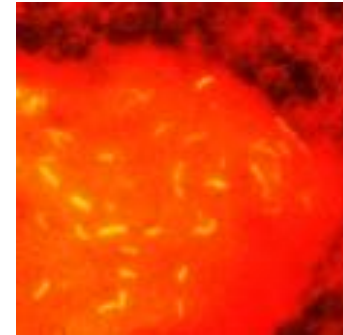
Agent pathogène de classe 3 :  
manipulation en laboratoire de  
niveau de sécurité 3

Les mycobactéries sont des **bacilles Acido-Alcool-Résistantes (BAAR)** : elles ne sont pas décolorables après coloration, ni par les acides, ni par les alcools, en raison de la forte **lipophilie de leur paroi** (richesse en acides mycoliques). La coloration de Gram ne peut donc pas être utilisée.

- **Colorations utilisées pour l'examen direct :**



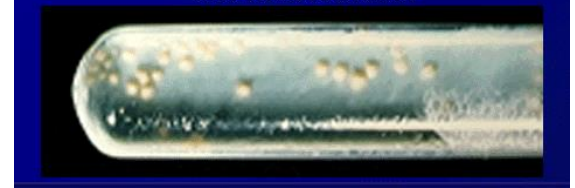
Ziehl Neelsen



Auramine

- ☺ **Méthode la plus rapide**  
Simple et peu coûteuse  
Spécificité (mycobactéries)  $\approx 100\%$
- ☹ **Faible sensibilité : seuil de détection =  $10^3$ - $10^4$  bacilles/ml**

Si examen direct positif, pullulation microbienne →  
procédure d'isolement du patient (contagieux)



- **Mise en culture**
  - Milieux gélosés à l'oeuf ( $\geq 3$  semaines)
  - Milieux liquides (culture en 10 jours pour *M. tuberculosis*)
    - Système radiométrique : mesure du dégagement de  $\text{CO}_2$  marqué au  $\text{C}14$
    - Système MGIT : mesure d'une fluorescence
- **PCR sur crachats : sensible en cas d'examen direct +**
- **Identification de la mycobactérie**
  - Identification antigénique (recherche Ag MPT64)
  - Identification par des techniques moléculaires
- **Détermination de la sensibilité de la souche aux antibiotiques**
  - Tests phénotypiques
  - Tests génotypiques : recherche de gènes de résistance (*rpoB* pour la rifampicine, *katG* et *inhA* pour isoniazide)

# Diagnostic de la tuberculose infection

## IDR à la tuberculine

- ✗ Positive chez personnes vaccinées par BCG
- ✗ Difficulté d'interprétation
- ✗ Faux négatif (personnes immunodéprimées) & faible sensibilité chez personnes âgées
- ✗ Faux positif avec mycobactéries atypiques
- ✗ Seconde visite à 72h pour lecture

## Tests TLIG

- ✓ Pas d'interférence avec le BCG et les Mycobactérie atypiques
- ✓ Prise de sang : pas de seconde visite
- ✓ Reproductibilité et sensibilité supérieure

