

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 290

**SEPTICEMIE ET MANIFESTATIONS
CUTANÉES CHEZ L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Farah AZRAF

Née le 19 Mai 1988 à Ouezzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Septicémie – Enfant – Manifestations cutanées – Antibiothérapie.

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phthisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces



Je dédie cette thèse à ...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.



A mes chers Parents

Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir, pour votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...

Vos prières n'ont jamais cessé et si je suis à cette étape de la vie c'est grâce à vos encouragements et vos paroles de soutien.

Les mots seuls ne pourraient exprimer tout mon amour ni mon estime pour vous. Ce travail est le vôtre.

Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes sentiments ni l'amplitude de ma reconnaissance

Puisse dieu le tout puissant vous combler de bonne santé et vous accorder longue vie pleine de bonheur et prospérité.

Je vous aime mes très chers parents.



A mes chères frères Ahmed et Mohammed

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Ce travail est un témoignage de mon profond amour et ma grande reconnaissance.

A ma très chère sœur Bouchra

Plus qu'une sœur, tu es mon amie, ma confidente, ma fidèle compagne dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse.

Ce témoignage de mon affection est bien peu de choses au regard de tout ce que je te dois.

Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.



A ma grande famille

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A Mes Grands Amis et Collègues

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.

Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles...

A tous mes enseignants tout au long de mes études

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail



Remerciement



A notre maître et Présidente de thèse

Monsieur Le Professeur BENTAHIL A Abdelali

Chef de Service de Pédiatrie IV - Hôpital d'Enfant de Rabat

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner.

Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude.

Voss remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration.

Nous vous prions de trouver dans ce travail témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux



A notre maître et Rapporteur de thèse

Madame Le Professeur JABOUIRIK Fatima

Professeur de Pédiatrie - Hôpital d'Enfant de Rabat

Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre investissement dans ce travail. Votre esprit novateur et votre tempérament enthousiaste sont sources d'inspiration pour moi.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande admiration.

J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler sous votre direction pour la concrétisation de ce travail.



A notre Maître et Juge de thèse

Professeur S.TELLAL

Professeur de biochimie l'HMIMV de Rabat

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.

Soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond respect.



A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie Chef de Service à l'HMIMV

de Rabat

Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.

En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.



LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH : Adréno Cortico Trophic Hormone
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ATP : Adénosine triphosphate
AUC : Area under curve
BLSE : Beta-lactamases de classe A à spectre étendu
CaCl₂ : Chlorure de calcium
CARS : Compensatory anti-inflammatory response syndrome
CA-SFM : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CD : Cluster de différenciation
CDC : Centers for Disease Control and prevention
ClfA : Clumping factor
CMI : Concentration Minimale Inhibitrice
COX2 : Cyclo-oxygénase
CRP : Protéine C réactive
ECBU : Examen cytobactériologique des urines
ECG : Electrocardiographie
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay
FC : Fréquence cardiaque
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
GISA : Glycopeptide Intermediate <i>S. aureus</i>
GM-CSF : Granulocyte macrophage-colony stimulating factor
HACEK : Haemophilus sp, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae
HLA-DR : Human leukocyte antigen-DR
HO-1 : Hème oxygénase
IF : Immunofluorescence

IFN : Interferon
IgA : Immunoglobuline A
IL : Interleukine
INR : International Normalized Ratio
IVD : Intraveineuse directe
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LOS : Lipo-oligosaccharides
LPS : lipopolysaccharide
LPV : Leucocidine de Panton et Valentine
LT-α : Lymphotoxin alpha
MCP-1 : Monocyte chemo-attractant protein-1
MIF : Macrophage migration inhibitory factor
MSCRAMM : Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule
NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide
NO : Monoxyde d'azote
NOS2 : Monoxyde d'azote inductible
NOSc : NO-synthases constitutives
NOSi : Synthases inductibles
NTED : Neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease
PA : Pression artérielle
PAF : Platelet Activating Factor
PAI : Plasminogen activator inhibitor
PAM : Pression artérielle moyenne
PaO2 : Pression partielle d'oxygène
PAS : Acide périodique de Schiff
PCT : Procalcitonine
PFC : Plasma frais congelé
PG : Prostaglandine
PNN : Polynucléaires neutrophiles

PRP: Polyribosyl ribitol phosphate
PVC: Pression veineuse centrale
Q : Débit cardiaque
REDD : Recalcitrant Erythematous Desquamating Disorder
REMIC : Référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie
Rvs : Résistance vasculaire systémique
SARM : <i>S. aureus</i> Résistant à la Méricilline
SAS: Survivre au sepsis
SCN : Staphylocoques à coagulase négative
ScvO2 : Saturation veineuse centrale
SIRS: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SLO: Streptolysine O
SNC : Systeme nerveux central
SpO2: Saturation pulsée en oxygène
SPS : Polyanéthol sulfonate de sodium
SSSS: Staphylococcal Scalded Skin Syndrom
sTNFR : Soluble tumor necrosis factor receptors
SuPAR : Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor
TCA: Temps de céphaline activé
TGF : Transforming growth factor
TLR : Toll-like receptor
TNF : Tumor necrosis factor
TP: Taux de prothrombine
TRC : Temps de recoloration cutané
TREM-1: Triggering receptor expressed on myeloid cells-1
TSST-1: Toxic shock syndrome toxin 1
uPAR: urokinase-type plasminogen activator receptor
VAS: Voies aériennes supérieures
VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I- Définitions des états septiques :	2
II- Généralités	7
EPIDEMIOLOGIE	8
PHYSIOPATHOLOGIE	10
I- Mécanisme général	11
A- Marqueurs circulants	12
B- Marqueurs tissulaires	16
C- Atteinte de la fonction monocyttaire : la dépression immunitaire post-agressive	16
D- Conséquences physiopathologiques	16
1- Conséquences générales	16
2- Dysfonction du système cardio-vasculaire	17
a- Atteinte du système endothélial	18
b- Atteinte du myocarde	22
3- Conséquences respiratoires	27
4- Troubles de l'oxygénation tissulaire	28
5- Modification de la coagulation	28
6- Autres conséquences	29
II-Types de mécanisme	30
A- Septicémie d'origine thrombo-embolique	30
1- Mécanisme	30
2- Bactérie responsable	31
B- Septicémie d'origine lymphatique	32
1- Rappel de la structure d'un ganglion lymphatique	32
2- Les étapes de la progression du germe	32
C- Septicémie d'origine endocarditique	33
1- Définition et pathogénie des endocardites	33
2- Classification des endocardites	34
3- Microorganismes en cause	34
D- Septicémie par effraction	35

E- Les septicémies néonatales	36
F- Septicémies et foyers infectieux profonds	36
FACTEURS DE RISQUE	37
SITE DE L'INFECTION ET GEMRES EN CAUSE	39
AGENTS PATHOGENES	43
I- Staphylocoque	44
A- Classification	44
B- Habitat	44
C- Transmission	45
D- Caractères bactériologiques	45
1- Caractères morphologiques	45
2- Caractères biochimiques	46
3- Caractères culturels	47
4- Equipement enzymatique	47
5- Toxines	47
E- Physiopathologie	48
a- Protéines de surface: permettant la colonisation	50
b- Facteurs protégeant la bactérie de la phagocytose	52
c- Facteurs conduisant à l'extension de l'infection	52
d- Toxines responsables de syndromes spécifiques	54
F- Sensibilité aux antibiotiques	56
II-Streptocoques	58
A- Streptocoques β - hémolytiques ou streptocoques pyogènes.....	59
1- Streptococcus pyogenes ou streptocoques β -hémolytiques du groupe A	59
a- Habitat	59
b- Transmission	59
c- Facteurs de pathogénicité	60
d- Physiopathologie	62
e- Diagnostic biologique	63
f- Sensibilité aux antibiotiques	63
2- Streptococcus agalactiae : streptocoques β -hémolytique du groupe B	64
a. Habitat	64

b. Facteurs de pathogénicité	64
c. Diagnostic.....	64
d. Sensibilité aux antibiotiques	64
B- Streptococcus pneumoniae ou pneumocoques	65
a- Habitat et Transmission	65
b- Facteurs de pathogenicite	65
c- Diagnostic biologique	66
d- Sensibilité aux antibiotiques	66
C- Les autres streptocoques oraux	68
D- Streptocoques du groupe C et G	69
E- Streptocoques du groupe D	69
III-Entérocoque	70
A- Habitat	71
B- Diagnostic biologique	71
C- Sensibilité aux antibiotiques	71
IV-Nesséria méningitidis ou méningocoque	72
A- Habitat	72
B- Transmission	72
C- Caractères bactériologiques	73
1- Morphologie	73
2- Culture	73
3- Vitalité et résistance	74
4- Caractères biochimiques et enzymatiques	74
5- Caractères antigéniques	74
D- Facteurs de pathogénicité	74
1- Adhésines	74
2- Capsule	75
3- Lipopolysaccharide	75
4- Autres facteurs	75
E- Diagnostic biologique	75
1- L'examen direct.....	76
2- La culture	76

3- L'identification	76
4- La recherche d'antigènes solubles	76
F- Sensibilité aux antibiotiques	77
1- Résistance naturelle	77
2- Résistance aux β -lactamines.....	77
3- Résistance au Chloramphénicol	77
4- Résistance à la Rifampicine	78
5- Résistance aux macrolides, fluoroquinolones et cyclines	78
V-Haemophilus influenzae	79
A- Caractères bactériologiques	79
1- Caractères morphologiques	79
2- Caractères cultureux	80
3- Caractères biochimiques	81
a- Caractères antigéniques	81
B- Habitat et transmission.....	83
C- Physiopathologie	83
D- Diagnostic biologique	84
E- Sensibilité aux antibiotiques	85
VI-Pseudomonas aeruginosa	86
A- Caractères bactériologique	86
1- Morphologie	86
a- Caractères cultureux	87
b- Caractères biochimiques	88
B- Habitat et transmission	88
C- Facteurs de virulence	89
D- Physiopathologie.....	89
E- Diagnostic biologique	91
F- Sensibilité aux antibiotiques	91
1- Résistance naturelle	91
2- Résistance acquise	91
a- Résistance acquise aux bêtalactamines	91
b- Résistance acquise aux aminosides	92

c- Résistance acquise aux quinolones	92
d- Résistance acquise à la fosfomycine	92
VII- Entérobactéries	92
A- Escherichia coli	93
a- Habitat	94
b- Facteurs de pathogénicité	94
c- Diagnostic biologique	95
d- Sensibilité aux antibiotiques	96
B- Klebsiella pneumoniae	96
1- Habitat	97
2- Facteurs de virulence	97
a- Antigènes de surface	97
b- Adhésines	98
c- Sidérophores	98
3- Sensibilité aux antibiotiques	98
a. Résistance naturelle	98
b. Résistance acquise	98
C- Proteus mirabilis	99
VIII-Candida	99
A- Morphologie et biologie	100
B- Facteurs favorisant des candidoses	101
a- Facteurs intrinsèques (liés à l'hôte)	101
b- Facteurs extrinsèques (iatrogènes)	102
C- Physiopathologie	102
D- Diagnostic biologique	103
a- Hémocultures	103
b- Prélèvements périphériques	103
c- Recherche d'antigènes circulants	103
d- Diagnostic indirect	103
e- Examen anatomopathologique	104
f- Test de sensibilité in vitro aux antifongiques (antifongigramme)	104
MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	105

I. Signes généraux non spécifiques.....	106
II- Manifestations cutanées secondaires :	107
A- Purpura fulminans	107
B- Manifestations toxiques :.....	110
1. syndrome d'épidermolyse staphylococcique aiguë ou Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (ssss)	110
2. Le Syndrome de Choc Toxinique Staphylococcique (SCTS)	114
3. Choc toxinique streptococcique.....	118
4. Scarlatine	122
C- Manifestations dermatologiques des endocardites	125
1- Endocardite subaiguë	125
2- Endocardite aiguë	129
EXAMENS PARACLINIQUES.....	131
I- Examens microbiologiques	132
A- Les hémocultures	132
1- Réalisation d'une hémoculture	133
a- Prélèvements	133
b- Milieux de cultures	135
b.1- La composition des milieux de cultures	135
b.2- Flacons d'hémoculture	136
b.3- Dilution du sang	136
2- Incubation et détection de la croissance bactérienne	137
a- Durée d'incubation des flacons d'hémocultures	137
b- méthodes de détection	137
b.1- Détection manuelle.....	137
b.2- Détection automatisée	139
3- Interprétation des résultats :	139
B- Autres examens	141
II-Examens biologiques	142
A- Biomarqueurs	143
1- Principaux biomarqueurs de sepsis	144
a-Protéine C réactive (CRP)	144

b-Procalcitonine (PCT)	144
c-Cytokines	146
d-TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1)	146
e-Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)	147
f-Autres biomarqueurs	148
III-Imagerie	148
TRAITEMENT	149
I- Traitement étiologique anti-infectieux	151
A- Eradication du foyer infectieux	151
B- Antibiothérapie	151
II-Monitorage	153
A- Evaluation hémodynamique non invasive	153
1- Echocardiographie	153
2- Mesure de la saturation veineuse centrale (ScvO2)	153
B- Evaluation hémodynamique invasive	154
III-Traitement hémodynamique et défaillances d'organes	154
A- Remplissage vasculaire	154
B- Drogues inotropes et vasoactives.....	155
C- Hémofiltration	156
IV-Thérapie adjuvantes	157
A- Correction des troubles métaboliques	157
B- Corticoïdes	157
C- Vasopressine	158
D- Protéine C activée	159
E- exsanguino-transfusion, oxygénation extracorporelle	159
V-En pratique	160
CONCLUSION	164
RESUMES	166
BIBLIOGRAPHIE	170

INTRODUCTION



I- Définitions des états septiques :

La conférence de consensus de 2002 a défini les différents stades de sepsis chez l'enfant, allant du syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) au choc septique et au syndrome de défaillance multiviscérale (tableau 1) [1] .

Infection :

L'infection se définit comme un processus pathologique provoqué par l'invasion d'un tissu, d'un liquide, ou d'une cavité normalement stériles par des micro-organismes pathogènes ou potentiellement pathogènes (bactérie, virus, champignon, parasite), elle peut s'accompagner de manifestations cliniques [2].

Bactériémie :

La bactériémie consiste à un passage bref et transitoire d'une faible quantité d'agents infectieux dans le sang. On distingue les bactériémies physiologiques ne donnant lieu à aucune manifestation clinique, des bactériémies pathologiques pouvant être à l'origine de manifestations cliniques parfois très graves[3].

De la même manière qu'on décrit la bactériémie, on décrit aussi la fongémie, la virémie et la parasitémie.

SIRS ou Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique :

Le SIRS correspond à une réponse inflammatoire systémique, qui peut être déclenchée par une variété de conditions infectieuses ou non infectieuses (pancréatite, ischémie, polytraumatismes, choc hémorragique ...).

Le diagnostic du SIRS en pédiatrie requiert au moins une anomalie de la température (hypothermie ou hyperthermie) ou de leucocytes en présence d'autres critères, (tachypnée, tachycardie ou bradycardie).

La reconnaissance des anomalies des variables qui définissent le SIRS suppose la connaissance des valeurs anormales chez l'enfant (tableau 2) [1].

SEPSIS :

Le sepsis est suspecté devant un contexte clinique d'infection prouvée ou suspectée (fièvre ou hypothermie) associé au SIRS.

SEPTICEMIE :

La septicémie est une infection générale due à des décharges massives et répétées dans le sang de bactéries pathogènes issues d'un foyer septique. Les Signes généraux graves sont dus aux embolies microbiennes, à l'action des toxines et des produits de dégradation cellulaire, laissant au 2^{ème} plan le foyer infectieux initial[4].

Le terme « septicémie » ne doit plus être utilisé car trop imprécis; Il est remplacé par le terme "bactériémie associée à un sepsis".

SEPSIS sévère :

C'est un sepsis associé à des signes de dysfonction cardiovasculaire telle qu'une tachycardie, des troubles vasomoteurs (allongement du temps de recoloration cutanée, (TRC), marbrures vasoplégie, diminution des pouls périphériques) ou à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou à au moins deux autres dysfonctions d'organe (neurologique, hématologique, rénale ou hépatique)(tableau3)[1].

Choc septique :

Le choc septique est défini par l'association d'un sepsis grave à une défaillance cardiovasculaire, isolée ou non (tableau3).

Contrairement à l'adulte l'hypotension n'est pas nécessaire au diagnostic du choc septique chez l'enfant, car c'est un signe tardif qui témoigne de la décompensation du choc.

Tableau 1 : Définitions des états septiques de l'enfant d'après la Conférence de Consensus de 2002[1]

Etats Septiques	Définitions
SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	Deux des critères suivants, dont au moins la température ou la leucocytose : Température >38,5°C ou <36°C Fréquence cardiaque >2 DS ou bradycardie (<1 an) Fréquence respiratoire >2 DS pour l'âge ou ventilation mécanique Leucocytose >12 000 /mm ³ ou < 4 000/mm ³
Sepsis	SIRS + infection (prouvée ou suspectée)
Sepsis grave	Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire ou à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)* ou au moins deux autres défaillances d'organe
Choc septique	Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire

*SDRA : PaO₂/FiO₂<200 et infiltrats radiologiques diffus en l'absence d'élévation de la pression auriculaire gauche

PaO₂ : pression partielle d'oxygène

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

Tableau 2 : Valeurs des variables cliniques et biologiques définissant le syndrome de réponse inflammatoire systémique chez l'enfant et celles de la pression artérielle systolique, selon l'âge

Âge	Fréquence cardiaque (battements/mn)		Fréquence respiratoire Cycles/mn	Pression artérielle systolique (mmHg)	Leucocytes (103 /mm3)
	Tachycardie	Bradycardie			
J1-1 sem.	>180	<100	>50	<59	>34
1 sem-1 mois	>180	<100	>40	<79	>19,5 ou <5
1 mois-1 an	>180	<90	>34	<75	>17,5 ou <5
2-5 ans	>140	-	>22	<74	>15,5 ou <6
6-12 ans	>130	-	>18	<83	>13,5 ou <4,5
13-18 ans	<110	-	>14	<90	>11 ou < 4,5

Des valeurs anormales de pression artérielle moyenne (en mmHg) ont été proposées par le GFRUP : 1 jour < 35 ; < 1mois ; <45 ; < 2ans ; <50 ; <10ans ; <60 .Ces valeurs sont plus faciles à utiliser que la différence (pression artérielle moyenne [PAM] – pression veineuse centrale [PVC] ou pression intra-abdominale) en fonction de l'âge, à prendre en compte après la mise en place d'un cathéter veineux central.

Tableau 3 : Critères de défaillances d'organes chez l'enfant [1]

Défaillance Cardiovasculaire :

Existence malgré 40 ml/kg de remplissage en 1 heure de :

- hypotension < 2 DS par rapport à l'âge
- ou besoin de drogues vaso-actives pour maintenir la PA à la valeur normale (dopamine $> 5 \mu\text{g/kg/min}$ ou dobutamine, adrénaline, noradrénaline)
- ou 2 signes d'hypoperfusion parmi les suivantes :

Acidose métabolique avec déficit de base > 5 , lactate $\times 2$

Diurèse $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$, TRC $> 5 \text{ sec}$

Différence température cutanée/centrale $> 3^\circ\text{C}$.

Défaillance respiratoire :

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en l'absence de cardiopathie cyanogène
- ou de maladie pulmonaire antérieure ou $\text{PaCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$ ou 20 mmHg de plus que la valeur de base
- ou $\text{FiO}_2 > 50 \%$ pour obtenir une saturation en oxygène $\geq 92 \%$
- ou besoin de ventilation (invasive ou non invasive)

Défaillance neurologique :

- Score de coma de Glasgow ≤ 11
- ou baisse ≥ 3 points par rapport à l'état de base.

Défaillance hématologique :

- Plaquettes $< 80\,000/\text{mm}^3$ ou baisse de 50% par rapport à la valeur la plus haute des 3 jours précédents pour les maladies hémato-oncologiques chroniques
- ou INR > 2 (International Normalized Ratio).

Défaillance rénale

- Créatininémie ≥ 2 fois la normale pour l'âge ou $\times 2$ par rapport à la valeur de base.

Défaillance hépatique :

- Bilirubinémie $\geq 40 \text{ mg/L}$ ($78 \mu\text{mol/L}$) ; non applicable au nouveau-né
- ou transaminases glutamopyruviques $\times 2$ pour l'âge.

II- Généralités :

La septicémie est une cause majeure de morbidité et de mortalité, sa détection précoce et la rapidité de sa prise en charge conditionnent en grande partie le pronostic.

La septicémie est la conséquence d'une infection grave qui peut être communautaire ou nosocomiale. Les principaux germes en cause sont les staphylocoques, les streptocoques de tous types, les pseudomonas et les méningocoques, les infections fongiques occupent une place prépondérante chez l'immunodéprimé, pour 20 à 30% des cas, l'origine de l'infection reste non identifiée [5].

Le diagnostic repose essentiellement sur les signes cliniques. Malgré la rareté des manifestations cutanées secondaires des septicémies[6], sa présence a une importance diagnostique considérable.

L'analyse microbiologique des prélèvements permet de détecter et d'identifier l'agent pathogène en cause et de caractériser son profil de sensibilité aux antiinfectieux. Cependant, en aucun cas cette analyse ne doit retarder la mise en route du traitement symptomatique.

La septicémie est une urgence clinique, elle met en jeu le pronostic vital du patient. Sans intervention rapide, le patient risque de mourir par un choc septique dans quelques heures.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans des unités spécialisées de soins intensifs, il repose sur un traitement antiinfectieux ou étiologique et sur un traitement symptomatique et de soutien.

EPIDEMIOLOGIE



Le sepsis et le choc septique représentent un problème mondial majeur de santé publique, les statistiques déclarent qu'un malade décède du sepsis toutes les 3 secondes.

Malheureusement, le nombre des malades a connu une croissance, aujourd'hui les chiffres s'élèvent à 30 millions de cas de sepsis annuel enregistrés dans le monde, dont 9 millions décèdent [7], et plus de 6 millions de nouveau-nés et enfants sont touché par cette maladie [8].

D'après une étude faite sur la base nationale ambulatoire aux Etats Unis (2001-2009), environ 100 000 enfants se présentent dans les services d'accueil des urgences avec un sepsis grave chaque année, 16,5 % seulement étant hospitalisés [9] .

Une autre étude indique qu'entre 20 000 à 40 000 enfants sont hospitalisés annuellement pour choc septique [10, 11], lequel représentait 57 % des chocs vus dans un service d'accueil des urgences (SAU) pédiatriques, le taux de mortalité de choc septique à l'hôpital peut atteindre 30%.

Toujours aux Etats-Unis, la prévalence du sepsis grave est passée de 0,56 à 0,89 cas pour 1000 enfants (1995-2005), essentiellement aux dépens des nouveau-nés, c'est vrai que la mortalité diminuant de 10,3 à 8,9 % [12], mais la prévalence du sepsis grave a continué d'augmenter depuis 2004 .

Globalement, et grâce aux progrès de la réanimation, la mortalité du sepsis a régulièrement diminué au fil des années [13, 14] , ceci malgré des comorbidités de plus en plus fréquentes[13] .

PHYSIOPATHOLOGIE



I- Mécanisme général :

La pénétration d'un agent infectieux dans l'organisme déclenche une réaction inflammatoire qui se déroule en cascade. L'agent pathogène causal peut être aussi bien bactérien (cocci ou bacilles à Gram négatif ou positif), fongique ou viral.

Ainsi après l'introduction dans l'organisme, l'élément microbien est reconnu par les récepteurs cluster de différenciation (CD) 14 du monocyte et présenté aux récepteurs Toll-like receptor (TLR) qui vont activer le facteur transcriptionnel responsable de l'activation monocyttaire et du déclenchement de la cascade inflammatoire par la production de cytokines : les récepteurs TLR assurent le lien entre le pathogène et la signalisation intracellulaire[15].

A l'échelon de l'organisme entier, cette activation du système immunitaire et du contingent cellulaire endothélial va être responsable d'une réaction inflammatoire généralisée.

Certains sujets vont développer une réponse inflammatoire adaptée et vont être capables de contrôler l'infection et de guérir. D'autres vont avoir une réponse inadaptée soit que l'agression est trop importante pour les possibilités de défense, soit que les systèmes de défenses sont insuffisants face à une agression. Ces sujets vont être incapables de contrôler l'infection et l'évolution spontanée vers un état de choc et le syndrome de défaillance multiviscérale est inéluctable. Dans d'autres situations, c'est la réponse inflammatoire, elle-même, qui peut dépasser le niveau nécessaire pour contrôler l'infection et c'est cette réaction excessive qui est à l'origine d'effets délétères pour l'organisme.

La cascade inflammatoire débute par la libération de nombreux médiateurs de l'inflammation aux actions multiples, intrinsèques, parfois contradictoires, produits en concomitance ou non. On distingue les marqueurs circulants, amplificateurs de la réaction inflammatoire, dont la demi-vie plasmatique est courte, puis les marqueurs tissulaires de l'infection, qui sont les vraies empreintes des conséquences du processus inflammatoire. Des études récentes ont aussi décrit une altération des propriétés des monocytes circulants responsable d'un état d'immunodépression[16].

A- Marqueurs circulants :

Parmi eux, ceux qui auront fait l'objet de plus d'études sont les cytokines. Elles sont divisées en différents groupes : les monokines produites par les monocytes-macrophages (Tumor necrosis factor [TNF] et interleukine [IL] 1), les lymphokines produites par les lymphocytes (IL-2, interféron) et les colony-stimulating factors (CSF) à l'origine de l'activation médullaire. Il existe d'autres médiateurs de découverte plus récente[15] et jouant un rôle important dans la cascade inflammatoire.

- Le système de la coagulation (facteur tissulaire)
- Le système du complément
- Le système de contact
- Les produits de la dégradation des phospholipides membranaires
- Les métabolites de l'acide arachidonique
- Les radicaux libres et le monoxyde d'azote (tableau 4)

Tableau 4 : Principaux médiateurs du sepsis

Médiateurs cellulaires	Médiateurs humoraux
TNF	Système du complément
IL (1, 2, 4, 6, 8, 10, 15.....)	Système kallicréine-kinine
PAF	Catécholamines
Prostaglandines	Angiotensine
Thromboxane	Vasopressine
Leucotriènes	Histamine
Radicaux libres	Peptide opioïdes endogènes
Protéases	Facteur dépresseur myocardique

PAF : Platelet Activating Factor

Des travaux récents ont suggéré l'existence d'un mécanisme d'autorégulation dans l'organisme dont le but serait de contrôler la réaction inflammatoire de l'hôte par une modulation de la libération des cytokines. Ainsi, face à la réaction pro-inflammatoire initiale, l'organisme initierait une seconde réaction à visée anti-inflammatoire.

Le TNF et IL-1, les premières cytokines à être libérées, stimulent l'adhésion endothéliale des leucocytes, la libération de protéases et des métabolites de l'acide arachidonique, ainsi que l'activation de la coagulation. En plus du fait qu'ils ont une action synergique l'un sur l'autre, ils stimulent la libération des autres cytokines et médiateurs de l'inflammation. IL-8 pourrait jouer un rôle important dans la persistance de l'inflammation tissulaire. IL-2, IL-6, IL-15 et granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) sont d'autres médiateurs à profil pro-inflammatoire de découverte plus récente et dont les rôles ne sont pas encore clairement établis.

Les cytokines ne doivent pas diffuser dans tout l'organisme, car les conséquences seraient désastreuses. Ainsi, la limitation de la diffusion des messagers pro-inflammatoires se ferait grâce à une réponse systémique réactionnelle anti-inflammatoire qui se mettrait en place lors de toute agression. En effet, des molécules anti-inflammatoires (transforming growth factor [TGF]), IL-10, IL-4, récepteurs solubles du TNF, récepteur antagoniste de l'IL-1 (IL-1r) sont présentes à des concentrations circulantes élevées au cours du sepsis. IL-6 et IL-10 seraient responsables de l'inhibition de la formation de TNF, de la potentialisation de l'action des substances réactives de la phase aigue et des immunoglobulines, et de l'inhibition de la fonction des lymphocytes T et des macrophages. La réponse anti-inflammatoire doit être assez importante pour pouvoir contenir la réponse pro-inflammatoire et de ce fait restaurer l'homéostasie.

Pour désigner cette seconde réaction à tendance anti-inflammatoire, Bone et al ont introduit le concept de syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatrice ou CARS (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome). Il est caractérisé par une diminution de l'expression monocyttaire du complexe majeur d'histocompatibilité human leukocyte antigen-DR (HLA-DR) in vivo et par une diminution de la capacité à sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6, IL-2 et interféron [IFN], observée ex vivo, lors de cultures de cellules isolées ou de sang total.

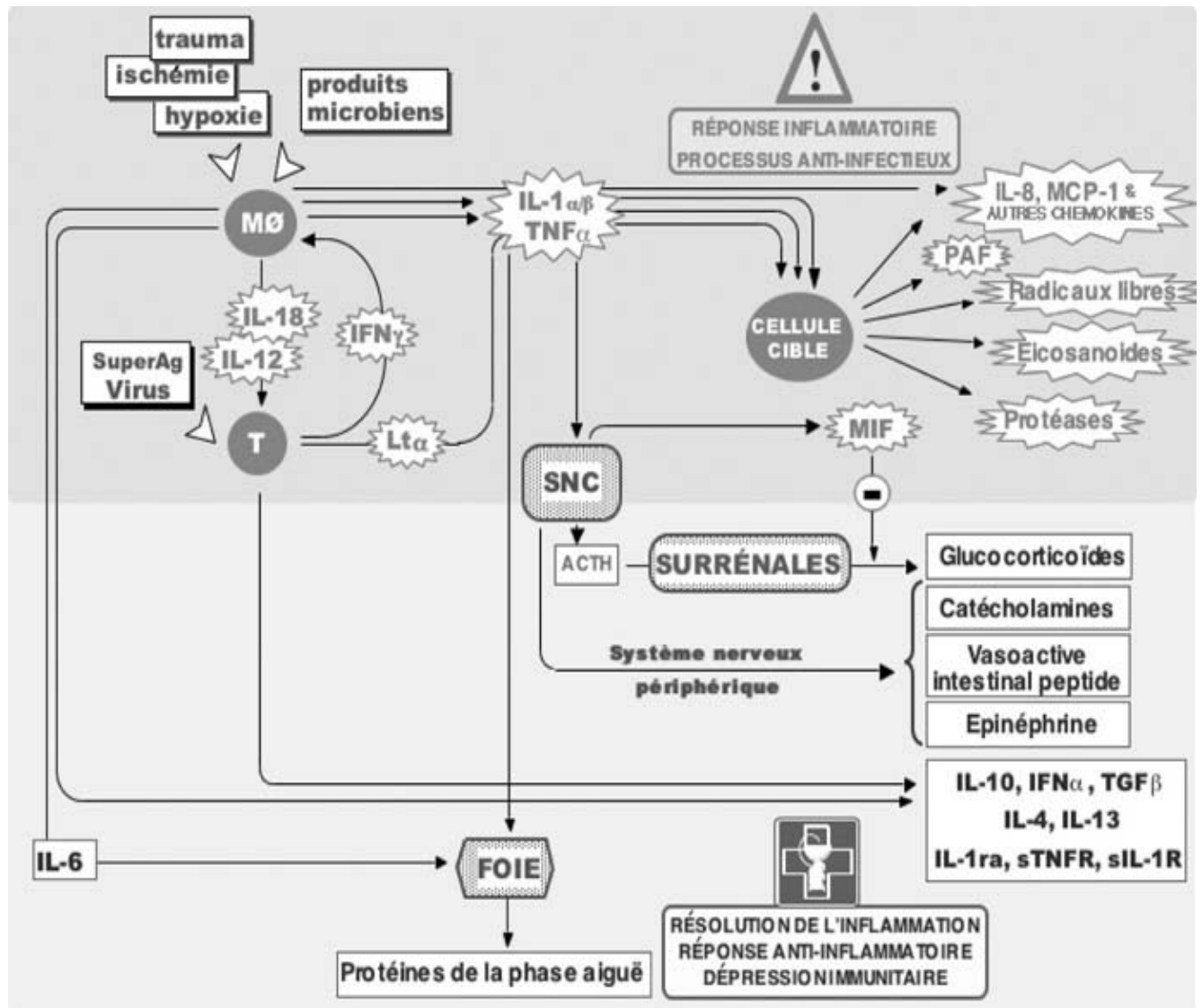


Figure 1 – Cascade des médiateurs de l'inflammation.

Le processus inflammatoire initié par l'agression microbienne génère une cascade de médiateurs pro-inflammatoires qui contribue au processus anti-infectieux, tandis qu'une cascade de médiateurs anti-inflammatoires contribue, elle, à contrôler le processus inflammatoire. Cette dernière peut être à l'origine d'une baisse du niveau du statut immunitaire.

LT- α : Lymphotoxin alpha ; SNC : système nerveux central

ACTH : Adrénocorticotrope hormone ; MIF : Macrophage migration inhibitory factor

MCP-1 monocyte chemo-attractant protein-1 ; sTNFR : Soluble tumor necrosis factor receptors

B- Marqueurs tissulaires :

Les trois principales enzymes tissulaires induites lors de l'infection sont le monoxyde d'azote inducible (NOS2), la cyclo-oxygénase (COX2), et l'hème oxygénase (HO-1). L'induction de ces enzymes se fait dans les cellules circulantes. Cependant bien que très suspectes d'être impliquées dans la pathogénie des états septiques graves, leur rôle fait actuellement l'objet de multiples études et n'est pas encore clairement établi.

C- Atteinte de la fonction monocytaire : la dépression immunitaire post-agressive

Plusieurs arguments sont en faveur de l'apparition d'un état d'immunodépression[17]. Au cours du sepsis, durant la phase anti-inflammatoire, conduisant à une baisse de l'hypersensibilité retardée, une incapacité de juguler l'infection et prédisposant à la survenue d'infections nosocomiales. Cette désactivation du système immunitaire est marquée par l'altération des fonctions cellulaires participant habituellement à la réaction immunitaire : diminution de la phagocytose, déficit de production des cytokines pro-inflammatoires, altération de la présentation de l'antigène HLA-DR des monocytes.

D- Conséquences physiopathologiques :

1- Conséquences générales :

La libération des médiateurs de l'inflammation va se manifester sur le plan clinique par des signes d'atteinte locale avec classiquement : <<la tuméfaction rouge, chaude et douloureuse>> et des signes d'atteinte systémique avec en

premier lieu la fièvre. Celle-ci est secondaire à l'action des pyrogènes qui sont soit d'origine endogène (IL-1, IL-11, TNF, IFN), soit d'origine exogène (toxines microbienne, produits microbiens,...) et qui agissent directement ou indirectement en relevant le niveau de réglage du thermostat hypothalamique[18].

La tachycardie accompagne en général la fièvre. Il existe une relation empirique qui lie la température, la fréquence cardiaque et l'activité musculaire : chez un sujet adulte au repos, évoluant dans une température ambiante égale à 25°C et couvert confortablement :

$$\text{Fréquence cardiaque} = 65 + 20,71(\text{température centrale} - 37)$$

Il existe une autre relation plus connue qui veut que chaque augmentation de 1 degré Celsius de la température s'accompagne d'une augmentation de 15 pulsations cardiaques par minute au-dessus de 37°C.

La tachypnée participe à l'augmentation de la thermolyse même si elle peut parfois faire suite à une atteinte pulmonaire, cause de fièvre.

2- Dysfonction du système cardio-vasculaire :

Au stade précoce du choc septique ou après un remplissage vasculaire adéquat, les patients développent un état hyperdynamique avec effondrement des résistances vasculaires périphériques, associé à un débit cardiaque normal ou élevé, et à une pression artérielle abaissée [19]. Ces dysfonctions sont le résultat d'une atteinte du système vasculaire et du système cardiaque

a- Atteinte du système endothélial :

Physiologiquement, l'endothélium est un véritable organe à part entière, qui joue un rôle majeur dans les fonctions de contrôle du tonus vasomoteur, le trafic des cellules et des nutriments ou le maintien de la fluidité du sang[20, 21]. L'atteinte du système endothélial est donc un élément clé de la physiopathologie du choc septique. En effet, l'endothélium, stratégiquement situé entre les tissus et le sang circulant, est à la fois cible et acteur des mécanismes aboutissant aux dysfonctions vasculaires observées. Ces dysfonctions peuvent être décomposées en dysfonction microvasculaire, hyporéactivité vasculaire aux stimuli vasoconstricteurs et dysfonction endothéliale[22].

Tout d'abord, la perfusion microvasculaire, qui a comme objectif d'équilibrer l'apport tissulaire de l'oxygène et des nutriments aux besoins tissulaires, est fortement compromise lors du sepsis[23]. Plusieurs mécanismes y participent : l'écoulement perturbé du sang par diminution de la déformabilité des globules rouges[24], l'augmentation de l'agrégabilité des polynucléaires neutrophiles (PNN) par augmentation de l'expression des molécules d'adhésion **(Figure 2)** [25, 26], ou la formation de microthrombi par stimulation de la cascade de la coagulation[27]. A cela s'ajoutent une production très importante de NO par les NO synthases inductibles (NOSi), cause majeure d'hypotension lors du choc septique[28] et une dysfonction des mécanismes d'autorégulation vasculaire, responsable d'une hétérogénéité de la perfusion de la microcirculation[29]. Un shunt de la microcirculation est également décrit, le transport de l'oxygène étant redirigé directement du compartiment artériel au compartiment veineux[30]. L'ensemble de ces mécanismes maintient ainsi les tissus dans un état d'hypoxie. En réponse à la diminution d'apport de l'oxygène,

les fonctions mitochondriales semblent se réduire afin de diminuer la consommation cellulaire en oxygène, ce qui pourrait contribuer aux dysfonctions d'organes des patients septiques[31, 32].

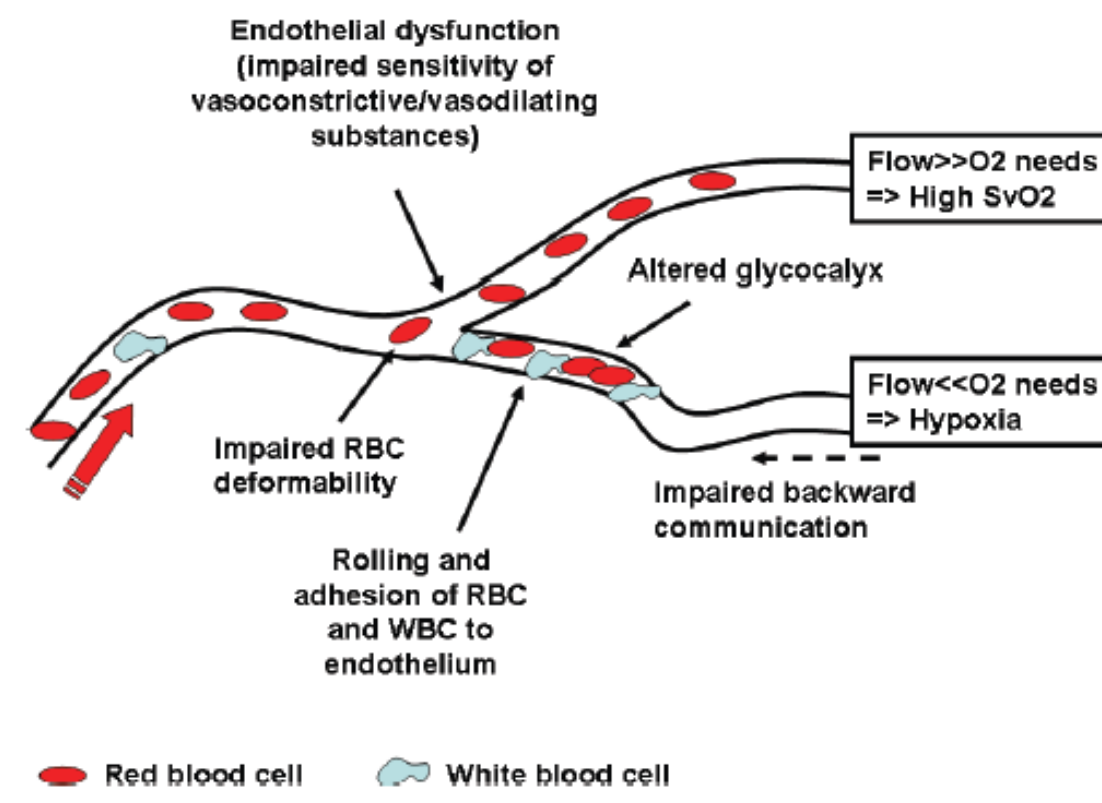


Figure 2 : Mécanismes participant à l'altération de la perfusion microvasculaire au cours du sepsis[26]

Lors du sepsis, il existe une réponse réduite aux stimuli vasoconstricteurs tels que les catécholamines circulantes (pourtant présentes à fortes concentrations sanguines lors du sepsis) ou l'angiotensine II[33]. Cette hyporéactivité vasculaire est multifactorielle. Elle pourrait être due à une diminution du nombre de récepteurs adrénergiques alpha-1 ou à un découplage dans la cascade d'activation de ces récepteurs[33]. Elle serait également favorisée par la production importante de molécules vasodilatatrices comme le NO et la prostaglandine PGI₂ ; ou celle du peroxynitrite résultant de l'interaction entre le NO et l'anion superoxyde[33]. Cette production accrue de NO et de peroxynitrite, ainsi que l'état d'hypoxie et d'acidose présents au cours du choc septique, activeraient excessivement le canal K⁺ ATP-dépendant au niveau vasculaire (canaux jouant un rôle majeur dans la polarisation des membranes cellulaires), créant alors une hyperpolarisation membranaire des cellules endothéliales, responsable de vasodilatation (**Figure3**) [33].

Des dysfonctions endothéliales sont présentes lors des épisodes septiques résultant de lésions directes des cellules endothéliales. Tout d'abord, en réponse au lipopolysaccharide (LPS) bactérien ou à certaines cytokines (TNF- α ou IL-1 β), les cellules endothéliales s'activent et expriment des molécules d'adhésion permettant l'ancrage des PNN à leur surface puis leur diapédèse dans les tissus sous-jacents. Cette accumulation bénéfique pour l'élimination des agents infectieux peut avoir des effets tissulaires délétères via la production de protéases et de radicaux libres de l'oxygène[28]. De tels radicaux peuvent être produits par les cellules endothéliales elles mêmes après exposition à des cytokines comme l'IL-1 ou l'IFN γ -, ainsi que des dérivés actifs du NO (ex. : peroxynitrite)[34]. Les molécules oxydantes produites, en modifiant la structure des cellules endothéliales, altèrent l'intégrité de la barrière endothéliale, favorisant ainsi l'augmentation de la perméabilité endothéliale [34], déjà augmentée par le processus inflammatoire[35]. De plus, les radicaux libres ainsi que des médiateurs inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 ou l'interféron, induisent une apoptose des cellules endothéliales, et leur détachement de la membrane basale, aggravant ainsi la rupture de la barrière endothéliale[28, 36]. Il résulte de ces mécanismes une fuite plasmatique dans le compartiment interstitiel contribuant à l'hypovolémie observée et la formation d'œdèmes, favorisant le défaut d'extraction de l'oxygène, et donc la souffrance tissulaire[22, 36] [29].

b- Atteinte du myocarde :

Au niveau myocardique, la clinique est trompeuse vis-à-vis des dysfonctions associées au choc septique. En effet, bien que le débit cardiaque soit normal ou augmenté chez le patient en choc, une dysfonction des deux

ventricules est présente simultanément. Concernant la fonction systolique d'une part, les ventricules gauche et droit sont dilatés, avec une fraction d'éjection réduite (**figure 4**). Ces anomalies, surtout présentes chez les patients qui survivent au choc, sont réversibles après 7 à 10 jours. D'autre part, la fonction diastolique des deux ventricules serait également perturbée, probablement par baisse de la compliance du myocarde[37, 38].

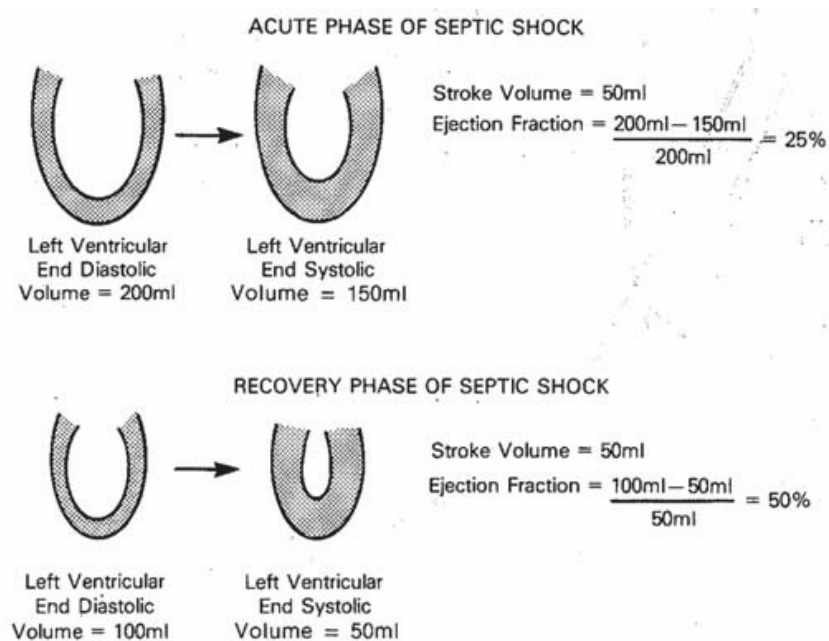


Figure 4 : Modifications des performances myocardiques à la phase aiguë et à la phase tardive du choc septique [37]

Des mécanismes présents à différents niveaux (systémique, local et cellulaire) semblent expliquer les dysfonctions du myocarde observées (**Figure 5**). Tout d'abord, au niveau local, la mise en évidence d'un fort débit sanguin coronaire et d'une baisse de la consommation de l'oxygène par le myocarde, ont permis d'écarter l'hypothèse d'une ischémie globale du myocarde [39]. Au niveau systémique, de nombreuses recherches ont porté sur la mise en évidence

de molécules circulantes pouvant diminuer les fonctions myocardiques. Il a été montré que le sérum de patients septiques, mis en contact *in vitro* avec des myocytes, pouvait réduire leur contractilité de manière concentration-dépendante[40]. Plusieurs molécules sont potentiellement mises en cause, en particulier le TNF- α et l'IL-1 β (qui pourraient avoir un effet synergique), d'autres cytokines (IL-6), ou l'anaphylatoxine C5a du complément[41, 42] [43]. Cependant, bien qu'à la phase précoce du choc les cytokines semblent jouer un rôle important dans la dépression myocardique, elles ne peuvent expliquer à elle seules le maintien de ces dysfonctions dans le temps, vu que leur concentration se normalise[44]. Néanmoins, la production de molécules secondairement induites par les cytokines (ex. : NO ou prostanoïdes) pourrait expliquer le prolongement de l'effet des cytokines[44]. Un autre élément pouvant participer à la cardiomyopathie septique est une dysfonction de la régulation autonome suite à l'apoptose de neurones des centres autonomes de la régulation cardiovasculaire[45], ainsi qu'un défaut de la signalisation adrénergique notamment par diminution de la densité des récepteurs- β adrénergiques et une augmentation de l'expression de protéines G inhibitrices réduisant l'activité de l'adénylate cyclase[38, 45].

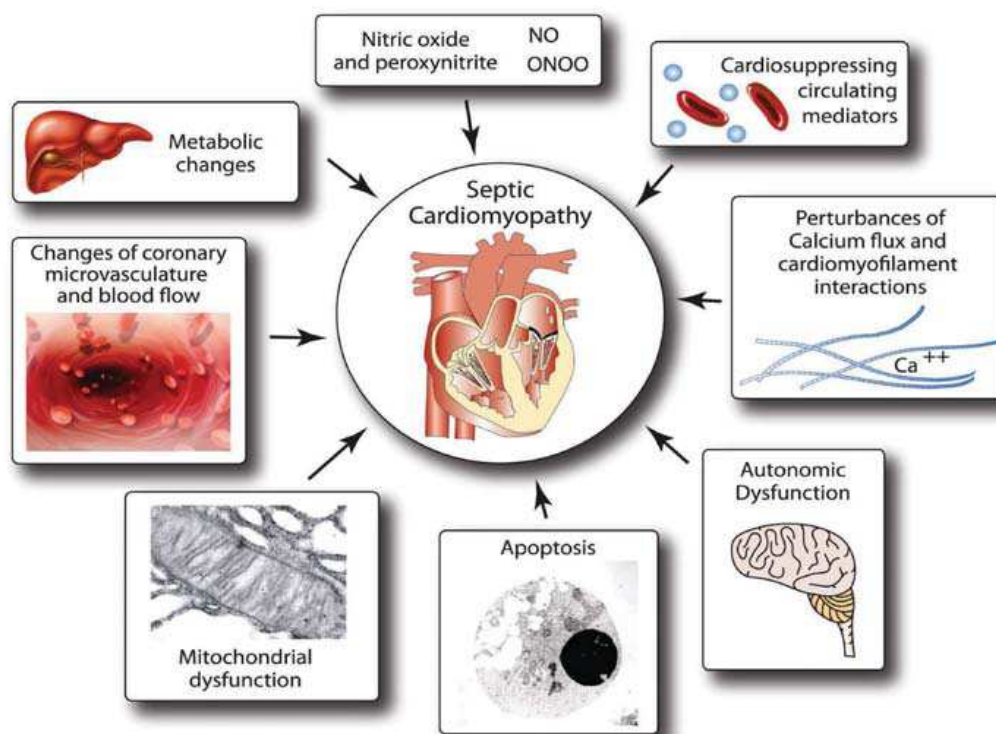


Figure 5 : Mécanismes impliqués dans les dysfonctions myocardiques lors des états septiques [45]

Au niveau cellulaire, la contractilité et la relaxation myocardique sont régulées par l'interaction entre des protéines contractiles (actine, myosine), des protéines régulatrices (troponine, tropomyosine) et les ions calcium[41]. Lors du choc septique, la baisse de la contractilité des cardiomyocytes pourrait s'expliquer par une altération des courants calciques et une baisse de la sensibilité des myofilaments au calcium[32, 38]. Ces modifications seraient dues à une densité réduite de récepteurs calciques (en particulier récepteur à la ryanodine et canaux calciques type-L[32, 45] et à une modification de l'état de phosphorylation de protéines clés de la contractilité telles que la troponine I[38, 46]. De plus, cette baisse de la sensibilité calcique des myofilaments serait

associée à une augmentation de la longueur des cardiomyocytes et à la distension de la paroi ventriculaire, et pourrait expliquer la dilatation ventriculaire observée lors du choc[38]. L'homéostasie calcique est aussi liée aux fonctions mitochondriales, qui sont altérées lors du choc septique. En effet, le fonctionnement du canal calcique Sarcoplasmic reticulum calcium ATPase consomme de l'ATP pour pomper le calcium intracellulaire vers le réticulum sarcoplasmique [41]. Or, lors du sepsis, les mitochondries des cardiomyocytes présenteraient des dommages structuraux[45, 47], et un transport réduit des électrons par les complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale, réduisant ainsi la production d'ATP[41, 47]. Ce mécanisme pourrait participer à l'altération de l'homéostasie calcique.

Un état d'hibernation myocardique a été décrit lors du choc septique[48] et constituerait une réponse adaptative, en diminuant les dépenses énergétiques dans ce contexte de production énergétique réduite[45]. Une activation des caspases a été observée lors du choc, mais l'apoptose des cardiomyocytes semble jouer un rôle relativement mineur dans les dysfonctions myocardiques : la mort des cellules cardiaques est rarement décrite[32] et semble peu compatible avec une restauration des fonctions myocardiques dans les 10 jours après le choc chez les survivants[38].

Enfin, le rôle du NO est quelque peu controversé dans la dysfonction myocardique du choc, ayant à la fois des effets délétères et protecteurs. Le NO peut être produit par toutes les cellules du myocarde via l'activation des NO-synthases constitutives (NOSc) – NOS 1 (NOS neuronale) et NOS 3 (NOS endothéliale) – ou de la NOS 2 inductible (NOSi)[42]. Les dysfonctions myocardiques seraient en partie dues à la production importante de NO par les

NOSc à la phase précoce du choc ; alors qu'à la phase plus tardive, les NOSi seraient en cause[47, 49] . Produit en grande quantité, le NO peut induire l'apoptose des cardiomyocytes[50], entrer en compétition avec l'oxygène au niveau du complexe IV de la chaîne respiratoire, et ainsi augmenter la production de dérivés actifs de l'oxygène[38]. Certains des effets délétères du NO seraient médiés par le peroxynitrite qui, par son effet dénaturant des protéines, perturbe le flux calcique, la respiration mitochondriale et ainsi la contractilité cardiaque[38]. Cependant, le NO a aussi des effets protecteurs, notamment en induisant une vasodilatation des vaisseaux coronaires favorisant ainsi l'apport sanguin au myocarde, ou en augmentant la compliance ventriculaire, facilitant alors le remplissage ventriculaire[32].

3- Conséquences respiratoires :

L'atteinte alvéolo-capillaire est fréquente au cours du choc. En effet 30 à 80% des patients présentant un choc vont développer un SDRA avec hypoxémie sévère et hypertension artérielle pulmonaire. Les polynucléaires séquestrés et activés par les différentes cytokines, se fixeraient à des selectines endothéliales et produiraient des radicaux libres oxygénés responsables de la destruction des membranes et des protéines nucléaires cellulaires. Ceci associé à l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation par le facteur tissulaire, va aboutir à l'aggravation des anomalies de la vasomotricité d'où augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire et œdème alvéolo-interstitiel[18].

4- Troubles de l'oxygénation tissulaire :

En cas d'apport en oxygène insuffisant (transport en oxygène altéré, altération des échanges gazeux pulmonaires) et de consommation tissulaires en oxygènes excessive (fièvre et agitation), le métabolisme cellulaire devient anaérobie avec production de lactates. L'étude cinétique du taux de lactates apprécie ces troubles de l'oxygénation mais elle est imprécise pour trois raisons:

- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique fréquemment observée au cours du sepsis sévère, il existe un retard d'élimination de ces lactates.
- Il existe dans le sepsis un dysfonctionnement du pyruvate déshydrogénase conditionnant l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs.
- Le taux de lactates ne détecte pas une souffrance régionale.

De ce fait, depuis quelques années, on utilise le pH intramuqueux (pHi) gastrique car la circulation mésentérique est la première touchée lors du choc. Une élévation du PaCo₂ gastrique avec pHi baissé est un bon témoin de l'hypoxie tissulaire[18].

5- Modification de la coagulation :

La coagulation est déclenchée par l'activation du facteur tissulaire avec consommation des facteurs de la coagulation, des plaquettes, du facteur V et du fibrinogène, mais aussi des anticoagulants naturels (antithrombine III, protéine S et protéine C). De plus, la fibrinolyse serait diminuée secondairement du fait de l'augmentation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (plasminogen activator inhibitor PAI-1) par baisse de la protéine C. l'existence

d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) aggrave l'hypoxie de tous les organes et donc le pronostic du choc septique (**figure6**).

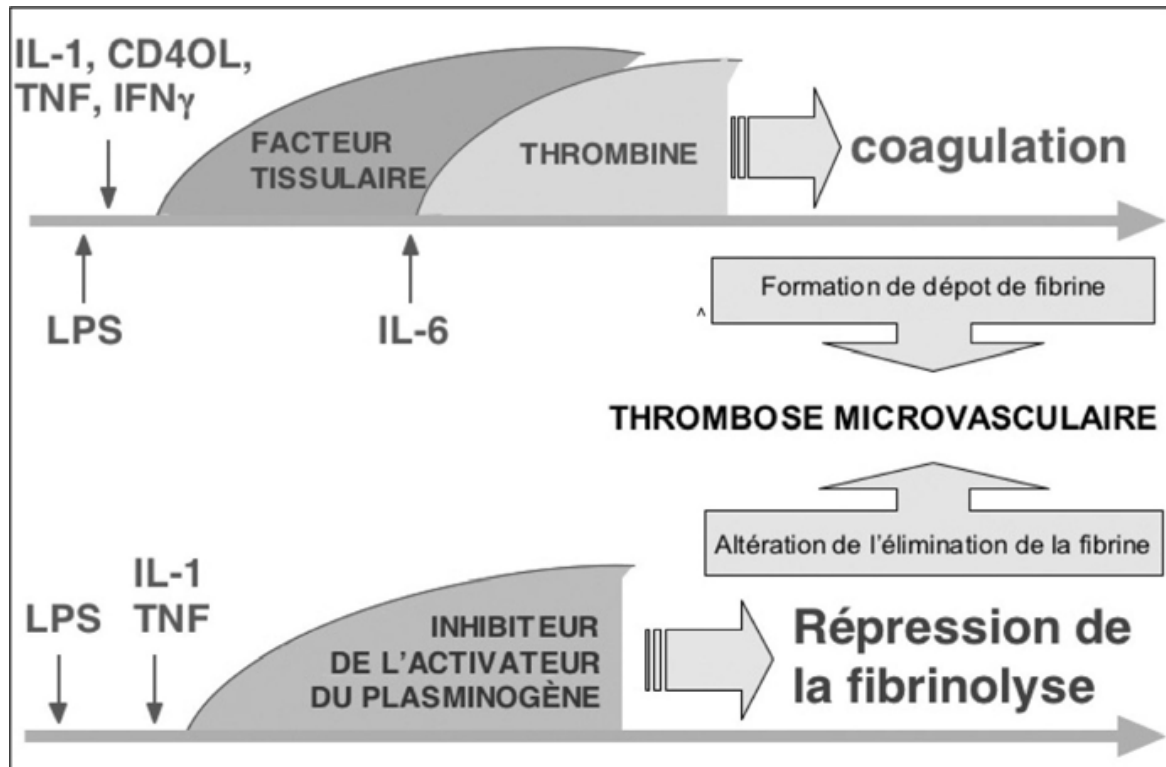


Figure 6 : Relation entre inflammation et coagulation. L'endotoxine (LPS) et certaines cytokines inflammatoires favorisent l'initiation du processus de la coagulation et limite la fibrinolyse.

6- Autres conséquences :

Le foie est un filtre mécanique et immunologique pour le sang portal et peut être une source majeure de cytokines à l'origine de lésions pulmonaires. Les anomalies des transaminases et de la bilirubinémie sont fréquentes. Plusieurs mécanismes sont en cause : le bas débit hépatique, l'hypoxie mais l'activation de la coagulation par les LPS bactériens responsables de nécroses cellulaires.

Le rein est également atteint au cours du choc, secondairement à l'hypoxie, l'hypovolémie, mais aussi par atteinte des cellules endothéliales du tube proximal. La structure de sa microcirculation le prédispose à une atteinte précoce[18].

La souffrance intestinale, comme celle du rein semble être précoce, il existe une diminution de la perfusion et de l'oxygénation gastro-intestinale.

La souffrance neurologique peut résulter de l'hypoxie, du bas débit comme de l'insuffisance hépatique ou rénale[18].

II- Types de mécanisme :[51]

Selon les cas plusieurs mécanismes peuvent être invoqués :

A- Septicémie d'origine thrombo-embolique :

1- Mécanisme :

Le point de pénétration est souvent le rhino-pharynx ou l'appareil génital féminin. Localement se développe la réaction inflammatoire dont les effets apparents, chaleur, douleur, rougeur) sont les conséquences d'une vasodilatation intense, d'une stase sanguine localisée, puis la mobilisation sur les lieux du foyer d'infection de cellules à activité phagocytaire.

- Phase 1 : La vasodilatation entraîne aussi une sortie de plasma. La stase sanguine et les lésions de l'endothélium vasculaire (provoquées par l'action des germes) créent, d'autre part, des conditions favorables à la formation d'un caillot.

- Phase 2 : Les bactéries, à partir du foyer inflammatoire, vont migrer à l'intérieur du thrombus puis sécréter des enzymes protéolytiques sous l'action

desquelles le caillot sera dissocié en petits fragments qui suivront le courant sanguin.

Notons qu'au stade de la phase 1, les bactéries, bien isolées à l'intérieur du thrombus, sont protégées de l'action des phagocytes. Au cours de la phase 2, il n'en serait pas de même car les caillots libérés dans le courant sanguin auront une taille suffisamment petite pour être phagocytés.

Dans la plupart des cas, l'infection s'arrêtera à ce stade et évoluera vers la guérison, les bactéries libérées dans le courant sanguin étant éliminées par les phagocytes de l'endothélium vasculaire. Dans le cas inverse, l'infection évolue vers la septicémie. Chaque décharge bactérienne se manifeste par l'apparition d'un clocher thermique. Les bactéries présentes dans le sang peuvent enfin former de nouveaux foyers infectieux au niveau des capillaires de certains organes. C'est le stade de la septicopyohémie.

Les septicémies thromboemboliques sont les formes de septicémie les plus fréquentes. On les rencontre :

- En milieu hospitalier, leur origine pouvant être exogène ou, le plus souvent endogène.
- Comme complications de nombreuses maladies infectieuses (infections respiratoires et urinaires, méningites).

2- Bactérie responsable :

Sur un terrain déficient, la plupart des bactéries, y compris celles qui sont habituellement commensales ou saprophytes, peuvent être les agents d'une

septicémie thrombo-embolique. Certaines espèces microbiennes apparaissent toutefois particulièrement aptes à déclencher des états septicémiques.

Les bactéries responsables sont :

- Staphylococcus, Streptococcus.
- Neisseria meningitidis.
- Listeria monocytogènes.
- Pseudomonas aeruginosa.
- Entérobactérie.

B- Septicémie d'origine lymphatique :

1- Rappel de la structure d'un ganglion lymphatique :

Le ganglion lymphatique constitue un filtre branché sur la circulation de la lymphe. Toute substance étrangère drainée par la lymphe et parvenant au ganglion par le vaisseau afférent est captée par les macrophages de la couche sous-capsulaire. Les antigènes bactériens sont ensuite transmis aux cellules immunologiquement compétentes (qui appartiennent aux couches sous jacentes), les quelles élaborent selon cette information la réponse immunitaire.

2- Les étapes de la progression du germe :

Certains germes échappent à la destruction dans le ganglion et sont capables de s'y multiplier. On les retrouve donc à la sortie du ganglion dans les canaux afférents et ils rejoignent finalement la circulation générale par le canal thoracique. Dans le cas d'une septicémie d'origine lymphatique, la décharge bactérienne est, de visu, continue (ou du moins plus régulière). Les Salmonella,

les Brucella et les streptocoques peuvent agir selon ce schéma. La durée de la phase septicémique est assez brève et elle correspond à la première semaine d'une fièvre typhoïde et à la période aiguë d'une fièvre de Malte.

C- Septicémie d'origine endocarditique :

1- Définition et pathogénie des endocardites

On définit l'endocardite infectieuse comme une infection qui produit des végétations sur l'endocarde. Il s'agit donc de la colonisation des valvules cardiaques ou de l'endocarde mural par les agents infectieux (bactéries ou champignons). Les greffes microbiennes ont lieu sur l'endocarde valvulaire (principalement celui du cœur gauche), plus rarement sur le reste de l'endocarde.

Les bactéries se fixant sur l'endocarde proviennent d'une bactériémie, au départ de laquelle existe un foyer infectieux (bucco-dentaire, obstétrical, pelvien...), le plus souvent discret cliniquement. Ce sont elles qui provoquent la formation des végétations qui représentent une réaction de l'organisme à leur présence. Les conséquences de cette greffe infectieuses sont graves et peuvent se matérialiser par la destruction des valvules, par l'obstruction de l'orifice valvulaire, mais aussi par la migration des végétations (lorsqu'elles sont friables, ce qui est le cas de végétation de grande taille) avec embolisation d'autres territoires (rein, cerveau, poumon, artères des membres) et création de nouveaux foyers infectieux.

Les portes d'entrée de l'agent infectieux sont :

- Bucco-dentaire pour environ un tiers des cas. Les extractions dentaires sont fréquemment à l'origine de bactériémies (90% sont dues à des

streptocoques). Par ailleurs, les abcès dentaires, les gingivites peuvent entraîner des bactériémies.

- Digestive (13% des cas).
- Cutanée (6%) : c'est la principale voie d'entrée chez les toxicomanes, citons aussi l'incidence des cathétérismes veineux.
- Urinaire (4%), ORL, suites chirurgicales...

2- Classification des endocardites :

On distingue :

- Les endocardites aiguës, qui évoluent rapidement. Sans traitement, elles entraînent la destruction des valves et aboutissent à la mort en quelques semaines. Elles surviennent en général sur un cœur sain et représentent 10% des endocardites bactériennes.
- Les endocardites d'évolution subaiguë ou lente, dites endocardites d'Osler. Sans traitement, elles aboutissent à la mort dans un délai supérieur à 6 semaines.

D'autres classifications sont proposées. C'est ainsi qu'il est important de distinguer aussi les endocardites survenant sur une valve native (lésée ou saine), des endocardites survenant sur valve prothétique.

3- Microorganismes en cause :

Les streptocoques, surtout le streptocoque alpha-hémolytique viridans, demeurent les microorganismes le plus souvent incriminés dans les endocardites infectieuses chez l'enfant. Les staphylocoques sont le plus souvent retrouvés

chez les patients contaminés en réanimation médicale ou en réanimation chirurgicale postopératoire[52].

Les streptocoques B, les colibacilles et les *Listeria*, pourtant responsables de la plupart des septicémies néonatales précoces, sont exceptionnellement rencontrés dans cette tranche d'âge, probablement du fait de la faible capacité d'adhérence de ces germes sur l'endocarde sain ou préalablement lésé[53].

D'autres germes, tels *Haemophilus*, le pyocyanique, l'entérocoque et les levures sont plus rarement responsables. Dans 10 % des cas, aucun germe ne pousse à l'hémoculture.

D- Septicémie par effraction :

Des bactéries, soit commensales, soit saprophytes, pénètrent dans le système circulatoire et y provoquent une septicémie si le terrain immunitaire est affaibli :

- En milieux extra-hospitaliers, les causes les plus habituelles sont les interventions dentaires sanglantes et les plaies torpides (ulcères variqueux).
- En milieux hospitaliers, certaines interventions dites septiques (chirurgie digestive), les endoscopies, les cathéters et sondes à demeure, sont souvent responsables de septicémies malgré les précautions de stérilisation et de manipulation de matériel.

Ces septicémies, d'autant plus redoutables que les défenses immunitaires des malades, sont très diminuées et tiennent une place importante dans l'hospitalisme. Les agents étiologiques en sont donc ceux de l'hospitalisme

infectieux : Pseudomonas, entérobactéries, staphylocoques, entérocoques, Acinetobacter. Parmi les entérobactéries, les plus fréquentes appartiennent aux genres Klebsiella, Proteus.

E- Les septicémies néonatales

Le fœtus et les nouveau-nés, dont le système immunitaire n'est pas achevé, se défendent mal contre l'infection. Leur contamination peut se produire :

- Au moment de l'accouchement ;
- In utero par l'intermédiaire du système vasculaire placentaire.

Le plus fréquemment, les bactéries responsables sont :

- Les streptocoques du groupe B.
- Les entérobactéries.
- Listeria.

F- Septicémies et foyers infectieux profonds :

Les méningites bactériennes s'accompagnent souvent d'une hémoculture positive.

Au cours d'une infection urinaire, un tableau septicémique avec hémoculture positive signe une infection haute.

Au cours d'un syndrome pulmonaire (par exemple pneumonie franche lobaire aigue), l'hémoculture positive précède souvent la présence massive de pneumocoques dans les crachats.

Les péritonites sont pratiquement la seule origine des septicémies polymicrobiennes.

FACTEURS DE RISQUE



Le sepsis sévère peut survenir chez des enfants jusque-là en bonne santé [purpura fulminans], mais il est surtout rencontrés chez les enfants immunodéficients (déficits congénitaux, affections onco-hématologiques, chimiothérapies), atteints de malformations urinaires ou cardiaques, brûlés ou polytraumatisés.

Les infections nosocomiales représentent aussi des facteurs de risque de sepsis sévères, car elles surviennent sur des malades fragiles. L'existence chez ces malades de sonde urinaire, cathéters veineux et artériel, sonde d'intubation, favorise de même le développement des infections.

Certains facteurs génétiques comme le sexe masculin seraient associés à un plus grand risque de sepsis et à un pronostic plus péjoratif.

D'autres facteurs liés essentiellement aux facteurs de virulence des microorganismes peuvent contribuer à la survenue d'une infection et en déterminer sa sévérité (facteurs d'adhésion, résistance aux antibiotiques...)[54].

SITE DE L'INFECTION ET GEMRES EN CAUSE



Les études rétrospectives de Hartman et al. portant sur 7 états nord-américains (années 1995, 2000 et 2005) [12] et de Ruth et al. portant sur 43 hôpitaux américains (années 2004 à 2012)[55], précisent les principaux sites infectieux associés au sepsis grave et les organismes en cause avec leur mortalité respective (Tableau 5).

Les sites les plus fréquemment observés étaient le sang (67,8%), les voies respiratoires (57,2%) et le système génito-urinaire (21,6%), les germes majoritairement rencontrés étaient les espèces de *Staphylococcus* (9,9%) et *Streptococcus* (5,4%), le méningocoque n'est rapporté que dans l'étude de Hartman et al. où il représente 0,4 à 1,2 % des agents responsables de sepsis grave.

Chez l'immunodéprimé, il s'agit avant tout des entérobactéries, des *Pseudomonas*, des *Acinetobacters*, des staphylocoques, des candidas, voire des anaérobies[56].

Un programme national nord-américain de surveillance des infections nosocomiales a décrit l'épidémiologie dans les unités de réanimation pédiatrique américaines [57]. Parmi les 6290 infections nosocomiales, les plus fréquentes étaient : les bactériémies (28 % prédominant chez les enfants d'âge ≤ 2 mois), les pneumonies (21 %), et les infections urinaires (15 %, prédominant après l'âge de 5 ans), elles survenaient le plus souvent chez les enfants porteurs d'une prothèse invasive, les germes identifiés en fonction du site d'infection étaient [58] :

✓ Pour les bactériémies: le staphylocoque à coagulase négative (38 %) et les bacilles à Gram négatif (25 %, avec une prédominance d'*Enterobacter* spp.).

✓ Pour les pneumonies: les bacilles à Gram négatif (66 %) et *Staphylococcus aureus* (17 %).

✓ Pour les infections urinaires: les bacilles à Gram négatif (57 %, avec une prédominance d'*Escherichia coli*) et *Candida albicans* (14 %).

✓ Après chirurgie: *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

Tableau 5 : Sites d'infection et agents pathogènes chez les enfants ayant un sepsis grave, d'après Ruth et al. [6].

Caractéristiques	Répartition des patients ayant un sepsis grave (n=49153)	Taux de mortalité dans le groupe
Sites d'infection		
Respiratoire	57,2	18,6
Cardiovasculaire	8,7	16,8
Abdominale	8,4	15,9
Bactériémie	67,8	16
Génito-urinaire	21,6	13,4
Système nerveux central	3,8	15,9
Dispositif médical	9,3	15,7
Postopératoire	0,2	6,3
Plaie / tissu mou	2,9	12,1
Autres	9,5	7,5
Agents pathogènes		
<i>Bactérien :</i>		
Streptococcus :	5,4	11,8
Groupe B	0,4	9,2
Streptococcus pneumoniae	0,8	11,3
Staphylococcus :	9,9	11,6
Staphylococcus aureus	5,0	11,1
sensible à la méthicilline		
Staphylococcus aureus	1,6	8,6
résistant à la méthicilline		
Klebsiella	3,4	13,9
pneumoniae		
Escherichia coli	4,4	10,7
Haemophilus influenza	1,2	7,8
Proteus mirabilis	0,6	9,0
<i>Fongique :</i>		
Candida	3,5	25,9
Aspergillus	0,9	47,8
<i>Co-infection virale</i>	9,8	17,5

AGENTS PATHOGENES



I- Staphylocoque :

A- Classification :

Le genre *Staphylococcus* appartient à la famille des *Micrococcaceae*, et comprend plus de 30 espèces différentes qui peuvent être pathogènes pour l'Homme.

Les staphylocoques sont des bactéries à Gram positif inconstamment encapsulées, aéro-anaérobies facultatives, ubiquitaires. Ils se présentent le plus souvent sous l'aspect de coques rassemblées en amas irréguliers, ils sont parfois isolés, par paires ou en très courtes chaînes.

On distingue l'espèce *Staphylococcus aureus* à coagulase positive appelée également staphylocoque doré, des autres espèces de staphylocoques à coagulase négative (SCN) que l'on regroupe aussi sous le nom de staphylocoques blancs (par opposition au doré) : *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, etc[59].

B- Habitat : [60]

Le réservoir naturel des staphylocoques est l'homme et les animaux à sang chaud. Cependant, éliminées dans le milieu extérieur, ces bactéries très résistantes sont fréquemment retrouvées dans l'environnement à cause de leur résistance.

Le site de colonisation préférentielle de *S. aureus* chez l'homme est la muqueuse nasale. En effet, 30% des adultes hébergent *S. aureus* de façon permanente, 50% de façon intermittente et 20% ne sont jamais porteurs. A partir

des sites de portage, *S. aureus* colonise les territoires cutanés en particulier, les zones humides : aisselles, périnée et les mains.

Les SCN représentent les principaux commensaux de la peau avec les corynébactéries et les propionibactéries. *S. epidermis* est l'espèce la plus fréquemment isolée. Ainsi il peut contaminer les prélèvements superficiels ou les prélèvements obtenus par ponction transcutanée comme les hémocultures.

C- Transmission :

Elle se fait à partir des fosses nasales et de la peau des sujets hautement colonisés. Ceux-ci jouent le rôle de disséminateurs.

- Principalement par l'intermédiaire des mains des mains du personnel médical ou infirmier, qui devient porteur transitoire et transfère à son tour le staphylocoque aux autres patients.

- Accessoirement par les contacts directs avec le matériel souillé ou l'environnement.

- Exceptionnellement par voie aéroportée.

Ainsi naissent les infections d'origine exogènes, par opposition aux infections staphylococciques d'origine endogène (auto-infection).

D- Caractères bactériologiques :[61]

1- Caractères morphologiques :

Après coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des cocci à Gram positif de 0,5 à 1microm de diamètre. Ils sont le plus souvent

regroupés, par deux, par quatre, ou en petits amas (**figure7**). Ils sont immobiles, non sporulés et habituellement non capsulés.

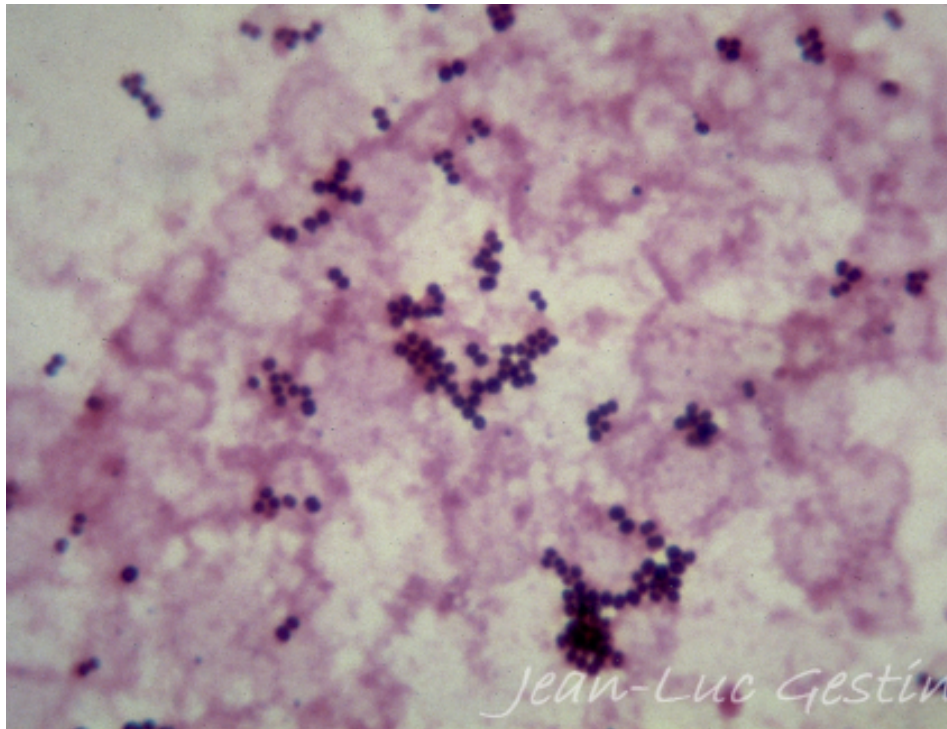


Figure 7 : Staphylococcus aureus. Coloration de Gram (Gr X1000) Cocci à Gram positif en amas (grappes ou tétrades), petits et réguliers, évocateur de staphylocoque doré

2- Caractères biochimiques :

S. aureus possède les caractéristiques du genre staphylococcus à savoir :

- Catalase favorisant le développement de la bactérie.
- Fermentation du glucose en milieu anaérobie.

Mais S. aureus possède bien d'autres caractéristiques biochimiques, propres à l'espèce, surtout :

- La présence d'une coagulase libre : elle englobe les cocci dans une coque de fibrine qui les protège de la phagocytose. Cette enzyme est à l'origine

de la formation de micro-thrombi vasculaires et possède des propriétés antigéniques.

- Le récepteur au fibrinogène (RF) : permet au *S. aureus* de s'agglutiner sur le fibrinogène plasmatique pour se créer une protection de fibrine et devenir invisible au dispositif immunitaire

- Le Protéine A : protéine membranaire caractéristique de *S. aureus*. elle se fixe aux anticorps par leur fraction Fc.

- Thermonucléase : protéine membranaire caractéristique de *S. aureus*. Elle se fixe aux anticorps par leur fraction.

3- Caractères culturels :

Il cultive facilement sur milieux ordinaires en aérobie comme en anaérobie en formant, sur milieux solides, des colonies lisses, luisantes et bombées, plus ou moins pigmentées en jaune or d'où l'appellation *staphylococcus aureus* ou staphylocoque « doré ». En milieu liquide, il produit, dans le bouillon un trouble homogène.

4- Equipement enzymatique :

Diverses enzymes peuvent être mises en évidence chez *S. aureus* : catalase, coagulase, désoxyribonucléase, phosphatase, hyaluronidase, fibrinolysine, lipase et protéolysine.

5- Toxines :

Les principales toxines produites par les staphylocoques sont les suivantes[59] :

❖ *Hémolysines ou toxines α , β , δ* : ont des propriétés cytolytiques, proinflammatoires et antigéniques. L' α toxine est un facteur majeur de virulence à l'origine des états de choc septiques staphylococciques.

❖ *Leucocidine de Panton-Valentine*: possède des propriétés leucotoxiques et dermonécrotiques. C'est un facteur de virulence important dans les infections staphylococciques en particulier cutanées.

❖ *Entérotoxines*: protéines responsables d'infections alimentaires collectives dont sérotypes A, B, D sont les plus fréquents. Elles ont une action super antigénique induisant une activation polyclonale des lymphocytes T.

❖ *Exfoliatines* : toxines épidermolytiques A et B produites par 5% des *S. aureus*, responsables d'un clivage intra épidermique entraînant le syndrome de nécrolyse épidermique de l'enfant.

❖ *Toxine du choc toxique staphylococcique* : produite par plus de 90% des souches isolées dans les chocs toxiques, elle est dotée d'une activité super antigénique.

E- Physiopathologie :[62]

Le pouvoir pathogène d'une souche est lié à l'expression de facteurs de virulence. On distingue les protéines de surface (adhésines) qui permettent la colonisation de l'hôte, des facteurs qui conduisent au développement et à l'extension de l'infection et des toxines spécifiques responsables de syndromes toxiniques (**figures 8 et 9**)

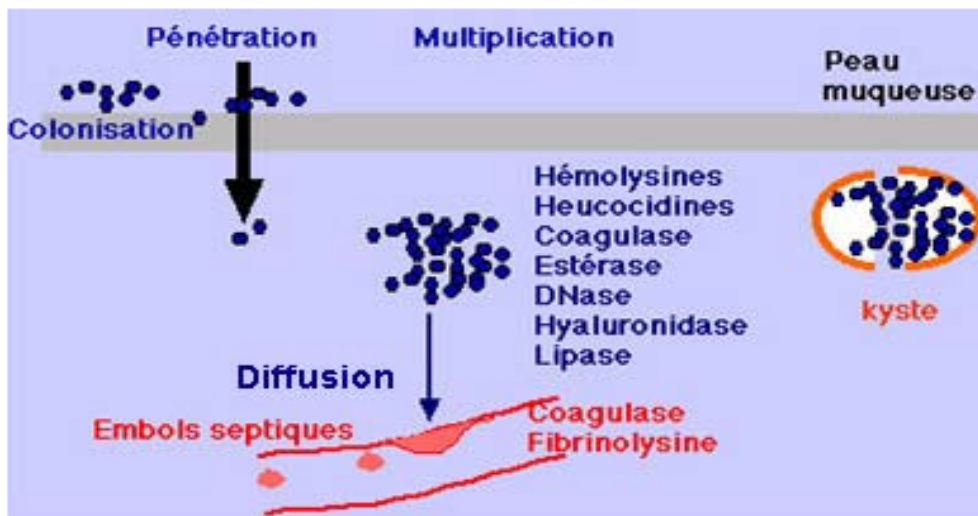


Figure 8: Différentes étapes de l'infection à staphylocoques



Figure 9: Amas de prolifération des staphylocoques au cours d'une infection sévère

a- Protéines de surface: permettant la colonisation

Pour qu'une bactérie colonise un tissu, il faut au préalable qu'elle y adhère. Cette étape est déterminante dans le développement ultérieur de l'infection. *S. aureus* colonise la peau et les muqueuses en adhérant aux cellules et aux composants de la matrice extra-cellulaire. La colonisation s'observe en dehors de toute lésion préalable. Elle est cependant favorisée par toute effraction de la barrière cutané-muqueuse.

Plusieurs constituants staphylococciques interviennent dans ce phénomène. *S. aureus* possède un grand nombre de protéines exposées à la surface de la bactérie et qui ont la capacité de se fixer sur des molécules de l'hôte. On parle d'adhésines. Un certain nombre de ces adhésines appartiennent à la famille des MSCRAMM (Microbial Surface component Recognizing Adhesive Matrix Molecule) c'est-à-dire qu'elles reconnaissent les molécules de la matrice extra-cellulaire. La matrice extracellulaire est composée de molécules interagissant entre elles et avec les cellules environnantes. Elle est composée de collagène, d'élastine, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure telles que la fibronectine. Plus d'une dizaine d'adhésines ont été identifiées, les mieux caractérisées sont :

➤ La protéine A :

Elle est considérée comme une MSCRAMM car elle se lie au facteur de von Willebrand. Le facteur de von Willebrand est un peptide présent au niveau de l'endothélium lésé. La protéine A peut de ce fait jouer le rôle d'une adhésine au début d'une infection intra-vasculaire. De plus, la protéine A possède deux

domaines de liaison aux immunoglobulines : un fixant le fragment Fc (partie constante) et l'autre le fragment Fab (partie variable).

L'interaction protéine A-fragment Fc des immunoglobulines interfère avec l'opsonisation anticorps-dépendant tandis que l'interaction protéine A-fragment Fab entraîne une activation polyclonale des lymphocytes B. La protéine A se comporte ainsi comme un superantigène pour les lymphocytes B.

➤ La protéine de liaison au collagène de type I, II et IV :

Cette adhésine joue un rôle très important dans les infections ostéo-articulaires.

➤ La protéine de liaison à la fibronectine :

Cette protéine contribue à l'adhérence de *S. aureus* aux caillots plasmatiques mais aussi aux biomatériaux ayant un contact prolongé avec le sang. Elle joue un rôle très important dans l'initialisation des infections sur corps étrangers. Elle serait impliquée dans les phénomènes d'internalisation du staphylocoque dans la cellule endothéliale, cette étape prenant part à la physiopathologie des endocardites infectieuses à *S. aureus*.

➤ Les protéines de liaison au fibrinogène: Clumping factor (ClfA, ClfB)

Le clumping factor est un récepteur pour le fibrinogène qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma. Cette adhésine joue un rôle dans les infections des plaies et les infections sur corps étranger. Il semble que le ClfB soit fortement impliqué dans la colonisation nasale.

Ainsi, les adhésines permettent à *S. aureus* de fixer des molécules plasmatiques (fibrinogène, fibronectine) ou tissulaires (collagène) et jouent un rôle primordial dans la colonisation des tissus.

b- Facteurs protégeant la bactérie de la phagocytose :

Quatre-vingt-dix pour cent des souches cliniques de *S. aureus* produisent une capsule composée d'exopolysaccharides, les exopolysaccharides ainsi que la protéine A protègent la bactérie de la phagocytose favorisant ainsi l'extension de l'infection.

La coagulase se lie à la prothrombine et forme un complexe appelé staphylothrombine, le complexe staphylo-thrombinique entraîne la polymérisation du fibrinogène en fibrine et la formation d'un caillot protégeant ainsi la bactérie de la phagocytose.

c- Facteurs conduisant à l'extension de l'infection:

➤ Extension locale :

S. aureus produit plusieurs toxines ayant pour cible les membranes cellulaires. Ces toxines se fixent à des cellules cibles et provoquent la formation de canaux membranaires laissant passer les ions (pore-forming toxins), on peut citer les hémolysines a, b, D et les toxines synergohyménotropes.

L'hémolysine-alpha pour cible la cellule endothéliale, les monocytes et les thrombocytes. La destruction des cellules endothéliales favorise la dissémination des bactéries et les métastases septiques à distance.

La famille des toxines synergohyménotropes est composée par les leucocidines et l'hémolysine. Ces toxines sont composées de deux protéines

agissant en synergie pour créer des pores dans les membranes cellulaires de différentes cellules eucaryotes. Les leucocidines et en particulier la leucocidine de Panton et Valentine (LPV) ont pour cible les polynucléaires, les monocytes et les macrophages. La LPV a une action leucotoxique et dermonécrotique mais n'est pas hémolytique. La LPV est impliquée dans les infections cutanées nécrosantes (furuncle, anthrax) et dans certaines infections graves (pneumonie nécrosante, ostéomyélite).

L'inhibition des fonctions phagocytaires et la destruction des granulocytes expliquent l'extension des lésions. On peut aussi citer la leucocidine lukE-D. L'hémolysine-g se fixe sur les érythrocytes mais aussi sur les leucocytes. Elle est hémolytique et leucotoxique. Une forte proportion des souches de *S. aureus* produit la g-toxine (99 %) alors que seulement 2% des souches expriment la LPV.

L'hémolysine bêta et l'hémolysine delta créent aussi des lésions cellulaires, l'hémolysine bêta est une sphingomyélinase qui altère les membranes riches en lipides (action phospholipase de type C) et l'hémolysine delta possède des propriétés détergentes.

Les autres enzymes produites par *S. aureus* capables de dégrader le tissu conjonctif comme les protéases, l'élastase et la hyaluronidase, favorisent l'extension du foyer infecté.

➤ Diffusion hématogène :

La diffusion hématogène de *S. aureus* à partir du foyer primaire se fait probablement par le biais de thrombophlébites locales où la coagulase joue un rôle majeur.

La coagulase se lie à la prothrombine et forme un complexe appelé staphylothrombine. Ce complexe staphylothrombinique entraîne la polymérisation du fibrinogène en fibrine et ceci aboutit à la formation de thrombus. La staphylokinase est un activateur du plasminogène en plasmine et exerce un effet inverse à celui de la coagulase. Elle conduit à la dislocation du thrombus qui est très riche en bactéries et ainsi à la formation de localisation septique secondaire.

d- Toxines responsables de syndromes spécifiques :

S. aureus sécrète de nombreuses toxines, cependant très peu sont responsables de pathologies spécifiques. Il s'agit des entérotoxines, des exfoliatines A et B, et de la Toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1).

Ces toxines agissent à distance du foyer infectieux et possèdent une activité biologique commune, l'activité superantigénique. Ces sont des toxines capables d'induire une activation polyclonale des lymphocytes T indépendamment de leur spécificité antigénique.

Ceci a pour conséquence une libération massive de cytokines (TNF- α et β , IL-1 et 6, INT-g), la sensibilisation des monocytes aux endotoxines et les lésions de l'endothélium expliquant la survenue d'hypotension et du choc staphylococcique (fièvre, hypotension, hémorragie). La majorité des souches de *S. aureus* produisent une ou plusieurs toxines superantigéniques.

La TSST-1 est impliquée dans le choc toxique staphylococcique, la scarlatine staphylococcique, le NTED (Neonatal toxic shock syndrome-like exanthematous disease) et le REDD syndrome (Recalcitrant Erythematous Desquamating Disorder).

Les entérotoxines sont impliquées dans les intoxications alimentaires (ingestion d'aliments contenant une entérotoxine), le choc toxique staphylococcique et la scarlatine staphylococcique. Ce sont des protéines thermostables résistantes aux protéases intestinales qui comprennent de nombreux types antigéniques (A à E et G à R). Cependant, l'activité émétique n'a pas été prouvée pour tous les types antigéniques.

Les exfoliatines sont des métalloprotéines qui ont pour cible l'épiderme (clivage intraépidermique), elles se fixent sur un composant des desmosomes, la desmogleine 1 uniquement exprimée par les kératinocytes situé au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme, son action provoque donc sur le plan histologique un décollement entre le stratum granulosum et le stratum spinosum créant cliniquement des lésions bulleuses.

Elles sont responsables du syndrome d'exfoliation généralisé (syndrome de peau ébouillantée chez l'enfant ou syndrome de Ritter chez le nouveau-né). Une forme mineure d'expression de ces exfoliatines est l'impétigo bulleux localisé. Chez l'homme, trois types antigéniques sont actuellement décrits (A, B et D). L'exfoliatine D a été décrite récemment à partir d'une souche isolée dans une plaie cutanée et pas dans un cadre d'exfoliation généralisée ni d'impétigo bulleux.

De plus, elle semble largement représentée au sein des souches, son rôle en pathologie reste donc à confirmer par de nouvelles études.

Par ailleurs, toutes ces toxines par leur activité superantigénique jouent probablement un rôle dans les maladies auto-immunes du fait de leur capacité à induire une activation de lymphocytes auto-réactifs (dirigés contre les antigènes

du soi). Il semble que ce soit le cas dans la maladie de Kawasaki, la dermatose atopique, le psoriasis et certaines arthrites.

F- Sensibilité aux antibiotiques :[62]

Les staphylocoques peuvent être sensibles à divers antibiotiques mais se caractérisent par une aptitude remarquable à acquérir de multiples caractères de résistance :

-*S. aureus* :

Actuellement, environ 95% des souches sont résistantes à la pénicilline G, aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux uréidopénicillines.

Les souches communautaires sont, en général, sensibles à la pénicilline M (méticilline, oxacilline) qui reste l'antibiotique de choix, elles sont le plus souvent sensibles aux macrolides, aminoglycosides, fluoroquinolones et synergistines.

Depuis quelques années, nous observons la diffusion de souches communautaires résistant à la méticilline; cependant ces souches restent minoritaires.

En France, parmi les souches isolées en milieu hospitalier, 20 à 40% des souches sont résistantes à la pénicilline M. La France possède un des taux les plus élevés d'Europe. La méticillino-résistance s'accompagne d'une résistance à toutes les β -lactamines ainsi qu'à d'autres antibiotiques dont les aminoglycosides, les macrolides et apparentés, les synergistines, les fluoroquinolones ou encore la fosfomycine.

Les glycopeptides, la rifampicine, l'acide fusidique sont, par ordre décroissant, les molécules qui restent le plus souvent actives sur ces souches. Ces souches sont plus communément appelées souches méti-R ou SARM (*S. aureus* Résistant à la Méricilline).

Depuis 1997, des souches présentant une sensibilité diminuée aux glycopeptides ont été décrites et elles sont plus communément appelées GISA (Glycopeptide Intermediate *S. aureus*). Le mécanisme mis en jeu semble lié à l'activation de la synthèse de la paroi bactérienne en l'absence des gènes *van* responsables de la résistance aux glycopeptides chez les entérocoques.

Deux souches de *S. aureus* résistantes aux glycopeptides et possédant le gène *van* ont été décrites aux Etats-Unis. Or, les glycopeptides sont des rares molécules utilisables dans les infections à SARM. Les linézolides (Zivoxid) restent, en général, actifs sur les GISA.

-Staphylocoques à coagulase négative(SCN)

La multirésistance aux antibiotiques, notamment à la méricilline et aux aminoglycosides, est fréquemment rencontrée chez *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*, fréquemment isolés en milieu hospitalier. Les antibiotiques de choix sont représentés par les glycopeptides, la rifampicine, les synergistines et l'acide fusidique. Les linézolides (Zivoxid) sont habituellement actifs sur ces souches.

II- Streptocoques

Les streptocoques sont des cocci à Gram positif se disposant en chaînettes plus ou moins longues (figure 10). Ils ont un métabolisme anaérobie, mais peuvent cultiver en présence d'air. Leur culture nécessite habituellement des milieux riches[63].

Les streptocoques pathogènes sont responsables d'infections aiguës, ce sont:

- *S. pyogenes* ou streptocoques β -hémolytiques du groupe A
- *S. agalactiae* ou streptocoques β -hémolytiques du groupe B
- *S. pneumoniae* ou pneumocoques.

Lorsque ces bactéries pathogènes sont présentes transitoirement et en faible quantité sur les muqueuses ou les téguments, on parle de "portage" et de porteurs sains.

Parmi les streptocoques, les espèces commensales appartiennent à la flore normale des muqueuses de l'homme, ce sont les streptocoques oraux (commensaux de l'oro-pharynx) et les streptocoques du groupe D (commensaux de l'intestin).

Dans certaines circonstances ces bactéries commensales deviennent pathogènes opportunistes et peuvent être responsables d'infections, notamment de septicémies ou d'endocardites.

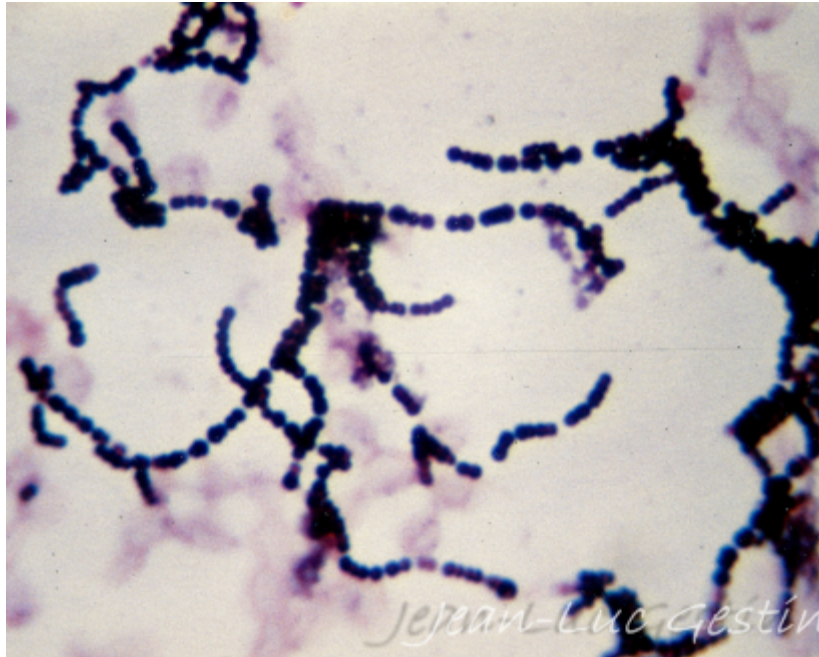


Figure 10 : Streptocoque du groupe A.

Le streptocoque beta hémolytique du groupe A ne possède aucune particularité permettant de le suspecter dès l'examen direct.

A- Streptocoques β - hémolytiques ou streptocoques pyogènes

1- Streptococcus pyogenes ou streptocoques β -hémolytiques du groupe A :

a- Habitat :

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

b- Transmission :

Elle se fait surtout par voie aérienne, ou par contact direct dans l'entourage des enfants ou des adultes atteints de pharyngites ou de lésions cutanées.

c- Facteurs de pathogénicité :

➤ Protéine M de la paroi :

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

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

La protéine M a également une fonction d'adhésine qu'elle partage avec les acides lipoteichoïques de la paroi[63]

➤ Toxines :

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

Certaines souches de *S. pyogenes* peuvent produire une ou plusieurs toxines érythrogènes, appelées aussi exotoxines pyrogènes. On en a décrit 3 variétés : A, B, et C. La plus importante semble être la toxine A dont le gène est porté par un prophage. La toxine B est en fait une protéase. Ces toxines se comportent comme des superantigènes vis-à-vis des cellules du système immunitaire et provoquent à faible concentration une libération importante de cytokines pro- inflammatoires. Ces toxines sont impliquées dans la scarlatine et le syndrome de choc toxique streptococcique[63]

➤ Enzymes :

S. pyogenes excrete diverses enzymes qui pourraient favoriser sa diffusion :

- La hyaluronidase a un effet lytique sur la substance de base du tissu conjonctif et se comporte, de ce fait comme un facteur de diffusion du germe et de ses enzymes dans l'organisme humain (infections cutanées).

- La streptokinase active la transformation du plasminogène en plasmine qui lyse la fibrine et s'oppose ainsi à la formation de barrières fibrineuses autour

des lésions tissulaires où se développent des streptocoques : c'est également un facteur de diffusion comme l'hyaluronidase.

- La streptodornase ou DNase dégrade les acides nucléiques. Elle n'a pas d'effet cytotoxique car elle ne pénètre pas dans les cellules eucaryotes,
- Protéase Capable de dégrader C5A, contribuant à l'échappement à la phagocytose.

Les souches à tropisme cutané produisent une lipoprotéinase.

d- Physiopathologie :

Une lésion cutanée même minime facilite le débordement de la barrière dermique par le streptocoque. Sa capsule (riche en acide hyaluronique) et les protéines M, le protègent de la phagocytose par les polynucléaires. Les adhésines se fixent sur des récepteurs spécifiques des cellules hôtes, permettant l'attachement à des protéines (fibrinogène, fibronectine, collagène, etc.). L'adhésion permet la colonisation. L'invasion des cellules épithéliales se fait par l'intermédiaire d'invasines. Le streptocoque est internalisé dans les cellules.

Exotoxines pyrogénique stimulent le système immunitaire. L'exotoxine B, la plus virulente, cytotoxique, provoque des lésions cellulaires nécrotiques. Elles induisent une cascade de cytokines, interleukines 1, 6 et TNF (Tumoral Necrosis Factor) entraînant inflammation et destruction tissulaire. Elles sont responsables du choc toxique[64]

e- Diagnostic biologique

➤ Isolement de la bactérie

La méthode de référence est la culture sur une gélose au sang qui permet de détecter les streptocoques-hémolytiques et de caractériser ensuite l'antigène spécifique du groupe A.

Cette méthode nécessite au moins 48 heures.

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

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

f- Sensibilité aux antibiotiques [65]

- Bactéries sensibles à de nombreux antibiotiques : sensibles à de nombreuses β -lactamines (Pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, céphalosporines), sensibles au groupe des MLS (Macrolides, Lincosamides, Streptogramines).

- Résistance naturelle aux aminosides.
- 12-25 % de résistance acquise aux tétracyclines.
- 10-15 % de résistance acquise aux macrolides due à des souches épidémiques. Le mécanisme de type MLS_B constitutif ou inductible est plus fréquent que le mécanisme par efflux.

- Synergie bactéricide β -lactamines / aminosides utile dans les infections graves (sauf si résistance enzymatique aux aminosides).

2- Streptococcus agalactiae : streptocoques β -hémolytique du groupe B

a. Habitat :

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

b. Facteurs de pathogénicité

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

c. Diagnostic

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

d. Sensibilité aux antibiotiques :

Les streptocoques B sont moins sensibles aux pénicillines que les streptocoques A. Des souches résistantes aux cyclines sont fréquemment isolées.

Les autres antibiotiques (chloramphénicol, macrolides, cotrimoxazole) sont généralement actifs.

Le traitement recommandé des infections néonatales est une association pénicilline-aminoside (gentamicine). En cas d'atteinte méningée, on remplace la pénicilline par l'ampicilline. Il faut bien entendu s'assurer que la souche n'oppose pas une possible mais rare résistance "de haut niveau" aux aminosides en testant des disques fortement chargés en antibiotiques[66]

B- Streptococcus pneumoniae ou pneumocoques :

a- Habitat et Transmission

C'est une bactérie spécifiquement humaine, souvent présente à l'état commensal dans les voies aériennes supérieures (rhino-pharynx). Ils se transmettent d'homme à homme par voie aérienne.

b- Facteurs de pathogenicite [67]

➤ Capsule

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

➤ Autres facteurs

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

c- Diagnostic biologique :

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

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

L'isolement de la bactérie par culture est l'élément essentiel du diagnostic. Il peut être en défaut si le patient a reçu des antibiotiques avant le prélèvement.

La recherche d'antigènes solubles dans les urines peut permettre un diagnostic rapide au cours des pneumonies. La recherche d'antigènes solubles dans les autres produits pathologiques est de faible sensibilité[67].

d- Sensibilité aux antibiotiques

➤ Résistance aux bêta-lactamine :

Les pneumocoques étaient initialement très sensibles à la pénicilline G. Les concentrations minimales inhibitrices de la pénicilline G sur les souches "sauvages" sont de l'ordre de 0,01 µg/mL, Actuellement près de 50% des souches dites non invasives (isolées d'otite ou de sinusite), et près de 30% des souches invasives (isolées de sites habituellement stériles : sang, plèvre, LCR) ont une sensibilité diminuée à la pénicilline G.

- Ils sont dits "de sensibilité intermédiaire" pour des CMI $> 0,1$ et $< 1 \mu\text{g/mL}$ (Concentration Minimale Inhibitrice).

- Ils sont dits "résistants à la pénicilline G" pour des CMI $> 1 \mu\text{g/mL}$.

Le mécanisme de résistance est lié à des modifications des protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Selon les modifications d'une ou plusieurs PLP, la diminution de sensibilité concerne non seulement la pénicilline G, mais aussi d'autres β -lactamines telles des pénicillines à large spectre (comme l'amoxicilline) ou des céphalosporines (comme le céfotaxime). Le niveau des CMI est d'autant plus élevé que le nombre de PLP modifiée(s) est important. Il est donc obligatoire de tester la sensibilité de chaque souche par la méthode du E-test, lors d'infections sévères (septicémies, pleuro-pneumopathies, méningites), pour ajuster le traitement antibiotique[65].

➤ Résistance aux aminosides (gentamicine) :

- Résistance de bas niveau : Résistance naturelle de bas niveau par faible efficacité du transport membranaire, leur synergie avec les antibiotiques actifs sur la paroi des bactéries (glycopeptides et β -lactamines) est conservée.

- Résistance de haut niveau : Principalement par production d'enzymes inactivatrices, cette résistance ne permet plus l'utilisation des aminosides même en association.

- *Streptomycine : ne répond que pour la streptomycine

- *Kanamycine : répond pour la kanamycine, l'amikacine et l'isepamycine

On peut observer l'association de ces 2 mécanismes d'action.

*Gentamicine : une résistance à la gentamicine confère une résistance à tous les aminosides.

➤ Résistance aux fluoroquinolones (norfloxacin) :

Les fluoroquinolones les plus actives sur le pneumocoque sont la moxifloxacin et la lévofloxacin (les autres fluoroquinolones sont peu actives). Une diminution de sensibilité des pneumocoques aux fluoroquinolones est détectée par l'utilisation de la norfloxacin. En cas de sensibilité diminuée, l'utilisation de fluoroquinolone ne sera envisagée qu'après réalisation des CMI de la moxifloxacin (et éventuellement de la lévofloxacin)[67]

C- Les autres streptocoques oraux [63]

Divers streptocoques non hémolytiques ou α -hémolytiques (ces derniers appelés parfois *S. viridans*) sont des commensaux de la cavité buccale. *S. mutans* joue un rôle dans les caries dentaires.

Les streptocoques oraux sont les bactéries le plus fréquemment impliquées dans les endocardites survenant sur un cœur préalablement lésé (valvulopathie, malformation congénitale). Dans certains cas l'endocardite peut être due à des variants nutritionnels qui nécessitent des facteurs de croissance particuliers pour se multiplier *in vitro*.

Les streptocoques oraux sont généralement sensibles aux pénicillines mais pour eux aussi, un antibiogramme comprenant la détection d'un haut niveau de résistance aux aminosides est nécessaire.

D- Streptocoques du groupe C et G :[66]

Ce sont des streptocoques β -hémolytiques. Chez l'homme, ils se comportent comme commensaux mais sont parfois responsables d'infections aiguës de la peau, de la gorge et des voies respiratoires, d'endocardites ou d'infections néonatales. Ces infections sont rares mais assez sévères car elles s'accompagnent souvent de bactériémies et de suppurations métastatiques profondes.

Ces streptocoques forment, sur gélose au sang, de petites colonies entourées d'une zone de β hémolyse et leur culture, contrairement à celle des streptocoques A, n'est pas inhibée par la bacitracine. Ils sont sensibles à la plupart des antibiotiques, aux pénicillines en particulier.

E- Streptocoques du groupe D :

Ce groupe est caractérisé par la présence de l'antigène de groupe D qui n'est pas un polyside mais qui est constitué par l'acide teichoïque de la paroi. *S. bovis* est l'espèce la plus fréquemment isolée chez l'homme, elle est responsable d'infections localisées, de septicémies et d'endocardites.

Les streptocoques du groupe D sont plus accessibles que les entérocoques aux antibiotiques mais des résistances acquises pouvant être observées, un antibiogramme est nécessaire pour les détecter. Les infections bénignes répondent bien aux bêtalactamines mais les infections sévères nécessitent une association bêta-lactamine-aminoside[66].

III- Entérocoque :

Le genre *Enterococcus* est constitué de cocci à Gram positif groupés par paires ou en courtes chaînettes (**figure 11**). Il se distingue du genre *Streptococcus* par des caractères génotypiques et par sa capacité à cultiver sur des milieux hostiles (en particulier ceux contenant une concentration élevée de chlorure de sodium (NaCl)). Les espèces le plus fréquemment isolées chez l'homme sont *E. faecalis* et *E. faecium*.

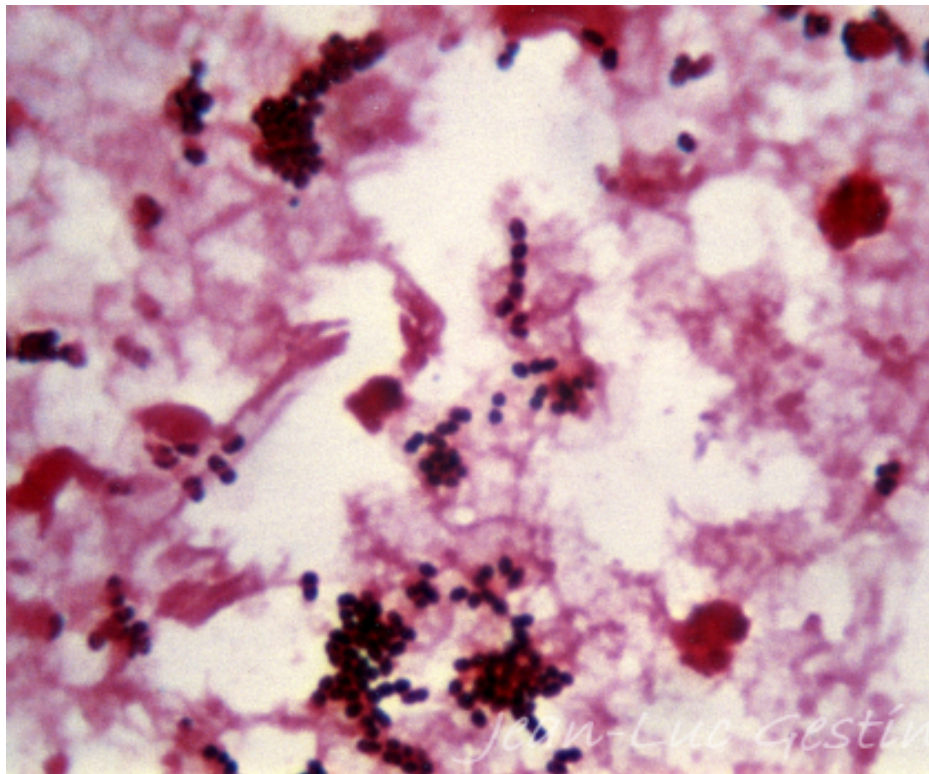


Figure 11 : Enterococcus faecalis. Coloration de Gram (Gr X1000)

Seule la présence d'une chaînette de cinq cocci au centre permet de ne pas confondre cet entérocoque avec un staphylocoque.

A- Habitat :

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

B- Diagnostic biologique

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

C- Sensibilité aux antibiotiques:[68]

Nombreux antibiotiques sont peu actifs sur les entérocoques : c'est le cas de la pénicilline G, des tétracyclines, des macrolides et du chloramphénicol.

Les glycopeptides sont généralement actifs mais certaines espèces (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*) opposent une résistance naturelle à la vancomycine.

Depuis quelques années, on note l'émergence de souches multirésistantes comme *E. faecium* et *E. faecalis*, ayant acquis une résistance soit à la vancomycine et à la teicoplanine (phénotype VanA) soit à la vancomycine seule (phénotype VanB).

Le choix des antibiotiques pour traiter les infections graves à entérocoques est limité aux associations β -lactamines-aminosides ou glycopeptides-aminosides mais l'émergence de souches résistantes à haut niveau aux aminosides ou résistantes aux glycopeptides complique la situation. Les infections moins graves telles que les infections urinaires répondent bien à un traitement par l'ampicilline ou l'amoxicilline.

IV- *Nesséria* méningitidis ou méningocoque

Les méningocoques sont des cocci à Gram négatif, en diplocoques, aéro-anaérobies facultatifs oxydase positive. Elles possèdent une capsule polysaccharidique dont il existe plusieurs variétés permettant une classification en sérogroupes. Les groupes les plus fréquents sont les groupes A, B, C, Y et W135. Le groupe B est largement prédominant en France, le groupe A en Afrique. Divers antigènes de la paroi permettent aux centres de référence de distinguer, à l'intérieur des sérogroupes, des types et des sous-types. Ces antigènes servent de marqueurs épidémiologiques[69].

Les méningocoques peuvent passer dans le sang entraîner une méningococcémie. La complication maligne de la méningococcémie est la septicémie fulminante avec purpura, coagulation intravasculaire disséminée et collapsus circulatoire (syndrome de WATERHOUSE- FRIDERICHSEN)

A- Habitat :

Bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement. Le réservoir connu est le rhinopharynx de l'homme et 5 à 15% de la population en est porteur sain.

B- Transmission :

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

C- Caractères bactériologiques : [70]

1- Morphologie

Les méningocoques sont des diplocoques à Gram négatif de 0,6 à 0,8 micromètre disposés en "grain de café" apparaissant parfois capsulés et en situation intraleucocytaire dans le liquide céphalo-rachidien purulent.

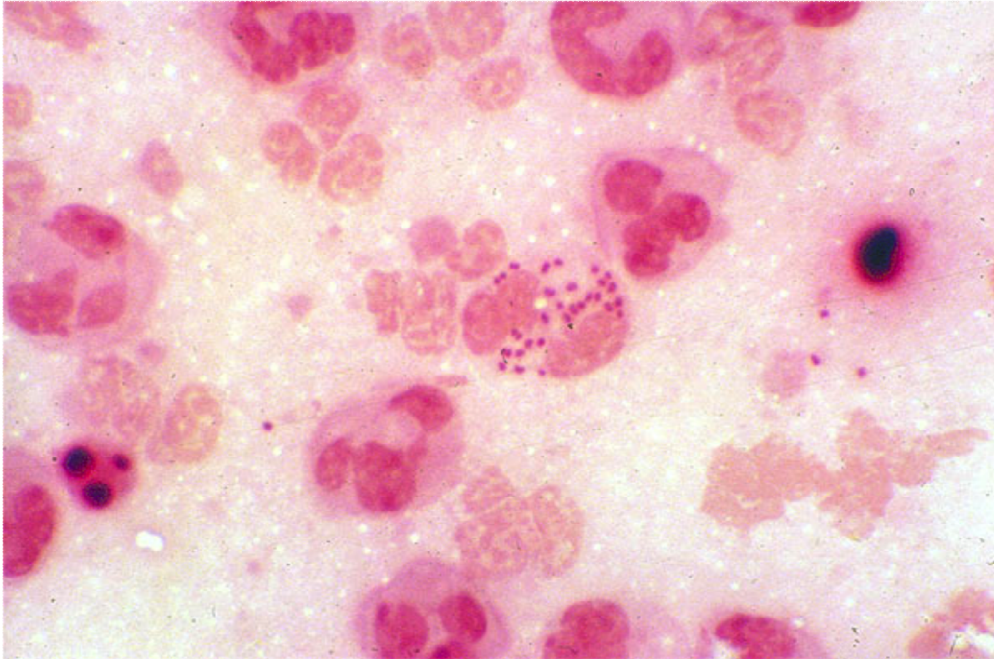


Figure 12 : Méningocoques en "grain de café"

2- Culture

Les méningocoques se développent sur une gélose ordinaire mais il est préférable, en primo-culture au sortir de l'organisme, d'utiliser des milieux riches (la gélose au sang ou la gélose au sang cuit conviennent très bien) que l'on peut rendre sélectifs par adjonction d'antibiotiques.

Ce sont des aérobies stricts qui se développent dans une atmosphère normale mais l'habitude prévaut dès les mettre en culture sous atmosphère enrichie en CO₂.

3- Vitalité et résistance :

Le méningocoque est une bactérie fragile, craignant le froid, les variations de pH, la dessiccation. Il ne survit que très peu de temps dans le milieu extérieur.

4- Caractères biochimiques et enzymatiques :

Le méningocoque possède les caractères généraux des *Neisseria* (oxydase + et catalase +). Il utilise le glucose en acidifiant le milieu ainsi que le maltose mais pas le saccharose ni le lactose (ce dernier caractère le différencie de *Neisseria lactamica*, commensal souvent confondu avec *Neisseria meningitidis*).

5- Caractères antigéniques :

Les polysides capsulaires déterminent 12 sérogroupes : A, B, C, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K et L. 90% des infections sont dues aux trois premiers groupes A, B et C. En Europe et en France, en particulier, le groupe B est le plus fréquemment rencontré.

D- Facteurs de pathogénicité :[69]

1- Adhésines :

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

2- Capsule

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

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

3- Lipopolysaccharide

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

4- Autres facteurs

Le méningocoque possède une immunoglobuline A (IgA) protéase. Les épidémies sont généralement dues à des clones particuliers. On ne sait pas bien reconnaître actuellement les facteurs qui permettent à ces clones d'être plus pathogènes.

E- Diagnostic biologique :[70]

Il est fondé sur la présence de la bactérie dans le LCR et dans le sang.

1- L'examen direct

Dans le LCR purulent on peut voir, en situation intra ou extracellulaire, des diplocoques à Gram négatif ; ils sont parfois très rares et l'examen direct peut être négatif.

2- La culture

Elle est indispensable (même si le liquide est clair). On ensemence abondamment sur milieux riches (gélose au sang) et on incube à 37°C. Les colonies apparaissent en 24 heures.

La culture du méningocoque à partir d'autres prélèvements, pharyngés, broncho-pulmonaires, articulaires ou autres, nécessite des milieux sélectifs. L'identification doit être complète car la présence dans la gorge de *Neisseria* commensales est fréquente.

3- L'identification

Elle est fondée sur les caractères biologiques (oxydase +, catalase +, glucose +, maltose +, saccharose -, lactose -, nitrates -) et sur les caractères antigéniques : agglutination sur lame d'une suspension de la souche par des antisérums anti méningocoques. On dispose de sérums anti A, B, C, Y, W135 et polyvalent. Certaines souches sont toutefois ingroupables ou polyagglutinables.

4- La recherche d'antigènes solubles

On peut mettre en évidence dans le LCR, le sérum ou les urines l'antigène du méningocoque à l'aide de réactifs au latex sensibilisés par un antisérum ou par contre immuno-électrophorèse.

F- Sensibilité aux antibiotiques :

1- Résistance naturelle :

N. meningitidis est une bactérie naturellement sensible à de nombreuses familles d'antibiotiques, qui présente toutefois quelques résistances naturelles. Comme les autres espèces du genre *Neisseria*, elle est naturellement résistante au triméthoprim, aux aminoglycosides et aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Elle présente en plus une résistance naturelle aux lincosamides, à la colistine et à la polymyxine B [71]. Ces résistances naturelles peuvent être utiles à l'identification ou à la fabrication de milieux sélectifs.

2- Résistance aux β -lactamines

La détection d'une sensibilité diminuée aux pénicillines est effectuée en routine à l'aide d'un disque d'oxacilline (5 μ g) selon les critères suivants :

- ✓ OXA 5 μ g $\geq$ 18 mm, souche sensible aux pénicillines
- ✓ OXA 5 μ g < 18, sensibilité diminuée à la pénicilline G et/ou amoxicilline à confirmer par la détermination des CMI.

La résistance à haut niveau aux pénicillines par production de bêta-lactamase est extrêmement rare. Elle est détectée par une technique chromogénique[72]

3- Résistance au Chloramphénicol :

Les souches sensibles au chloramphénicol ont des CMI $\leq$ 2 mg/L et un diamètre d'inhibition > 30 mm (disque à 30 μ g) par la méthode de diffusion en gélose [71] . Les souches ayant des CMI > 2 mg/L et < 4 mg/L sont considérées comme intermédiaires, et les souches résistantes ont des CMI > 4 mg/L. La

résistance acquise est encore exceptionnelle, et a été décrite en 1987 au Vietnam pour des souches de séro groupe B produisant une chloramphénicol-acétyl-transférase[73]. Ces résistances sont très faciles à mettre en évidence avec des CMI ≥ 64 mg/L et des diamètres d'inhibition réduits (≤ 15 mm).

4- Résistance à la Rifampicine :

Elle reste la molécule de référence pour la prophylaxie des cas secondaires en cas d'épidémies dans les collectivités. Elle se lie à la sous-unité β (codée par le gène *rpoB*) de la RNA polymérase, et empêche ainsi la transcription de l'acide désoxyribonucléique en acide ribonucléique. Les résistances à la rifampicine sont dues à des mutations au niveau du gène *rpoB* combinées ou non à une diminution de perméabilité, et déterminent différents niveaux de résistance, avec souvent des CMI très élevées (> 256 mg/L) [74], une seule mutation dans le gène *rpoB* peut[75] conférer la résistance .

Les CMI sont inférieures ou égales à 0,25 mg/L pour les souches sensibles, et ont un diamètre d'inhibition > 30 mm (disque à 30 μ g) par la méthode de diffusion en gélose [71] . Les résistances, encore rares, sont facilement dépistées par une diminution des diamètres d'inhibition par la méthode de diffusion en gélose.

5- Résistance aux macrolides, fluoroquinolones et cyclines :

Un macrolide, la spiramycine, est actuellement utilisé comme produit de réserve en prophylaxie.

D'autres macrolides comme l'azithromycine, les cyclines ou les fluoroquinolones ont également été proposés par certains auteurs pour la prophylaxie [76] . En l'absence de critères spécifiques pour la détermination de

la sensibilité de *N. meningitidis* à ces antibiotiques, les critères utilisés pour la catégorisation sont les critères généraux des recommandations du Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (CA-SFM) [71] , en tenant compte du fait que la présence de CO₂ lors de l'incubation provoque une surestimation des CMI pour les macrolides.

V- *Haemophilus influenzae* :

Le genre *Haemophilus* appartient à la famille des Pasteurellaceae, bacilles à Gram négatif aéroanaérobies facultatifs. *H. influenzae* est l'espèce type du genre qui comporte environ 20 espèces d'origine animale et humaine dont quelques-unes seulement sont pathogènes pour l'homme.

H. influenzae joue un rôle majeur dans les infections communautaires de l'enfant de moins de 5 ans. Ces infections sont provoquées par des souches non capsulées, exceptionnellement par des souches capsulées. *H. influenzae* est aussi responsable de manifestations invasives, septicémiques avec différentes localisations, méningites, mais aussi épiglottite, pneumonie, arthrite, péricardite, cellulite, et d'autres éventuelles localisations plus rares encore.

A- Caractères bactériologiques:

1- Caractères morphologiques :[77]

H. influenzae est un bacille à Gram négatif, immobile, non sporulé, de petite taille (0,5 à 2,4 μm $\times$ 0,2 μm), polymorphe, souvent coccobacillaire, parfois filamenteux. Certaines souches peuvent présenter une capsule qui accroît leur virulence ou des fimbriae qui leur confèrent des propriétés d'adhésion et d'hémagglutination.

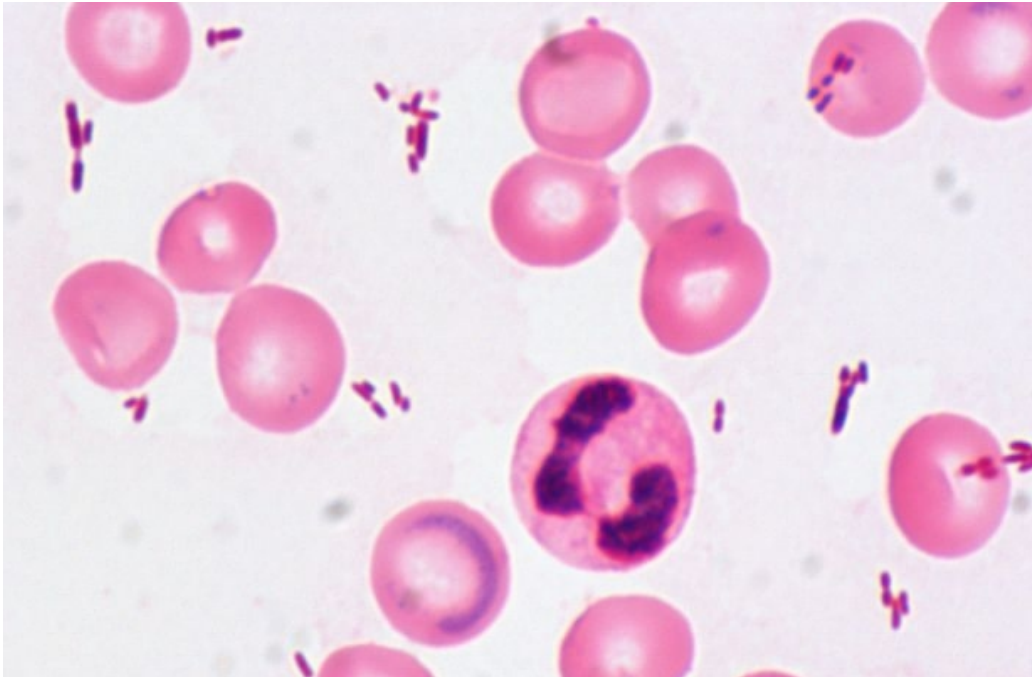


Figure 13 : Bacilles *H. influenzae* filamenteux

2- Caractères cultureux

H. influenzae est un germe aéroanaérobie facultatif possédant une nitrate réductase. C'est un germe exigeant, ne poussant que sur des milieux de culture enrichis avec apport des deux facteurs indispensables à sa croissance : l'hémine (facteur X) et le NAD (nicotinamide adénine dinucléotide ou facteur V). Cette double exigence permet de distinguer *H. influenzae* d'autres espèces et notamment de *H. parainfluenzae* qui ne nécessite que le NAD. La croissance de ces bactéries est favorisée par une atmosphère enrichie en CO₂. Après 24 heures de culture à 37 °C, *H. influenzae* donne des colonies smooth, convexes, grisâtres, translucides de 0,5 à 1 mm. Les souches capsulées donnent des colonies mucoïdes de plus grosse taille, iridescentes en transillumination oblique.[77]

3- Caractères biochimiques

Huit biotypes (I à VIII) ont été définis pour l'espèce *H. influenzae* à partir des caractères métaboliques suivants : production d'indole, activités enzymatiques uréase et ornithine décarboxylase [78]. Le biotype I est plus fréquemment retrouvé dans les méningites et les manifestations invasives, le biotype II dans les infections bronchopulmonaires et les otites, le biotype IV dans les infections génitales [79].

a- Caractères antigéniques :

- Capsule

Six variétés antigéniques (a, b, c, d, e, f) ont été décrites par Pittman [80] en fonction de la structure antigénique de la capsule du germe. La spécificité de type dépend de la composition en polysaccharides de la capsule. Différents sucres ont été individualisés : glucose, ribose, ribitol, galactose, acide mannuronique, seul le polysaccharide de type b, constitué de polyribosyl ribitol phosphate ou PRP, a une structure composée de deux riboses. L'association fréquente entre sérotype b et biotype I semble être une conséquence de la diversité génétique limitée (clonalité) des *H. influenzae* de type b [81, 82].

La grande majorité des pathologies invasives chez l'enfant (méningites, épiglottites, arthrites, septicémies) est due aux souches capsulées de type b en raison du rôle majeur du PRP comme facteur de virulence, cette plus grande virulence du type b est attribuée à sa plus grande résistance à la phagocytose et à l'activité bactéricide du complément permettant une survie prolongée et une multiplication des germes dans le sang [83] .

- Membrane externe

Comme tous les bacilles à Gram négatif, *H. influenzae* possède une membrane externe constituée de protéines, de porines, de phospholipides et de lipo-oligosaccharides (LOS)[82, 84]. Les LOS sont constitués de lipides A, de 2 céto3 désoxyoctonate et d'oligosaccharides. Ces oligosaccharides sont constitués de monosaccharides (glucose, galactose, glucosamine, heptose), d'éthanolamine et de phosphate. Les profils électrophorétiques des LOS permettent de définir des sous-types utilisables dans les études épidémiologiques. L'activité endotoxinique est liée à la portion lipidique A. C'est la lyse des LOS avec libération de lipide A qui est responsable du choc septique à *H. influenzae*.

Les protéines de membranes externes (PME), très immunogènes, représentent des facteurs de virulence chez les souches de *H. influenzae*, en particulier les souches non capsulées, avec une très grande hétérogénéité de ces protéines.

L'analyse électrophorétique des protéines de membrane externe permet de distinguer 20 protéines. Ces protéines sont les constituants antigéniques majeurs des antigènes de surface. Il existe une très grande hétérogénéité des protéines de membrane externe des souches de *H. influenzae* non typables par rapport aux *H. influenzae* de sérotype b. A l'intérieur de ce dernier certains sous-types seraient plus virulents que d'autres. Ainsi les souches de *H. influenzae* type b sous-type 1-C ont été plus fréquemment retrouvées dans les méningites du nourrisson [85].

- Pili ou fimbriae :

La présence de pili ou fimbriae, mise en évidence chez *H. influenzae*, confère à la bactérie des propriétés d'adhésion à la muqueuse nasopharyngée, étape précédant l'invasion sanguine et méningée. Leur rôle n'apparaît pas obligatoire dans la colonisation de la muqueuse ni dans la phase d'invasion ultérieure s'accompagnant de la perte de pili. Les pili interviendraient dans la phase initiale de la colonisation par extrusion au travers de la capsule polysaccharidique de type b. Cette adhésion est de faible affinité et la persistance de la colonisation serait liée à la présence de fibrilles, ayant une structure différente de celle des pili [86] .

B- Habitat et transmission:[87]

La bactérie est spécifiquement humaine et colonise le rhino-pharynx. Elle peut aussi coloniser la muqueuse vaginale, source possible de contamination et d'infections génitales et néonatales (dont l'évolution pourra être septicémique ou non).

La transmission est interhumaine, par voie aérienne ou au cours de l'accouchement.

C- Physiopathologie :[87]

Comme bactérie opportuniste, ou de surinfection, *H. influenzae* peut provoquer une infection localisée (oreille moyenne, sinus) lors de diminution des défenses locales, en particulier lors d'atteinte du système muco-ciliaire, après ou au cours d'une infection virale. D'autres facteurs physiques, chimiques ou toxiques peuvent altérer les défenses de la muqueuse.

H. influenzae possède aussi des éléments de surface (facteurs d'adhésion) ou des produits de sécrétions (IgA protéase) favorisant la colonisation et l'infection.

Lors de manifestation invasive, la capsule joue un rôle majeur. Le polysaccharide de capsule confère une protection contre la phagocytose et l'action lytique du complément. La virulence la plus forte est observée pour le type b, suivi par les types a, e et f. L'état septicémique s'installe après une première étape de colonisation puis de translocation conduisant à la traversée de la muqueuse et à la multiplication dans le tissu conjonctif et l'envahissement des petits vaisseaux. La multiplication sanguine résulte de l'action protectrice de la capsule contre la phagocytose et l'action du complément.

D- Diagnostic biologique :[88]

Il repose sur l'isolement de la bactérie. La culture nécessite des milieux adaptés apportant les facteurs de croissance V et X, comme la gélose au sang cuit. L'interprétation des résultats ne pose pas de problème lorsque le prélèvement provient d'un site normalement stérile.

L'examen direct du LCR apporte déjà un élément d'orientation de grande valeur lorsqu'il montre un petit bacille à Gram négatif, volontiers polymorphe. Pour les prélèvements d'origine respiratoire (bronchiques), on tiendra compte du contexte et de la quantité de bactéries.

La recherche d'antigène soluble (capsule du groupe b) peut se pratiquer sur le LCR. La méthode est peu sensible.

E- Sensibilité aux antibiotiques :

H. influenzae est une espèce naturellement sensible à de nombreux antibiotiques : β -lactamines, aminosides, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, quinolones et triméthoprine.

La résistance naturelle concerne les macrolides comportant un cycle de 16 atomes, les lincosamines, la bacitracine, le mécillinam, l'oxacilline et les glycopeptides. C'est une espèce modérément sensible aux macrolides (cycle 14 et 15 atomes)(érythromycine), les streptogramines, les céphalosporines de première génération (céfalotine).

Comme d'autres espèces bactériennes, *H. influenzae* est concerné par la résistance acquise touchant plusieurs familles d'antibiotiques :

* β -lactamines : le mécanisme le plus fréquent est la production de bêta-lactamase. L'activité des aminopénicillines est restaurée en présence d'un inhibiteur de β -lactamase. Un mécanisme non enzymatique est aussi observé reposant sur une modification de la cible des bêta-lactamines, les PLP ou protéines de liaison à la pénicilline, ayant subi des mutations ponctuelles entraînant des substitutions d'acides aminés et une diminution de l'affinité pour les bêta-lactamines. Ces PLP sont aussi les enzymes impliqués dans la synthèse d'un composant de la paroi bactérienne, le peptidoglycane.

* La résistance acquise concerne la famille des tétracyclines, des phénicolés, des fluoroquinolones ou encore le triméthoprine-sulfaméthoxazole, mais pour certains, l'incidence est très faible.

Cette résistance aux antibiotiques concerne aussi les souches capsulées et invasives. Cependant, les souches résistantes restent accessibles à un traitement

par céphalosporines de troisième génération injectables, par exemple céfotaxime, ceftriaxone.

VI- *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa ou bacille pyocyanique est une bactérie saprophyte de l'air, l'eau et du sol, commensale des téguments et des muqueuses de l'homme et des animaux, elle possède un pouvoir pathogène étendu[89].

Le bacille pyocyanique est un germe opportuniste, fréquemment impliqué dans les infections nosocomiales. Il est associé à une importante morbidité et mortalité. Il est particulièrement répandu dans les services de réanimation, d'onco-hématologie et de pneumologie. Les bactériémies à *P. aeruginosa* sont des infections rares mais particulièrement sévères. Leur survenue est favorisée par un terrain débilisé sous-jacent[90].

A- Caractères bactériologiques :

1- Morphologie :

Pseudomonas aeruginosa se présente comme un fin bacille (0.5x3µm) asporulé et acapsulé, son extrême mobilité est due à une ciliature polaire en général monotriche, gram négative, il possède souvent des granulations plus fortement colorées (**figure 14**) [91].

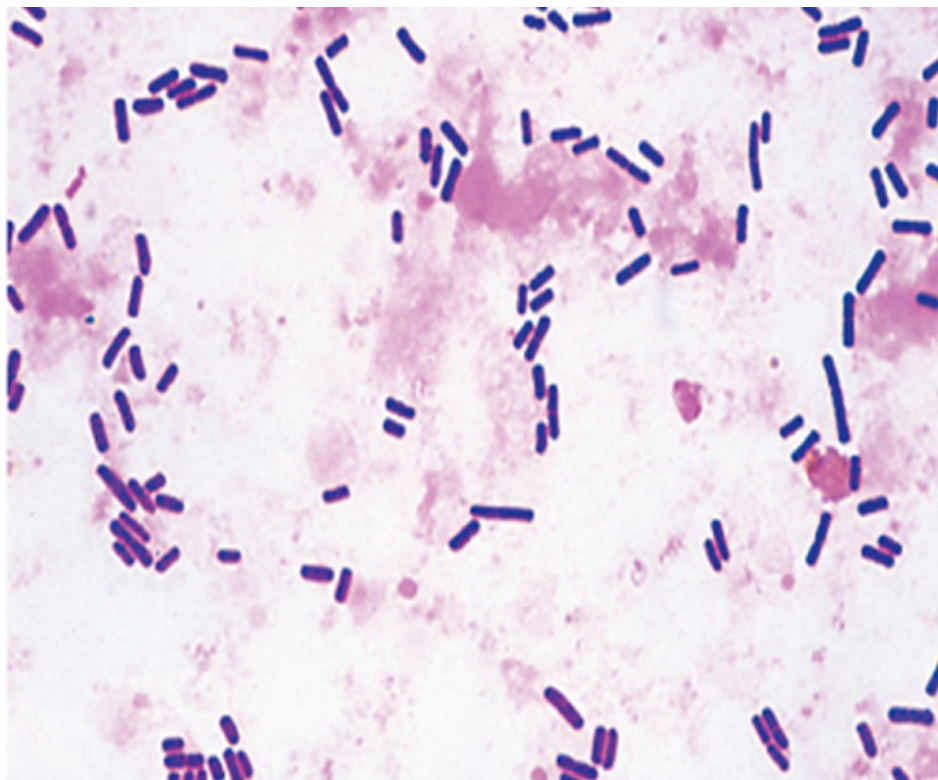


Figure14 : Pseudomonas aeruginosa

a- Caractères cultureux

La culture est facile sur milieux ordinaires. Elle se fait strictement en aérobiose. La température optimale de croissance est 30°C mais les souches d'origine humaine, réputées pathogènes, supportent des températures plus élevées et se développent jusqu'à 41°C, contrairement aux souches de l'environnement. Une odeur caractéristique de fleur de seringia s'exhale des cultures [92].

Un milieu sélectif contenant un dérivé d'ammonium quaternaire : le cétrimide ou CétavlonR et de l'acide nalidixique permet l'isolement de *P. aeruginosa* de prélèvements plurimicrobiens [92].

b- Caractères biochimiques :

- Principales Caractéristiques de métabolisme :

Sont décrits importants les caractères métaboliques qui suivent :

- ✓ La réduction des nitrates allant souvent jusqu'au stade azote gazeux.
- ✓ La présence d'une oxydase.
- ✓ Le métabolisme oxydatif des sucres.
- ✓ Le pouvoir protéolytique : liquéfaction de la gélatine en entonnoir puis coupe renversé.
- ✓ La présence d'une lécithinase, qui souvent ne peut être révélée qu'en milieu liquide :

sur milieux gélosée les « réactions restreintes » sont fréquents [91].

- Pigments :

P. aeruginosa produit deux pigments qui diffusent dans le milieu de culture: la pyocyanine, bleu vert, soluble dans le chloroforme et la pyoverdine, jaune vert, fluorescent et soluble dans l'eau. Il existe de rares souches produisant d'autres pigments (noir ou rouge) mais surtout 10% de souches sont non pigmentées. La production de pigments est favorisée sur les milieux de King "A" pour la pyocyanine et "B" pour la pyoverdine.[92]

B- Habitat et transmission :

La bactérie est très répandue dans l'eau et les milieux humides. Elle peut aussi coloniser l'homme. La transmission peut se faire à partir des sources environnementales, soit directement, soit par l'intermédiaire de matériels lavés

ou rincés à l'eau du réseau. Elle peut aussi être interhumaine à partir d'un sujet colonisé. La pression de sélection des antibiotiques en milieu hospitalier augmente probablement le risque de colonisation[93].

C- Facteurs de virulence :

Produit de nombreuses substances diffusibles dont la plupart ont des effets toxiques.

✓ l'exotoxine A, composé protéique le plus toxique, produit en quantité très variable selon les souches. Elle présente des similitudes de structure et de mode d'action avec la toxine diphtérique mais ne peut être transformée en anatoxine

✓ l'exotoxine S, moins toxique, surtout présente dans les souches responsables de pneumopathie

✓ des protéases (protéase, élastase, collagénase) d'assez faible toxicité mais occasionnant néanmoins des dégâts tissulaires

✓ des hémolysines, glycolipide et phospholipase C agissant en synergie

✓ une cytotoxine, de structure protéique, altérant les leucocytes

Toxines, enzymes, endotoxine du LPS, pili mais aussi sidérophores et slime constituent

des facteurs de virulence[92].

D- Physiopathologie :[92]

P. aeruginosa est un germe opportuniste responsable de pathologie nosocomiale chez les sujets fragiles surtout (insuffisants rénaux, insuffisants respiratoires, diabétiques, cancéreux, leucémiques, paraplégiques, sujets âgés,

opérés, brûlés, porteurs d'escarres, malade des services de réanimation ou de soins intensifs et immunodéprimés...).

Colonisation, invasion, dissémination et diffusion des toxines sont les étapes de la pathogenèse de l'infection.

Adhésines, fimbriae et slime favorisent la colonisation des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses facilitée encore par la cytotoxine, facteur leucopéniant, qui s'oppose à la phagocytose.

Protéase, élastase, hémolysine (phospholipase C), exotoxine A altèrent les tissus et détruisent le complément, les immunoglobulines et la fibronectine (protéine qui protège normalement les cellules épithéliales de l'adhérence bactérienne). Dans le poumon, la phospholipase C détruit le surfactant (substance de revêtement endoalvéolaire qui facilite la réplétion gazeuse et s'oppose à la transsudation des fluides capillaires). Toutes ces actions conduisent à une nécrose tissulaire et facilitent l'invasion de l'organisme par la bactérie.

Lors de la phase de dissémination, l'exotoxine A et l'endotoxine du LPS sont responsables de la survenue d'un état de choc parfois très grave.

Les sujets sains se défendent bien contre une colonisation faible grâce aux moyens l'immunité non spécifique (phagocytose et complément) mais ils peuvent être accidentellement infectés par inoculation ou ingestion massive. Si la souche est virulente, à forte capacité d'adhérence aux cellules de la peau et des muqueuses, les moyens de défense naturels sont débordés, l'infection se développe et se généralise avant qu'une immunité spécifique (anticorps opsonisants et antitoxines) puisse s'installer.

E- Diagnostic biologique

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

F- Sensibilité aux antibiotiques

1- Résistance naturelle :

P. aeruginosa est caractérisé par sa résistance naturelle à de nombreux antibiotiques : pénicillines G, A et M, céphalosporines de première et deuxième générations et certaines céphalosporines de troisième génération, cotrimoxazole, kanamycine, macrolides, cyclines, chloramphénicol, quinolones de première génération, rifampicine, glycopeptides, acide fusidique. La résistance naturelle relève d'une mauvaise perméabilité de la membrane externe et de la production constante d'une bêta-lactamase inductible[90].

2- Résistance acquise :[92]

Les résistances acquises sont dues à une imperméabilité accrue de la membrane externe (modification des porines) ou à la production d'enzymes inactivantes. Ces deux mécanismes peuvent coexister et conjuguer ainsi leurs effets.

a- Résistance acquise aux bêta-lactamines :

Elles sont fréquentes par production de pénicillinase inactivant la ticarcilline, les acyluréidopénicillines, la cefsulodine et le céfopérazone ou par dérégulation de la céphalosporinase naturelle, ce qui inactive toutes les bêta-lactamines sauf l'imipénem ou encore par imperméabilité, soit sélective pour l'imipénem soit étendue à d'autres bêta-lactamines.

b- *Résistance acquise aux aminosides :*

L'amikacine est la plus active suivie de la netilmicine puis de la tobramycine et de la gentamicine. Les phénotypes de résistance possibles sont G, GT, GTN, GTNA et rarement TNA.

Pratiquement, on peut presque prendre pour vrai que toute souche sensible à la gentamicine est sensible à tous les aminosides (sauf la kanamycine) et que toute souche résistante à l'amikacine est résistante à tous les aminosides.

c- *Résistance acquise aux quinolones :*

C'est la ciprofloxacine qui est la plus efficace. Une résistance par mutation de la cible (ADN gyrase) ou par imperméabilité se manifeste dans 15% des cas.

d- *Résistance acquise à la fosfomycine :*

La fosfomycine est un bon antibiotique antipyocyanique de deuxième intention. Les résistances sont dues à une diminution de la perméabilité. Il ne faut jamais l'utiliser seul pour éviter l'émergence rapide de mutants résistants.

VII- Entérobactéries :

Les entérobactéries constituent une famille de bactéries très importante comportant de nombreux genres subdivisés eux-mêmes en espèces. Ce sont des bacilles à Gram négatif dont la plupart sont mobiles, grâce à des flagelles disposés de manière péritriche. Ils cultivent facilement sur les milieux usuels et sont aéro-anaérobies facultatifs. Comme toutes les bactéries à Gram négatif, ils possèdent au niveau de leur paroi un lipopolysaccharide qui porte sur sa partie polysaccharidique des antigènes appelés O. Les flagelles portent des spécificités immunologiques appelées H. Certaines espèces possèdent aussi des antigènes

capsulaires de nature polysaccharidique (antigènes K). Tous ces antigènes sont de structure très variable. Ils servent ainsi à définir des sérovars (ou sérotypes) à l'intérieur d'une espèce.

Les entérobactéries sont pour la plupart des bactéries qui colonisent l'intestin (le côlon essentiellement). On les trouve chez l'homme et dans de nombreuses espèces animales. En dehors du tube digestif, elles peuvent être transitoirement présentes sur différentes parties du revêtement cutané-muqueux. Dans les pays à faible niveau d'hygiène, les eaux consommées par la population peuvent être contaminées par des bactéries d'origine fécale.

Les espèces les plus fréquemment rencontrées en infections nosocomiales, et qui représentent un point de départ de septicémies, sont : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis*.

A- *Escherichia coli* :

E. coli est un bacille à Gram négatif de la famille des Enterobacteriaceae, il est un commensal du microbiote intestinal des humains et des animaux homéothermes (**figure 15.**)

E. coli est impliqué dans de nombreuses infections à point de départ digestif ou urinaire : suppurations localisées ou septicémies. Il peut s'agir d'infections communautaires ou nosocomiales.

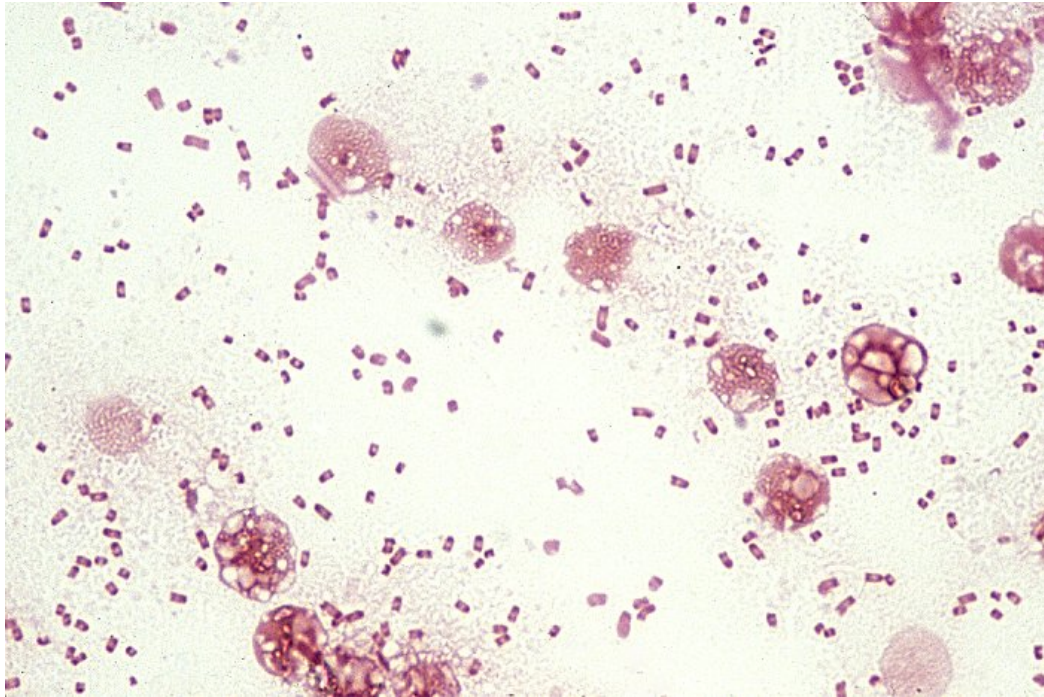


Figure 15 : Escherichia coli (Coloration de Gram, hémoculture) Bacilles à gram Négatif

a- Habitat :

C'est l'espèce dominante de la flore aérobie du tube digestif. E. coli ou colibacille est habituellement une bactérie commensale. Elle peut devenir pathogène si les défenses de l'hôte se trouvent affaiblies ou si elle acquiert des facteurs de virulence particuliers.

b- Facteurs de pathogénicité :[94]

- Capsule

Elle est de nature polysaccharidique. On en connaît 80 variétés immunologiques différentes (antigènes K). La capsule rend la phagocytose plus difficile et inhibe l'action du complément. La capsule de type K1 est peu immunogène. Ce sont les E. coli de type K1 qui sont responsables de la majorité des infections néonatales.

- Adhésines

De multiples adhésines ont été décrites. Elles peuvent induire une adhésion à des globules rouges ou à des cellules épithéliales en culture. L'aspect que revêt l'interaction avec les cellules épithéliales peut donner une indication sur le type d'adhésine en cause. La plupart des adhésines se présentent sous forme de fimbriae.

- Toxines

Certaines souches peuvent produire une hémolysine, une entérotoxine thermolabile ou thermostable ou bien une toxine analogue à la toxine de *Shigella dysenteriae*, la Shiga-like toxin (SLT ou Stx).

c- Diagnostic biologique :[94]

Il repose sur l'isolement de la bactérie au site de l'infection. Dans les infections urinaires l'interprétation des résultats doit tenir compte des conditions de prélèvement, du nombre de bactéries par ml (> 10 en règle) et de la leucocyturie.

Dans des sites normalement stériles, l'interprétation des résultats ne pose généralement pas de problème. Par contre l'implication d'un *E. coli* dans une infection intestinale est souvent difficile à démontrer en pratique. En effet *E. coli* est un hôte normal du tube digestif. Seules des souches possédant certains facteurs de pathogénicité peuvent être impliquées et la mise en évidence de ces facteurs n'est faite que par des laboratoires spécialisés.

d- Sensibilité aux antibiotiques :

Escherichia coli a acquis de nombreuses résistances aux antibiotiques, il est indispensable de faire un antibiogramme pour évaluer sa sensibilité à ces derniers.

La souche sauvage est sensible aux. :

- Beta lactamine :

Sauf à la pénicilline G et aux pénicillines M (antistaphylococciques)

✓ Pénicillines (amoxicilline, ticarcilline, pipéracilline)

✓ céphalosporines de 1^{ère} 2^{ème} ou 3 générations (ceftazidime, ceftriaxone, céfotaxime)

✓ imipénème

- Aminosides : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine

- Quinolones (acide nalidixique) et fluoroquinolones (ofloxacin).

B- Klebsiella pneumoniae :

K. pneumoniae est une entérobactérie appartenant au genre klebsiella .il s'agit d'un bacille à Gram négatif toujours immobile est très souvent capsulé poussant en milieu ordinaire en atmosphère aéro-anaérobie (**figure 16**).

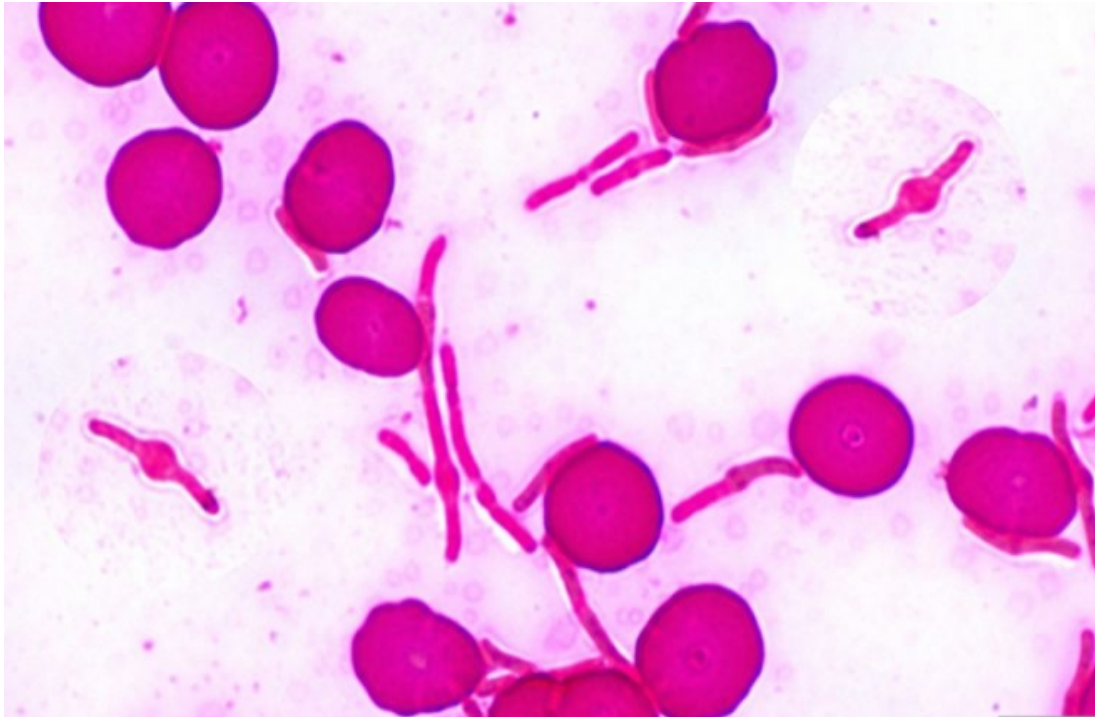


Figure 16: bacilles de *K. pneumoniae* encapsulés

1- Habitat :

K. pneumoniae est une espèce ubiquitaire .elle peut être isolée de l'environnement (sols, eaux de surface, eaux usées, végétaux) ainsi que des flores commensales de l'homme et des animaux. Elle colonise jusqu'à 30% des individus au niveau des muqueuses digestive et nasopharyngée. La colonisation augmente de façon très importante chez les patients hospitalisés.

2- Facteurs de virulence :

a- Antigènes de surface :

Deux types d'antigènes sont exprimés à la surface de *k. Pneumoniae* ces antigènes contribuent à la pathogénie de cette bactérie. Le premier est l'antigène O qui est composant du LPS le second est l'antigène capsulaire k.

b- Adhésines :

Différentes adhésines ont été mise en évidence chez *K. pneumoniae*. Elles jouent un rôle essentiel dans la première étape du processus infectieux. Les propriétés d'adhésion des Enterobacteriaceae sont généralement médiées par différents types de pili ou fimbriae. Les deux types de fimbriae les plus rencontrés chez *K. pneumoniae* sont le type 1 et le type 3.

c- Sidérophores :

Un autre facteur de virulence important est la possibilité qu'ont les bactéries de capter le fer environnant grâce à des structures particulières les sidérophores. En effet la captation du fer est essentielle à la croissance et à la réplication in vivo des bactéries et joue un rôle dans l'installation et la progression de l'infection.

3- Sensibilité aux antibiotiques :

a. Résistance naturelle :

K. pneumoniae est naturellement résistant aux pénicillines (amoxicilline, ticarcilline) par production d'une beta-lactamase de classe A d'espèce (chromosomique) appelée K2, inhibée par l'acide clavulanique.

b. Résistance acquise :

✓ résistance aux inhibiteurs des beta-lactamases : des beta-lactamases de classe A de type IRT insensibles à l'acide clavulanique ont été décrites.[95, 96]

✓ beta-lactamases de classe A à spectre étendu (BLSE) : de nombreuses souches de *K. pneumoniae* sont productrices de BLSE qui leur confèrent une résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération.[97, 98]

✓ résistance au céfépime et au cefpirome : elle a été décrite chez *K. pneumoniae* et semble liée à la combinaison de deux mécanismes : la production à haut niveau de BLSE et une diminution de la perméabilité de la membrane externe.[99]

✓ résistance à l'imipénème : elle peut être due à l'association d'une imperméabilité de la membrane externe à une production à haut niveau d'une beta-lactamase plasmidique de classe.[100]

C- *Proteus mirabilis* :

Proteus mirabilis est une bactérie de type bacille à Gram négatif appartenant aux entérobactéries et au genre *Proteus*. Elle est commensale de l'intestin de l'homme et des animaux.

Cette bactérie est habituellement sensible aux antibiotiques actifs sur les entérobactéries, à l'exception de la colistine et des cyclines.

VIII- *Candida* :

Les *Candida* sont des levures, micro-organismes endogènes ou exogènes, dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants locaux ou généraux. Les candidoses peuvent donc être des infections opportunistes dont les causes sont très variées. Le spectre clinique s'étend des formes localisées (cutanées et/ou muqueuses), aux atteintes invasives rencontrées chez les patients hospitalisés cumulant de nombreux facteurs de risque et dont le pronostic est souvent réservé. Les atteintes invasives sont un exemple d'infections nosocomiales, résultant des traitements médico-

chirurgicaux de plus en plus spécialisés chez des patients de plus en plus fragiles.

A- Morphologie et biologie :

Le genre *Candida* compte un peu moins de 200 espèces et regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, produisant sauf pour *C. glabrata* des filaments. Ainsi, *C. albicans*, principale levure impliquée en pathologie humaine, est un commensal des muqueuses digestives et génitales, et ne se retrouve que rarement sur peau saine. Cette représente plus de 70% des isolats et est impliquée dans plus de 50% des épisodes de candidémie. A l'inverse, *C. parapsilosis* est une levure fréquente de la peau mais pas du tube digestif, et expose au risque de contaminations manuportées. *Candida glabrata* a une écologie proche de *C. albicans*. De nombreuses espèces vivent dans le milieu extérieur et peuvent se retrouver accidentellement dans le tube digestif suite à leur ingestion (*C. krusei*) et être exceptionnellement responsable d'une infection, le plus souvent chez des patients immunodéprimés ou ayant bénéficié d'un geste avec effraction des muqueuses (figure 17) .[101]

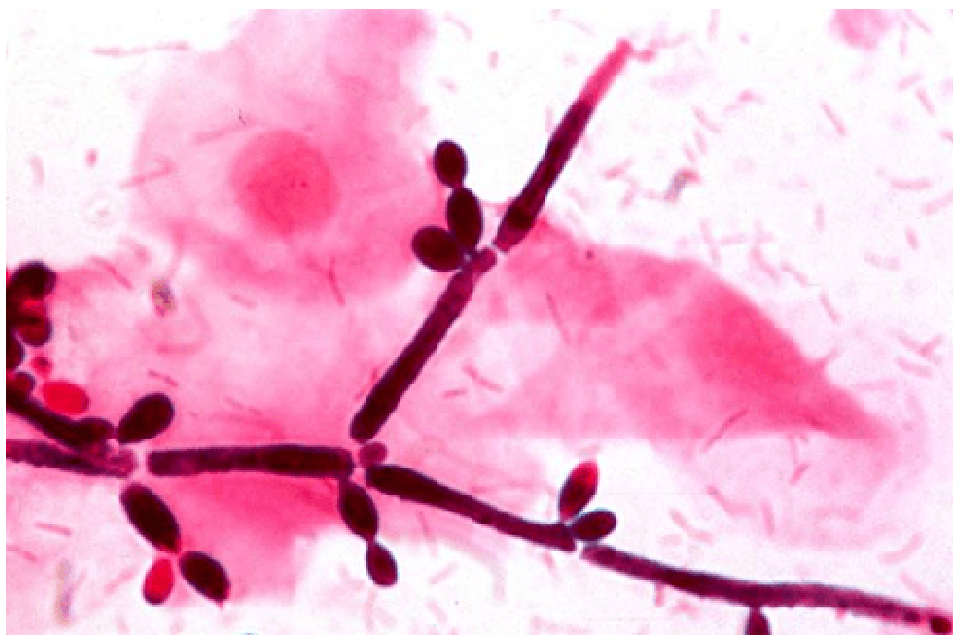


Figure 17 : Candida albicans

B- Facteurs favorisant des candidoses :

Les facteurs favorisant peuvent être décomposés en facteurs intrinsèques ou extrinsèques. Pour les candidoses cutanéomuqueuses, les facteurs locaux sont prédominants. Pour les infections invasives, les facteurs de risque sont plus nombreux et varient selon le terrain (immunodéprimés, chirurgie abdominale lourde, patients de réanimation...).

a- Facteurs intrinsèques (liés à l'hôte)

Les facteurs liés à l'hôte sont multiples. Ils peuvent être physiologiques (Nouveau-né, vieillard, surcharge pondérale, grossesse), locaux (transpiration, macération, irritations...) ou liés au terrain du patient (diabète, immunodépression en particulier au cours de l'infection à VIH (virus de l'immunodéficience humaine), d'une hémopathie maligne ou d'un cancer...).

b- Facteurs extrinsèques (iatrogènes)

Les facteurs iatrogènes sont également très divers et comprennent l'usage de corticoïdes, immunosuppresseurs, l'antibiothérapie à large spectre et les antiseptiques, la toxicomanie intraveineuse, les gestes chirurgicaux (chirurgie digestive, cardiaque) ; la transplantation d'organes ou bien encore la pose de dispositifs intravasculaires (cathéters veineux centraux notamment).

C- Physiopathologie :[101]

La présence de levures dans le tube digestif, en particulier *Candida albicans*, est un phénomène physiologique. Les levures y sont en concurrence avec les bactéries habituelles du tube digestif. Les étapes conduisant à l'infection passent par une phase de colonisation. Celle-ci est la conséquence de modifications écologiques qui entraînent la multiplication des *Candida*. Cette multiplication s'accompagne également de la formation de biofilms, sur le matériel étranger ou sur les muqueuses, rendant la levure moins accessible aux antifongiques. Les traitements anticancéreux (cytolytiques) et les interventions sur le tube digestif altèrent la muqueuse, favorisant le passage des levures.

Les levures pénètrent également par voie exogène, soit à partir de solutés injectables, de cathéters, de sondes ou de matériels implantables, soit à partir des mains du personnel. Les levures disséminent par voie sanguine, adhèrent aux tissus et filamentent, à l'origine de lésions (choriorétinite, végétations dans l'endocarde, folliculite, ...). Dans la grande majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante.

D- Diagnostic biologique :[101]

a- Hémocultures

Le diagnostic d'infection systémique à levures repose sur les hémocultures sur milieux standards ou spécifiques pour levures. En cas de suspicion de candidose systémique, les hémocultures doivent être répétées. Chez l'agranulocytaire, la positivité des hémocultures positives ne dépasse pas 50 % des cas.

b- Prélèvements périphériques

La réalisation de prélèvements périphériques peut s'avérer utile chez le patient à risque. Elle est effectuée au niveau de plusieurs sites (bouche, expectoration, selles, urines par exemple). La quantité de colonies de levures isolées est proportionnelle au risque d'infection (index de Pittet), elle traduit la colonisation. La présence d'une colonisation à *Candida* spp., peut ainsi justifier l'introduction précoce d'un traitement antifongique empirique chez un patient à risque.

c- Recherche d'antigènes circulants

Elle est réservée au dépistage des candidoses systémiques par la recherche de mannanes ou de b(1,3) – D-glucane, constituants de la paroi des *Candida*.

d- Diagnostic indirect

La détection isolée d'anticorps a été utilisée dans l'étude de la colonisation pour évaluer le risque fongique. Son interprétation est délicate car il est difficile de distinguer les patients infectés des patients colonisés et les patients immunodéprimés ont souvent une faible réponse anticorps. Les meilleurs

résultats ont été obtenus par couplage de la recherche de mannanes (Platelia Candida®), et d'ancorps circulants anti-Candida (immunoélectrophorèse, électrosynérèse, immunofluorescence et ELISA). Ces recherches doivent être faites 2 fois par semaine pour pouvoir évaluer le risque et traiter le patient sans attendre les signes cliniques.

e- Examen anatomopathologique

Toutes les lésions accessibles à la ponction ou à la biopsie avec culture et examen anatomopathologique seront prélevées. Les colorations pour rechercher les champignons sont l'acide périodique de Schiff (PAS) et l'imprégnation argentique (Gomori-Grocott).

f- Test de sensibilité in vitro aux antifongiques (antifongigramme)

Il ne devrait être réalisé que lors d'infections profondes, récidivantes, ou lors d'échecs thérapeutiques dans les candidoses muqueuses.

MANIFESTATIONS CLINIQUES



Le diagnostic du sepsis devrait être réalisé le plus tôt possible après admission du patient pour ne pas retarder sa prise en charge thérapeutique.

Le diagnostic clinique du sepsis repose sur la présence de certains signes cliniques non spécifiques, et sur des signes cutanés secondaires.

I. Signes généraux non spécifiques

✓ Fièvre élevée qui correspond à la présence des bactéries en grand nombre dans le sang parfois hypothermie.

✓ Signes hémodynamiques :

- Tachycardie.
- Temps de recoloration cutanée (TRC) ≥ 3 s, marbrures et extrémités froides, correspondant à la vasoconstriction périphérique réactionnelle tentant de préserver la perfusion des organes nobles (cerveau, cœur, foie).
- Pouls périphériques mal perçus ; la palpation des pouls tibial postérieur ou pédieux, radial (brachial chez le nourrisson d'âge < 1 an) doit être systématique, permettant de confirmer l'altération hémodynamique lors de la prise en charge mais aussi d'évaluer la réponse thérapeutique en surveillant leur réapparition ; à noter que dans le choc toxique, les pouls sont plutôt bondissants en raison de la différentielle systolodiastolique augmentée, avec résistances vasculaires systémiques basses et hyperdébit cardiaque.
- Pâleur souvent importante, en rapport avec l'acidose métabolique liée à la dysoxie.

- Hypotension artérielle pour l'âge, pouvant être absente chez un nourrisson ou un enfant ayant déjà les autres signes hémodynamiques précités et une altération de la conscience.

- Anurie, par atteinte prérénale (hypovolémie et hypotension artérielle), difficile à mettre en évidence dans les premières heures, mais qui est un marqueur intéressant, lors de la reprise de la diurèse, de l'efficacité des traitements...

✓ **Signes respiratoires :**

- Tachypnée, qui tente de compenser l'acidose métabolique.

✓ **Signes neurologiques :**

- Irritabilité, agitation.

- Léthargie voire coma : ces signes de « bas débit cérébral » s'interprètent selon l'âge du patient et ses capacités attendues.

II- Manifestations cutanées secondaires :

A- Purpura fulminans :

Le purpura fulminans est une association de fièvre, de lésions purpuriques vasculaires, d'un choc septique, et de signes de CIVD; Il survient dans un contexte d'infection aiguë sévère avec hypotension et choc septique il demeure l'une des plus grandes urgences de la pédiatrie.

Le purpura est défini par une lésion cutanée plane ou discrètement surélevée, de taille variable, de la petite macule à la plaque, érythémateuse, ou plus foncée, ecchymotique. Il ne s'efface pas à la vitropression. Sa présence au

cours d'une maladie infectieuse n'est pas univoque mais elle doit toujours être considérée comme un signe de gravité d'autant que le purpura est rapidement extensif ou s'intègre dans le cadre d'une fièvre hémorragique. Toute lésion purpurique survenant dans un contexte fébrile doit impérativement faire l'objet d'une cartographie, à l'entrée, et être suivie d'heure en heure, l'extension rapide devant conduire au transfert du patient dans une unité de soins intensifs[102].

Le purpura fulminans se voit lors d'une méningite purulente, le plus souvent à méningocoque, à haemophilus Influenzae ou à gonocoques, voir à pneumocoques chez les sujets splénectomisés et drépanocytaires. Le tableau (6) suivant montre les étiologies les plus fréquentes en fonction de l'âge :

Tableau 6 :

Nouveau né < 2mois	Nourrisson et enfant
Entérobactéries à Gram négatif	Méningocoque
Streptocoque B	Pneumocoque
Listeria monocytogènes	Haemophilus Influenzae B

Un purpura fébrile doit systématiquement faire évoquer le purpura fulminans , habituellement méningococcique [103].

La présentation initiale est toujours brutale et survient chez un enfant en pleine santé. On retrouve une fièvre élevée, une atteinte de l'état général et un purpura sous forme des vibices ou des pétéchies cutanées (**figure 18**)[102]

L'évolution se fait de façon rapidement extensive, d'heure en heure, vers des placards ecchymotiques et nécrotiques diffus (**figure 19**).



Figure 18 : ecchymoses et vibices chez un cas de pupura fulminans



Figure 19 : Purpura fulminans généralisé

Une complication classique du purpura fulminans est la nécrose digitale distale qui peut aboutir à des amputations de doigts (**figure 20**).



Figure 20 : Purpura fulminans méningococcique compliqué de nécroses digitales distales

Le pronostic est considéré comme étant d'une telle gravité qu'il s'agit de la seule maladie fébrile pour laquelle une antibiothérapie parentérale par peut être administrée dès la constatation du purpura, avant tout transfert vers un hôpital ou un service spécialisé.

B- Manifestations toxiniques :

1. syndrome d'épidermolyse staphylococcique aiguë ou Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (ssss) :

Le ssss est une complication rare et sévère des infections staphylococciques, elle touche surtout les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants de moins de 5 ans [104]et beaucoup plus rarement les adultes : patients

immunodéprimés, insuffisants rénaux[105].Le taux de mortalité chez l'enfant est estimé à 4% [106].

Le ssss est du à des souches de *S. aureus* produisant des toxines exfoliantes, elles agissent au niveau de l'épiderme entre la couche épineuse et la couche granuleuse en clivant la desmogléine 1[107], ce clivage induit un décollement intraépidermique. Ni le derme, ni l'hypoderme ne sont atteints et il n'y a pas de réaction inflammatoire, l'absence d'atteinte des muqueuses est un élément important permettant de faire la différence avec les autres dermatoses bulleuses comme le syndrome de Lyell médicamenteux ou le syndrome de Stevens-Johnson[108].

Les manifestations cliniques surviennent brutalement dans les jours qui suivent une infection localisée, cutanée ou muqueuse, ou, plus rarement, dans les suites d'un foyer infectieux profond, elles consistent en un érythème scarlatiniforme, avec renforcement dans les plis et/ou périorificiel, s'étendant rapidement à l'ensemble du corps et épargnant les muqueuses (**figure 21**), ces manifestations associent une altération de l'état général et une fièvre inconstante.



Figure 21 : Epidermolyse staphylococcique aiguë : érythème diffus, renforcé aux plis et au niveau périoral. Le signe positif de Nikolsky au bras droit

En quelques heures, une nécrose épidermique apparaît (signe de Nikolsky positif) donnant de vastes bulles tendues superficielles fragiles qui se rompent spontanément, mettant à nu des fragments de peau rouge vif suintants surmontés de lambeaux épidermiques (aspect de peau «ébouillantée », **figure 22, 23 et 24**).

Chez le nouveau-né, le tableau peut être grave du fait de la dysrégulation thermique et de la déshydratation secondaires à une atteinte étendue[102].



Figure 22 : Epidermolyse staphylococcique aigue chez un enfant



Figure 23 : Aspect de peau ébouillantée



Figure 24: Epidermolyse staphylococcique aiguë

2. Le Syndrome de Choc Toxinique Staphylococcique (SCTS)

Il a été initialement décrit par Todd en 1978, chez 7 enfants qui avaient un érythème généralisé, de la fièvre, une hypotension, de la diarrhée et des signes de défaillance multiviscérale [109, 110]. En 1980 des centaines de cas étaient rapportés chez de jeunes femmes utilisant des tampons hyperabsorbants.

Le SCTS est essentiellement observé à partir d'infections focales staphylococciques.

Les portes d'entrées sont [110] :

- Un tiers des cas, une infection cutanée suppurative superficielle (panaris, surinfection de lésions de varicelle ou de plaies)
- Un tiers des cas, une infection profonde (endocardite, pneumonie, bactériémie).

- Les autres cas, une infection postopératoire ou sur matériel étranger.

Le tableau clinique associe des manifestations systémiques sévères avec une fièvre, une hypotension artérielle, voire un choc, et des défaillances multiviscérales. Les manifestations cutanéomuqueuses sont quasiment toujours (**figure 25**) présentes avec un exanthème diffus sans intervalle de peau saine (**figure 26**) une desquamation palmoplantaire retardée (1 à 2 semaines)(**figure 27**), une alopécie transitoire, une chute des ongles et une augmentation de la sudation[111]. On peut également observer précocement un érythème pharyngé, une langue framboisée et une conjonctivite.



Figure 25: Hyperhémie oropharyngée



Figure 26 : Exanthème diffus micropapuleux sans intervalle de peau saine au cours d'un syndrome de choc toxique



Figure 27 : Desquamation palmaire

Les critères diagnostiques, publiés par le CDC (*Centers for Disease Control and prevention*) dans les années 1980 (Tableau 7), sont regroupés en critères majeurs et critères mineurs [112, 113]

Tableau 7 Critères diagnostiques du choc toxinique staphylococcique :

Critères majeurs :

Fièvre > 38,8°	
Eruption scarlatiniforme diffuse	
Desquamation cutanée 1 à 2 semaines après le début des symptômes, particulièrement au niveau des mains et de la plante des pieds	
Hypotension définie	< 5e percentile pour l'âge
Hyperhémie Muqueuse	Vaginale Conjonctivale Oropharyngée

Critères mineurs : Atteinte multisystémique au moins 3

Gastro-intestinale	Diarrhées Vomissements Douleur abdominale
Musculaire	Myalgie
Rénale	Insuffisance rénale aigue, Pyurie abactérienne, Protéinurie Hématurie
Hépatique	Ictère Anomalie biologique
Hématologique	Leucocytose, Thrombopénie, Anémie, CIVD
Système nerveux central	Désorientation ou trouble de conscience sans focalisation.
Pulmonaire	Poumon de choc
Cardiaque	Tachycardie sinusale Troubles du rythme Anomalie ECG
Troubles métaboliques	Hypocalcémie Hypophosphorémie

Les critères majeurs comportent, pour la plupart, la fièvre, l'éruption scarlatiniforme, la orthostatique. Certains ajoutent dans les critères majeurs l'hyperhémie muqueuse (oropharyngée, conjonctivale, génitale).

Les critères mineurs témoignent de l'atteinte polyviscérale. 3 ou 4 sont nécessaires au diagnostic. Ils comportent l'atteinte gastro-intestinale, l'atteinte hépatique, le poumon de choc, une atteinte cardiaque. Des myalgies intenses sont parfois observées. La leucocytose à polynucléaires est fréquente, la thrombopénie est plus rare. On peut voir une anémie, très rarement un syndrome de CIVD. L'atteinte rénale peut se traduire par une insuffisance rénale aigue ou une pyurie abactérienne. l'atteinte neurologique comporte surtout des troubles de conscience. Les troubles métaboliques sont représentés par l'hypocalcémie et l'hypophosphorémie. La guérison est généralement rapide. La mort est possible par fibrillation ventriculaire ou hypoxémie réfractaire. Des séquelles sont observées : insuffisance rénale chronique, atteinte musculaire ou neurologique.

3. Choc toxinique streptococcique:

Il s'agit des tableaux cutané-systémiques sévères d'origine infectieuse indirecte, les toxines responsables streptococciques ont des communautés structurelles et fonctionnelles. En particulier, elles se comportent en « superantigènes » capables d'activer de façon non spécifique un pourcentage important des lymphocytes T, elles peuvent également induire directement la production de cytokines proinflammatoires massive par les macrophages[114].

Le syndrome est semblable à celui provoqué par *Staphylocoques aureus*, mais la mortalité est plus élevée (20 à 60%) malgré un traitement agressif, en outre, environ 50% des patients ont une bactériémie à streptocoques pyogenes et 50% ont une fasciite nécrosante.

Les patients sont habituellement des enfants ou des adultes par ailleurs en bonne santé.

Les sites infectieux primitifs sont plus souvent cutanés ou des tissus mous qu'au niveau d'autres sites, contrairement au syndrome de choc toxique staphylococcique, le syndrome de choc toxique streptococcique est plus susceptible d'entraîner un SDRA et moins susceptible d'entraîner une réaction cutanée caractéristique[114].

Les facteurs de risque comprennent les traumatismes mineurs, les procédures chirurgicales, les infections virales (p. ex., varicelle), et un traitement par les AINS.

Le tableau associe hypotension artérielle, frissons, fièvre, tachycardie, myalgies, troubles psychiques et signes de défaillance multiviscérale: troubles gastro-intestinaux, insuffisance rénale, détresse respiratoire. Une éruption érythémateuse généralisée parfois accompagnée d'une desquamation (**figure 28 et 29**).



Figure 28 : Erythème maculopapulaire



Figure 29 : Erythème scarlatiniforme

Il existe des critères diagnostiques pour le choc toxique streptococcique, basés sur des données bactériologiques (l'isolement d'un streptocoque du

groupe A soit dans un site normalement stérile, soit dans un site non stérile) et cliniques (hypotension artérielle et deux signes d'atteinte clinique) (Tableau 8)[115] .

Tableau 8 : Critères diagnostiques du choc toxique streptococcique :

- **Isolement du streptocoque de groupe A dans un foyer normalement stérile** (sang, liquide céphalorachidien, liquide pleural)
 - ET :**
 - **Hypotension** : ≤ 90 mmHg chez l'adulte, $\leq 5^{\text{ème}}$ percentile par âge chez l'enfant âgé de moins de 16 ans
 - Et au moins deux des troubles suivants :**
 - 1-Atteinte rénale (créatinine $\gg 22\text{N}$).
 - 2. Coagulopathie (thrombopénie < 100 G/L ou signes de CIVD).
 - 3. Atteinte hépatique (transaminases ou bilirubine > 2 N).
 - 4. Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (infiltrats pulmonaires et hypoxémie sans insuffisance cardiaque ou œdème généralisé).
 - 5. Eruption érythémateuse généralisée (parfois accompagnée d'une desquamation).
 - 6. Nécrose des tissus mous (sous forme de fasciite nécrosante, de myosite ou de gangrène).
- *Si le streptocoque de groupe A est isolé dans un site non stérile (gorge, expectorations, vagin), mais que le patient souffre d'hypotension et de deux des six critères précédents, on considère qu'il s'agit d'un cas probable lorsqu'aucune autre étiologie de la maladie n'est décelée.

La distinction entre l'origine staphylococcique et streptococcique du SCT est difficile cliniquement. Le tableau 9 résume les différences essentielles entre le SCT staphylococcique et son étiologie streptococcique.

Tableau 9. Comparaison entre syndrome de choc toxique staphylococcique et streptococcique.

<i>Caractéristiques cliniques et bactériologiques</i>	<i>TSS staphylococcique</i>	<i>TSS streptococcique</i>
Exanthème	Scarlatiniforme	Scarlatiniforme
– type	Desquamation	Maculo-papuleux Pétéchial
– fréquence (%)	100	60-80
Site infectieux	Vaginal (TSS menstruel) Indéterminé Chirurgical	Tissus mous Pharyngite Post-partum, césarienne, post-abortion
Hémoculture positive (%)	0	50
Mortalité (%)	2-5	60

4. Scarlatine :

La scarlatine est due essentiellement à des streptocoques du groupe A (exceptionnellement séro groupe C, G ou F), d'origine pharyngée, qui produisent des exotoxines pyrogènes streptococciques (SPE-A, B et C), ces dernières ont une activité superantigène [116] .

Au cours des dernières années, la diminution de l'incidence des souches productrices de SPE-A au profit des souches productrices de SPE-B et C, a coïncidé avec la diminution de la fréquence des formes graves et/ou compliquées de scarlatine et l'augmentation de la fréquence des formes frustes (scarlatinettes)[106].

Une scarlatine staphylococcique a été décrite dans les années 1920. Lina et al.[117] ont montré que 16 des 17 *S. aureus* isolés de malades ayant une scarlatine staphylococcique produisaient la TSST-1 et/ou des entérotoxines. L'entérotoxine B était la principale toxine incriminée dans une étude menée à Taiwan [118]. Il est donc probable que la plupart des cas de scarlatine staphylococcique représentent en fait une forme atténuée de SCTS.

La scarlatine touche surtout les enfants âgés de 4 à 10 ans, la transmission se fait par l'intermédiaire de gouttelettes de salive (contage direct) et donne lieu à une incubation de 3 à 5 jours.

Le tableau clinique classique devenu assez rare :

❖ La première phase : est générale et correspond à l'invasion qui est brève (moins de 48 heures) et marquée par un début brutal avec fièvre élevée, tachycardie, malaise, frissons, algies diffuses (céphalées, douleurs abdominales), vomissements, douleur pharyngée et dysphagie. L'examen retrouve des adénopathies sous-digastriques sensibles, des amygdales turgescents et un début d'énanthème buccal marqué par une muqueuse écarlate, une langue saburrale[119]

❖ La deuxième phase : est éruptive et associe à l'énanthème initial, qui évolue, un exanthème (**figure 30**). L'énanthème buccal devient caractéristique par la survenue d'une dépapillation de la langue entre le 2^e et le 4^e jour de type centripète (elle débute à la pointe de la langue et s'étend latéralement puis vers le centre de la langue), faisant apparaître un V lingual. La langue devient alors rugueuse et framboisée (entre le 6^{ème} et le 8^{ème} jour). C'est le tableau de glossite exfoliatrice aiguë. Pendant cette phase, l'angine persiste pendant 4 à 6 jours[119].

L'exanthème est un érythème micropapuleux, en grandes plaques, diffus, sans intervalle de peau saine, qui débute au niveau du tronc et de la racine des membres et s'étend rapidement à tout le tégument en épargnant les paumes, les plantes et la région péri-buccale. Il peut prendre un aspect purpurique et linéaire au niveau des plis (lignes de Pastia)[106]

❖ La troisième phase : est post-éruptive, elle survient après le 10^{ème} jour et se caractérise par une langue lisse, vernissée, écarlate et une desquamation cutanée qui débute là où l'exanthème a commencé avec de fines collerettes

desquamatives au niveau du tronc, de fines squames furfuracées au niveau de la face et de larges lambeaux en doigt de gant au niveau des extrémités des membres (**figure 31**)[119]

Les complications de la scarlatine sont exceptionnelles chez les sujets traités, elles sont surtout liées à la libération de toxines. En phase précoce, on peut observer des néphrites et une atteinte rhumatismale qui guérissent sans séquelles, et, plus tardivement, la survenue du rhumatisme articulaire aigu. Les récurrences sont rarissimes du fait de l'immunité conférée par les anticorps antitoxiniques[120].



Figure 30: Exanthème micropapuleux prédominant à la partie supérieure du tronc, aux aisselles, associé à une glossite et à une chéilite au cours d'une scarlatine streptococcique.



Figure 31 : Desquamation en larges lambeaux des paumes au cours de la phase tardive d'une scarlatine streptococcique

C- Manifestations dermatologiques des endocardites :

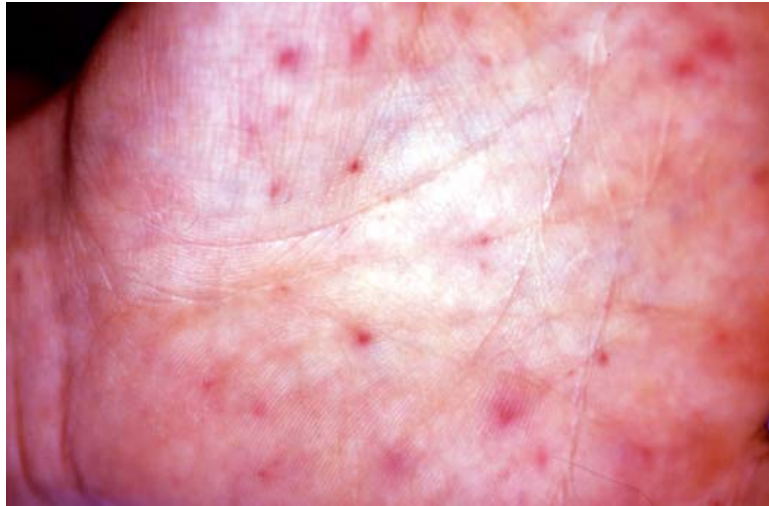
L'endocardite infectieuse est une complication grave dans l'évolution des pathologies cardiaques de l'enfant. Deux principales formes cliniques d'endocardites sont décrites sur valves natives : l'endocardite aiguë, et l'endocardite subaiguë.

1- Endocardite subaiguë :

Les manifestations cutanées sont liées à des phénomènes emboliques (fibrineux ou septiques) ou à une vascularite.

Les pétéchies, maculopapules purpuriques, sont fréquentes, elles prédominent aux extrémités ou à la partie supérieure du thorax (**figure32**). Une atteinte muqueuse est habituelle (conjonctivale, palatine **figure 33**). Après une phase d'accentuation, elles pâlisent en quelques jours. Histologiquement, elles

correspondent à une inflammation des petits vaisseaux dermiques avec prolifération endothéliale, infiltrat cellulaire périvasculaire et phénomènes hémorragiques[121]



Figures 32 : Purpura pétychial des paumes

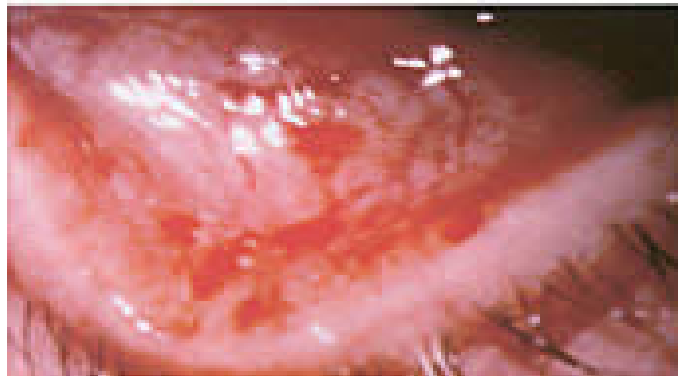


Figure 33 : Pétéchies conjonctivales

Les hémorragies sous-unguéales en « flammèches », situées au tiers moyen de l'ongle, sont très fréquemment évocatrices d'endocardite subaiguë (**figure 34**).

Les nodosités (ou faux panaris) d'Osler : il s'agit de nodules de petite taille, érythémateux, sensibles, qui siègent à la pulpe des doigts et orteils, sur les éminences thénar et hypothénar, voire sur les bras. Ils surviennent par poussées, transitoires (12 à 24 heures à quelques jours), peuvent desquamer mais ne s'ulcèrent pas (**figure 35**)[122].

Les placards de Janeway sont des nodosités hémorragiques (**figure 36**), plus rarement des placards érythémateux, indolores, situés sur les paumes et plantes, rarement observés dans l'endocardite subaiguë (à l'inverse de l'endocardite aiguë). Histologiquement, ils correspondent à des microabcès dermiques, avec infiltrat péri-capillaire à polynucléaires neutrophiles et phénomènes d'extravasation d'hématies[123]



Figure 34 : Hémorragies sous-unguéales



Figure 35 : Plaque nodulaire des doigts en rapport avec une endocardite subaiguë



Figure 36 : Plaques de Janeway

2- Endocardite aiguë :

Les manifestations cutanées, regroupent pustules, abcès sous-cutanés, placards purpuriques centrés par une zone blanchâtre, purulente ou lésions cutanées nécrotiques plus importantes (**figure 37 et 38**). Plus rarement, des nodules sous-cutanés, fermes, recouverts d'une peau érythémateuse, habituellement localisés au tronc, surviennent dans un contexte subfébrile. Les hémocultures sont souvent négatives dans ce contexte, bien qu'il s'agisse probablement de métastases septiques ; l'analyse histologique révèle un infiltrat inflammatoire non spécifique[121]



Figure 37 : Lésions purpuriques et pustuliennes plantaires



Figure 38 : Lésions cutanées nécrotiques des membres inférieurs

EXAMENS PARACLINIQUES



Le diagnostic de septicémie étant avant tout un diagnostic clinique, les examens paracliniques ont pour but la recherche du foyer infectieux, le retentissement de septicémie, l'efficacité du traitement et aussi pour confirmer les hypothèses diagnostiques.

I- Examens microbiologiques :

Une preuve microbiologique, confirmant l'infection, doit être systématiquement cherchée même si l'agent pathogène n'est pas toujours retrouvé. Les prélèvements doivent être effectués rapidement, avant l'introduction si possible de toute molécule anti-infectieuse (antibiotique, antifongique). Cependant, en aucun cas ils ne doivent retarder la mise en route du traitement symptomatique.

A- Les hémocultures :

L'hémoculture est l'examen clé qui permet de détecter et d'identifier l'agent pathogène en cause et de caractériser son profil de sensibilité aux anti-infectieux. Ce dernier point est essentiel puisque la mortalité en cas de septicémie est multipliée par trois lorsque le traitement antibiotique n'est pas adapté 3. Répondre à ces objectifs impose de réaliser un prélèvement de qualité et de disposer de conditions de culture adaptées permettant de détecter rapidement la croissance bactérienne.

L'hémoculture est indiquée en cas de signes de sepsis, de sepsis sévère, de choc septique et de fièvre chez un patient porteur de matériel (prothèse valvulaire, pacemaker), de fièvre chez un patient immunodéprimé.

1- Réalisation d'une hémoculture :

a- Prélèvements :

Le prélèvement de sang pour hémoculture doit répondre à plusieurs critères ou exigences.

➤ Eviter les contaminants :

Le prélèvement doit être réalisé d'une façon stérile par ponction d'une veine superficielle, habituellement au pli du coude. L'antisepsie de la peau doit être rigoureuse, afin d'éviter la contamination de l'échantillon par les bactéries de la flore cutanée.

Après un lavage antiseptique des mains de l'opérateur, la désinfection de la peau est réalisée avec de l'alcool à 70 % puis un produit iodé, teinture d'iode ou polyvidone iodée. Un à deux minutes de contact est nécessaire pour obtenir l'effet antiseptique maximal de la polyvidone iodée. L'activité bactéricide de la teinture d'iode est plus rapide que celle de la polyvidone iodée. Après la ponction veineuse, le produit iodé potentiellement irritant est enlevé avec de l'alcool à 70 %.

La désinfection du capuchon du flacon d'hémoculture doit être réalisée avec de l'alcool à 70 % ou un produit iodé que l'on laisse sécher avant l'usage.

➤ Prélever une quantité de sang suffisante :

Chez l'enfant, la densité des bactéries dans le sang est plus importante que chez l'adulte. Ainsi, un prélèvement de 1 à 2 ml est considéré comme satisfaisant. Ce volume peut être accru en fonction de l'âge [124] Le tableau suivant (10) montre La quantité de sang à introduire dans les flacons

pédiatriques en fonction du poids de l'enfant d'après le 5ème édition du référentiel en microbiologie médicale de la Société française de microbiologie (REMIC) 2015 .

Tableau 10 : Prélèvements d'hémocultures en néonatalogie et en pédiatrie

Poids de l'enfant	Volume de sang	Nombre de flacon et type
< 1kg	0,5 à 2 ml	1 flacon pédiatrique
1,1 - 2 kg	1,5 à 4,5 ml	1 flacon pédiatrique
2,1 - 12,7 kg	3 à 6 ml	1 flacon pédiatrique
12,8 - 36,3 kg	5 à 7 ml	4 flacons aéro-anaérobie adultes
>36,3 kg	10 ml	4-6 flacons aéro-anaérobie adultes

➤ Choisir le moment et Effectuer le nombre de prélèvements nécessaires :

Une hémoculture comprend une paire de flacons: un flacon aérobie, un flacon anaérobie et parfois un flacon pour ensemencement sur milieux spéciaux pour levures, mycobactéries. Les hémocultures doivent être réalisées si possible avant le début de l'antibiothérapie.

Il est recommandé de faire deux hémocultures ou plus [125] prélevées simultanément ou à quelques minutes d'intervalle[126, 127] [128, 129]. Pour les patients avec une sonde à demeure (durant plus de 48 heures), au moins une hémoculture doit être prélevée à partir de chaque appareil d'accès vasculaire en parallèle d'hémocultures périphériques[130], Le volume de sang prélevé doit être équivalent entre les flacons périphériques et les flacons sur dispositif intra-vasculaire[131].

b- Milieux de cultures :

b.1- La composition des milieux de cultures :

les milieux de cultures contiennent du dioxyde de carbone et des facteurs de croissance variés comme la L-cystéine ou le pyridoxal afin de faciliter la détection des bactéries de culture lente ou difficile, comme certaines espèces de streptocoques (*Streptococcus adjacens*, *S. defectivus*), les bactéries du groupe HACEK (*Haemophilus* sp, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*).

➤ Le polyanéthol sulfonate de sodium (SPS) :

C'est l'anticoagulant très généralement utilisé dans les bouillons pour hémoculture à une concentration de 0,025 à 0,05 %. Le SPS favorise la croissance de la plupart des bactéries car il inhibe doublement l'activité bactéricide du sérum et il inhibe la phagocytose, il inactive le complément et neutralise le lysozyme et les antibiotiques de la famille des aminosides[132]. Néanmoins, le SPS peut avoir un effet inhibiteur sur certaines souches de *Neisseria*. Il est donc préférable d'utiliser une concentration de 0,025 % de SPS. L'addition de gélatine à la concentration de 1,2 % peut neutraliser l'effet inhibiteur du SPS.

➤ Neutralisation des antibiotiques :

La neutralisation des antibiotiques présents dans l'échantillon de sang prélevé serait souhaitable chez les patients ayant reçu un traitement préalable. Des résines adsorbantes de cations ou le charbon activé ont un certain effet neutralisant des antibiotiques, mais cet effet est incomplet [133].

b.2- Flacons d'hémoculture :

Deux types de flacons sont proposés au clinicien en pratique courante pour respecter le type respiratoire des micro-organismes.

- Flacons aérobies : Grâce à leur atmosphère enrichie en oxygène, ils favorisent la croissance et la multiplication des bactéries aérobies strictes rencontrées en clinique. Le milieu de culture est mono ou bi phasique.
- Flacons anaérobies : Ces flacons grâce au bouillon spécifique qu'ils renferment, favorisent la culture des bactéries anaérobies strictes.
- Flacons spéciaux : D'autres types de flacons sont proposés en fonction de la clinique du patient par les fabricants.

b.3- Dilution du sang :

Le sang des malades contient de nombreuses substances à activité antibactérienne : complément, lysozyme, cellules phagocytaires et des antibiotiques dans environ un tiers des cas. La dilution du sang dans le bouillon atténue l'effet de ces substances. La dilution à 1/10 semble le meilleur compromis entre la réduction de l'effet inhibiteur et la diminution de la sensibilité de l'hémoculture. Cependant une dilution inférieure, jusqu'à 1/5, est encore possible[134].

Quant à une dilution supérieure à 1/10, elle est sans inconvénients sinon de réduire la quantité de sang inoculé. Au total, plus grand est le volume de bouillon dans le flacon, meilleur est l'effet de dilution. Utiliser des flacons contenant un tout petit volume de bouillon pour les hémocultures de pédiatrie n'apporte pas d'avantage significatif.

2- Incubation et détection de la croissance bactérienne :

a- Durée d'incubation des flacons d'hémocultures

Une incubation à l'étuve à 37°C pendant 7 jours est suffisante en routine. Avec les automates, une durée de 5 jours a été validée. Au delà de ce délai, les bactéries détectées sont généralement des contaminants qui étaient présents en faible quantité dans le prélèvement [135]. Un temps d'incubation plus long peut être nécessaire pour des micro-organismes particuliers : Champignons et bactéries du groupe H A C E K.

b- méthodes de détection :

On distingue les techniques dites conventionnelles ou manuelles et les techniques faisant appel à des automates.

b.1- Détection manuelle

➤ Inspection journalière :

L'inspection macroscopique journalière des flacons par mirage, vise à déceler des signes d'une croissance microbienne. Une culture stérile montre en général un dépôt d'hématies recouvert d'un bouillon transparent jaune pâle. La croissance est attestée par :

- un dépôt flocculeux au-dessus de la couche d'hématies
- un trouble uniforme ou situé juste sous la surface
- une hémolyse
- une coagulation du bouillon
- une pellicule de surface

- la production de gaz carbonique
- la présence de grains blancs à la surface ou à l'intérieur de la couche de sang.

La durée d'observation varie de 10 jours à un mois surtout pour les bactéries à culture lente. Toute positivité d'un flacon entraîne un examen microscopique.

➤ Examen microscopique :

Devant une croissance visible, le flacon est ouvert aseptiquement et une petite quantité de bouillon est prélevée à l'aide d'une anse stérile ou d'une pipette Pasteur. Un frottis coloré par la méthode de Gram permet de repérer la présence de germes. Le prélèvement du bouillon peut être exécuté à l'aide d'une seringue montée après désinfection de l'opercule de caoutchouc. Un examen microscopique est complété par des repiquages sur milieux solides.

➤ Repiquage et isolement :

La réalisation des repiquages se fait en ensemençant en stries le contenu d'une anse ou d'une goutte de bouillon prélevée à la seringue, sur des milieux solides appropriés. L'identification du germe se fera selon l'aspect des colonies sur des différents milieux de repiquage. Dans des conditions où les risques de souillure sont élevés, il est possible de procéder à des subcultures « à l'aveugle ». Pour toute détection manuelle, plusieurs systèmes sont aussi utilisés.

- Systèmes Signal : détection de la surpression dans le flacon liée à la croissance bactérienne par passage du bouillon de culture à travers une aiguille fixée dans la partie supérieure du flacon.

- Systèmes Isolator : système de « lyse-centrifugation » permettant de recueillir et de concentrer les micro-organismes à partir du ganglion et des leucocytes. Ce système est performant pour les mycobactéries, les levures à croissance difficile et les champignons filamenteux, les bactéries exigeantes.

b.2- Détection automatisée :

Divers automates (BACTEC® 9050, Bio Argos, Bact Alert, Organon Technica) permettent aujourd'hui de détecter les hémocultures positives par la mise en évidence de produits métaboliques générés par la croissance bactérienne. Ces méthodes permettent un rendu beaucoup plus précoce des résultats. Leur seul inconvénient est le coût onéreux[136, 137]

3- Interprétation des résultats :

- Une ou plusieurs hémocultures positives à un micro-organisme pathogène obligatoire définit une infection monomicrobienne certaine.
- Une ou plusieurs hémocultures positives à des micro-organismes différents et pathogènes définit une infection plurimicrobienne certaine.
- Une seule hémoculture positive à des microorganismes commensaux cutanés (staphylocoque à coagulase négative) Correspond le plus souvent à une contamination lors du prélèvement.
- Plusieurs hémocultures positives au même micro-organisme commensal cutané, si elles ont été prélevées lors de ponctions différentes en moins de 48 h, sont en faveur d'une infection.
- Si le même organisme est retrouvé dans les hémocultures sur cathéter et les hémocultures sur veine périphérique la probabilité qu'il soit la cause de

l'infection à l'origine de la septicémie est renforcée. Un délai différentiel de positivité des hémocultures sur cathéter par rapport à celles sur veine périphérique plus de 2 h est en faveur d'une infection liée au cathéter [125, 138] [139]

- Toutes les hémocultures réalisées sont négatives : Un tel résultat est un bon argument pour éliminer une septicémie, à condition bien sûr que les conditions de réalisation aient été scrupuleusement observées. Cependant, plusieurs hémocultures peuvent être négatives malgré une clinique évocatrice. Plusieurs causes d'échec peuvent expliquer l'obtention de faux négatifs : prélèvement effectué au mauvais moment ou tardivement, prélèvement fait sous antibiothérapie, quantité insuffisante de sangensemencé, milieux ou conditions de cultures inappropriées, temps d'observation trop court, mauvaise observation des flacons, mauvais choix des conditions de subcultures[140].

- Si les hémocultures sont négatives après 3 jours d'incubation, il est recommandé de faire les examens sérologiques suivants : *Chlamydia psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Candida*. Pour la détection des anticorps vis à vis de *Candida* il est recommandé d'utiliser deux techniques utilisant des principes différents : une technique de précipitation (électrosynérèse, immunoélectrophorèse) et une technique de type immunofluorescence (IF) ou ELISA (Enzyme-Linked Immuno Assay). Par ailleurs, la détection d'antigène circulant par méthode immunologique est réalisée par certains laboratoires.

B- Autres examens :

En réanimation, les pneumonies sont les causes de sepsis les plus fréquentes, les cultures quantitatives (ou semi-quantitatives) des sécrétions des voies respiratoires sont souvent recommandées pour diagnostiquer les pneumonies liées au ventilateur[141]. Les méthodes de prélèvement non invasives consistent en l'aspiration au travers de la sonde d'intubation des sécrétions bronchiques. Elles sont sensibles mais peu spécifiques. La difficulté est de différencier les micro-organismes pathogènes de la simple colonisation. Leur avantage est leur facilité de réalisation et leur innocuité[142]. Les techniques invasives consistent en la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire ou d'un brossage protégé. Elles sont spécifiques, c'est-à-dire que la bactérie isolée est censée être responsable de l'infection[143]. Leur inconvénient est la nécessité de réaliser une fibroscopie et la possibilité d'effets secondaires délétères.

La coloration de Gram peut être utile, en particulier pour déterminer si des cellules inflammatoires sont présentes et si les résultats des cultures apportent des informations sur les pathogènes des voies respiratoires inférieures.

La surveillance bactériologique des urines est réalisée soit par un examen cytbactériologique des urines (ECBU), soit par bandelettes urinaires détectant l'activité estérasique des polynucléaires neutrophiles intacts ou lysés et des nitrites. Le test aux nitrites reflète l'activité bactérienne. Certaines bactéries (*Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, levures) ne réduisent pas les nitrites, ce qui a un impact sur la valeur prédictive négative. De ce fait, l'utilisation des bandelettes dans le cadre d'un choc septique est un test

intéressant car rapide, mais insatisfaisant en cas de résultat négatif. Un ECBU, qui reste la méthode de référence, doit être réalisé en cas de positivité de la bandelette[144].

Les cultures obtenues à partir d'autres endroits comme le liquide céphalorachidien, les blessures ou tout autre fluide corporel pouvant être à l'origine de l'infection, peuvent aussi être recueillies avant le traitement antimicrobien si cela ne provoque pas un retard dans la prescription des antibiotiques.

II- Examens biologiques :

Les examens biologiques permettent de dépister et de corriger les anomalies biologiques qui contribuent à majorer la morbidité.

Les anomalies biologiques observées dépendent du ou des organes défaillants [1] [54] :

- Une hypoxémie : parfois sévère en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë avec un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inférieur à 200.
- Signes d'hypoperfusion : hyperlactatémie supérieure à 4mmol/L, acidose métabolique avec base déficit supérieur à 5mmol/L, oligurie inférieure à 0,5 ml/Kg/H.
- Une insuffisance rénale aiguë avec une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie > 2 fois la normale.
- Une cytolyse et ou une cholestase hépatique avec un taux de bilirubine supérieur à 78 $\mu\text{mol/L}$

- Une coagulopathie de consommation avec une diminution du taux des plaquettes, de fibrinolyse et de prothrombine.
- Une hypo ou hyperglycémie : l'hypoglycémie est fréquente chez le nourrisson et l'enfant.
- Une hypocalcémie et une hypophosphorémie qui sont fréquentes et participent à la vasoplégie et à la dysfonction myocardique.
- une hyperleucocytose supérieure à 12 000 /mm³, parfois une neutropénie transitoire inférieure à 4000/mm³.

A- Biomarqueurs :

Un biomarqueur est un paramètre objectivement mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire ou physiologique, associé à une pathologie ou à son évolution. Il peut avoir plusieurs objectifs et utilisations [145, 146] :

- La sélection et stratification des patients : Il permet d'identifier ceux à plus haut risque de développer des événements indésirables afin de débiter une thérapie prophylactique ou de poursuivre les tests diagnostiques.
- Le diagnostic : il permet d'établir un diagnostic qui orientera la décision de traitement et ceci, de manière plus fiable, plus rapide et moins coûteuse que les méthodes déjà disponibles.
- La stratification des risques : il permet alors d'identifier des sous-groupes de patients au sein d'une population diagnostiquée, qui pourraient présenter des effets bénéfiques plus importants ou au contraire un dommage suite à l'intervention thérapeutique.

- Le monitoring : il permet également de mesurer la réponse à un traitement et ainsi d'estimer les doses et la durée de celui-ci.

- Un critère d'évaluation substitutif : il permet un résultat à court terme dans la prédiction d'une réponse clinique à plus long terme pour une évaluation rapide de l'innocuité et l'efficacité du traitement.

1- Principaux biomarqueurs de sepsis :

a-Protéine C réactive (CRP) :

La CRP est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui est produite majoritairement par le foie en réponse à l'IL-6. Sa concentration augmente dans les 4 à 6 heures après l'infection mais s'élève relativement lentement avec un pic entre 36 et 50 heures[147]. La valeur diagnostique de la CRP a été évaluée dans plusieurs cohortes de patients avec dans certaines études, des performances très intéressantes (*Area under curve* [AUC] > 0,80 chez des patients avec une atteinte pulmonaire communautaire après analyse ROC [*Receiver operating curve*]) [148]. Cependant l'augmentation de la CRP n'est pas spécifique d'une infection, par exemple une élévation de la CRP peut perdurer plusieurs jours chez des patients ayant subi une chirurgie [149].

b-Procalcitonine (PCT) :

De nombreuses études ont comparé l'intérêt de la CRP et de la procalcitonine (PCT) dans le diagnostic de l'infection : le résultat le plus fréquemment obtenu est que les performances de la PCT sont supérieures [150, 151]

La PCT est un peptide précurseur qui aboutit, après clivage de séquences peptidiques, à l'hormone calcitonine. Dans les conditions physiologiques normales, la calcitonine est produite principalement par les cellules neuro-endocriniennes thyroïdiennes. Par contre, lors d'une infection microbienne, l'expression du gène codant la calcitonine est induite de manière ubiquitaire dans les tissus parenchymateux (ex. : foie, poumons, reins, tissu adipeux, muscle) et aboutit à la libération de PCT qui peut ainsi être dosée dans le sang circulant [152]. La cinétique de la PCT est intéressante car sa concentration sérique (très faible chez le sujet sain, $<0,1 \mu\text{g/L}$) augmente 4 heures après le début de l'infection bactérienne, avec un pic de concentration entre 8 et 24 heures (ce qui est plus précoce que la CRP), sa demi-vie est de l'ordre de 24 heures, et son élimination n'est pas modifiée en cas de dysfonction rénale [149, 153] .

De nombreuses études ont été menées pour évaluer la capacité de la PCT à distinguer un SIRS d'un sepsis mais ces études ont souvent inclus un nombre faible de patients (<200) et utilisaient des seuils décisionnels différents. Deux méta-analyses conduites en 2006 et 2007 ont donné des résultats contradictoires: la première (incluant 2 966 patients) a considéré la PCT comme un bon outil diagnostique pour les patients septiques, à ajouter dans la pratique clinique ; alors que la seconde (2 097 patients) a conclu que les performances de la PCT étaient limitées et ne permettaient pas de distinguer un SIRS d'un sepsis [154, 155]. En 2001, lors d'une conférence de consensus de l'« *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference* », les deux paramètres PCT et CRP ont été ajoutés dans la liste des critères

diagnostiques du sepsis (lorsque leur concentration est supérieure à 2 fois l'écart-type par rapport aux valeurs normales)[156].

Néanmoins la PCT peut être augmentée dans certaines conditions non infectieuses (ex. : chirurgie invasive, pancréatite), il serait peut-être plus intéressant d'utiliser la PCT pour sa valeur prédictive négative, pour exclure une infection bactérienne [149]. Une autre utilisation envisagée pour la PCT serait sa mesure séquentielle (par exemple 2 ou 3 fois par semaine) chez les patients hospitalisés pour une longue durée, de façon à pouvoir identifier une augmentation de sa concentration qui marquerait, en complément de la clinique, le début d'une infection secondaire [149]. Enfin, la PCT est également beaucoup étudiée pour son intérêt dans le suivi de l'efficacité de l'antibiothérapie [149].

c-Cytokines :

De nombreuses études ont évalué les cytokines pro- et anti-inflammatoires (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α) dans le diagnostic du sepsis de l'enfant. Les cytokines se sont révélées des marqueurs plus précoces et plus sensibles que la PCT et la CRP.

Cependant aucun dosage ponctuel d'une seule cytokine n'a pu diagnostiquer une infection bactérienne avec suffisamment de spécificité chez les malades de réanimation[157]

d-TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) :

TREM-1 est un récepteur appartenant à une famille de récepteurs de type immunoglobuline, L'expression de TREM-1 à la surface des PNN et des monocytes est fortement augmentée en cas d'infections bactériennes ou fongiques. Ce récepteur semble coopérer avec les TLR dans la production de la

réponse pro-inflammatoire lors d'une infection. Une forme soluble (sTREM-1) résultant du clivage de la partie extracellulaire de TREM-1 peut être dosée dans le sang circulant ou dans d'autres liquides biologiques des patients septiques [158]. D'après des études conduites récemment, la valeur diagnostique de sTREM-1 semble plus intéressante quand ce biomarqueur est dosé sur le site de l'infection présumé par rapport à son dosage au niveau plasmatique [158]. Les résultats encourageants de sTREM-1 restent à confirmer dans des études interventionnelles.

e-Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) :

Le suPAR est la forme soluble d'un récepteur membranaire, uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor), dont le ligand est constitué par uPA, plus connu sous le nom d'urokinase. Après clivage, la forme soluble suPAR est retrouvée dans de nombreux liquides biologiques. En plus de la protéolyse du plasminogène, suPAR est impliqué dans différents processus impliqués dans l'inflammation et le développement tissulaire [159].

L'intérêt diagnostique de suPAR a été récemment évalué par Backes et al. [160] dans une méta-analyse regroupant dix études réalisées en réanimation. Les auteurs concluent que les concentrations systémiques de suPAR n'ont qu'une faible valeur diagnostique dans cette population de patients critiques. Par contre, son intérêt pronostique semble supérieur à celui des principaux biomarqueurs utilisés couramment, puisque des concentrations élevées sont constamment associées à une issue défavorable, et ce, quelle que soit la pathologie considérée, infectieuse ou non.

f-Autres biomarqueurs :

La mesure de l'expression du CD64 à la surface des PNN est une autre approche qui semble prometteuse [161]. En effet, son expression est induite lors d'une infection et est ainsi plus

élevée chez les patients septiques par rapport aux patients non infectés [162].

Dans une revue récente de Pierrakos *et al.*, 34 biomarqueurs ont été répertoriés dans la littérature comme outil diagnostique potentiel du sepsis dont 16 évalués spécifiquement pour son diagnostic précoce [163]. Aucune molécule n'avait une sensibilité et une spécificité suffisante pour pouvoir être utilisée en routine. Ainsi les nombreuses recherches conduites, bien que n'ayant toujours pas abouti à une utilisation en pratique courante, attestent du réel besoin de trouver un ou des biomarqueur(s) permettant de diagnostiquer précocement les états septiques.

En tenant compte des qualités de chacun de ces paramètres, il apparaît aujourd'hui que, plus qu'une molécule unique, une approche combinant plusieurs biomarqueurs serait probablement plus rentable en pratique clinique[164].

III-Imagerie :

L'imagerie complète le bilan, à la recherche de la porte d'entrée ou pour évaluer le retentissement du sepsis : la radiographie thoracique, l'échographie abdominale, La tomodensitométrie abdominale avec injection de produit de contraste est largement supérieure à l'examen clinique pour dépister une anomalie viscérale, une échographie rénale ou d'une tomodensitométrie du haut appareil urinaire s'impose pour dépister une infection urinaire haute.

TRAITEMENT



Le traitement du sepsis grave découle des recommandations de la campagne « survivre au sepsis » (SAS) lancée en 2002, et dont l'objectif était de réduire la mortalité de 25 % en cinq ans grâce à sa reconnaissance et son traitement précoces. Les recommandations initiales de la campagne SAS de 2004 ont été repris par le groupe transversal sepsis [165] et actualisés depuis [14, 128] [166].

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible dans des unités spécialisées de soins intensifs. Il consiste d'abord en l'éradication de l'agent infectieux en cause. Le traitement est ensuite symptomatique avec une réanimation intense pour pallier en éventuelles défaillances d'organe (**figure 39**)

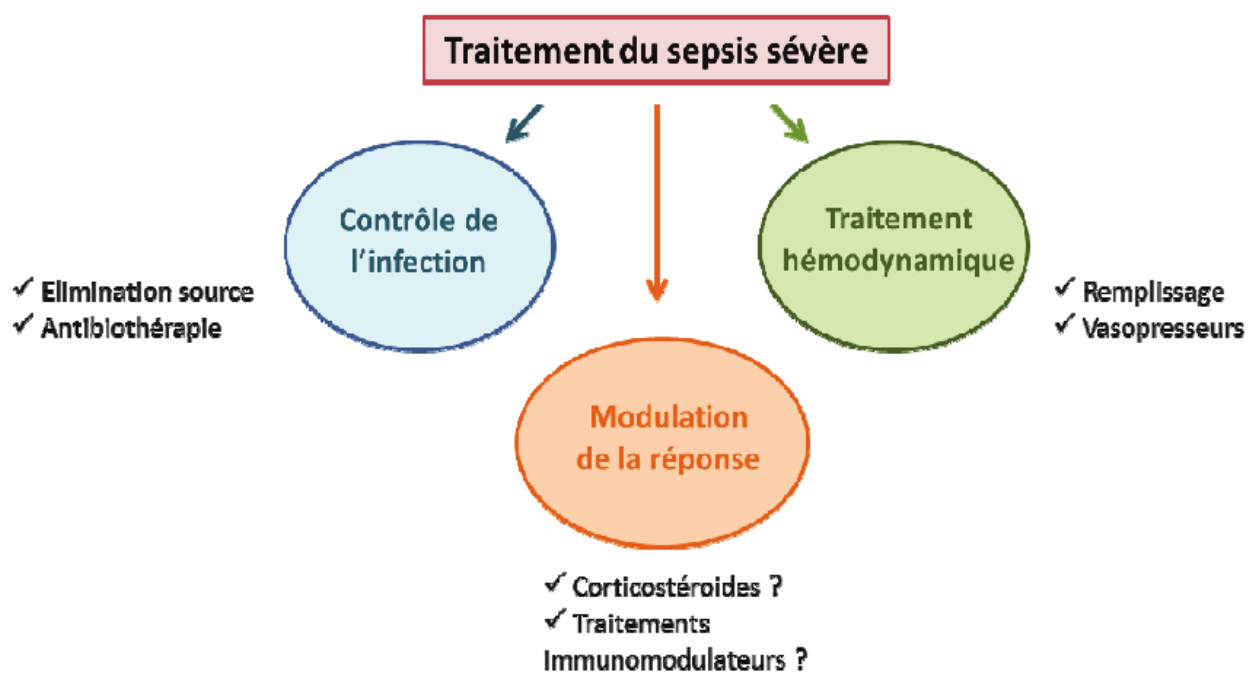


Figure 39 : Stratégie de traitement du sepsis sévère [167]

I- Traitement étiologique anti-infectieux :

A- Eradication du foyer infectieux :

La présence d'un foyer infectieux devrait être évaluée pour aider à la mise en place des mesures d'élimination de cette source. Le contrôle de la source consiste en une intervention physique. Spécifiquement, le drainage d'un abcès ou d'un foyer local d'infection, le débridement de tissus nécrosés infectés, le retrait de dispositifs médicaux potentiellement infectés ou le contrôle définitif de la contamination microbienne. Si besoin, d'autres disciplines médicales comme la radiologie, la chirurgie ou la gastroentérologie peuvent aider au diagnostic et au contrôle de la source infectieuse [128, 168].

L'élimination du foyer infectieux doit être le moins invasive possible. Il faut en effet rester vigilant à propos des complications possibles comme des saignements, des fistules ou des lésions organiques. Ainsi, l'intervention chirurgicale doit être considérée uniquement lorsque les autres alternatives sont à éliminer. De plus elle doit être réalisée au mieux dans les 12 h après le diagnostic.

B- Antibiothérapie :

L'antibiothérapie doit être débutée en intraveineuse le plus tôt possible, dans la première heure après le diagnostic du sepsis sévère ou du choc septique [128], être à large spectre initialement et avoir une bonne pénétration au niveau du site présumé de l'infection [169]. L'antibiothérapie doit être réévaluée quotidiennement dans un but d'optimisation de l'efficacité, de prévention des résistances ou de la toxicité, et de minimisation des coûts.

Le choix des antibiotiques tient habituellement compte de l'âge de l'enfant, de la situation clinique (Purpura fulminans, chirurgie abdominale, infection nosocomiale, immunodépression) et du contexte épidémique et endémique. Des propositions sont faites dans le Tableau 11 [128].

Tableau 11 : Propositions d'antibiothérapie initiale des états septiques de l'enfant

Type d'infection	Antibiotiques
Méningococcémie ou autre infection septicémique	Ceftriaxone (75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions) ou céfotaxime (200 mg/kg/j, 50 mg/kg toutes les 6 h ou continu après charge de 50 mg/kg)
Staphylococcémie	Oxacilline (15 à 25 mg/kg IV toutes les 6 à 8 h) + gentamicine (5 à 7 mg/kg une fois/j en IV sur 30 min) [glycopeptide + gentamicine si staphylocoque méti-R]
Méningite à pneumocoque	Ceftriaxone (200 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions) ou céfotaxime (75 mg/kg toutes les 6 h ou en continu) + dexaméthasone 0,15 mg/kg x 4 pendant 4 j (avant les antibiotiques ou dans l'heure)
Infection intra-abdominale communautaire	C3G + métronidazole (15 mg/kg en dose de charge, puis 7,5 mg/kg toutes les 6 ou 8 h) ± amikacine (20 mg/kg une fois/j ; 10 avant 2 mois) les 2 premiers jours
Colite à Clostridium difficile	Arrêt antibiotiques en cause si possible et métronidazole (vancomycine orale si atteinte sévère)
Infection urinaire	Ceftriaxone + amikacine (si < 3 mois ou uropathie)
Infection néonatale (hors prématuré)	Céfotaxime + gentamicine
Enfant hospitalisé > 48h : staphylocoque doré, Gram négatif	Ceftazidime + amikacine + vancomycine (si suspicion de staphylocoque méti-R) et avis d'un infectiologue
Syndrome du choc toxique	Amoxicilline-acide clavulanique + clindamycine (± immunoglobulines si choc réfractaire)

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération ; méti-R : résistant à la méticilline

II- Monitoring :

Le choix de la technique d'évaluation hémodynamique est fonction de l'âge de l'enfant, des possibilités d'abord vasculaire et de l'expérience locale.

A la surveillance de base de réanimation s'ajoute une ou plusieurs techniques

d'évaluation hémodynamique invasive ou non invasive.

A- Evaluation hémodynamique non invasive :

1- Echocardiographie :

L'échographie cardiaque est la technique la moins invasive et la plus utilisée en pédiatrie en raison des difficultés d'abord vasculaires chez l'enfant de moins de 10 kg et de l'absence totale de risque infectieux nosocomial lié à la technique. De plus, les limites liées aux difficultés de pénétration des ultrasons décrites chez l'adulte sont inconnues chez l'enfant. Quelques indices simples, facilement obtenus au lit du malade, vont guider le clinicien à chaque étape de sa prise en charge.

2- Mesure de la saturation veineuse centrale (ScvO2) :

La mesure de la ScvO2 classiquement réalisée par ponction itérative des gaz du sang sur un cathéter veineux central peut également être mesurée en continu par une fibre optique intégrée au cathéter central ou introduite dans la lumière distale de celui-ci. Une valeur de ScvO2 supérieure à 70 % est associée à l'absence d'hypoperfusion tissulaire globale. En l'absence de shunt intracardiaque, ce paramètre varie avec la SaO2, le débit cardiaque, le taux

sanguin d'hémoglobine et la consommation d'oxygène globale de l'organisme qui est notamment augmentée dans le sepsis et en cas de douleur.

B- Evaluation hémodynamique invasive :

- Cathétérisme artériel pulmonaire :

Le cathétérisme artériel pulmonaire, technique de référence chez l'adulte, est beaucoup plus rarement utilisé en pédiatrie du fait des problèmes d'abord vasculaires d'autant plus importants que l'enfant est plus petit. Sa technique et l'interprétation des résultats sont en

tous points comparables à celles de l'adulte. Du fait du manque d'expérience des équipes pédiatriques et du développement des moyens de surveillance non invasif, son utilisation dans le choc septique de l'enfant est actuellement marginale.

III- Traitement hémodynamique et défaillances d'organes :

A- Remplissage vasculaire :

La septicémie est accompagnée d'une hypoperfusion tissulaire résultant notamment de pertes externes, d'une augmentation des perméabilités des capillaires avec le développement d'œdèmes, et d'une augmentation du volume plasmatique par vasoplégie et hypovolémie relative. L'hypovolémie et l'hypoperfusion sont associées aux défaillances d'organes. Par conséquent un remplissage suffisant et mis en place précocement est capital pour restaurer et maintenir une perfusion tissulaire adaptée[167].

Le remplissage vasculaire fait appel en première intention aux bolus de 20 ml/kg (en 5min) de sérum salé à 9/1000 [170, 171] la supériorité des colloïdes

sur les cristaalloïdes n'est pas démontrée [171], pas plus que celle du sérum salé hypertonique [172]. Les bolus doivent viser la normalisation de l'hémodynamique. Si des signes d'augmentation de la précharge apparaissent (hépatomégalie, râles d'œdème pulmonaire), un traitement inotrope doit être ajouté, et le remplissage interrompu [128].

B- Drogues inotropes et vasoactives:

La dopamine, la dobutamine, voire l'adrénaline peuvent être utilisées comme inotrope de 1^{ère} ligne, en raison du bas débit cardiaque classiquement décrit au cours du choc septique de l'enfant ; en cas de bas débit cardiaque avec une pression artérielle (PA) normale et résistances vasculaires élevées, il est recommandé d'associer un vasodilatateur au traitement inotrope [128]. La noradrénaline est surtout utilisée pour son effet vasopresseur et la milrinone ou le levosimendan, en 2^{ème} intention, comme inotrope [14, 128]. A la phase initiale, si le choc résiste au remplissage (40 à 60 ml/kg) la dopamine est souvent proposée, même si la noradrénaline lui est préférée par certains pédiatres[173], par analogie aux protocoles des réanimateurs d'adultes [128] ; en effet, la noradrénaline semble plus efficace sur la PA, et la dopamine a de nombreux effets délétères potentiels[128, 174]. Tous ces médicaments peuvent être administrés par voie périphérique, sauf la noradrénaline (si ce n'est à très faibles doses) et la dopamine à doses élevées chez le nourrisson [14]. Les autres médicaments (phényléphrine, angiotensine, enoximone, nitroprussiate de sodium et nitroglycérine) sont rarement utilisés [14, 128]. Le tableau 12 montre les inotropes et les vasoactives les plus utilisés.

Tableau 12 : Effets physiologiques et posologie des principaux médicaments cardiovasculaires.

Drogues	Effets cardiovasculaires				Flux rénal	Risque d'arythmie	posologie (µg/kg/min)
	Q	FC	PA	Rvs			
Dopamine (effet α si > 10)	↑↑↑	↑	↑	↑↓	↑↓	+	0,5 - 20
Dobutamine	↑↑↑	↑	↑↑	↓	↑	±	1 - 20
Adrénaline (effet β 1 si <0,3)	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑	±	+++	0,1 - 1
Noradrénaline	↑↓	↓	↑↑↑	↑↑↑	±	++	0,01 - 5
Milrinone	↑↑	↑↓	↑↓	↓↓	±	+	0,25 - 0,75*

Q : débit cardiaque ; FC : fréquence cardiaque ; Rvs : résistance vasculaire systémique ;

* : souvent précédé d'une dose de charge de 50 µg/kg en 15 min

C- Hémodiltration :

La place de l'hémodiltration en dehors de l'insuffisance rénale secondaire à l'état de choc (hémodiafiltration) et la surcharge hydrosodée n'est pas connue. L'actualisation 2008 de la campagne SAS suggère d'utiliser les techniques continues pour contrôler la balance hydrique chez les patients instables [169]. L'utilisation de l'hémodiltration en cas d'insuffisance rénale aiguë entraînant des troubles métaboliques sévères et/ou une surcharge hydrique supérieure à 10 %. Cette hémodiltration ne doit pas être trop tardive et son débit doit être d'au moins 45 ml/kg/h ; en cas de choc réfractaire, l'hémodiltration à haut volume (> 65 ml/kg/h) ou la plasmafiltration ont été proposées, sans réelle preuve de leur

supériorité. Compte tenu des effets délétères potentiels, une prudence particulière s'impose chez le nourrisson de moins de 5 kg.

IV- Thérapie adjuvantes:

A- Correction des troubles métaboliques :

Les enfants sont à risque de développer des hypoglycémies et des hypocalcémies (tableau 13). Les apports de glucose chez ces enfants perfusés doivent donc être de 4 à 6 mg/kg/min. L'utilisation systématique d'insuline pour assurer le contrôle glycémique n'est pas évaluée[175].

Tableau 13 : Correction des troubles métaboliques

	Définition	Traitement
Hypoglycémie	Glucose < 0,55 g/l (3 mmol/l)	3 ml/kg de glucose 10% IVD, puis perfusion
Hypocalcémie	Calcium total < 80 mg/l (2 mmol/l) Ca++ < 40 mg/l	0,1 ml/kg de CaCl ₂ 10% en 30' IV
Acidose métabolique*	pH < 7,2	1 ml/kg de bicarbonate 8,4% en 20' IV
Hypokaliémie*	K+ < 3,5 mmol/l	0,25 mEq/kg en 30' IV sous contrôle ECG
Hypomagnésémie*	Mg ++ < 18 mg/l (0,7 mmol/l)	0,2 ml/kg de MgSO ₄ 50 % en 30' IV
Hypophosphorémie*	Phosphore < 22 mg/l (0,7 mmol/l)	0,2 ml/kg de phosphate de sodium en 30' IV

* La correction n'est pas systématique.

Estimation du poids (entre 1 et 10 ans) = 2 x (âge en années + 4)

B- Corticoïdes :

Les corticoïdes ont un rôle fondamental dans la réponse au stress du à l'infection. Une insuffisance corticosurrénalienne (cortisolémie de base

inférieure à 10 µg/dl ou un delta cortisol inférieur à 9 µg/dl après un test à l'ACTH) absolue ou relative a été rapportée chez 44% d'enfants avec choc septique et était associée à un très grand risque du caractère réfractaire du choc au remplissage vasculaire et aux catécholamines, avec une augmentation très significative de la mortalité.

L'actualisation 2008 de la campagne SAS recommande d'utiliser l'hydrocortisone intraveineuse (l'adjonction de fluorocortisone est optionnelle) si le choc ne répond pas aux vasopresseurs, de ne pas faire de test à l'ACTH, et d'arrêter le traitement lorsque les vasopresseurs ne sont plus nécessaires[169].

La dose recommandée d'hydrocortisone est variable mais peut s'inspirer des recommandations faites pour l'adulte, soit environ 150 mg/m² /j en quatre doses[176].

C- Vasopressine :

C'est un nonapeptide synthétisé en prohormone au niveau paraventriculaire et dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus puis transporté et stocké dans la posthypophyse. Elle agit par l'intermédiaire des récepteurs vasculaires V1 et les récepteurs V2 des tubules rénaux. La stimulation des récepteurs V1 entraîne une vasoconstriction et la stimulation des récepteurs V2 entraîne une augmentation de la réabsorption de l'eau libre dans le tubule distal et le canal collecteur. L'évolution de la concentration de la vasopressine (AVP) dans le choc septique est biphasique, son taux augmente à la phase initiale du choc septique puis diminue dans un tiers des cas à la phase tardive du choc, expliquant dans certains cas la vasodilatation extrême et l'absence de réponse aux vasopresseurs [176]. La vasopressine a une demi-vie approximative de 5

minutes et doit être donc administrée en perfusion continue quand elle est donnée pour le traitement du choc septique . La terlipressine est un analogue de synthèse de la vasopressine qui a le même profil pharmacodynamique, mais avec une demi-vie plus longue (> 6 h) . La vasopressine ou son analogue la terlipressine (TP) sont administrées comme traitement de dernier recours devant un état de choc septique avec une vasodilatation extrême réfractaire aux catécholamines[157].

D- Protéine C activée :

Un déficit sévère en protéines de la coagulation, particulièrement la protéine C est noté chez les patients en sepsis grave et au cours des purpuras fulminans à méningocoque [40]. L'étude RESOLVE incluant 399 enfants n'a montré aucune efficacité de la drotrécogine alpha dont l'administration était associée à une augmentation du risque hémorragique notamment cérébro-spinale (6 % versus 7 %) [177]. Devant ce manque de preuve d'efficacité, la protéine C activée n'est pas recommandée chez l'enfant.

E- exsanguino-transfusion, oxygénation extracorporelle :

Les stratégies transfusionnelles (concentrés érythrocytaires et plaquettaires) sont identiques chez l'adulte et chez l'enfant. Il est suggéré d'utiliser du plasma pour corriger les anomalies de la coagulation induites par le sepsis tels que la CIVD, la microangiopathie thrombotique et le purpura thrombotique thrombocytopénique [128].

L'utilisation de l'oxygénation extracorporelle, d'après les recommandations 2012 de la campagne SAS, est suggérée en cas de choc

septique et/ou d'insuffisance respiratoire ne répondant pas au traitement conventionnel sauf s'il existe une comorbidité sévère [128].

V- En pratique :

La prise en charge du sepsis repose sur une reconnaissance précoce des signes du sepsis et du choc septique, afin de débiter une antibiothérapie appropriée dès la première heure et mettre en œuvre les moyens de support circulatoire et ventilatoire (tableau 14). Le remplissage vasculaire est commencé dès les urgences et les vasopresseurs ou les inotropes sont initiés si les signes cliniques persistent malgré un remplissage vasculaire adéquat. L'évaluation clinique et biologique, ainsi que la mesure de la SvcO₂ sont essentielles pour guider les objectifs thérapeutiques (tableau 15). Si le choc persiste malgré le remplissage vasculaire et les catécholamines, l'administration de corticoïdes devient nécessaire. Si les signes de choc persistent malgré une optimisation de la volémie et de la ScvO₂ par un titrage de la noradrénaline et par adjonction de vasodilatateurs, le choc est dit résistant de façon persistante aux catécholamines . Si le choc persiste malgré une thérapeutique maximale pour optimiser les valeurs du débit cardiaque (entre 2,5 et 5 L/min/m), le choc est dit « réfractaire au traitement médical » et le recours à l'assistance circulatoire extracorporelle (ECMO) peut dans certains cas éviter l'évolution vers le décès. Les recommandations de la campagne SAS 2015 sont résumées dans la **figure 40**

Tableau 14 : Etapes de la prise en charge du sepsis grave.

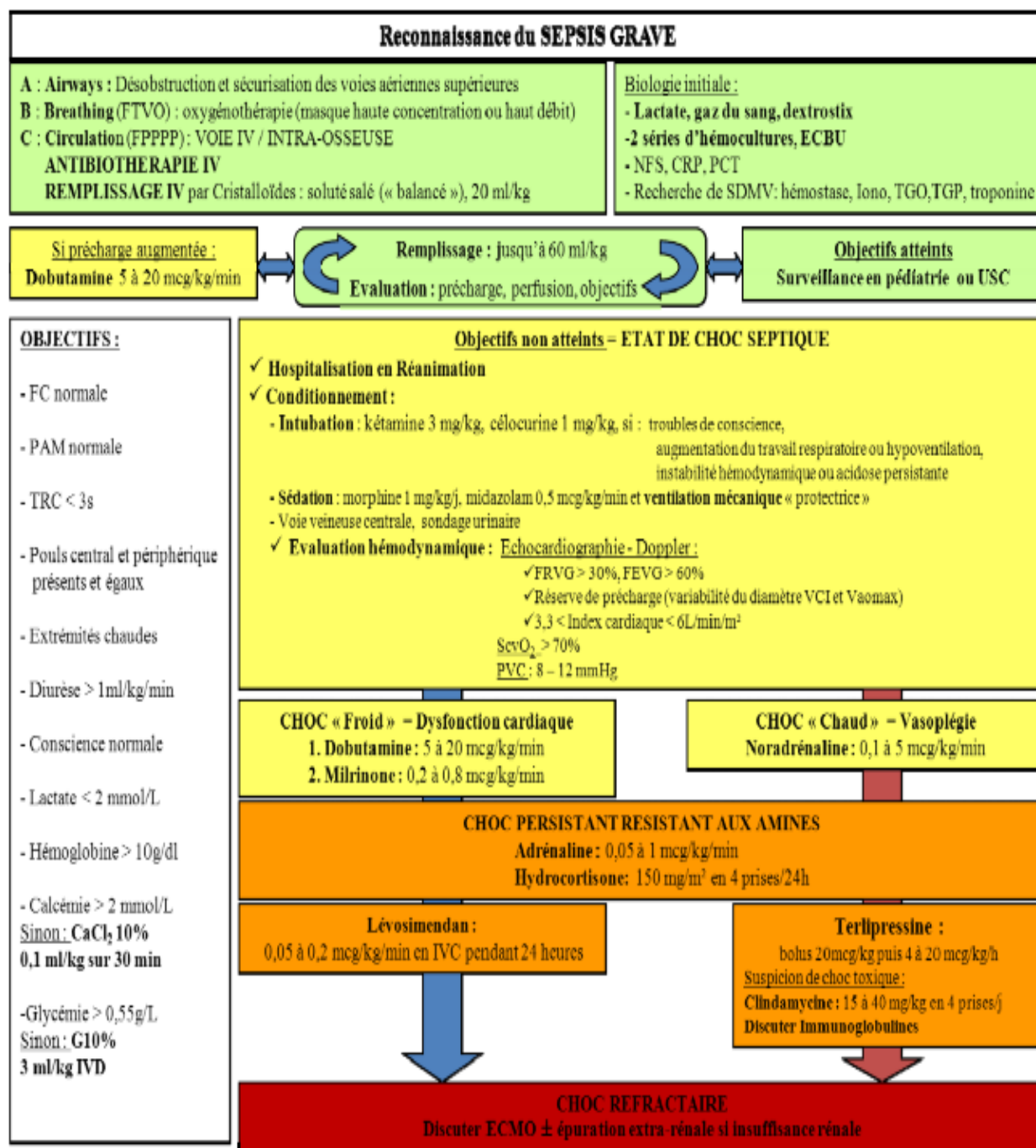
Etape 1 (5 min)	1. Evoquer le diagnostic de sepsis grave : rechercher une altération de la conscience et de la perfusion et doser la lactatémie 2. Evaluer A (Airway) et B (Breathing), débiter O₂ à haut débit. 3. Evaluer C (circulation), établir un accès vasculaire ou intra-osseux.
Etape 2 (5- 40min)	Réanimation initiale. Après contrôle du A et du B 1. Administrer le plus rapidement possible des bolus de 20 ml/kg de soluté salé «balancé» ou d'albumine (jusqu'à 60 ml/kg) jusqu'à amélioration de la perfusion sauf si râles crépitants ou hépatomégalie. [PFC si saignements ou TP/TCA anormal et transfusion si hémoglobine < 10 g/dl]* 2. Corriger l'hypoglycémie (3 ml/kg de sérum glucosé 10 % IVD) et l'hypocalcémie (0,3 ml/kg de CaCl₂ 10 % en 30' IV). 3. Débiter l'antibiothérapie. 4. Mettre en place une 2^{ème} voie d'abord ou une voie centrale si possible.
Etape 3 (40-60 min)	Réanimation avancée (si possible en réanimation) 1. Reconnaître le choc réfractaire au remplissage (> 60 ml/kg) ou dysfonction cardiaque (si possible réaliser une échocardiographie-Doppler) et commencer : - dopamine si choc froid (10 à 20 µg/kg/min). - ou noradrénaline si choc chaud (0,05 à 0,1 µg/kg/min par voie périphérique et 0,1 à 5 µg/kg/min par voie centrale) [Attention si diffusion : phentolamine sous-cutanée 1 à 5mg dans 5 ml de SSI]. 2. Préparer le transfert en réanimation (appel précoce +++) 3. Mettre en place une voie centrale si c'est possible. 4. Intubation si nécessaire et possible.
Etape 4 (>60 min)	Réanimation avancée (si possible en réanimation « spécialisée »). 1. Reconnaître le choc résistant aux catécholamines. 2. Transférer l'enfant en Réanimation (si pas déjà fait). 3. Si possible mesurer la PVC et faire une échocardiographie-Doppler. 4. Titrer le remplissage et les médicaments vaso-actifs et inotropes après avis du service de réanimation. 5. Envisager l'hydrocortisone 150 mg/m²/j en quatre fois (si insuffisance surrénale ou résistance aux vasoconstricteurs).

PVC : pression veineuse centrale

* PFC : plasma frais congelé ; TP/TCA : taux de prothrombine/temps de céphaline activée

Tableau 15 : Résumé des objectifs de la première heure aux urgences

Objectifs : A, B, C	- Assurer la liberté des VAS, l'oxygénation et la ventilation - Rétablir la circulation
En pratique : Obtenir	- TRC $\leq$ 2s, pouls distaux palpables (égaux aux proximaux) extrémités chaudes, diurèse > 1 ml/kg/h, conscience normale - PAM autour de 55 mmHg si ≤ 1 an et 60 si ≤ 15 ans - FC < 160 batt/min si nourrisson, 150 si enfant (index de choc amélioré) - Glycémie et calcémie ionisée normales - Lactatémie normale - Hémoglobine ≥ 10 g/dl - ScvO₂ ≥ 70 % et index cardiaque entre 3,3 et 6,0 L/min/m² (rarement monitorés à ce stade).
Monitoring	SpO ₂ , ECG, PA (PAS– PAD = 20 mmHg)*, T°, diurèse $\pm$ et CO ₂ et radio de thorax.
VAS et respiration	- SpO₂ ≥ 95 %, sonde gastrique - Intubation et ventilation (« protectrice ») si augmentation du travail respiratoire, altération de conscience, acidose, instabilité après remplissage, (kétamine + atropine $\pm$ curare si perméabilité des VAS garantie) Attention avec propofol, thiopental, benzodiazépines si choc et étomidate (ISA) (si patient non intubé-ventilé : surveillance rapprochée).



Protocole 2014 du service de Réanimation Pédiatrique - CHRU de LILLE

Figure 40 : Algorithme de prise en charge du sepsis grave utilisé en réanimation pédiatrique (CHRU de Lille)

CONCLUSION



La septicémie est une pathologie grave et fréquente. Le tableau clinique comporte des signes généraux non spécifiques et des signes cutanés secondaires.

La rapidité de la prise en charge de la septicémie est un facteur primordial du pronostic. Pour cela, il est nécessaire d'effectuer un diagnostic précoce.

Une fois le diagnostic posé et les premiers prélèvements bactériologiques effectués, l'antibiothérapie adaptée au site suspecté de l'infection doit être débutée sans délai.

RESUMES



Résumé

Titre : septicémie et manifestations cutanées.

Auteur : Mlle AZRAF Farah.

Directeur de thèse : Professeur JABOURIK Fatima

Mots-clés : Septicémie- enfant- manifestations cutanées – antibiothérapie

La septicémie est une infection générale due à des décharges massives et répétées dans le sang de germes pathogènes et de leurs poisons issus d'un foyer septique. Elle peut évoluer vers le sepsis sévère et le choc septique.

C'est une pathologie grave et fréquente, elle cause une mortalité et une morbidité élevées. Elle est surtout rencontrée chez les enfants immunodéficients, atteints de comorbidités ou ceux admis en réanimation.

L'origine de la septicémie est avant tout une infection respiratoire, génito-urinaire ou une bactériémie. Les germes les plus souvent rencontrés sont les staphylocoques, les streptocoques, les pseudomonas et les méningocoques.

Le diagnostic est essentiellement clinique. La présence de signes cutanés peut, non seulement orienter le diagnostic vers une étiologie particulière dès l'examen clinique, mais aussi révéler une urgence médicale nécessitant l'instauration d'un traitement immédiat.

L'hémoculture est l'examen clé qui permet de détecter et d'identifier l'agent pathogène en cause, et de caractériser son profil de sensibilité aux anti-infectieux. Elle doit être systématiquement faite même si l'agent pathogène n'est pas toujours retrouvé.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible, il consiste d'abord en traitement étiologique basé sur une antibiothérapie probabiliste intraveineuse à adapter selon l'antibiogramme et sur l'éradication du foyer infectieux, ensuite, en traitement symptomatique avec une réanimation intense pour pallier aux éventuelles défaillances d'organe.

A ce jour, plusieurs approches adjuvantes ont été envisagées mais, aucune d'entre elles n'est consensuellement acceptée.

Abstract

Title: Septicemia and skin manifestations

Author: Miss AZRAF Farah

Director of thesis: Pr JABOURIK Fatima

Keywords: Septicemia - child - skin manifestations – antibiotic therapy

Sepsis is a systemic infection caused by massive and repeated discharges in the blood of pathogenic germs and their poisons from a septic focus. It can progress to severe sepsis and septic shock.

It is a serious and frequent pathology; causing high mortality and morbidity. It is mainly observed in immunodeficient children and those with comorbidities or admitted in pediatric intensive care units.

The origin of sepsis is primarily a respiratory and genitourinary tract infections or bacteremia. The most commonly encountered germs are staphylococcus, streptococcus, pseudomonas and meningococcus.

The Diagnosis is essentially clinical. The presence of skin lesions can not only guide the diagnosis to a particular etiology from the clinical examination, but also reveal a medical emergency requiring the establishment of immediate treatment.

Blood culture is the key examination that can detect and identify the pathogen involved, and characterize their profile of sensitivity anti-infective. It must be systematically made even if the pathogen is not always found.

The treatment should be started as soon as possible, it consists first of etiological treatment based on intravenous probabilistic antibiotic therapy to adapt according to the antibiogram and on the eradication of the infectious focus, then, in symptomatic treatment with intensive resuscitation to compensate any organ failure.

To date, several adjuvant approaches have been considered, but none of them is consensually accepted.

الملخص

العنوان : الإنتان الدموي و المظاهر الجلدية

المؤلفة : ازراف فرح

الأستاذة المؤطرة : جابوريك فاطمة

الكلمات الأساسية : الإنتان الدموي- الطفل -المظاهر الجلدية- المضادات الحيوية

الإنتان الدموي هو عدوى نظامية ناتجة عن الجراثيم الممرضة المتسربة عبر بؤر إنتانية حيث تقوم هذه الجراثيم بتفريغ كميات كبيرة و متكررة من السموم في الدم وقد يتطور الإنتان الدموي إلى إنتان حاد و صدمة إنتانية.

لإنتان الدموي مرض خطير و شائع، يتسبب في معدلات مرتفعة من الوفيات و المراضة، وغالبا ما يصيب الأطفال منقوصي المناعة والمصابين بالأمراض المصاحبة أو المتواجدون في قسم الإنعاش.

من أهم أسبابه الالتهابات التي تصيب الجهاز التنفسي، الجهاز التناسلي و البولي أو عن طريق تجرثم الدم.من الجراثيم الأكثر شيوعا: العنقوديات، العقديات، الزوائف و المكورات السحائية .

تشخيص الإنتان سريري بالأساس، حيث تمكن الأعراض الجلدية، ليس فقط من تحديد سبب المرض، ولكنها أيضا تنذر بوجود حالة مستعجلة تستوجب العلاج الفوري.

تعتبر زراعة الدم الفحص الأساسي الذي يمكن من الكشف و التعرف على العامل الممرض ، و تحديد مدى حساسيته لمضادات التعفن . يجب القيام بهذا الفحص بشكل نظامي رغم أنه يعجز أحيانا عن إيجاد العامل الممرض.

يجب البدء في العلاج في أسرع وقت ممكن، و يتمثل أولا في علاج المسببات المعتمد على : المضادات الحيوية المحتملة عبر الوريد و القابلة للملائمة حسب اختبارات الحساسية و القضاء على بؤرة التعفن. و من ثم علاج الأعراض عن طريق العناية المركزة للتغلب على فشل الأعضاء المحتمل.

إلى اليوم، العديد من المقاربات العلاجية المساعدة أخذت بعين الاعتبار، دون الإجماع على أي منها.

BIBLIOGRAPHIE



- [1] Goldstein, B., B. Giroir, and A. Randolph, *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. **6**(1): p. 2-8.
- [2] Boyadjiev, I. and C. Martin, *Définitions du sepsis et concept PIRO*, in *Sepsis grave et choc septique*. 2011, Springer Paris: Paris. p. 9-18.
- [3] Jean-Pierre Carpentier, R.P., Marc Morillon, *Bactériémies*. 2001.
- [4] rabat, f.d.m.e.d.p., *cours d'infectiologie*. 2012. 72.
- [5] Maar, S.P., *Emergency care in pediatric septic shock*. *Pediatric emergency care*, 2004. **20**(9): p. 617-624.
- [6] Taquin, H., et al., *Prévalence et caractéristiques des manifestations cutanées associées aux bactériémies : résultats préliminaires d'une étude prospective*. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 2014. **141**(12, Supplement): p. S451.
- [7] Vincent, J.L., et al., *Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit*. *Lancet Respir Med*, 2014. **2**(5): p. 380-6.
- [8] Kissoon, N., et al., *World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative*. *Pediatr Crit Care Med*, 2011. **12**(5): p. 494-503.
- [9] Singhal, S., et al., *National estimates of emergency department visits for pediatric severe sepsis in the United States*. *PeerJ*, 2013. **1**: p. e79.

- [10] Odetola, F.O., A. Gebremariam, and G.L. Freed, *Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis*. Pediatrics, 2007. **119**(3): p. 487-494.
- [11] Watson, R.S., et al., *The epidemiology of severe sepsis in children in the United States*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2003. **167**(5): p. 695-701.
- [12] Hartman, M.E., et al., *Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. Pediatric Critical Care Medicine, 2013. **14**(7): p. 686-693.
- [13] Balamuth, F., et al., *Pediatric severe sepsis in US children's hospitals*. Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2014. **15**(9): p. 798.
- [14] Brierley, J., et al., *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*. Critical care medicine, 2009. **37**(2): p. 666.
- [15] Caille, V., et al., *Physiopathologie du sepsis sévère*. La Presse Médicale, 2004. **33**(4): p. 256-261.
- [16] Bone, R.C., C.J. Grodzin, and R.A. Balk, *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process*. CHEST Journal, 1997. **112**(1): p. 235-243.

- [17] Martin, C., et al., *Le traitement du choc septique: aspects hémodynamiques*. Reanimation Urgences, 1998. **7**(3): p. 293-311.
- [18] G., R., *Fièvre.*, in *Maladies infectieuses*. 1995, Encycl méd chir (Elsevier, Paris) p. 6.
- [19] Parrillo, J.E., *Pathogenetic mechanisms of septic shock*. New England Journal of Medicine, 1993. **328**(20): p. 1471-1477.
- [20] Cines, D.B., et al., *Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders*. Blood, 1998. **91**(10): p. 3527-3561.
- [21] Aird, W.C., *Endothelium as an organ system*. Critical care medicine, 2004. **32**(5): p. S271-S279.
- [22] Matsuda, N. and Y. Hattori, *Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction*. Journal of smooth muscle research, 2007. **43**(4): p. 117-137.
- [23] De Backer, D., et al., *Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **166**(1): p. 98-104.
- [24] Astiz, M.E., et al., *Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis*. Critical care medicine, 1995. **23**(2): p. 265-271.

- [25] Linderkamp, O., et al., *Passive deformability of mature, immature, and active neutrophils in healthy and septicemic neonates*. Pediatric research, 1998. **44**(6): p. 946-950.
- [26] De Backer, D., et al., *Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy*. Annals of intensive care, 2011. **1**(1): p. 27.
- [27] Schouten, M., et al., *Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis*. Journal of leukocyte biology, 2008. **83**(3): p. 536-545.
- [28] Ait-Oufella, H., et al., *The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis*. Intensive care medicine, 2010. **36**(8): p. 1286-1298.
- [29] Ince, C., *The microcirculation is the motor of sepsis*. Critical care, 2005. **9**(4): p. S13.
- [30] Spronk, P.E., D.F. Zandstra, and C. Ince, *Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation*. Critical care, 2004. **8**(6): p. 462.
- [31] Levy, R.J., *Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis*. Shock, 2007. **28**(1): p. 24-28.
- [32] Singer, M., *Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure*. Critical care medicine, 2007. **35**(9): p. S441-S448.

- [33] Levy, B., et al., *Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside*. Intensive care medicine, 2010. **36**(12): p. 2019-2029.
- [34] Boueiz, A. and P.M. Hassoun, *Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species*. Microvascular research, 2009. **77**(1): p. 26-34.
- [35] Medzhitov, R., *Origin and physiological roles of inflammation*. Nature, 2008. **454**(7203): p. 428-435.
- [36] Aird, W.C., *The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome*. Blood, 2003. **101**(10): p. 3765-3777.
- [37] Parker, M.M., et al., *Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock*. Ann Intern Med, 1984. **100**(4): p. 483-490.
- [38] Rabuel, C. and A. Mebazaa, *Septic shock: a heart story since the 1960s*. Intensive care medicine, 2006. **32**(6): p. 799-807.
- [39] Cunnion, R.E., et al., *The coronary circulation in human septic shock*. Circulation, 1986. **73**(4): p. 637-644.
- [40] Parrillo, J., et al., *A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance*. Journal of Clinical Investigation, 1985. **76**(4): p. 1539.

- [41] Flynn, A., B.C. Mani, and P.J. Mather, *Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms*. Heart failure reviews, 2010. **15**(6): p. 605-611.
- [42] Hunter, J. and M. Doddi, *Sepsis and the heart*. British journal of anaesthesia, 2010. **104**(1): p. 3-11.
- [43] Hoesel, L.M., A.D. Niederbichler, and P.A. Ward, *Complement-related molecular events in sepsis leading to heart failure*. Molecular immunology, 2007. **44**(1): p. 95-102.
- [44] Merx, M. and C. Weber, *Sepsis and the heart*. Circulation, 2007. **116**(7): p. 793-802.
- [45] Flierl, M.A., et al., *Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis*. MOLECULAR MEDICINE-CAMBRIDGE MA THEN NEW YORK-, 2008. **14**(5/6): p. 327.
- [46] Lorts, A., T. Burroughs, and T. Shanley, *Elucidating the role of reversible protein phosphorylation in sepsis-induced myocardial dysfunction*. Shock (Augusta, Ga.), 2009. **32**(1): p. 49.
- [47] Zanotti-Cavazzoni, S.L. and S.M. Hollenberg, *Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock*. Current opinion in critical care, 2009. **15**(5): p. 392-397.
- [48] Levy, R.J., et al., *Evidence of myocardial hibernation in the septic heart*. Critical care medicine, 2005. **33**(12): p. 2752-2756.

- [49] Kumar, A., J.E. Parrillo, and A. Kumar, *Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock*. Critical Care, 2002. **6**(6): p. 500.
- [50] Belcher, E., J. Mitchell, and T. Evans, *Myocardial dysfunction in sepsis: no role for NO?* 2002, BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society.
- [51] Berrezzouk, M., *hémoculture: profil bactériologique et sensibilité aux antibiotiques*, in *FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT* 2008, UNIVERSITE MOHAMMED V. p. 38-45.
- [52] Gauduchon, V., et al., *Molecular diagnosis of infective endocarditis by PCR amplification and direct sequencing of DNA from valve tissue*. Journal of clinical microbiology, 2003. **41**(2): p. 763-766.
- [53] Iselin, M., *Endocardite infectieuse chez l'enfant*. Encycl Méd Chir :Editions Scientifiques et Médicales Elsevier 2000.
- [54] Bossi, P., et al., *Diagnostic du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique*. La Presse Médicale, 2004. **33**(4): p. 262-264.
- [55] Ruth, A., et al., *Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database**. Pediatric Critical Care Medicine, 2014. **15**(9): p. 828-838.
- [56] Martinot, A., et al., *Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome*. Pediatric emergency care, 1997. **13**(4): p. 277-281.

- [57] Richards, M.J., et al., *Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States*. Critical care medicine, 1999. **27**(5): p. 887-892.
- [58] Leclerc, F., et al., *Choc septique*, in *Réanimation pédiatrique*. 2013, Springer Paris: Paris. p. 51-75.
- [59] Caby, F., R. Bismuth, and P. Bossi, *Infections à staphylocoques.. EMC*. 2010, Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos.
- [60] Von Eiff, C., et al., *Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteremia*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(1): p. 11-16.
- [61] ; Available from:
<http://www.bacteriologie.wikibis.com/staphylococcus.php>
- [62] Isabelle Verdier, G.L., Yves Gillet et François Vandenesch, *cours de bactériologie médicale : staphylococcus*. Centre National de Référence des Staphylocoques, INSERM E0230, Faculté de Médecine Laennec, Lyon Service de Pédiatrie, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.
- [63] Nauciel, C. and J.L. Vildé, *14-Streptococcus et Enterococcus*, in *Bactériologie médicale*. 2005, Masson. p. 82-89
- [64] Olivier, C., *Infections cutanées graves à Streptococcus pyogenes*. Archives de Pédiatrie, 2001. **8**: p. 757-761.

- [65] Bouvet, A., *cours de bactériologie médicale :STREPTOCOQUES-ENTÉROCOQUES*. Centre National de Référence des Streptocoques, Université Paris VI.
- [66] Anne decoster , J.-c.l., Dr Eric Dehecq et Pr Marc Duhamel Enseignants à la Faculté Libre de Médecine de Lille, *cours de bactériologie: les streptocoques*.
- [67] Charles Nauciel , J.-L.V., *15-Streptococcus pneumoniae*, in *bactériologie médicale*. 2005, Elsevier Masson p. 90-93.
- [68] Lacroix, S.A.-L.D., *Antibiogramme spécifique aux Streptococcus et Enterococcus*. 2016
- [69] Charles Nauciel, J.-L.V., *Neisseria et autres cocci à Gram négatif* in *bactériologie médicale*. 2007, Elsevier Masson. p. 97-103.
- [70] Anne decoster , J.-c.l., Dr Eric Dehecq et Pr Marc Duhamel Enseignants à la Faculté Libre de Médecine de Lille, *cours de bactériologie :LES NEISSERIACEAE*
- [71] *Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie*. Société Française de Microbiologie, 2000, Communiqué 2000-2001.
- [72] Bonnet, R., et al., *Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie*, in *Recommandations*. 2013.

- [73] Galimand, M., et al., *High-level chloramphenicol resistance in Neisseria meningitidis*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(13): p. 868-874.
- [74] Abadi, F., et al., *Rifampin resistance in Neisseria meningitidis due to alterations in membrane permeability*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996. **40**(3): p. 646-651.
- [75] Nolte, O., *Rifampicin resistance in Neisseria meningitidis: evidence from a study of sibling strains, description of new mutations and notes on population genetics*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1997. **39**(6): p. 747-755.
- [76] Van Deuren, M., P. Brandtzaeg, and J.W. van der Meer, *Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management*. Clinical microbiology reviews, 2000. **13**(1): p. 144-166.
- [77] P. Mariani-Kurkdjian, E.B., H. Dabernat, *Infections à Haemophilus en pédiatrie*. EMC - Maladies infectieuses, 2007: p. 1-9.
- [78] Kilian, M., *A taxonomic study of the genus Haemophilus, with the proposal of a new species*. Microbiology, 1976. **93**(1): p. 9-62.
- [79] Bingen, E., et al., *Détermination des biotypes du genre Haemophilus et étude de la sensibilité à l'ampicilline en pratique hospitalière. Etude de 500 souches*. Ann Biol Clin, 1982. **40**: p. 597-602.

- [80] Pittman, M., *Variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae**. Journal of experimental medicine, 1931. **53**(4): p. 471-492.
- [81] Moxon, E.R., *Molecular basis of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease*. Journal of Infectious Diseases, 1992. **165**(Supplement 1): p. S77-S81.
- [82] Murphy, T.F. and M.A. Apicella, *Nontypable *Haemophilus influenzae*: a review of clinical aspects, surface antigens, and the human immune response to infection*. Review of Infectious Diseases, 1987. **9**(1): p. 1-15.
- [83] Rubin, L.G. and E.R. Moxon, **Haemophilus influenzae* type b colonization resulting from survival of a single organism*. The Journal of infectious diseases, 1984. **149**(2).
- [84] Bingen, E. and N. Lambert-Zechovsky, *Antigènes de surface et marqueurs épidémiologiques chez *Haemophilus influenzae**. Infections à *Haemophilus* en pédiatrie. Paris: Arnette, 1991. **311**.
- [85] Takala, A., et al., **Haemophilus influenzae* type b strains of outer membrane subtypes 1 and 1c cause different types of invasive disease*. The Lancet, 1987. **330**(8560): p. 647-650.
- [86] St Geme III, J.W. and D. Cutter, *Influence of pili, fibrils, and capsule on in vitro adherence by *Haemophilus influenzae* type b*. Molecular microbiology, 1996. **21**(1): p. 21-31.

- [87] DABERNAT, H., *cours de bactériologie : Haemophilus influenzae*. Faculté de Médecine Toulouse - Purpan 2002 2002.
- [88] Nauciel, C. and J.-L. Vildé, *26-Haemophilus*, in *bactériologie médicale*. 2007, Elsevier Masson. p. 143-145.
- [89] H, B., B. Z, and N. N, *Projet de résistance de Staphylococcus aureus aux antibiotiques ou secteur sanitaire de Ghardaïa*. Diplôme supérieur en Microbiologie université de Kasdi Merbah Ouargla P03, 2005-2006.
- [90] Gellen-Dautremer, J., *Bactériémies à Pseudomonas aeruginosa. Mise au point*. Antibiotiques, 2010. **12**(2): p. 75-81.
- [91] Pilet, C., et al., *Bacteriologie medicale et veterinaire; systematique bacterienne*. 1975.
- [92] Anne decoster , J.-c.l., Dr Eric Dehecq et Pr Marc Duhamel Enseignants à la Faculté Libre de Médecine de Lille, *cours de bactériologie : PSEUDOMONAS*.
- [93] Nauciel, C. and J.-L. Vildé, *25-Bacilles à Gram négatif de l'environnement*, in *bactériologie médicale*. 2007, Elsevier Masson. p. 140-142.
- [94] Nauciel, C. and J.-L. Vildé, *21-Escherichia coli*, in *bactériologie médicale*. 2007, Elsevier Masson. p. 122-126.

- [95] Haeggman, S., S. Löfdahl, and L.G. Burman, *An allelic variant of the chromosomal gene for class A beta-lactamase K2, specific for Klebsiella pneumoniae, is the ancestor of SHV-1*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997. **41**(12): p. 2705-2709.
- [96] Chaves, J., et al., *Identification and location of the shv-1 gene in klebsiella pneumoniae strains*. Journal of chemotherapy, 1995. **7**: p. 49-51.
- [97] Paterson, D.L. and R.A. Bonomo, *Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update*. Clinical microbiology reviews, 2005. **18**(4): p. 657-686.
- [98] Sirot, D., *Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1995. **36**(suppl A): p. 19-34.
- [99] Senda, K., et al., *PCR detection of metallo-beta-lactamase gene (blaIMP) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum beta-lactams*. Journal of clinical microbiology, 1996. **34**(12): p. 2909-2913.
- [100] Bradford, P.A., et al., *Imipenem resistance in Klebsiella pneumoniae is associated with the combination of ACT-1, a plasmid-mediated AmpC beta-lactamase, and the loss of an outer membrane protein*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997. **41**(3): p. 563-569.
- [101] (ANOFEL), A.F.d.E.d.P.e.M., *candidoses*. 2014.

- [102] Caumes, É., *Infections bactériennes systémiques*, in *Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques: Dermatologie et médecine*, vol. 2. 2008, Springer Paris: Paris. p. 1-8.
- [103] Smith, O.P. and B. White, *Infectious purpura fulminans: diagnosis and treatment*. British journal of haematology, 1999. **104**(2): p. 202-207.
- [104] Jarraud, S., et al. *Épidémiologie des infections toxémiques à staphylocoque doré*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2002. Elsevier.
- [105] Cribier, B., Y. Piemont, and E. Grosshans, *Staphylococcal scalded skin syndrome in adults: a clinical review illustrated with a new case*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1994. **30**(2): p. 319-324.
- [106] Reguiaï, Z. and P. Bernard, *Infections cutanées staphylococciques et streptococciques*. A à, 2008. **500**: p. 95.
- [107] Ladhani, S., *Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome*. Clinical Microbiology and Infection, 2001. **7**(6): p. 301-307.
- [108] Dumitrescu, O., *Staphylococcus aureus et maladies toxiniques*. Revue Francophone des Laboratoires, 2012. **2012**(439, Part 2): p. 44-46.
- [109] Todd, J.K., *Toxic shock syndrome*. Clinical microbiology reviews, 1988. **1**(4): p. 432-446.

- [110] Reingold, A.L., et al., *Nonmenstrual toxic shock syndrome: A review of 130 cases*. Annals of Internal Medicine, 1982. **96**(6_Part_2): p. 871-874.
- [111] Crowther, M.A. and E.D. Ralph, *Menstrual Toxic Shock Syndrome Complicated by Persistent Bacteremia: Case Report and Review*. Clinical Infectious Diseases, 1993. **16**(2): p. 288-289.
- [112] Davis, J.P., et al., *Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention*. New England Journal of Medicine, 1980. **303**(25): p. 1429-1435.
- [113] Todd, J.K., et al., *Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome*. JAMA, 1984. **252**(24): p. 3399-3402.
- [114] del Giudice, P. and F. Carsuzaà, 32 - *Infections cutanées bactériennes rares A2 - Mokni, Mourad*, in *Dermatologie infectieuse*, N. Dupin and P.d. Giudice, Editors. 2014, Elsevier Masson: Paris. p. 159-163.
- [115] Ferry, T., et al., *Chocs toxiques dans les infections à cocci à Gram positif*. Réanimation, 2012. **21**(3): p. 286-294.
- [116] Braun, M., et al., *Stimulation of human T cells by streptococcal "superantigen" erythrogenic toxins (scarlet fever toxins)*. The Journal of Immunology, 1993. **150**(6): p. 2457-2466.
- [117] Lina, G., et al., *Toxin involvement in staphylococcal scalded skin syndrome*. Clinical infectious diseases, 1997. **25**(6): p. 1369-1373.

- [118] Wang, C.-C., et al., *Enterotoxin B is the predominant toxin involved in staphylococcal scarlet fever in Taiwan*. Clinical infectious diseases, 2004. **38**(10): p. 1498-1502.
- [119] Bourrillon, A., *Chapitre 18 - Pathologies infectieuses*, in *Pédiatrie (6e édition)*. 2011, Elsevier Masson: Paris. p. 427-539.
- [120] Cedef, *Item 112 – UE 4 Exanthème et érythrodermie*. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2015. **142**, **Supplement 2**: p. S58-S66.
- [121] del Giudice, P., *58 - Infections bactériennes systémiques A2 - Mokni, Mourad*, in *Dermatologie infectieuse*, N. Dupin and P.d. Giuduce, Editors. 2014, Elsevier Masson: Paris. p. 321-326.
- [122] Maestre, A., et al., *Diagnosis: a Janeway lesion and an Osler's node*. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2001. **32**(1): p. 63, 149-63, 149.
- [123] Parikh, S.K., et al., *The identification of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Osler's nodes and Janeway lesions of acute bacterial endocarditis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1996. **35**(5): p. 767-768.
- [124] JM, C., *Detection of bloodstream infections in children*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1989. **8**: p. 815-24.

- [125] Weinstein, M.P., et al., *The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations.* Review of infectious diseases, 1983. **5**(1): p. 35-53.
- [126] Leyssene, D., et al., *Species-driven interpretation guidelines in case of a single-sampling strategy for blood culture.* European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2011. **30**(12): p. 1537-1541.
- [127] Lamy, B., et al., *What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? A comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia.* Clinical infectious diseases, 2002. **35**(7): p. 842-850.
- [128] Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012.* Intensive care medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.
- [129] Dargère, S., et al., *Unique blood culture for diagnosis of bloodstream infections in emergency departments: a prospective multicentre study.* Clinical Microbiology and Infection, 2014. **20**(11): p. O920-O927.
- [130] Mermel, L.A., et al., *Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.* Clinical infectious diseases, 2009. **49**(1): p. 1-45.

- [131] Osthoff, M., et al., *Hémocultures positives: interprétation et prise en charge initiale*. EMH Media, 2016. **16**(3): p. 59-67.
- [132] Washington, J.A. and D.M. Ilstrup, *Blood cultures: issues and controversies*. Review of Infectious Diseases, 1986. **8**(5): p. 792-802.
- [133] Crepin, O., et al., *Effectiveness of resins in removing antibiotics from blood cultures*. Journal of clinical microbiology, 1993. **31**(3): p. 734-735.
- [134] Auckenthaler, R., D. Ilstrup, and J. Washington, *Comparison of recovery of organisms from blood cultures diluted 10%(volume/volume) and 20%(volume/volume)*. Journal of clinical microbiology, 1982. **15**(5): p. 860-864.
- [135] Marchandin, H., et al., *Detection kinetics for positive blood culture bottles by using the VITAL automated system*. Journal of clinical microbiology, 1995. **33**(8): p. 2098-2101.
- [136] Ryan MR, M.P., *Historical evolution of automated blood culture systems*. Clin Microbiol Newsletter, 1993. **14**: p. 105-8.
- [137] JL, A., *Automation et hémocultures*. Rev Fr Lab, 1994. **263**: p. 79-9.
- [138] Jansen, T.C., et al., *Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2010. **182**(6): p. 752-761.

- [139] Blot, F., et al., *Earlier positivity of central-venous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis*. Journal of clinical microbiology, 1998. **36**(1): p. 105-109.
- [140] Koné, M.S., *Bilan de sept (7) ans d'hémoculture en milieu hospitalier pédiatrique de Bamako*. 2009.
- [141] Society, A.T. and I.D.S.o. America, *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med., 2005. **171**(4): p. 388-416.
- [142] Papazian, L., et al., *Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(6): p. 1982-1991.
- [143] Chastre, J., et al., *Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(1): p. 231-240.
- [144] M. Leone, F.G., C. Martin, *Examens complémentaires, in sepsis grave et choc septique*. 2011, Springer-Verlag France: paris. p. 133-145.
- [145] Marshall, J.C. and K. Reinhart, *Biomarkers of sepsis*. Critical care medicine, 2009. **37**(7): p. 2290-2298.
- [146] Samraj, R.S., B. Zingarelli, and H.R. Wong, *Role of biomarkers in sepsis care*. Shock (Augusta, Ga.), 2013. **40**(5): p. 358.

- [147] Póvoa, P., *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis*. Intensive care medicine, 2002. **28**(3): p. 235-243.
- [148] Povoá, P., *Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia*. Current opinion in infectious diseases, 2008. **21**(2): p. 157-162.
- [149] Kibbe, S., K. Adams, and G. Barlow, *Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011. **66**(suppl 2): p. ii33-ii40.
- [150] Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clinical infectious diseases, 2004. **39**(2): p. 206-217.
- [151] Herzum, I. and H. Renz, *Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock*. Current medicinal chemistry, 2008. **15**(6): p. 581-587.
- [152] Christ-Crain, M. and B. Müller, *Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less?* Swiss Medical Weekly, 2005. **135**(31/32): p. 451.
- [153] Meisner, M., et al., *The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function*. Intensive care medicine, 2000. **26**(2): p. S212.
- [154] Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Critical care medicine, 2006. **34**(7): p. 1996-2003.

- [155] Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2007. 7(3): p. 210-217.
- [156] Levy, M.M., et al., *2001 sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference*. Intensive care medicine, 2003. 29(4): p. 530-538.
- [157] O. Paut, F.U., M. Labenne *Particularités pédiatriques de l'état de choc* 52congrès national d'anesthésie et de réanimation Médecins. Conférences d'Actualisation 2010 sfar.
- [158] Barraud, D. and S. Gibot, *Triggering receptor expressed on myeloid cell 1*. Critical care clinics, 2011. 27(2): p. 265-279.
- [159] Thunø, M., B. Macho, and J. Eugen-Olsen, *suPAR: the molecular crystal ball*. Disease markers, 2009. 27(3-4): p. 157-172.
- [160] Backes, Y., et al., *Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review*. Intensive care medicine, 2012. 38(9): p. 1418-1428.
- [161] Hoffmann, J.J., *Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2009. 47(8): p. 903-916.
- [162] Fischer, G., et al., *CD64 surface expression on neutrophils is transiently upregulated in patients with septic shock*. Intensive care medicine, 2001. 27(12): p. 1848-1852.

- [163] Pierrakos, C. and J.-L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Critical care, 2010. **14**(1): p. R15.
- [164] Lemarié, J. and S. Gibot, *Combinaison de biomarqueurs pour le diagnostic du sepsis en réanimation*. Réanimation, 2013. **22**(3): p. 306-313.
- [165] de Travail, M.d.G., *Groupe Transversal Sepsis «Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant»*.
- [166] Leclerc, F., A. Botte, and A. Binoche, *Choc septique: définitions, physiopathologie, circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques*. Réanimation pédiatrique. Doin, 2003: p. 67-82.
- [167] Vincent, J.-L., E. Carrasco Serrano, and A. Dimoula, *Current management of sepsis in critically ill adult patients*. Expert review of anti-infective therapy, 2011. **9**(7): p. 847-856.
- [168] Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Intensive care medicine, 2004. **30**(4): p. 536-555.
- [169] Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Intensive care medicine, 2008. **34**(1): p. 17-60.
- [170] Disma, N., et al., *A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT*. Pediatric Anesthesia, 2014. **24**(9): p. 980-986.

- [171] Rochwerg, B., et al., *Fluid Resuscitation in Sepsis A Systematic Review and Network Meta-analysis* *Fluid Resuscitation in Sepsis*. Annals of internal medicine, 2014. **161**(5): p. 347-355.
- [172] Chopra, A., V. Kumar, and A. Dutta, *Hypertonic versus normal saline as initial fluid bolus in pediatric septic shock*. The Indian Journal of Pediatrics, 2011. **78**(7): p. 833-837.
- [173] Lampin, M., et al., *Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications*. Acta Paediatrica, 2012. **101**(9): p. e426-e430.
- [174] Leclerc, F. and A. Sadik. *Is there still a place for dopamine in the paediatric critical care setting?* in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2007.
- [175] Leclerc, F., et al., *Campagne « survivre au sepsis chez l'enfant »*. Annales françaises de médecine d'urgence, 2015. **5**(3): p. 176-186.
- [176] Leclerc F, B.A., Binoche A, Sadik A, Dorkenoo A, Cremer R, et al, *Choc septique : définitions, physiopathologie circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques*. paris ,doin, 2010.
- [177] Nadel, S., et al., *Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial*. The Lancet, 2007. **369**(9564): p. 836-843.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

الإنتان الدموي والمظاهر الجلدية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فرم ازراف

المزودة في: 19 ماي 1988 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإنتان الدموي - الطفل - المظاهر الجلدية - المضادات الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أعضاء

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية