



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE



Année : 2022

Thèse N°:01

LE GENRE BORDETELLA
DE LA PHYLOGÉNIE À LA PATHOGÉNIE
THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:...../...../.....

PAR

Mlle. HMIDOU Fatima
Née le 27/01/1997 à Taroudant

Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Pharmacie

Mots clés : *Bordetella*, coqueluche, diagnostic, épidémiologie, traitement, vaccins

Membres du Jury :

Pr. ZOUHDI MIMOUN

PRESIDENT

Professeur de Microbiologie

Pr. YASSINE SEKHSOUKH

RAPPORTEUR

Professeur de Microbiologie

Pr. SAIDA TELLAL

JUGE

Professeur de Biochimie

Pr. AHMED GAOUZI

JUGE

Professeur de Pédiatrie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

سورة المجادلة: 11





UNIVERSITE MOHAMMED V
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 ALAOUI
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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique

*Enseignant militaire

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. FELLAT Nadia
Pr. BIROUK Nazha
Pr. KADDOURI Nouredine

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique
Cardiologie
Neurologie
Chirurgie Pédiatrique

*Enseignant militaire

Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-*Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. ZENTAR Aziz*

*Enseignant militaire

Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie -*Directeur Hôp. Univ. Int (Cheikh Khalifa)*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. 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
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
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. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
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. 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAoui Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie

*Enseignant militaire

Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 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. 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

*Enseignant militaire

Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie

Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
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 *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

*Enseignant militaire

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
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
Pr. EL JAOUDI 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 Meryem
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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie

*Enseignant militaire

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*

Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 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 *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya
 Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*
 Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid

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

Dermatologie
 Rhumatologie

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

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignant militaire

Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

*Enseignant militaire

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation

Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***





باسم الله الرحمان الرحيم

باسم الذي جعل لكل داء دواء، باسم الذي وسع كل شيء علما، باسم الذي بنعمته وعزته وجلاله تتم الصالحات، الملك الحق لا إله إلا هو رب العرش الكريم. الحمد لله ما انتهى جهد، ولا تم فضل، ولا وصلنا دربا إلا برحمته وكرمه، فاللهم لك الحمد ولك الشكر على فضائلك التي عمت حياتي وعلى نعمك التي لا تعد ولا تحصى. اللهم علمنا ما ينفعنا وانفعنا بما علمتنا وزدنا يا رب علما وأشهد أن لا إله إلا الله وحده لا شريك له، وأن محمدا عبده ورسوله، عليه أفضل الصلاة وأزكى السلام.





إلى روح أبي الطاهرة السيد حماد حميدو رحمه الله

إليك ابي الغالي أهدي هذا العمل المتواضع، الذي طالما وددت لو تقاسمت معي
هذه اللحظات الجميلة كما تقاسمنا سابقا كل لحظات السرور. لطالما تمنيت لو
شاهدت ثمرة كدحك وعملك وأنت الرجل الذي نذر حياته خدمة لعائلته وأحبابه.
للشوق مرارة وللحنين غصة مبكية لا يشعر بها إلا من اكتوى بنار الفراق. أسأل
الله تعالى أن يتقبل كل أعمالك في ميزان حسناتك وأن يرزقني برك واجعل يا
ربي قبره روضة من رياض الجنة.

رحم الله قلبا يفيض نقاء وطهارة والحمد لله رب العلمين.





إلى أُمي الغالية السيدة خديجة السعدوني حفظها الله

إلى التي جعل الله الجنة تحت أقدامها، إلى التي غمرتني بحنانها وسقتني من نبع
صدقها، إلى التي احترقت لتتير دربي وتعبت واجتهدت لكي أواصل مسيرة
تعليمي حتى وصلت إلى ما أنا عليه بفضل الله. إليك يا قرة عيني وفؤادي أهدي
حصاد ما زرعت في سنين طويلة في سبيل العلم، لكِ مني خالص الحب
والاحترام. أسأل الله تعالى أن يجازيك عني خير الجزاء.





إلى أخواتي الغاليات أمينة ومليكة وسميرة

إلى القلوب الرقيقة والنفوس البريئة، إلى الزهرات الثلاث بهجة الأسرة وترجمة لكل شيء جميل في حياتي. أشكركن من القلب على محبتكن الدائمة وعلى كل لحظات السرور التي تقاسمناها وظلت ذكرى جميلة نحى بها.

إلى إخوتي سعيد ومحمد وحسن ورضوان ورشيد وعبد العزيز

إليكم إخوتي، النور الذي يضيء حياتي والسند القوي بعد الله، إليكم يامن معكم تحلو الأوقات والأيام. أشكركم لوجودكم وعلى حضوركم في كل وقت كنت فيه في أمس الحاجة لكم.

إلى كل أعمامي وعماتي، أخوالي وخالاتي، إلى أبنائهم وبناتهم إلى

كل أفراد عائلتي الكبيرة، الذين طبعوا حياتي بالمواقف الجميلة، شكرا جزيلا لكم.





إلى عائلة د. عبد الكريم الطاهري الإدريسي وخالتي ذة. نزهة الطائر

إليك أسرتي الثانية التي علمتني معنى الوجود، منبع المبادئ والقيم والاخلاق الحميدة، مصدر الإلهام والحكمة. لو أنني أوتيت علم البلاغة وبحر النطق في النظم لما كنت بعد القول الا مقصرة ومعترفة بالعجز عن واجب الشكر على كل دعمكم وسندكم. بارك الله فيكم وفي بناتكم.

إلى أساتذتي ذ. عمر إدواقاص وذ. إبراهيم أيت بلا

أساتذتي الكرام، منكم استقينا العلوم والمعارف، وعلمتمونا معاني التفاني في العمل والبذل والعطاء. شكرا لكم فضلكم وعلى عطائكم الوافر وعلى جميل صنعكم، إليكم أساتذتي أهدي ثمرة جهدكم.

إلى الأستاذ يوسف العلاوي

بمشاعري الصادقة والنبيلة أتقدم لك ببعض كلمات الشكر والامتنان تقديرا مني لكل ما صنعه من معروف وما قدمته من عون. أسأل الله أن يبارك في عمرك وفي أسرتك ويرزقكم الصحة والعافية والمستقبل الباهر.





إلى صديقتي الوفيات م. أسماء عبد الدايم ود. مريم بنعبو ود.

أميمة بن بريك ودة. زينب أيت تبادوت وغزلان أيت الحاج علال

إلى غاليات قلبي ورفيقات دربي، لا يسعني إيفائكن حقن من العرفان لما قدمتن لي من مساعدة وعون ونصح وسند، كنتن لي خير رفيق أيام الشدائد وخير أنيس أيام الفرح والسرور، صداقتكن مصدر فخر واعتزاز جعلت لوجودي معنى. شكرا لكن على مشاعركن الطيبة وأسأل الله أن تجمعنا أقداره في لحظات أجمل وأسعد من التي مضت وأن يديم بيننا حبال المحبة والود وأن يظلنا الله يوم لا ظل إلا ظله.

إلى صديقتي الغاليات د. هجر الناصري القاسمي، د. مريم الدويني،

د. حسنة دوحان، د. لطيفة أبتور، د. خديجة الدرقاوي

إليكن صديقتي وزميلاتي في الدراسة، جمعني بكن العلم والمعرفة وتقاسمت معن فرحة النجاح. أشكركن على كل تلك الأوقات الجميلة التي قضيناها في رحاب الجامعة وأسأل الله أن يجعلنا مخلصات ووفيات في عملنا خدمة للصالح العام.





**إلى كل أصدقائي من تقاسمت معهم المموم المؤرقة والأمال
الكبيرة، من تعلمت معهم الاحتراق بلهيب السؤال والتعطش
للمعرفة، شكرا لوجودكم وعهدا على الطريق الذي جمعنا.**







إلى أستاذي رئيس لجنة الأطروحة

د. ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

إنه لشرف كبير أن أحظى بقبولكم رئاسة لجنة تحكيم الأطروحة، شكرا جزيلا لكم على ما تقدموه لنا من توجيهات ونصائح. مهارتكم المهنية وصفاتكم الإنسانية وكذا لطفكم العظيم يجعلكم دوما مثالا يقتدى به.





إلى أستاذي المشرف على الأطروحة

د. ياسين سفسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

إنه لمن دواعي سروري أن أتعلم منكم القليل من العلم الذي تحظون به وأن أكون من بين طلابكم الذين تشرفون عليهم لتقديم بحث الأطروحة. حقيقة أجد صعوبة في التعبير لكم عن امتناني العميق وشكري الدائم على إشرافكم دون تردد وعلى توجيهاتكم القيمة وعلى جودة التعليم التي حظيت بها من قبلكم. كنتم خير أستاذ تعلمنا على يده ونموذجاً في الأخلاق الحميدة.





إلى استاذتي عضوفي لجنة الأطروحة

د. سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

أشكركم جزيلاً على كل ما تلقيناه منكم من معارف طيلة مسارنا الدراسي وعلى
نصحكم الدائم وعلى أوقاتكم الثمينة التي تفضلتم بها. تواضعكم الجم وأخلاقكم
الرفيعة تكسبكم دوماً إعجابنا الشديد بكم واحترامنا الدائم لكم. مع خالص الود
لكم أستاذتي.





إلى أستاذي عضو في لجنة الأطروحة

د. أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

الشكر الموصول لكم على توجيهاتكم القيمة وعملكم الدؤوب، ستظلون مثالا في اللطف والتواضع والإخلاص. حضوركم شرف أحظى به وموقف سيظل طابعا في ذكرياتي، وافر الاحترام والتقدير لكم.



LISTE DES ABREVIATIONES

AC-Hly : Adénylate cyclase-hémolysine

ADN : Acide esoxyriboNucléique

AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique

ANP : Aspiration nasopharyngée

ANSORP : Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens

BGS : Milieu de Bordet et Gengou au sang

Bip : Protéine intimine de *Bordetella*

BrkA : *Bordetella* resistance to killing A

BtcA : *Bordetella* TTSS chaperone A

Bvg : *Bordetella* virulence gene

BvgAS : Système de régulation de virulence

Ca : Vaccin Coquelucheux acellulaire

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

Ce : Vaccin Coquelucheux à germes entiers

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRD : Domaine de reconnaissance des hydrates de carbone

CR3 : Complement Receptor type 3

DFA : Test d'anticorps à fluorescence directe

DNT : Toxine dermonécrotique

DTCaP : Vaccins tétravalents diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite)

DTCP : Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélique

ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

FHA : Hémagglutinine filamenteuse

FIM : Protéines fimbriales

HBD : Domaine de liaison à l'héparine

HTE : Cellules épithéliales trachéales de hamster

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible

IP : Post infection

IS : Séquence d'insertion

LBA : lavage broncho-alvéolaire

LPS : Lipopolysaccharide

MALDI-TOF MS : Spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice

MCS : Milieu solide de cyclodextrine

NAD : N-acetylglucosamine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne

PEV : Programme Elargi de Vaccination

PNI : Programme National d'Immunisation

PRN : Pertactine

PT : Toxine pertussique

ptl : Pertussis toxin liberation

RGD : Domaines de liaison Arg-Gly-Asp

RTX : Repeats-in-toxin

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SphB1: Serine protease homolog of Bordetella 1

SSTT : Système de sécrétion de type III

TcfA : Facteur de colonisation trachéale A

TCT : Toxine cytotrachéale

TPS : Système de sécrétion à deux partenaires

Vag8 : Vir-activated gene protein 8

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961)

Figure 2 : Octave Gengou (1875-1957)

Figure 3 : Modifications phénotypiques de *Bordetella pertussis* après plusieurs subcultures sur milieu Bordet Gengou.

Figure 4 : Colonies de *Bordetella bronchiseptica* cultivées sur gélose au sang

Figure 5 : Morphologie des colonies de *Bordetella avium* (à gauche) et *Bordetella hinzii* (à droite) sur gélose MacConkey et sang.

Figure 6 : Présentation de l'hémagglutinine filamenteuse, des fimbriae et de la pertactine à la surface des cellules de *Bordetella*.

Figure 7 : Virulence à médiation toxinique de *Bordetella* spp

Figure 8 : déterminants de virulence chez les *Bordetella*

Figure 9 : Cas de coqueluche aux Etats-Unis, 1990 -2000

Figure 10 : Evolution des cas de coqueluche notifiés au Maroc, 1982-2012

Figure 11 : Evolution des cas de coqueluche notifiés au Maroc, 1988-2012

Figure 12 : Evolution hebdomadaire de la coqueluche au Maroc, année 2012/Moyenne 2007-2011

Figure 13 : Distribution des cas selon la semaine de début des symptômes dans l'épidémie de la coqueluche à Fouarate, Mars 2012.

Figure 14 : Répartition des cas de coqueluche, par préfecture /province, Région du Grand Casablanca, du 01/01/2012 au 23/07/2012.

Figure 15 : Colonisation des cellules épithéliales trachéales par *Bordetella*

Figure 16 : Synergie entre la toxine pertussique et l'hémagglutinine filamenteuse dans la liaison aux cellules épithéliales respiratoires ciliées

Figure 17 : Différentes phases de la coqueluche et les diagnostics biologiques à utiliser en fonction de ces phases.

Figure 18 : Jeune garçon infecté par la coqueluche

Figure 19 : Technique appropriée pour l'obtention d'un échantillon nasopharyngé pour l'isolement de *Bordetella pertussis*

Figure 20 : méthodes de diagnostic biologique de la coqueluche à utiliser suivant l'âge et l'état immun des patients

Figure 21 : méthodes à suivre pour l'identification des espèces de *Bordetella*

Figure 22 : Situation mondiale de vaccins en 2019

Figure 23 : Evolution de la vaccination de la coqueluche entre 2003 et 2011

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractères biochimiques des différentes espèces du genre *Bordetella*

Tableau II : Résumé des cas rapportés de *Bordetella trematum*

Tableau III: Les tests de sensibilité aux antibiotiques de *Bordetella trematum* dans la littérature



INTRODUCTION.....	1
I.HISTORIQUE.....	3
II. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES.....	10
1. Taxonomie et classification	10
2. Caractères morphologiques.....	10
3. Caractères culturels.....	11
4. Caractères biochimiques	15
5. Déterminants de virulence	18
5.1-Adhésines	18
5.1.1-Protéines fimbriales.....	18
5.1.2-Hémagglutinine filamenteuse.....	19
5.1.3-Pertactine	21
5.1.4-Autres auto-transporteurs	22
5.2-Toxines.....	24
5.2.1-Toxine pertussique	24
5.2.2-Adényl Cyclase-Hémolysine.....	25
5.2.3-Toxine dermonécrotique	27
5.2.4-Toxine cytotrachéale	27
5.2.5-Système de sécrétion de type III	28
5.2.6-Lipopolysaccharide	29
5.3-Autres déterminants de virulence.....	30
5.3.1-Capsule	30
5.3.2-Protéine intimine de Bordetella.....	31
5.3.3-Acquisition du fer.....	31
III.Caractères épidémiologiques	34
1. Réservoir et mode de transmission	34
2. Incidence de Bordetella pertussis et Bordetella parapertussis	35
2.1-Situation épidémiologique mondiale	35

2.1.1-Incidence chez les nouveau-nés et les enfants	35
2.1.2 Incidence chez les adolescent et adultes.....	36
2.2-Situation épidémiologique au Maroc	38
IV-Physiopathologie des infections à <i>Bordetella</i>	42
1-Attachement.....	42
2-Évasion des défenses de l'hôte.....	44
3-Effets locaux.....	45
4-Effets systémiques.....	45
V. Tableau clinique.....	45
1-Infections de <i>Bordetella pertussis</i>	45
1.2-Forme clinique du sujet non immun	45
1.3-Forme clinique du sujet immun	48
1.4-Forme clinique du nourrisson	48
2-Infections de <i>Bordetella parapertussis</i>	49
3-Infections de <i>Bordetella bronchiseptica</i>	49
4-Infections de <i>Bordetella homesii</i>	50
5-Infections de <i>Bordetella avium</i>	52
6-Infections de <i>Bordetella hinzii</i>	53
7-Infections de <i>Bordetella ansorpii</i>	59
8- Infections de <i>Bordetella trematum</i>	59
9-Bordetella petrii	62
VI-Diagnostic biologique	63
1- Diagnostic spécifique des infections à <i>Bordetella pertussis</i> et <i>Bordetella parapertussis</i>	63
1.1-Diagnostic direct	63
1.1.1-Culture.....	63
1.1.2-Immunofluorescence	67
1.1.3-Détection par réaction de polymérisation en chaine (PCR)	67
1.2-Diagnostic indirect.....	68
1.2.1-Sérologie.....	68

2-Diagnostic spécifique des autres infections à <i>Bordetella</i>	71
2.1-Culture.....	71
2.2-Identification moléculaire	71
2.2.1-Tests d'amplification de l'acide nucléique ou (PCR).....	71
2.2.2-Spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS).....	72
2.2.3-Séquençage du génome entier	72
2.2.4-Séquençage du gène de l'ARNr 16S.....	72
VII. Traitement	75
1-Traitement de <i>Bordetella pertussis</i> et <i>Bordetella parapertussis</i> agents de la coqueluche	75
1.1-Traitement par antibiotiques	75
1.2-Autres traitement de la coqueluche.....	79
2-Traitement des autres <i>Bordetelles</i>	81
VIII-Prévention	85
1-Vaccination	85
1.1-Vaccins anticoquelucheux à germes entiers	86
1.2-Vaccins anticoquelucheux acellulaires	86
1.3-Vaccination	87
1.4 - Protection contre la coqueluche grave chez les nourrissons de moins de 6 mois.	88
2-Chimioprophylaxie antibiotique	89
Conclusion.....	91
Résumes	93
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	97



INTRODUCTION

Les espèces du genre *Bordetella* occupent différentes niches écologiques, certaines espèces sont des parasites stricts de l'homme, tandis que d'autres espèces se retrouvent chez plusieurs hôtes, y compris l'homme, et dans l'environnement[1].

Actuellement, le genre *Bordetella* comprend seize espèces, *Bordetella pertussis* est un pathogène obligatoire de l'homme responsable d'une infection des voies respiratoires appelée coqueluche[2]. *Bordetella parapertussis* provoque également des infections respiratoires ressemblant à la coqueluche et sont généralement moins graves que celles causées par *Bordetella pertussis*. *Bordetella bronchiseptica* provoque des maladies respiratoires chez diverses espèces de mammifères, notamment les chiens, les rongeurs, les chevaux et les porcs, mais provoque occasionnellement des infections chez l'homme[3]. *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* et *Bordetella bronchiseptica* étaient les premières espèces découvertes et sont donc reconnues comme les espèces "classiques" de *Bordetella*[4]. *Bordetella holmesii* a été décrite pour la première fois comme une bactérie invasive isolée du sang d'humains immunodéprimés, mais elle peut également être isolée des voies respiratoires. *Bordetella avium* et *Bordetella hinzii* ont été isolées des voies respiratoires de la volaille et d'autres oiseaux, et peuvent être opportunistes chez l'homme[2]. *Bordetella pseudohinzii* est une espèce récemment découverte, qui ressemble beaucoup à *Bordetella hinzii*[5]. *Bordetella petrii* a d'abord été isolée de l'environnement et plus récemment des voies respiratoires d'humains immunodéprimés. *Bordetella trematum* provoque des infections de l'oreille et des plaies. *Bordetella ansorpii* a également un certain potentiel pathogène chez l'homme[2].

Bordetella bronchialis, *Bordetella flabilis* et *Bordetella sputigena* ont été isolées d'échantillons respiratoires de patients atteints de mucoviscidose[6].

Bordetella muralis, *Bordetella tumbae* et *Bordetella tumulicola* sont des espèces isolées de l'environnement[7].

Les bactéries du genre *Bordetella* sécrètent des toxines et des adhésines qui sont responsables de l'effet pathogène de ces agents sur l'homme[2].

Nous présentons dans ce travail les caractéristiques bactériologiques et épidémiologiques des espèces du genre *Bordetella*, leur pouvoir pathogène, les méthodes de diagnostic et les moyens actuellement disponibles pour prévenir les infections dues aux agents *Bordetella*.

I.HISTORIQUE

Bordetella pertussis

L'époque d'apparition de la coqueluche reste inconnue, cette maladie ne semble pas avoir été connue dans l'antiquité. En Écosse, au Moyen Âge, Moulton décrit les moyens utilisés pour la lutte contre une maladie appelée the kink, une expression qui désigne l'affection provoquant des « crises de quintes ». À la même époque, en Angleterre cette maladie est connue sous le nom de "The child-cough" qui signifie la toux de l'enfant. Le premier à donner une description de la maladie est le médecin français Guillaume de Baillou. C'est lors d'une épidémie apparue à Paris en 1578, cette affection se caractérise selon Guillaume par : des accès de toux toutes les 5h accompagnés de saignements nasaux ou buccaux et de vomissements. C'est lui qui a proposé le terme de quinte. En 1682 Thomas Willis a déterminé le caractère épidémique de la maladie, il utilise le nom de "tussis puerorum convulsiva" pour désigner cette maladie, en raison de la nature convulsive de la toux.[8]

En 1792, Nils Rosen de Rosenstein suggère que la coqueluche est apparue pour la première fois en Afrique ou en Inde et est arrivée en France vers 1414[9].

Les premières études de Jules Bordet et Octave Gengou sur la coqueluche débutent en 1900. Ils concentrent leurs travaux sur une petite fille de cinq mois atteinte d'une coqueluche caractéristique. Durant plusieurs années, Bordet et Gengou effectuent de divers essais, en travaillant sur des milieux très variés, mais à chaque fois les problèmes de croissance et de contamination se posent. Ils finissent par découvrir que la présence d'hémoglobine dans les milieux de culture est un facteur favorable pour obtenir une bonne croissance du germe recherché et évoquent l'analogie de la bactérie avec celle qui a été découverte par Richard Pfeiffer (*haemophilus influenzae*) en 1892[8].



Figure 1: Jules Jean Baptiste Vincent Bordet (1870-1961)[10]

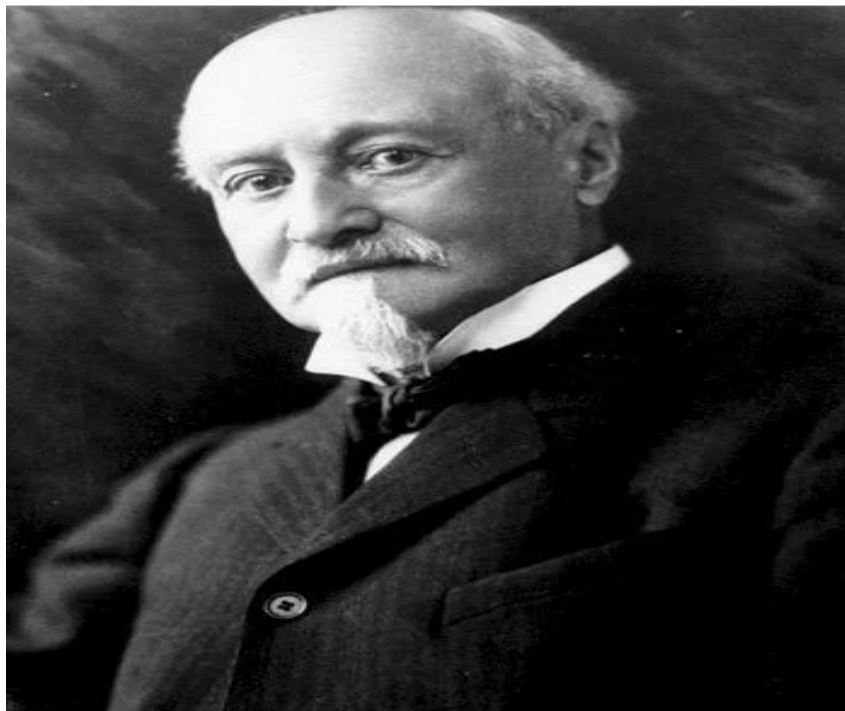


Figure 2 : Octave Gengou (1875-1957)[11]

À cette même époque, Georg Jochmann et Paul Krause publient en 1901 un article qui décrit précisément l'agent étiologique de la coqueluche. Cependant pour Bordet et Gengou la bactérie décrite par un certain nombre de bactériologistes, dont Jochmann et Krause - apparentée (voire identique) à celle décrite par Pfeiffer -, n'était pas la bactérie responsable de la coqueluche.[8]

En 1906, Bordet et Gengou ont eu la possibilité d'isoler à partir d'un "fragment d'exsudat", une bactérie semblable à celle qu'ils avaient étudiée en 1900. Ayant à leur disposition une première culture vivante de l'agent infectieux de la coqueluche, les deux bactériologistes effectuent une étude comparative avec le bacille identifié par Pfeiffer, pour finalement déterminer qu'il s'agit de deux espèces totalement différentes. *Bacillus Pertussis* est le nom donné par Bordet et Gengou à la bactérie responsable de la coqueluche, ce nom deviendra plus tard *Haemophilus Pertussis*. Depuis 1952, l'agent étiologique de la coqueluche est dénommé *Bordetella pertussis*.[8]

Bordetella parapertussis

Bradford et Slavin en 1937 et, Eldering et Kendrick en 1938 distinguent *Bordetella parapertussis* de *Bordetella pertussis* par des caractères cultureux différents : la croissance lors de l'isolement primaire, oxydase négative et la production des pigments sur la gélose à la tyrosine. Ils incriminent *Bordetella parapertussis* comme une cause mineure de la coqueluche, en particulier une forme plus légère que celle causée par *Bordetella pertussis*[12].

Bordetella bronchiseptica

Bordetella bronchiseptica a été isolée et identifiée pour la première fois comme *Bacillus bronchicanis* par Ferry en 1910. Le nom de *Bacillus bronchicanis* a été choisi en raison de l'isolement de cette bactérie dans les voies respiratoires de chien, puis dans les voies respiratoires de cobaye, de singe et de l'homme en 1912 et 1913. Après quelques années, cette bactérie a été renommée quatre fois, comme suit : *Alcaligenes bronchisepticus* par Bergey en 1925, *Brucella bronchiseptica* par Topley et Wilson en 1929, *Alcaligenes bronchicanis* par Haupt en 1935, et *Haemophilus bronchisepticus* par Wilson et Miles en 1946. Elle a été classée dans les genres *Alcaligenes*, *Brucella* et *Haemophilus* en raison de ses caractéristiques morphologiques, de croissance et biochimiques qui ressemblent aux caractéristiques des membres de ces genres. Finalement, En 1952 cette bactérie a reçu son nom actuel lorsque

Moreno-Lopez a proposé que la bactérie soit classée dans le genre *Bordetella* et désignée par le nom de *Bordetella bronchiseptica*. Cependant en 1977, le microorganisme reste difficile à distinguer de certains isolats phénotypiquement similaires, en particulier certains membres des genres *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Pseudomonas* et *Brucella*[12,13].

Bordetella bronchiseptica a été rarement isolée chez l'homme malgré l'exposition considérable des hommes aux animaux. Les preuves suggèrent que l'agent peut être rencontré occasionnellement chez l'homme comme commensal ou colonisateur des voies respiratoires et, rarement, comme pathogène dans les maladies humaines. Lorsqu'il est rencontré comme agent pathogène probable, la plupart des patients présentent un état clinique sévèrement compromis [12].

Bordetella holmesii

En novembre 1983, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a reçu une bactérie Gram-négative isolée d'un patient asplénique de 37 ans. Au cours de la décennie suivante, d'autres isolats cliniques présentant les mêmes caractéristiques microbiologiques (croissance lente, Gram-négatif, oxydase-négatif, immobile et produisant des pigments bruns solubles) ont été transmis aux CDC pour être identifiés. Des analyses biochimiques, le séquençage de l'ARNr 16S et des études d'ADN ont révélé que ces souches étaient de nouvelles souches de *Bordetella*.

En 1995, la bactérie est nommée *Bordetella holmesii* en l'honneur de Barry Holmes, pour ses contributions importantes à la caractérisation, la classification et l'identification de la bactérie[14].

Bordetella avium

La bactérie a été isolée pour la première fois en août 1964, à partir de dindonneaux provenant de deux élevages différents, en mai 1967 il est apparu que la maladie respiratoire observée dans les deux élevages de dindonneaux était due à une bactérie apparentée à *Bordetella bronchiseptica*[15].

Différents noms ont été utilisés pour désigner cette maladie, comme coryza de dindonneaux, rhinotrachéite, bordetellose et rhinotrachéite de dindonneaux, de même que les bactéries associées à la maladie ont été décrites comme *Bordetella bronchiseptica-like* en 1978,

Bordetella-like en 1979[16]et *Alcaligenes faecalis* en 1980 par simmons et ses collaborateurs[17].

En 1984, *Bordetella avium* a été proposé comme nom d'une nouvelle espèce suite à l'étude de 28 souches aviaires provoquant un coryza ou une rhinotrachéite chez les dindes. Ces souches étaient précédemment connues pour la plupart sous le nom de *Bordetella-like* ou *Bordetella brorzhiseptica-like* et une était désignée sous le nom d'*Alcaligenes faecalis*. Les études montrent que ces souches isolées chez les dindes ne présentent aucune différence significative. En outre, les caractéristiques phénotypiques et sérologiques, ainsi que les propriétés génétiques, indiquent que cette nouvelle espèce appartient au genre *Bordetella*[18].

Bordetella hinzii

Le premier isolat humain connu de *Bordetella hinzii* a été obtenu à partir de crachat d'un patient d'âge et de sexe indéterminés en 1957, qui a été désigné par erreur comme *Alcaligenes faecalis*. En 1994, une bactériémie liée à un cathéter sous-clavier gauche a été admise au centre médical Harborview en raison d'une fièvre et d'un gonflement du membre inférieur gauche chez un homme homosexuel de 42 ans atteint du SIDA (Syndrome d'immunodéficience acquise). L'organisme a été identifié comme une espèce de *Bordetella* ressemblant à *Alcaligenes* spp. Les études effectuées suggèrent que la bactérie pourrait représenter une autre espèce du genre *Bordetella* qui est biochimiquement similaire à *Boedetella avium*. [19].

En 1995, l'étude taxonomique pratiquée sur 12 isolats de volailles et 2 isolats humains du taxon *Bordetella avium-like* dans le but de préciser la position taxonomique de la bactérie indique que cette dernière constitue une nouvelle espèce de *Bordetella* nommée *Bordetella hinzii* en honneur de K.-H. Hinz, un microbiologiste allemand qui a beaucoup contribué à la connaissance des isolats aviaires appartenant au genre *Bordetella*[20].

Bordetella trematum

en 1995, une souche de *Bordetella* a été isolée, sans que la détermination de l'espèce soit possible, mais avec une forte ressemblance avec *Bordetella avium*. La souche a été isolée en culture mixte à partir d'un écouvillon d'oreille d'un patient souffrant d'otite chronique. La bactérie présente les réactions biochimiques typiques de *Bordetella avium*, mais diffère par sa

composition en protéines et en acides gras, hybridation d'ADN, et par son profil de résistance aux antimicrobiens[21].

en 1996, cette nouvelle espèce a été déterminée sur la base d'une caractérisation détaillée de dix souches atypiques de *Bordetella* isolées au cours des années 1980, principalement des blessures et d'exsudats d'oreille, comme une nouvelle espèce appartenant à la famille des *Alcaligenaceae*. Au moyen d'une approche phénotypique et génotypique intégrée, cette espèce nommée *Bordetella trernaturn* était plus étroitement liée à l'espèce type du genre *Bordetella* qu'à l'espèce type du genre *Alcaligenaceae*. La description de *Bordetella trematum* faisant référence à des choses pénétrées ou ouvertes, indiquant la présence de ces bactéries dans les plaies et autres parties non protégées du corps humain[1].

Bordetella petrii

Une nouvelle espèce de *Bordetella* a été isolée en 2001 par Friedrich von Wintzingerode et ses collaborateurs à partir d'une culture de bioréacteur anaérobie de déchloration enrichie de sédiments de rivière. Une analyse comparative des propriétés génétiques a montré une relation étroite entre la souche étudiée et les espèces du genre *Bordetella*. Cette nouvelle bactérie est nommée *Bordetella petrii* en l'honneur de R. J. Petri, un ancien microbiologiste allemand qui a développé la boîte de Petri. *Bordetella petrii* est la première espèce du genre *Bordetella* isolée de l'environnement et capable de se développer en anaérobiose [22]. Elle est associée à de rares cas cliniques chez l'Homme, cependant sa signification pathogène reste inconnue[23,24].

Bordetella ansorpii

En 2005, un bacille Gram-négatif qui a été isolé de l'exsudat purulent d'un kyste épidermique mais qui n'a pas pu être identifié par une méthode microbiologique conventionnelle. Les analyses phénotypiques, génotypiques et biochimiques montrent que cette bactérie appartient au genre *Bordetella* et se distingue des autres espèces de ce genre, elle est donc classée comme une nouvelle espèce, à savoir *Bordetella ansorpii*, toutefois l'importance pathogène de cette bactérie reste inconnue jusqu'à présent. Le nom de l'espèce, *ansorpii*, signifie ANSORP (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens) [25].

Bordetella bronchialis, Bordetella sputigena et Bordetella flabilis

L'isolement de *Bordetella brnchialis*, *Bordetalla flabilis* et *Bordetella sputigena* a été réalisé respectivement dans les années 2001, 2006 et 2008, dans le cadre d'une étude à long terme de la diversité bactérienne dans des échantillons respiratoires de personnes atteintes de fibrose kystique entre 2001 et 2009, les bactéries sont considérées comme des souches semblables à *Bordetella hinzii*. En 2015, Peter A. Vandamme et ses collaborateurs démontrent, sur la base des caractéristiques phénotypiques, génotypiques et biochimiques de ces souches isolées, que celles-ci représentent trois nouvelles espèces distinctes appartenant au genre *Bordetella*. Les bactéries sont nommées *Bordetella bronchialis* qui désigne provenant des bronches, *Bordetella sputigena* qui désigne la production de crachats et *Bordetella flabilis* en référence à la source de l'isolement[6].

Bordetella muralis, Bordetella tumbae et Bordetella tumulicola

En 2006, dix souches ont été isolées de la surface des murs en plâtre de peintures murales datant de 1300 ans à l'intérieur de la chambre en pierre du tumulus de Takamatsuzuka au Japon, dans le but de déterminer la cause de la biodétérioration de ces peintures murales. En 2015, des études ont montré que les dix isolats sont étroitement liés à *B. petrii* au niveau moléculaire et phylogénétique. Les caractères génotypiques et biochimiques confirment que les isolats représentent trois nouvelles espèces distinctes, qui sont nommés *Bordetella muralis* en référence à l'isolement de la souche dans le plâtre mural, *Bordetella tumulicola* qui désigne que cette bactérie habite dans le tumulus et *Bordetella tumbae* en référence à l'isolement de la souche dans la tombe. Il s'agit donc des deuxièmes membres du genre *Bordetella* isolés dans l'environnement, après *B. petrii* [7].

Bordetella pseudohinzii

En 2016, une étude a été effectuée sur le séquençage et l'analyse des séquences complètes du génome de 12 isolats semblables à *B. hinzii*, dont neuf isolats obtenus soit à partir de volailles, d'humains immunodéprimés ou d'un lapin, et trois isolats obtenus à partir de souris, le premier isolé aux États-Unis en 2002, le deuxième aux États-Unis en 2008 et le troisième en Allemagne en 2011. Les résultats de cette étude montrent que les isolats étudiés sont issus de

deux espèces distinctes, *B. hinzii* provenant de la volaille, de l'homme et du lapin et une nouvelle espèce infectant les souris, désignée par Yury V. Ivanov et ses collaborateurs, *Bordetella pseudohinzii* en raison de sa relation étroite avec *B. hinzii* [5].

II. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

1. Taxonomie et classification

La taxonomie est l'étude des relations entre les organismes, inclut la classification, la nomenclature et l'identification. Les trois volets permettent respectivement de classer et de répartir les organismes en groupes sur la base de similarités, de nommer les groupes trouvés, et d'identifier des organismes inconnus pour déterminer s'ils appartiennent aux groupes déjà définis. Les taxonomistes bactériens adoptent une approche qui nécessite un maximum de données phénotypiques, génotypiques et phylogénétiques pour déterminer les groupes taxonomiques ou taxons bactériens[26].

Les bactéries du genre *Bordetella* se classent avec les genres *Alcaligenes* et *Achromobacter* au sein du phylum Proteobacteria, à la classe Betaproteobacteria, à l'ordre Burkholderiales et à la famille Alcaligenaceae. Il existe actuellement seize espèces dans ce genre : *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. holmesii*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. petrii*, *B. ansorpii*, *B.pseudohinzii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis*, *B. sputigena*, *B. muralis*, *B. tumulicola* et *B. tumbae*[27].

Toutes les espèces sont associées à des infections humaines, à l'exception de quatre espèces : *B. pseudohinzii*, *B. muralis*, *B. tumulicola*, et *B. tumbae*. Cependant, *B. ansorpii* est toujours en attente d'une publication valide l'importance pathogène de cette bactérie[28].

2. Caractères morphologiques

Les espèces du genre *Bordetella* sont des coccobacilles Gram-négatifs présentant souvent une coloration bipolaire, Leurs tailles varient selon les espèces entre 0,2-0,5 x 0,5-2,0 µm. Au microscope, les bactéries apparaissent isolées ou en paires et rarement en chaînes[28]. *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. holmesii* et *B. petrii* sont immobiles, au contraire de *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. ansorpii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena* qui sont mobiles[6,25].

3. Caractères culturels

Les *Bordetelles* sont des bactéries strictement aérobies (à l'exception de *B. petrii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena*) ayant un métabolisme respiratoire et dont la température optimale de croissance se situe entre 35 et 37 °C. Les hydrates de carbone ne sont pas catabolisés par ces bactéries, elles utilisent de manière oxydative les acides aminés en présence de nicotinamide et de soufre organique et produisent de l'ammoniac et du CO₂. Les colonies apparaissent lisses, convexes, nacrées, brillantes, presque transparentes et entourées d'une zone d'hémolyse sans périphérie définie[28].

B. pertussis ne nécessite pas un milieu compliqué, mais elle est très difficile à cultiver car elle est extrêmement sensible aux traces de détergent ou d'acides gras insaturés, souvent présentes sur la verrerie du laboratoire. Par conséquent, la bactérie est généralement cultivée sur le milieu développé par Bordet et Gengou. Ce milieu est élaboré à base d'infusion de pomme de terre avec 10% de glycérol et de gélose additionnée de sang de mouton ou de cheval défibriné (BGS). Un autre milieu a été développé à base de charbon qui doit également être enrichi en sang. Le sang permet la neutralisation de divers inhibiteurs de la croissance bactérienne tels que les acides gras insaturés, Il a également l'avantage de permettre la visualisation du halo d'hémolyse présent autour des colonies bactériennes. Elle peut être cultivée dans un milieu liquide synthétique de Stainer-Scholte contenant des acides aminés (acide glutamique ou proline), dont l'un sert de source de soufre (cystine), et des facteurs de croissance (nicotinamide, glutathion), complété par de l'heptakis (2,6-O-diméthyl-β-cyclodextrine), composé capable de complexer les acides gras [2,28,29].

B. pertussis peut se développer en 3 jours, mais une incubation de 5-7 jours est nécessaire pour un isolement primaire. Les plaques doivent être incubées pendant 7 jours avant d'être éliminées comme culture négative. Après 3-4 jours de culture, les colonies de *B. pertussis* sont lisses, convexes, nacrées, brillantes, blanc grisâtre et ressemblent à des gouttelettes de mercure. Après 4-5 jours, une hémolyse apparaît autour des colonies. Ce type de colonie est constitué de bactéries dites en phase I de culture où la bactérie ne pousse pas sur la gélose nutritive standard ou la gélose MacConkey, et elle exprime et sécrète plusieurs facteurs de virulence. Cependant, des subcultures répétées sur milieu Bordet Gengou peuvent entraîner des modifications de la morphologie des colonies, après plusieurs subcultures, les colonies deviennent grises et non

hémolytiques et les bactéries acquièrent également la capacité de se développer sur la gélose nutritive ou la gélose MacConkey, ce sont les bactéries dites de phase IV. Les antisérums obtenus après avoir vacciné des animaux avec des bactéries de phase I (sérums anti-phase I) ne peuvent pas agglutiner les bactéries de phase IV et vice versa. Ce phénomène a été décrit ultérieurement par Leslie et Gardner [2,28,29].

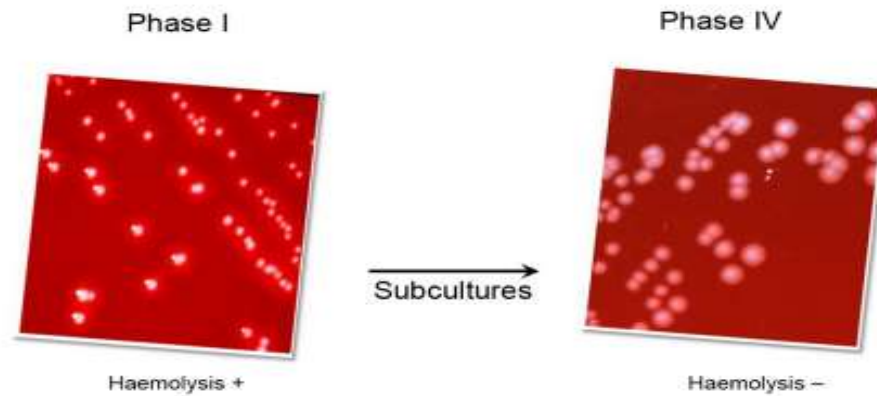


Figure 3 : Modifications phénotypiques de *Bordetella pertussis* après plusieurs subcultures sur milieu Bordet Gengou[2].

B. parapertussis est similaire à *B. pertussis* en ce qui concerne les colonies, sauf que celles de *B. parapertussis* sont plus grandes, plus ternes et deviennent visibles plus tôt. Elles se développent rapidement et peuvent apparaître sur les plaques de gélose en 2 à 3 jours. À la différence de *B. pertussis*, elle se développe sur une gélose nutritive donnant une coloration brune au milieu par la sécrétion d'un pigment après plusieurs jours. Les colonies de *B. parapertussis* sont hémolytiques en phase I et non hémolytiques en phase IV[28,29].

B. bronchiseptica se développe rapidement en 1 à 2 jours, formant des colonies plus grandes, d'un diamètre moyen de 2,0 mm. Lorsqu'elle est cultivée sur les plaques de gélose, La morphologie des colonies varie de lisse et hémolytique en phase I à rugueuse et non hémolytique en phase II. Les colonies se développent également sur la gélose MacConkey [13,28,29].

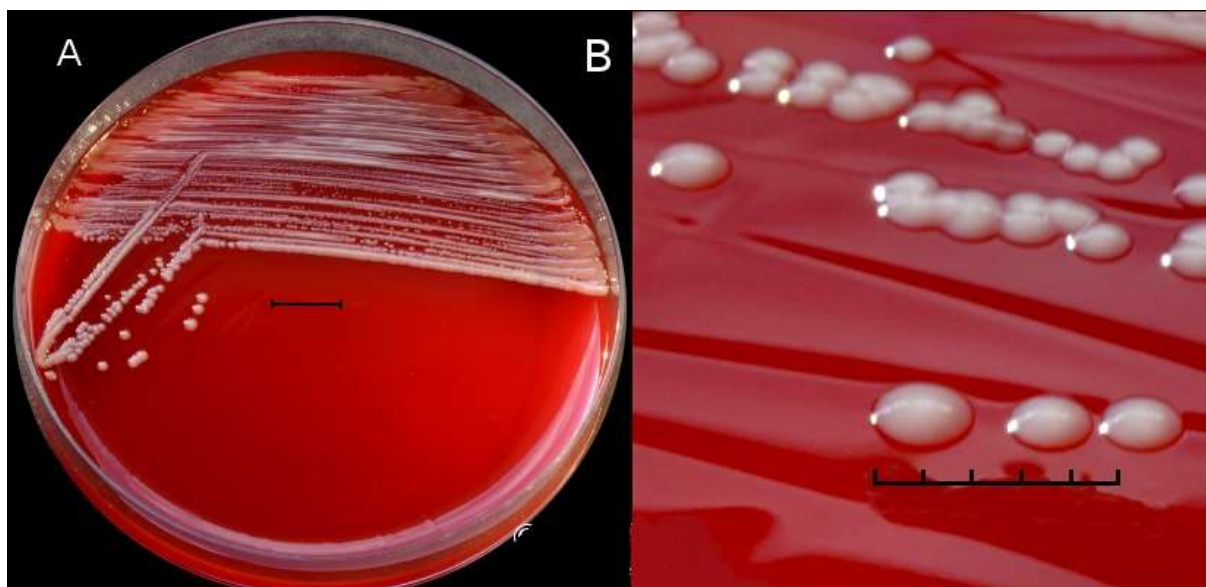


Figure 4 : Colonies de *Bordetella bronchiseptica* cultivées sur gélose au sang[30].

La culture de *B. holmesii* est longue et difficile, elle nécessite 3 à 7 jours d'incubation pour observer les colonies. Sur la gélose au sang, les colonies sont ponctuées, semi-opaques, convexes, rondes avec des bords complets et non hémolytiques. Une zone de brunissement ou de verdissement du milieu est observée, ces colonies produisent un pigment soluble brun et elles sont capables de se développer sur la gélose MacConkey. La croissance aérobie à 25°C et 42°C de cette bactérie est négative [4,14,28].

B. avium est caractérisé par sa capacité à se développer sur la gélose trypticase soja complétée par 5% de sang de mouton, la gélose chocolat et la gélose MacConkey incubées à 35°C dans 5% de CO₂, [31]sa croissance donne naissance à des colonies non hémolytiques sur la gélose au sang[22].

La croissance de *B. hinzii* engendre deux types de colonies distincts. Sur les plaques de gélose au sang, certaines souches présentent des colonies rondes, convexes, brillantes et grisâtres d'environ 1 à 2 mm de diamètre après 48h d'incubation à 37°C dans un air contenant 5% de CO₂. Dans les mêmes conditions, d'autres souches produisent des colonies plates, sèches et ridées pouvant atteindre 5 mm de diamètre[20]. Ces bactéries se développent sur la gélose MacConkey, la gélose au citrate de Simmons et se développent en aérobie à 25°C et 42°C[7].



Figure 5: Morphologie des colonies de *Bordetella avium* (à gauche) et *Bordetella hinzii* (à droite) sur gélose MacConkey et sang[32].

La culture de *B. trematum* dure de 16 à 24 heures sur la gélose au sang. Les souches produisent des colonies convexes, circulaires et de couleur blanc grisâtre avec des bords entiers. Elles ne nécessitent pas de facteurs de croissance particuliers et se développent sur des milieux conventionnels. La croissance n'est pas inhibée à une température d'incubation de 42°C, mais elle est nettement réduite à 25°C. Les souches sont capables de se développer en microaérobie, mais pas en anaérobie[1].

B. petrii est caractérisée par sa capacité à se développer dans des conditions aérobie, microaérophiles et anaérobies. Les colonies sont de couleur blanc crème, non hémolytiques et de tailles différentes. Cette bactérie est capable de se développer sur la gélose MacConkey[22,28].

B. ansorpii se développe à la fois sur la gélose au sang et la gélose MacConkey[25].

B. bronchialis, *B. flabilis* et *B. sputigena* se développent sur la gélose au sang à 30 et 37°C, en anaérobiose à 28°C et sur la gélose Drigalsky à 42°C. À l'exception de *B. flabilis*, elles se développent en présence de 3,0 % de NaCl. L'incubation de ces bactéries sur de la gélose trypticase soja à 28°C engendre, après 72 heures, des colonies légèrement convexes,

translucides, non pigmentées, aux marges lisses et d'un diamètre de 0,5 à 1 mm. Les colonies de *B. bronchialis* et *B. fabilis* ne présentent pas d'hémolyse sur la gélose au sang et ne se développent pas sur la gélose au cétrimide, alors que *B. sputigena* présente une faible hémolyse et se développe faiblement sur la gélose au cétrimide[6].

4. Caractères biochimiques

Tableau I : Caractères biochimiques des différentes espèces du genre *Bordetella*[6,7,25].

caractéristiques	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. holmesii</i>	<i>B. trematum</i>	<i>B. avium</i>	<i>B. hinzii</i>	<i>B. petrii</i>	<i>B. ansorpii</i>	<i>B. bronchialis</i>	<i>B. flabilis</i>	<i>B. sputigena</i>
oxidase	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+
réduction du nitrate	-	-	+	-	V	-	-	-	-	-	-	-
l'activité de l'uréase (API 20NE)	-	+	+	-	-	-	-	-	-			
Assimilation de :												
L-Arabinose	ND	ND	ND	ND	ND	-	-	_*	-			
D-Xylose	-	-	-	-	-	-	-	_*				
D-Gluconate	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
Caprate	-	-	V	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Adipate	-	-	+	-	+	+	+	+	+	±°	+●	+
Citrate	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	+*	+	+	+	+
L-Malate	-	-	V	-	+	+	+	+	+	-	-	+●
Phenylacetate	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+●
D-Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- ^p	-	-
D-Manitol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A	A
Activité enzymatique :												
Phosphatase alcaline	-	-	V	+	+	V	+	_*		+	-	-
Estérase lipase (C8)	+	+	V	+	+	V	+	_*				
Lipase (C14)	-	-	-	-	V	-	-	_*				
Chymotrypsine	+	+	-	+	V	V	-	_*		-	-	-
Valine arylamidase	-	-	-	-	+	V	+	_*				
G+C (mol%)	66-70	66-70	68.2-69.5	61.5-62.3	64-65	61.6-62.6	65-67	65.8*	63.8	67.5	65.9	65.9

+ : Positif

- : Négatif

± : Faible

ND : pas de données disponibles

V : dépendant de la souche

* : Les données obtenues dans cette étude concernant la souche DSM 12804T[7]

● : Négatif lorsqu'il est analysé avec le système de microtest API 20NE

° : Négatif lorsqu'il est analysé avec le test biochimique traditionnel

^p : positif lorsqu'il est analysé avec le système de microtest API 20NE

A : la caractéristique est uniformément absente

5. Déterminants de virulence

5.1-Adhésines

5.1.1-Protéines fimbriales

Les *Bordetella* expriment des structures protéiques filamenteuses et polymères appelées fimbriae (FIM) sur la surface de leurs cellules. Les principales sous-unités fimbriales qui forment les deux sérotypes fimbriaux prédominants de *Bordetella*, Fim2 (22 kDa) et Fim3 (22,5 kDa) sont codées par les loci chromosomiques non liés *fim2* et *fim3*, respectivement [3].

L'expression des gènes de Fim2 et Fim3 est contrôlée par Bvg (*Bordetella* virulence gene) et un autre niveau de contrôle, appelé variation de sérotype. Les promoteurs des gènes *fim2* et *fim3* ont un tronçon de cytosines de 15 bases ; la transition entre les niveaux d'expression élevés et faibles est déterminée par de petites insertions et délétions de cytosine qui affectent la transcription du gène.

Les protéines fimbriales sont assemblées à partir de deux protéines, l'ouvreur FimB et le chaperon FimC. Les sous-unités Fim2 ou Fim3 sont exportées vers le périplasme où elles se lient à la chaperonne FimC. Le complexe interagit ensuite avec l'ouvreur, entraînant la libération de la chaperonne et à l'association des sous-unités avec FimD. La protéine FimD semble également être impliquée dans l'assemblage car sa délétion élimine complètement la production de protéines fimbriales[2].

Les informations sur la séquence du génome ont confirmé que le gène *fimD* est situé dans l'opéron de biogénèse des fimbriaux en aval de *fimB* et *fimC*, Il est important de souligner que cet opéron est situé entre *fhaB* et *fhaC*, qui sont des gènes nécessaires à la synthèse et au traitement du FHA. Le gène *fimX* code pour une autre sous-unité de fimbriae qui est exprimé seulement à des niveaux extrêmement faibles, voire pas du tout. Le gène *fimA* code pour une quatrième sous-unité fimbriale, FimA, qui est exprimée chez la bactérie *B. bronchiseptica*. L'analyse limitée effectuée jusqu'à présent indique que le gène *fimA* est également intact dans les isolats ovins de *B. parapertussis*, mais il montre une mutation par décalage du cadre dans les isolats humains de *B. parapertussis* et une délétion dans les isolats de *B. pertussis*. Il est intéressant de noter que les deux *Bordetellae* adaptées à l'homme ont acquis différentes mutations dans *fimA*. Le gène *fimN* est non seulement présent dans *B. bronchiseptica*, mais également chez *B. parapertussis*, avec une variation à l'extrémité C-terminale, mais il a été

délété chez *B. pertussis*, une nouvelle sous-unité fimbriale putative est aussi présente en avant de fimN chez *B. bronchiseptica* et *B. parapertussis*, alors qu'elle n'existe pas chez *B. pertussis*. *B. bronchiseptica* semble posséder un grand nombre de gènes fimbriaux, qui pourraient contribuer à sa gamme d'hôtes plus grande [3,33].

Les analyses génomiques des séquences des bactéries *Bordetella* indiquent que Fim2 et Fim3 existent chez *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium* et *B. petrii*, tandis que le C-terminal prédit de Fim2 est variable chez *B. pertussis*, cependant aucune étude sur leur présence chez *B. holmesii*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. ansorpii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena* n'a été réalisée [3,34].

Des études ont montré que les fimbriae participent à l'établissement efficace de la colonisation trachéale et sont tout à fait indispensables à la persistance dans la trachée. Les fimbriae sont capables de médier la liaison de *Bordetella* à l'épithélium respiratoire par le biais des sous-unités majeures des fimbriae, Fim2 et Fim3, avec ou sans FimD, qui peuvent se fixer à l'héparane sulfate, à la dextrane sulfate et à la chondroïtine sulfate, des sucres qui sont omniprésents au niveau des voies respiratoires des mammifères. Les domaines de liaison à l'héparine au sein de la sous-unité Fim2 ont été identifiés et se sont révélés similaires à ceux de la fibronectine, protéine de la matrice extracellulaire eucaryote[3,35].

En plus, Fim D assure la liaison de la bactérie aux monocytes/macrophages par l'intermédiaire de l'antigène très tardif 5. Cette liaison régule à la hausse l'activité de CR3, qui à son tour renforce l'attachement de la bactérie via une autre adhésine bactérienne nommée par hémagglutinine filamenteuse (FHA), les fimbriae jouent un rôle mineur dans la formation des biofilms[36].

Les protéines fimbriales jouent un rôle immunomodulateur en agissant en tant qu'antigènes et donc induisent la production d'anticorps agglutinants, immunoglobuline M (IgM). Elles sont donc incluses dans certains vaccins acellulaires contre la coqueluche[3].

5.1.2-Hémagglutinine filamenteuse

L' Hémagglutinine filamenteuse (FHA) a toujours été considérée comme la principale adhésine exprimée par les espèces classiques de *Bordetella*. Elle est présente à la surface de la bactérie et est également sécrétée dans le milieu de culture. Elle est synthétisée sous forme d'un précurseur de 367 kDa, codée par gène structural *fhaB*, qui est modifié à son extrémité N-

terminale (50) et clivé à son extrémité C-terminale (51) pour former la protéine FHA mature de 220 kDa. Cette expression de FHA est régulée par le système Bvg[2,3].

La sécrétion efficace de FHA nécessite une protéine accessoire de 62 kDa associée à la membrane externe, FhaC, son extrémité N-terminale peut interagir avec FHA dans le périplasme et son domaine C-terminal formant un pore peut servir de médiateur à la sécrétion. En l'absence de FhaC, la FHA n'est plus sécrétée et se dégrade. FHA et FhaC ont été classés comme membres du système de sécrétion à deux partenaires (TPS) qui comprend plusieurs systèmes de sécrétion de protéines sécrétoires/accessoires de bactéries Gram négatives. Bien que sécrétée efficacement par ce processus, une quantité significative de FHA reste associée à la surface cellulaire par un mécanisme inconnu[2,3].

Le précurseur de la FHA est traité à la surface de la bactérie par SphB1 qui est retenue à la surface de la membrane externe et il a été démontré que sa modification post-traductionnelle est très importante pour la maturation du FHA. Après la sécrétion de la FHA, la partie C-terminale reste dans la membrane et la protéine mature de 220 kDa est sécrétée dans le milieu. Des études réalisées sur les souris montrent que l'absence de SphB1, la bactérie persiste moins bien dans les voies respiratoires, ce qui indique l'importance de la FHA libre pour la persistance de la bactérie à l'intérieur de l'hôte [2,3].

La FHA mature contient plusieurs domaines de liaison d'attachement distincts : le domaine Arg-Gly-Asp (RGD) stimule l'adhésion aux monocytes/macrophages et peut-être à d'autres leucocytes via le complexe intégrine/protéine associée à la réponse leucocytaire (LRI/IAP) et le récepteur du complément de type 3 (CR3). Le domaine de reconnaissance du CR3 dans la FHA n'a pas encore été identifié. Le FHA possède également un domaine de reconnaissance des hydrates de carbone (CRD) qui permet l'attachement aux cellules épithéliales respiratoires ciliées ainsi qu'aux macrophages in vitro, un domaine de liaison aux glucides sulfatés et à l'héparine (HBD) qui peut médier l'adhésion à des lignées de cellules épithéliales non ciliées, a été identifiée. Ce site de liaison à l'héparine est distinct des sites CRD et RGD et est requis pour l'hémagglutination médiée par la FHA et un domaine potentiel de liaison aux intégrines [2,3].

Par ses interactions avec les cellules épithéliales et immunitaires de l'hôte, le FHA peut avoir des fonctions immunomodulatrices. Sa liaison aux macrophages entraîne la suppression

de la cytokine IL-12 pro-inflammatoire par un mécanisme dépendant de l'IL-10, ce qui pourrait avoir pour fonction de retarder le développement de l'immunité à médiation cellulaire et de favoriser la persistance de la bactérie. Le FHA induit une forte réponse immunitaire humorale chez l'homme après l'infection ; il est inclus comme composant de la plupart des vaccins acellulaires[2,3].

La FHA est rencontrée chez *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium* et *B. petrii*. *B. holmesii*, cette dernière possède une FHA-like. Aucune donnée n'est disponible pour *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. ansorpii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena*[34]. Une analyse des génomes de *B. bronchiseptica* a révélé la présence de deux autres protéines de type FHA, FhaL et FhaS[37].

5.1.3-Pertactine

La pertactine mature (PRN) est une protéine de surface 68 kDa chez *B. bronchiseptica*, une protéine de 69 kDa chez *B. pertussis*, et une protéine de 70 kDa chez *B. parapertussis* (humain). La PRN est un autotransporteur de type I et elle est sécrétée par un système de sécrétion de type V. Elle est dérivée d'un précurseur de 93 kDa qui subit deux clivages protéolytiques au cours de sa sécrétion : d'abord un peptide signal de 34 acides aminés à son extrémité N-terminale est clivé, puis un peptide de 30 acides aminés est retiré de son extrémité C-terminale. Suite à ces protéolyses, PRN reste associé à la surface bactérienne de manière non covalente. L'expression du gène *prn* est régulée par BvgAS[2,3].

La PRN possède une séquence tripeptidique Arg-Gly-Asp (RGD) qui joue un rôle dans l'attachement ainsi que plusieurs régions riches en proline et des répétitions riches en leucine, motifs couramment présents dans les molécules qui forment des interactions protéine-protéine impliquées dans la liaison des cellules eucaryotiques. Elle contient également deux régions immunodominantes appelées I et II, contenant respectivement des répétitions du motif Gly-Gly-X-XPro et du motif Pro-Gln-Pro. Le polymorphisme de la région I est plus fréquent chez *B. pertussis* et celui de la région II chez *B. bronchiseptica*. Les PRN de *B. pertussis*, *B. bronchiseptica* et *B. parapertussis* diffèrent principalement par le nombre de régions riches en proline qu'ils contiennent[2,3].

La PRN induit une réponse immunitaire pendant l'infection et est incluse dans certains vaccins acellulaires du fait que les anticorps anti-pertactine sont nécessaires pour une

phagocytose efficace de la bactérie par les cellules immunitaires de l'hôte et donc ils sont plus importants pour la protection[2,3].

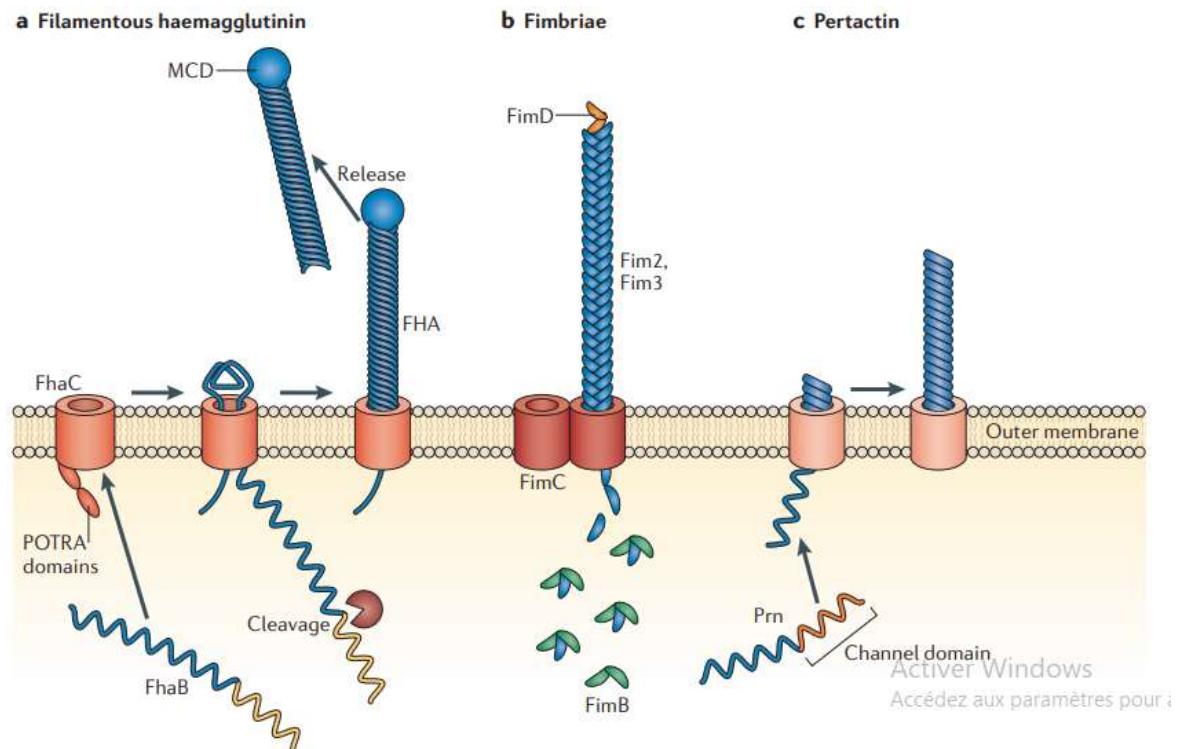


Figure 6 : Présentation de l'hémagglutinine filamenteuse, des fimbriae et de la pertactine à la surface des cellules de *Bordetella*[38].

5.1.4-Autres auto-transporteurs

Autre que la pertactine, d'autres protéines de *Bordetella* ayant une capacité d'autotransport prédite comprennent TcfA (classé à l'origine comme un facteur de colonisation trachéale), BrkA, SphB1 et Vag8. Toutes ces protéines présentent une importante similitude de séquence d'acides aminés dans leurs extrémités C et contiennent un ou plusieurs motifs tripeptidiques RGD[3].

Les autotransporteurs sont généralement constitués d'une région N-terminale appelée domaine passager, qui confère les fonctions effectrices, et d'une région C-terminale conservée, qui est nécessaire à la sécrétion des protéines passagères à travers la membrane. La séquence signal N-terminale facilite la translocation de la préprotéine à travers la membrane interne via la voie Sec. Lors du clivage du signal N-terminal dans le périplasme, l'extrémité C se replie en

un barillet dans la membrane externe, formant un canal aqueux. À la surface, les domaines passagers peuvent être clivés de l'unité de translocation et rester associés de manière non covalente à la surface bactérienne ou être libérés dans le milieu extracellulaire à la suite d'un événement autoprotéolytique (par exemple, lorsque le domaine passager est une protéase) ou d'un clivage par une protéase endogène de la membrane externe[3].

La protéine de résistance à la mort de *Bordetella*, BrkA, est impliquée dans la résistance aux effets létaux du sérum. Le précurseur de 103 kDa est clivé deux fois, pour produire un domaine de 73 kDa (passager) et un domaine de 30 kDa qui facilite le transport en fonctionnant à la fois comme un pore de sécrétion et un chaperon intramoléculaire qui effectue le repliement du passager pendant ou après la translocation à travers la membrane externe. La protéine mature reste associée à la surface bactérienne. Elle contient deux motifs RGD et pourrait être impliquée dans l'adhérence de la bactérie aux cellules épithéliales de l'hôte. Cependant, la plupart des études pertinentes se sont concentrées sur sa capacité à conférer une résistance au sérum. Elle protège également contre la lyse par certaines classes de peptides antimicrobiens. Sa fonction est liée à BrkB, qui est une protéine de la membrane cytoplasmique[2,3].

Le facteur de colonisation trachéale (TcfA) est une protéine de 68 kDa, elle est dérivée d'un précurseur de 90 kDa. Les mutants déficients dans l'expression de TcfA ont une capacité réduite à adhérer à la trachée des souris infectées. Il est intéressant de noter que TcfA, le seul autotransporteur spécifique de *B. pertussis* connu, est également le seul autotransporteur de *Bordetella* qui n'est pas associé à la surface[2,3].

Vag8 est un autotransporteur non transformé de 95 kDa de la membrane externe qui est exprimée dans *B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, et *B. parapertussis*. Phg présente une grande similitude avec la PRN. Le rôle Vag8 et Phg dans la pathogenèse n'est pas connu. SphB1 qui est essentielle pour le clivage et la maturation C-terminale de FHA, reste étroitement associée à la surface bactérienne[2,3].

Les séquences du génome ont montré que les *Bordetellae* codent pour 21 autotransporteurs. *B. bronchiseptica* code plus d'autotransporteurs (gènes codant pour 20 autotransporteurs) que les deux autres *Bordetellae* parce que plusieurs des gènes codant pour des autotransporteurs putatifs ont été supprimés ou sont présents sous forme de pseudogènes

chez *B. pertussis* (gènes codant pour 13 autotransporteurs) et *B. parapertussis* (gènes codant pour 16 autotransporteurs) [33].

5.2-Toxines

5.2.1-Toxine pertussique

La toxine pertussique (PT) est une toxine ADP-ribosylante synthétisée et sécrétée exclusivement par *B. pertussis*. C'est une toxine de type A-B de 117 kDa composée de six polypeptides, désignés S1 à S5, qui sont codés par les gènes *ptxA* à *ptxE*, respectivement. Le polypeptide S1 constitue ou sous-unité A de la toxine contient le site catalytique, tandis que les polypeptides S2, S3, S4 et S5 constituent la sous-unité B pentamérique de la toxine ou domaine de liaison. Les sous-unités sont maintenues ensemble par des interactions non covalentes. Les gènes de structure codant pour les sous-unités de la PT (gènes *ptx*) ainsi que les gènes codant pour les protéines nécessaires à son système de sécrétion de type IV (gènes *ptl* : pertussis toxin liberation) forment un opéron, qui est régulé par Bvg [2,3].

L'oligomère B se lie aux membranes des cellules eucaryotes et augmente considérablement l'efficacité avec laquelle la sous-unité S1 pénètre dans les cellules hôtes par endocytose. Son activité biologique est l'ADP-ribosylation des protéines G : une fois dans le cytosol cellulaire, la sous-unité S1 hydrolyse le NAD cellulaire et transfère l'ADP-ribose libéré à un résidu cystéine particulier dans la partie C-terminale de la sous-unité alpha des protéines G dans les cellules eucaryotes[2,3].

Cette ribosylation de l'ADP entraîne l'inhibition des voies de signalisation couplées aux protéines G. Les effets biologiques attribués à la perturbation de ces voies de signalisation comprennent la sensibilisation à l'histamine, l'augmentation de la sécrétion d'insuline en réponse à des signaux régulateurs, et des effets immunologiques à la fois suppressifs et stimulants. La PT cible d'abord les macrophages résidents des voies respiratoires et inhibe le recrutement et l'afflux de neutrophiles dans les voies respiratoires. La PT inhibe la chimiotaxie et la migration des neutrophiles, des monocytes/macrophages et des lymphocytes en agissant sur les cellules résidentes de manière à inhiber la régulation positive des gènes exprimant les chimiokines[2,3].

La PT agit également comme médiateur des réponses anticorps sériques aux antigènes de *B. pertussis*. Le domaine B de la PT est impliqué dans plusieurs événements de signalisation

intracellulaire, y compris la myogenèse et l'adjuvantité. La PT induit une réponse humorale forte mais de courte durée après l'infection. Il est un composant de tous les vaccins acellulaires[2,3].

La PT ne joue pas un rôle dans l'apparition de la toux paroxystique, de la coqueluche et des vomissements caractéristiques de la coqueluche. Le rôle exact de la PT dans l'établissement de l'infection, de la maladie et/ou de la transmission de la coqueluche reste à déterminer[2,3].

5.2.2-Adényl Cyclase-Hémolysine

L'adénylate cyclase-hémolysine (AC-Hly ou CyaA) est une toxine RTX (repeats-in-toxin) synthétisée sous la forme d'une protoxine monomère de 1 706 acides aminés. Elle est constituée d'un domaine adénylate cyclase de 400 acides aminés portant le site catalytique et le site de liaison à la calmoduline, et d'un domaine de liaison composé de répétitions de liaison au calcium homologues à celles des autres toxines RTX (1000 – 1700 aa), qui assure la transmission du domaine catalytique dans le cytoplasme des cellules eucaryotes et possède une activité hémolytique. Les deux domaines sont reliés par une région hydrophobe (500 – 700 aa). Il existe également une séquence signal C-terminale, nécessaire à la sécrétion et à l'activité biologique. Le système de sécrétion est un système de type I composé de trois protéines : CyaB, D, E. L'expression de AC-Hly est régulée par Bvg[2,3].

La majorité de la CyaA de *Bordetella* reste associée à la surface, et seule une petite partie est libérée dans le surnageant. Il a été récemment suggéré que le FHA pourrait jouer un rôle dans la rétention de la toxine CyaA à la surface des cellules bactériennes ; les mutants de *B. pertussis* dépourvus de FHA ont libéré beaucoup plus de CyaA dans le milieu[3].

L'acylation d'un résidu de lysine particulier dans le domaine hémolysine de la protéine est essentielle pour son activité. Cette acylation est réalisée par l'acyltransférase CyaC. Les oligomères d'AC-Hly sont nécessaires à la formation des pores, bien que les monomères puissent servir de médiateur à la translocation du domaine AC dans les cellules[2].

Le récepteur spécifique de l'AC-Hly est l'intégrine CR3 ou CD11b/CD18, et la toxine est internalisée via le transport vésiculaire médié par CR3. Récemment, on a découvert que l'AC-Hly se lie également à l'intégrine LFA-1 sur les lymphocytes, inhibant la signalisation cellulaire. CyaA peut pénétrer dans une variété de types de cellules eucaryotes (350). Une fois à l'intérieur, CyaA est activée par la calmoduline (830) et catalyse la production de quantités

supraphysiologiques d'AMP cyclique (cAMP) à partir d'ATP. Ainsi, la toxine présente diverses activités, qui contribuent toutes à permettre aux bactéries d'échapper aux défenses de l'hôte en réduisant l'immunité Th1 et en augmentant la réponse Th17, ce qui renforce l'inflammation. CyaA il n'est inclus dans aucun des vaccins acellulaires coquelucheux sur le marché[2,3].

Toutes les espèces de *Bordetella* qui infectent les mammifères sécrètent CyaA, soit *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*. Cependant, l'analyse comparative des AC-Hly de *B. hinzii* et de *B. pertussis* a révélé que AC-Hly de *B. hinzii* manque d'activité hémolytique, et présente une liaison à la calmoduline et une activité adénylate cyclase réduites par rapport à l' AC-Hly de *B. pertussis*[34].

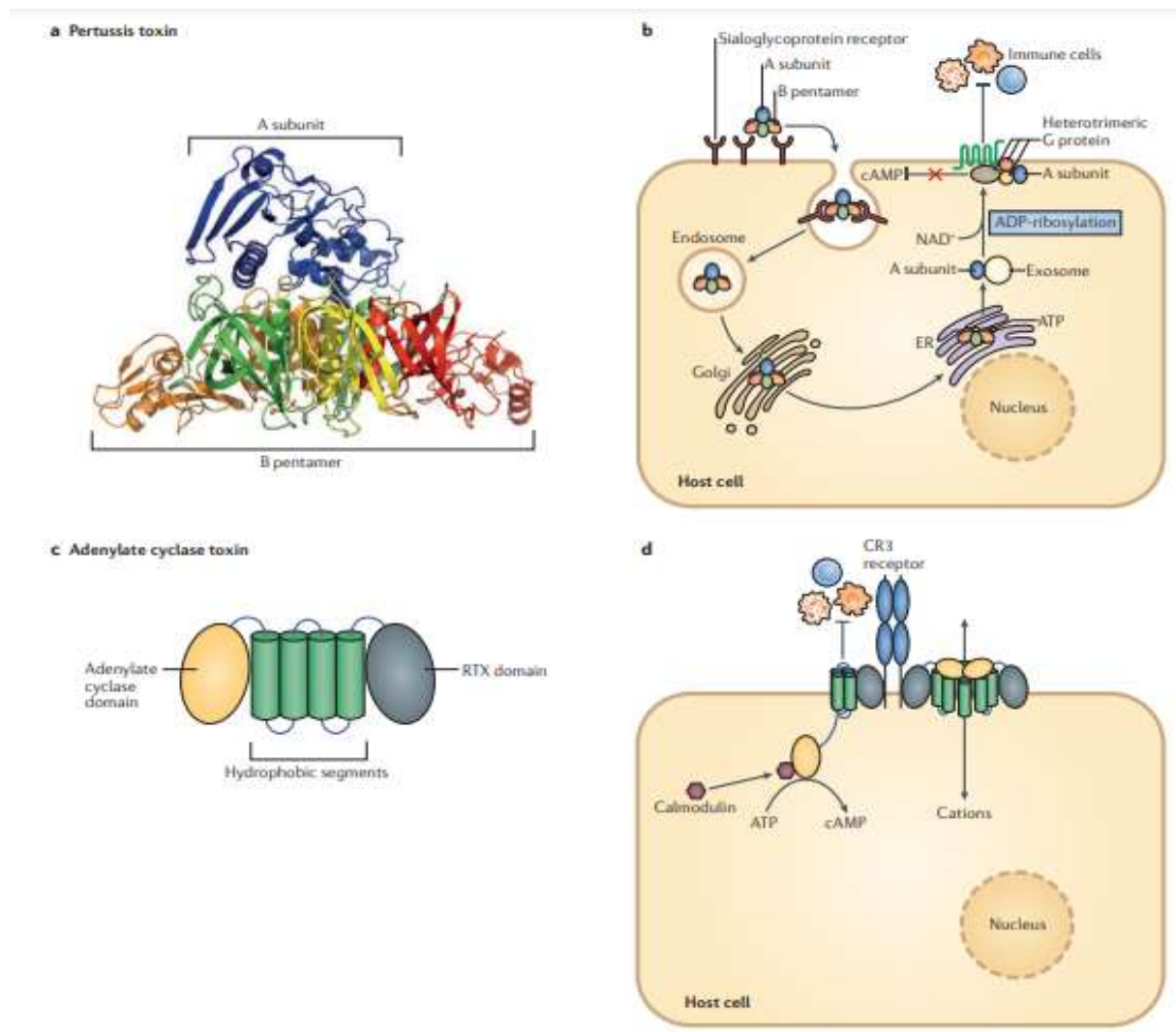


Figure 7 : Virulence à médiation toxinique de *Bordetella* spp[38].

5.2.3-Toxine dermonécrotique

La toxine dermonécrotique (DNT) ou toxine thermolabile est une protéine polypeptidique unique cytoplasmique presque identique (identité des acides aminés à 99 %) d'environ 160 kDa. Il s'agit d'une toxine A-B typique, composée d'un domaine de liaison N-terminal de 54 acides aminés et d'un domaine enzymatique actif C-terminal de 300 acides aminés[2,3].

Les cibles de la toxine sont les GTPases Rho. Bien que le récepteur de la DNT n'ait pas encore été identifié, les expériences réalisées montrent que lors de la liaison au récepteur de la cellule hôte, la DNT est internalisée par une endocytose dépendante de la dynamine. Lors de l'endocytose, la DNT subit une coupure protéolytique par des protéases de mammifères telles que la furine, ce qui est nécessaire pour l'activité cellulaire de la DNT. La DNT modifie un seul acide aminé, ce qui détruit l'activité de la GTPase[2,3].

La DNT est considérée comme une protéine bactérienne cytoplasmique, ce qui suggère qu'elle ne peut pénétrer dans les cellules hôtes qu'après la lyse bactérienne[2]. Cette toxine thermolabile induit des lésions nécrotiques localisées chez les souris et d'autres animaux de laboratoire lorsqu'elle est injectée par voie intradermique et est létale pour les souris à faibles doses lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse[3].

Le rôle exact au cours de l'infection humaine de la DNT n'est pas vraiment connu. Bien que les souches de *B. bronchiseptica* présentant une activité réduite de la toxine dermonécrotique aient été associées à une diminution de l'atrophie des cornets chez les porcs infectés, les mutants transposon de *B. pertussis* dépourvus de toxine dermonécrotique ne sont pas moins virulents que les bactéries de type sauvage chez les souris[2,3].

La DNT est produite par les trois espèces classiques de *Bordetella*, *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* et *B. avium*, par contre elle est absente chez *B. petrii*. Aucune donnée n'est disponible concernant sa présence chez *B. holmesii*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. ansorpii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena*[34].

5.2.4-Toxine cytotrachéale

La toxine cytotrachéale (TCT) correspond à un monomère disaccharide-tétrapeptide du peptidoglycane qui est produit par toutes les bactéries Gram-négatives lorsqu'elles décomposent et reconstruisent leur paroi cellulaire pendant leur croissance. Sa structure est N-

acétylglucosaminyl-1,6-anhydro-N-acétylmuramyl-(L)-alanyl-
mesodiaminopimelyl-(D)-alanine[3].

La TCT agit en synergie avec le Lipopolysaccharide (LPS) en augmentant la production d'oxyde nitrique synthase inductible de type II (iNOS) dans les voies respiratoires. L'induction de l'iNOS entraîne une augmentation de l'abondance de l'oxyde nitrique, qui induit la destruction des cellules ciliées trachéales via l'IL-1[2].

In vitro en utilisant des cultures d'organes trachéaux de hamster et des cultures de cellules épithéliales trachéales de hamster (HTE). La TCT provoque le gonflement des mitochondries, la perturbation des jonctions serrées et l'extrusion des cellules ciliées, avec peu ou pas de dommages aux cellules non ciliées, dans les cultures d'anneaux trachéaux de hamster et une inhibition dose-dépendante de la synthèse de l'ADN dans les cellules HTE. Ces effets existent aussi dans les échantillons de biopsie de l'épithélium nasal humain[3].

5.2.5-Système de sécrétion de type III

Le Système de sécrétion de type III (SSTT) a été identifié chez les espèces de *Bordetella*. Les SSTT permettent aux bactéries Gram-négatives de transloquer des protéines effectrices directement dans la membrane plasmique ou le cytoplasme des cellules eucaryotes grâce à un appareil d'injection en forme d'aiguille[3].

La sécrétion de type III représente l'un des mécanismes les plus complexes de translocation des protéines en biologie. Le SSTT complet nécessite souvent plus de 20 gènes, qui codent pour un appareil de sécrétion qui s'étend sur les membranes cytoplasmique, ainsi que pour des protéines translocatrices qui forment des pores dans la membrane cellulaire eucaryote et une ATPase spécifique de la sécrétion de type III nécessaire à l'assemblage de l'appareil et à la sécrétion[3].

L'effecteur du SSTT est BteA de masse prédite de 68 kDa codé par le gène *bteA*. La BteA est impliquée dans la lyse cellulaire SSTT -dépendante in vitro. La régulation de l'expression de BteA est sous le contrôle de BvgAS et du facteur T3SS-sigma BtrS. Sa protéine chaperonne est BtcA (*Bordetella* T3SS chaperone A) [2].

BteA et SSTT ont été décrits pour la première fois chez *B. bronchiseptica*, in vivo, le SSTT de *B. bronchiseptica* contribue à la colonisation persistante de la trachée dans des modèles d'infection respiratoire chez le rat et la souris. *B. bronchiseptica* exprime la BteA in

vivo et in vitro alors que les isolats de *B. pertussis* ne produisent BteA qu'in vitro et que les isolats de *B. parapertussis* ne produisent pas du tout BteA. BteA pourrait être essentielle pour *B. bronchiseptica* pendant l'infection, et pourrait avoir été perdue pendant l'évolution des espèces adaptées à l'homme[2,3].

BteA est un effecteur cytotoxique non apoptotique pour une large gamme de cellules de mammifères. Cependant, seuls les isolats de *B. bronchiseptica* sont cytotoxiques pour les cellules épithéliales, alors que *B. pertussis* et *B. parapertussis* ne le sont pas, ce qui est cohérent avec l'observation que BteA n'est pas exprimé par ces deux espèces in vivo[2].

5.2.6-Lipopolysaccharide

Le LPS est produit par toutes les bactéries Gram-négatives et est l'un des principaux constituants de la membrane externe des bactéries Gram-négatives. Il est composé d'un fragment hydrophobe appelé lipide A, d'un noyau oligosaccharidique contenant de l'acide 2-cétodéoxyoctulosonique et d'un long polysaccharide spécifique de la souche, composé d'unités oligosaccharidiques répétées, appelé antigène O[2,3].

Contrairement au LPS de *B. bronchiseptica* et de *B. parapertussis*, le LPS de *B. pertussis* est appelé LOS car il est dépourvu d'une structure antigénique O répétitive et ressemble donc davantage au LPS de type rugueux. *B. pertussis* produit deux formes dominantes distinctes de LPS, le LPS de bande A et le LPS de bande B. Le LPS bande B est composé du lipide A et d'un noyau oligosaccharidique constitué de neuf glucides. L'ajout d'un trisaccharide terminal, composé de N-acétylglucosamine, d'acide 2,3-diacétamido-2,3-didésoxy-mannuronique et de 2-acétamido-4-N-méthyl-2,4-didésoxy-fucose, au LPS de bande B forme le LPS appelé LPS de bande A[2,3].

Le LPS de *B. bronchiseptica* est composé de la bande A et de la bande B plus une structure O-antigène constituée d'un seul polymère de sucre d'acide 2,3-didésoxy-di-N-acétylgalactosaminuronique. Les isolats de *B. parapertussis* contiennent des LPS dépourvus de la bande A, ont une bande B tronquée et contiennent un antigène O qui, comme celui de *B. bronchiseptica*, est constitué d'acide 2,3-didésoxy-di-N-acétylgalactosaminuronique[2,3]

Le locus *wlb*, qui est bien conservé parmi les sous-espèces de *Bordetella*, est nécessaire pour la biosynthèse et l'assemblage du trisaccharide LPS de la bande A. Il est composé de 12 gènes, *wlbA* à *wlbL*[2,3].

Bien qu'un ou plusieurs rôles distincts du LPS dans la pathogenèse de *Bordetella* n'aient pas encore été démontrés, son importance est suggérée par l'observation que les changements de structure du LPS chez *B. bronchiseptica* sont contrôlés par le système de régulation de la virulence BvgAS. Récemment, il a été démontré que la pagP code pour une lipide A palmitoyl transférase régulée par le système BvgAS qui agit comme médiateur d'une modification de palmitoylation du lipide A de *B. bronchiseptica*. Des cadres de lecture ouverts pagP identiques ont été identifiés dans les génomes de *B. pertussis* et *B. parapertussis*. Des preuves préliminaires suggèrent que le lipide A de *B. parapertussis* subit également une palmitoylation régulée par BvgAS et médiée par PagP. Cependant, la pagP n'est pas exprimée chez *B. pertussis* en raison d'une perturbation de la région promotrice putative par un élément IS (séquences d'insertion)[2,3].

Il a été récemment démontré que *B. pertussis* est capable de substituer les deux groupes phosphate du lipide A par de la glucosamine (GlcN)[2].

Il est possible que la modification du lipide A chez *B. pertussis* ait évolué pour profiter à la bactérie pendant l'infection humaine en modulant les défenses immunitaires, plutôt qu'en contribuant à éviter la reconnaissance immunitaire innée[2].

Les LPS des espèces de *Bordetella* sont pyrogènes, mitogènes, toxiques, peuvent activer et induire la production de facteur de nécrose tumorale dans les macrophages, et aident certaines espèces de *Bordetella* à résister à la destruction médiée par le complément[2,3].

5.3-Autres déterminants de virulence

5.3.1-Capsule

Des groupes de gènes codant pour des capsules de polysaccharides de type II ont été identifiés dans les génomes de toutes les espèces de *Bordetella*, mais la présence de locus individuels de synthèse des capsules semble être spécifique à une lignée et/ou une espèce. Le locus de la capsule est intact chez *B. bronchiseptica* mais muté chez *B. pertussis* et *B. parapertussis*, ce qui pourrait indiquer que la capsule putative n'est pas impliquée dans la pathogenèse chez l'hôte mammifère, mais contribue plutôt à la survie putative de *B. bronchiseptica* dans l'environnement[2,33,39].

Même si *B. holmesii* et *B. hinzii* possèdent des gènes de capsule qui sont identiques à ceux des *Bordetellae* classiques (Capsule A), ce locus est dégénéré car la structure de l'opéron

n'est pas préservée et plusieurs gènes (par exemple *wcbD*, *wcbT*) sont manquants. Les génomes de *B. hinzii* contiennent un deuxième locus de synthèse de capsule qu'ils partagent avec *B. avium* et *B. trematum* (Capsule B). Le génome de la souche de *B. ansorpii* possède un troisième groupe de gènes de synthèse de capsule (Capsule C)[39].

5.3.2-Protéine intime de *Bordetella*

La protéine intime de *Bordetella* (Bip) est une protéine identifiée pour la première fois chez *B. bronchiseptica*, mais qui est également présente chez *B. pertussis*. Elle pourrait être impliquée dans la transmission de la bactérie entre les hôtes. La protéine est produite uniquement pendant la phase Bvgi. Son expression pourrait n'être nécessaire que pendant une très courte période pour l'établissement de l'infection après l'entrée de la bactérie dans l'hôte. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son rôle[2].

5.3.3-Acquisition du fer

Les espèces de *Bordetella* expriment plusieurs systèmes d'utilisation des sources de fer. Ces systèmes comprennent l'alcaligine, l'entérobactine, le ferrichrome et le desferioxamine, elles produisent les protéines de la membrane cytoplasmique TonB, ExbB et EcbD nécessaires à l'importation des composés de fer et de leurs récepteurs à travers la membrane[2].

Les trois espèces classiques de *Bordetella* codent pour l'alcaligine. Le fer provenant des sidérophores et d'autres complexes de liaison au fer de l'hôte est internalisé par des récepteurs du complexe de la membrane externe dépendant de TonB, dont seize ont été identifiés dans les génomes de *Bordetella*. *B. bronchiseptica* code plus de ces récepteurs putatifs (16) que les deux autres *Bordetella*, avec plusieurs gènes supprimés ou mutés dans *B. pertussis* (gènes qui codent pour 12 récepteurs) et *B. parapertussis* (gènes qui codent pour 11 récepteurs)[33].

À l'exception de *B. ansorpii*, tous les génomes contiennent le gène *bfeA* du récepteur de l'entérobactine ferrique de *Bordetella*, mais il peut ne pas être fonctionnel dans l'une ou l'autre des souches de *B. parapertussis* en raison de mutations de décalage de cadre. Le locus *bhu* de *Bordetella* qui est nécessaire pour l'utilisation du fer héminique a été identifié chez les *Bordetella* classiques et également chez *B. holmesii*, *B. hinzii*, *B. avium* et *B. trematum*. Il semble être absent chez *B. petrii* et dégénéré chez *B. ansorpii* car les gènes *hurR* et *bhuR* (codant pour une protéine de capture de l'hème et le récepteur de l'hème) sont manquants. Le locus de

biosynthèse des sidérophores alcaligines était présent chez les *Bordetella* classiques et chez *B. holmesii* mais pas chez les autres espèces de *Bordetella*[39].

Plusieurs des gènes récepteurs ont des gènes régulateurs cognés adjacents, ce qui pourrait indiquer que l'expression des récepteurs du fer est soumise à une régulation complexe. Tous les gènes régulateurs putatifs sont intacts chez *B. bronchiseptica*, alors que certains sont mutés chez *B. pertussis* et *B. paraptussis*, même lorsque le gène récepteur apparenté est intact[33].

La principale source de fer pour *B. pertussis* est la lactoferrine, qui est abondante dans le mucus, mais une fois l'épithélium dégradé et les cellules hôtes lysées après l'infection, la transferrine et les protéines de l'hème sont également disponibles comme sources de fer. En raison de la diversité de ses systèmes d'assimilation du fer, *B. pertussis* peut s'adapter très rapidement aux variations de la disponibilité du fer et par conséquent se multiplier à l'intérieur de l'hôte[2].

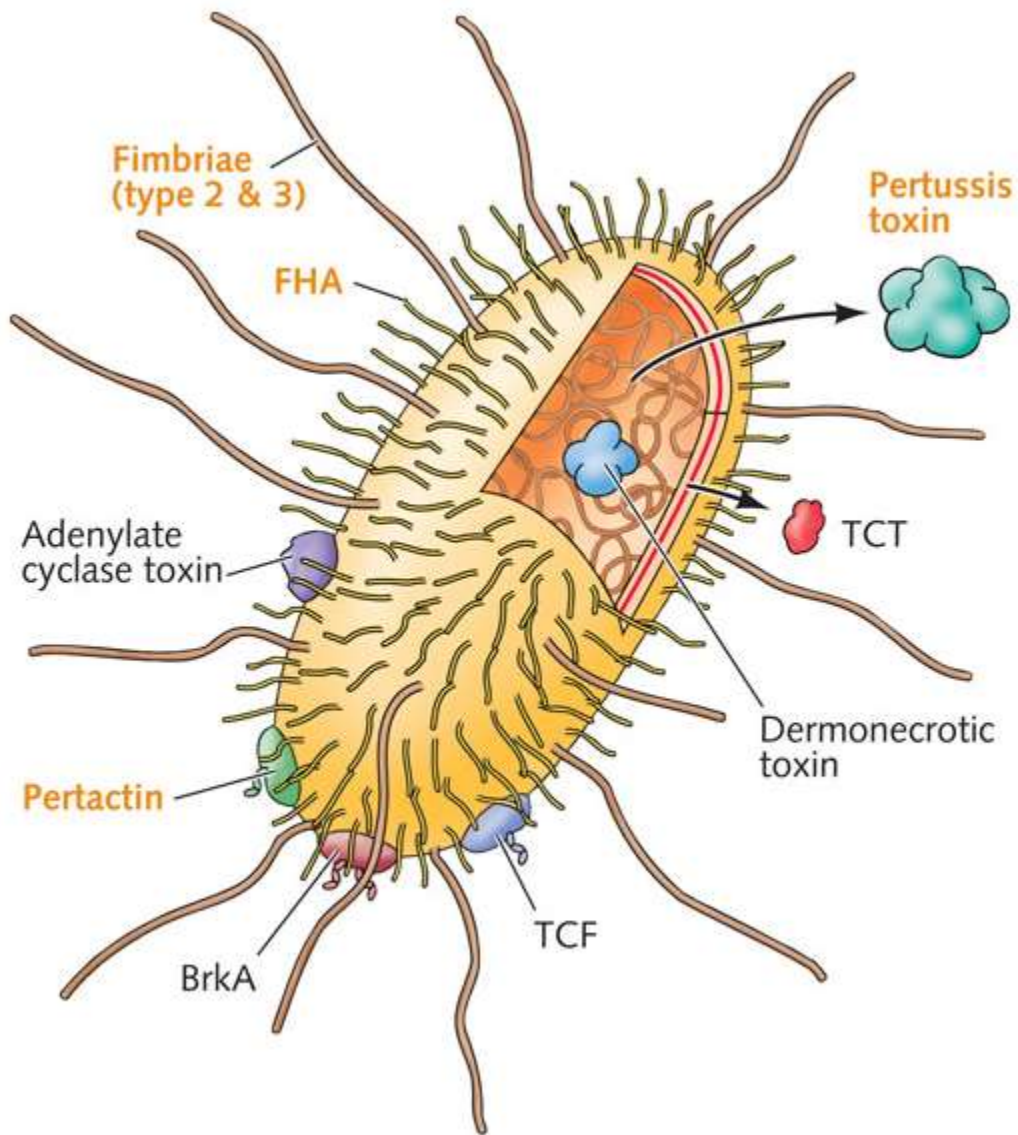


Figure 8 : Déterminants de virulence chez les *Bordetella* [40].

III. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Réservoir et mode de transmission

B. pertussis est exclusivement adapté à l'hôte humain et il n'existe aucune preuve de l'existence d'un réservoir animal ou environnemental. Elle se transmet d'un individu infecté à un individu sensible par des gouttelettes provenant des voies respiratoires[2,3].

B. parapertussis est un pathogène adapté à l'homme, elle est également isolée des voies respiratoires de moutons[2,3].

B. bronchiseptica présente une large gamme d'hôtes qui comprend les souris, les rats, les cobayes, les lapins, les chats, les chiens, les cochons, les moutons, les chevaux et les ours (5). Bien que des infections humaines aient été documentées, elles sont généralement associées à un hôte gravement compromis. Les cas humains sont souvent liés à un contact avec des animaux, ce qui indique que la transmission se fait par contamination à partir des élevages d'animaux infectés[2,3]. *B. bronchiseptica* diffère par sa capacité à survivre dans des conditions limitant les nutriments, au moins in vitro, ce qui suggère qu'en plus de la transmission par aérosol, cet organisme pourrait être capable de se transmettre par des réservoirs environnementaux[3].

B. holmesii a été décrite pour la première fois comme une bactérie invasive isolée du sang d'humains immunodéprimés, mais elle peut également être isolée des voies respiratoires, comme cela a été récemment démontré. Son réservoir n'est pas connu[2]. Kamiya et ses collaborateurs suggèrent que *B. holmesii* peut être transmis de personne à personne[41], mais d'autres modes de transmission pourraient exister, comme par l'environnement ou les produits sanguins. *B. holmesii* est présumé être un pathogène strictement humain car aucun réservoir animal n'a été rapporté à ce jour. Cependant, cette exclusivité n'a pas été étudiée de manière approfondie et pourrait être remise en question puisque *B. holmesii* est étroitement liée aux espèces aviaires de *Bordetella*[4].

B. petrii a été isolé pour la première fois dans l'environnement et plus récemment dans les voies respiratoires d'humains immunodéprimés. Cependant, des isolats de *B. petrii* ont également été trouvés dans les racines de graminées et dans des éponges marines[2,34].

B. trematum a été isolée pour la première fois à partir de blessures chez l'homme, mais elle est également responsable de l'infection chronique des oreilles. *B. ansorpii* a été isolée pour la première fois à partir d'un kyste d'épiderme, puis des voies respiratoires d'humains immunodéprimés. Le réservoir de *B. trematum* et *B. ansorpii* reste à établir[2,34].

B. avium et *B. hinzii* ont été isolées des voies respiratoires de la volaille et d'autres oiseaux, et peuvent être opportunistes chez l'homme[2]. Bien que la transmission n'ait pu être clairement établie, un lien potentiel existe entre l'exposition professionnelle et l'isolement de *B. hinzii* dans le tractus pulmonaire[42]. Il existe également une probabilité de transmission orale de *B. hinzii* par l'ingestion de produits de volaille contaminés[43].

B. bronchialis, *B. flabilis* et *B. sputigena* ont été isolées à partir d'échantillons respiratoires des patients atteints de mucoviscidose[6].

2. Incidence de *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*

2.1-Situation épidémiologique mondiale

La coqueluche a un caractère endémique dans le monde entier, y compris dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, les cas se déclarent tout au long de l'année. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'il y a 20 à 40 millions de cas de coqueluche dans le monde, et que 95 % d'entre eux concernent les pays en développement. La coqueluche provoque près de 400000 décès par an. L'incidence de la maladie est la plus élevée chez les jeunes enfants, ce qui rend la coqueluche la principale cause de décès chez les enfants non vaccinés dans les pays à faible couverture vaccinale[44].

En 2014, l'OMS déclare qu'il y a 24 millions de cas dans le monde chez les enfants âgés < 5 ans avec 160 700 décès. Ces chiffres restent sous-estimés en raison de l'absence de surveillance de la coqueluche dans plusieurs pays[45].

Dans les pays où la vaccination est généralisée pour plus de 50 ans, un changement de transmission a été observé dans les années 1990. Cette transmission ne se déroule plus d'enfant à enfant, mais d'adolescents ou d'adultes à de jeunes nourrissons non vaccinés ou partiellement vaccinés[44].

2.1.1-Incidence chez les nouveau-nés et les enfants

La coqueluche reste endémique avec des épidémies tous les 2 à 5 ans, malgré des taux de vaccination élevés chez les nourrissons et les enfants dans de nombreux pays. Cette situation

n'a pas changée, ce qui suggère qu'elle est due à la transmission de la coqueluche des adolescents et des adultes aux nourrissons[44].

Aux Etats-Unis, l'incidence déclarée chaque année était en moyenne de 2334 cas/an pendant la période 1970 à 1980. Cependant, en 1980 et 1989, une augmentation de l'incidence a été observée dans tous les groupes d'âge, avec un taux d'incidence plus élevé chez les nourrissons âgés de 1 à 2 mois et un taux plus élevé de complications[44].

Au Canada, l'incidence chez les nourrissons était de 199 cas/ 100 000, chez les enfants de 1 à 4 ans de 119 cas/ 100 000 et chez les enfants de 5 à 9 ans de 149 cas/ 100 000. Une résurgence de la maladie a été observée dans les années 1990[44].

En Finlande, l'incidence de la coqueluche a été multipliée par cinq chez les nourrissons de moins d'un an, en particulier ceux âgés de moins de 6 mois, entre 1995 et 1999, malgré un taux de couverture de 98 %[44].

En France, la coqueluche chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 2 mois est considérée comme la première cause de mortalité dans les unités de soins intensifs pédiatriques françaises, selon une étude menée en 1999-2000[44].

En Argentine, l'incidence de la maladie est la plus élevée chez les enfants de moins d'un an avec un pic significatif chez les enfants scolarisés de 5 à 9 ans[44].

2.1.2 Incidence chez les adolescent et adultes

Le taux d'incidence de la coqueluche chez les adolescents et les adultes dans certains pays a augmenté ces dernières années[44].

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle varie entre 5 000 et 8 000 cas avec des épidémies majeures tous les 3 à 4 ans. Le nombre de cas enregistrés a augmenté dans les populations adolescentes et adultes entre 1990-1993 et 1996-2000[44].

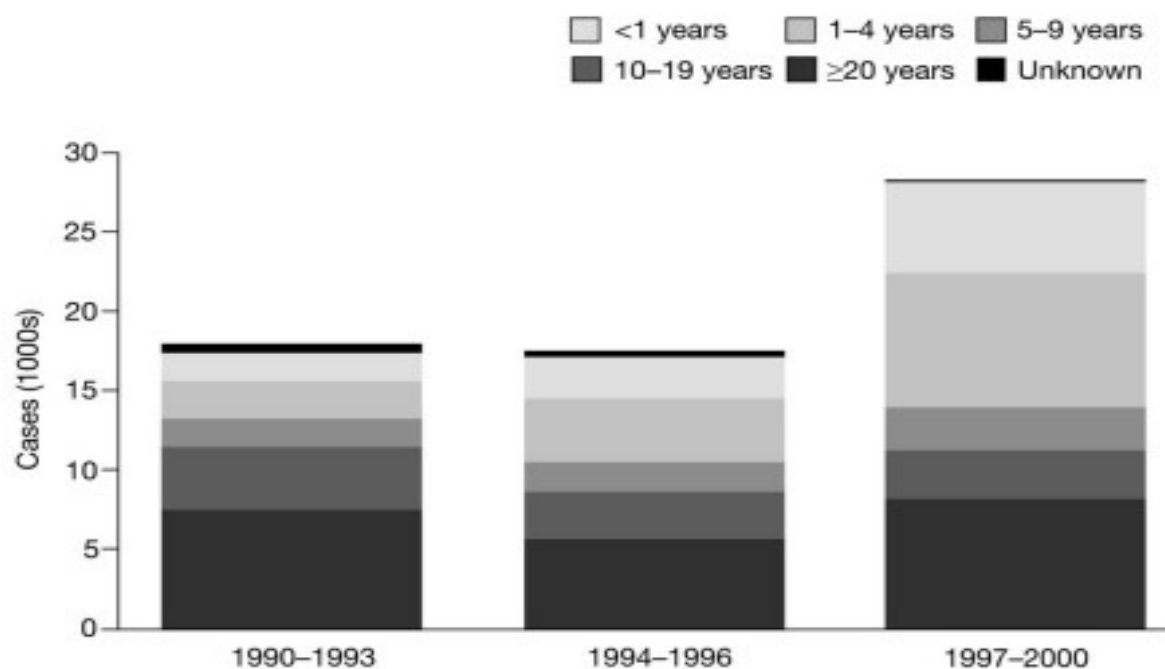


Figure 9 : Cas de coqueluche aux Etats-Unis, 1990 -2000[44].

Au Canada, une résurgence de la maladie a été observée, le taux d'incidence passant de 10/100 000 dans les années 1980 à 30/100 000 dans les années 1990. Cette augmentation s'est produite chez les préadolescents et les adolescents et est considérée comme la plus forte augmentation de l'incidence au niveau national[44].

En Australie, le taux d'incidence le plus élevé concerne les enfants de moins de 15 ans, avec un pic secondaire chez les adultes de 30 à 49 ans[44].

Même en tenant compte de la sous-déclaration, l'incidence de la coqueluche reste élevée chez les nourrissons, les adolescents et les adultes depuis que la vaccination généralisée a été introduite dans le monde entier, bien que la couverture vaccinale soit présente chez les nourrissons et les enfants. Cette situation est préoccupante du fait que les adolescents et les adultes représentent une source d'infection de la maladie pour les nourrissons non ou partiellement immunisés[44].

2.2-Situation épidémiologique au Maroc

Le Maroc fait partie des pays qui ont mis en place une politique de vaccination renforcée. Les premières campagnes de vaccination ont été lancées au début des années soixante. En 1981, le Programme Elargi de Vaccination (PEV) a été introduit, puis en 1987, il a été restructuré en Programme National d'Immunisation (PNI)[46]. Cette couverture vaccinale qui dépasse 95% à l'âge de 24 mois a permis de réduire le taux d'incidence de la coqueluche de 15 000 cas/an en 1980 à moins de 100 cas/an en 2011[47].

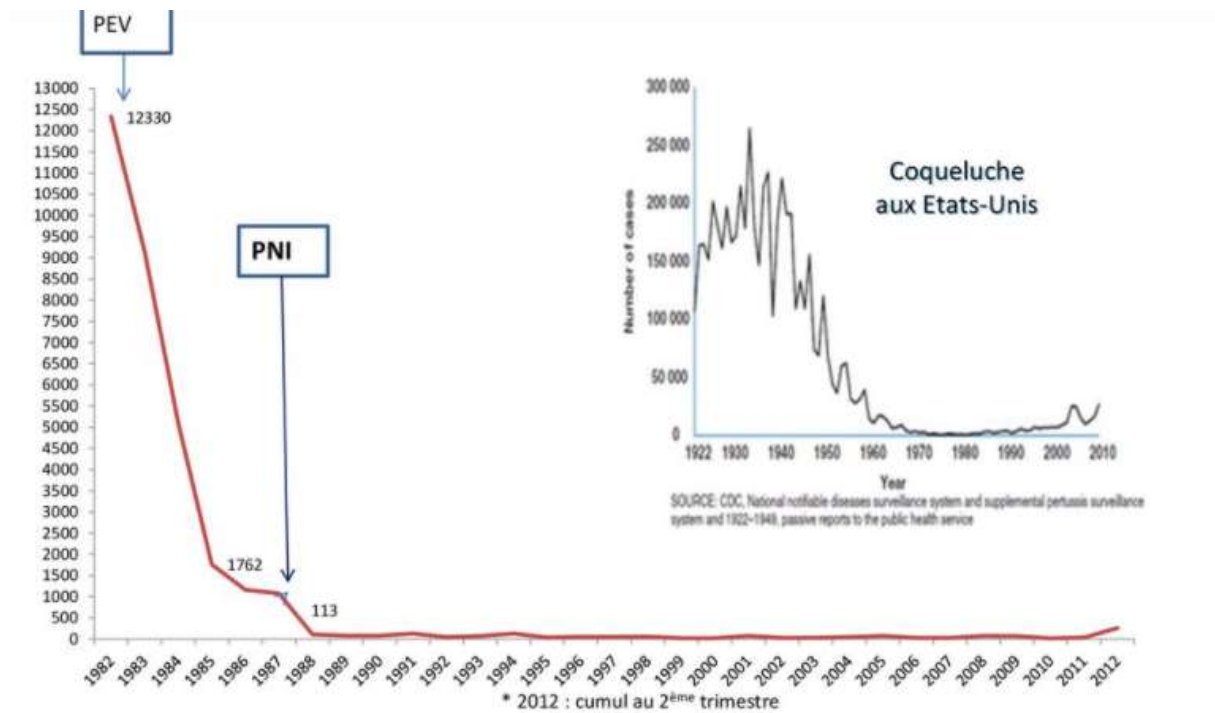


Figure 10 : Evolution des cas de coqueluche notifiés au Maroc, 1982-2012[48].

Depuis janvier 2012, une augmentation significative du nombre de cas a été enregistrée : durant un mois, en mars 2012, quatre-vingts cas ont été identifiés et confirmés en laboratoire dans la localité de Sale, au Maroc. Des nombreux cas ont ensuite été signalés dans tout le pays, et en août de la même année, une autre épidémie est survenue à Casablanca avec plus de 130 cas diagnostiqués cliniquement et hospitalisés à l'hôpital d'enfants Abderrahim Harouchi[47].

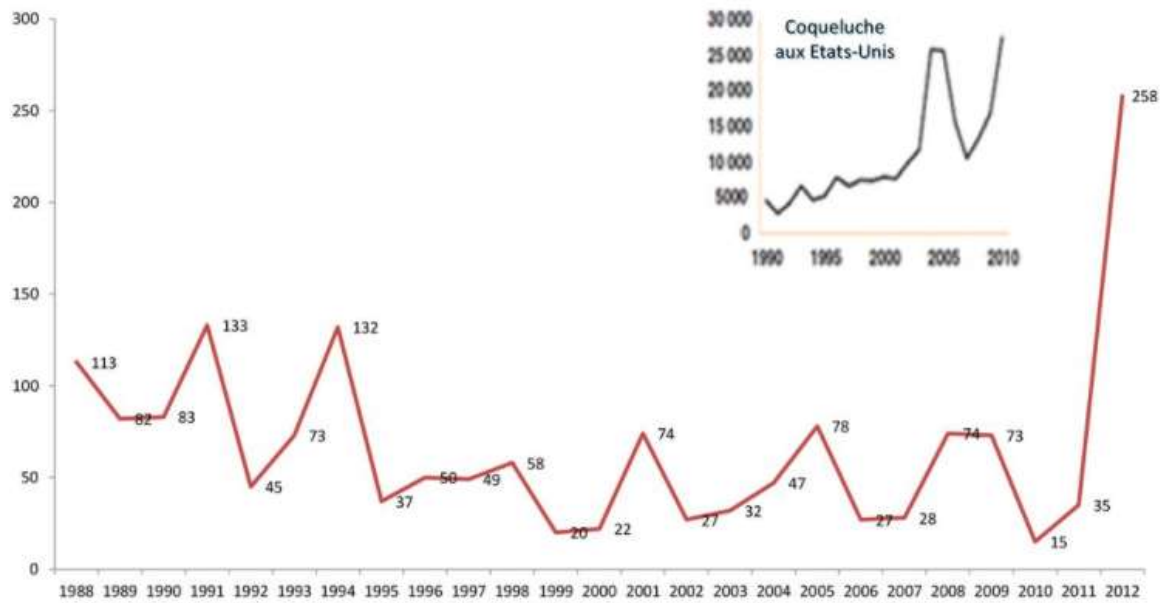


Figure 11 : Evolution des cas de coqueluche notifiés au Maroc, 1988-2012[48].

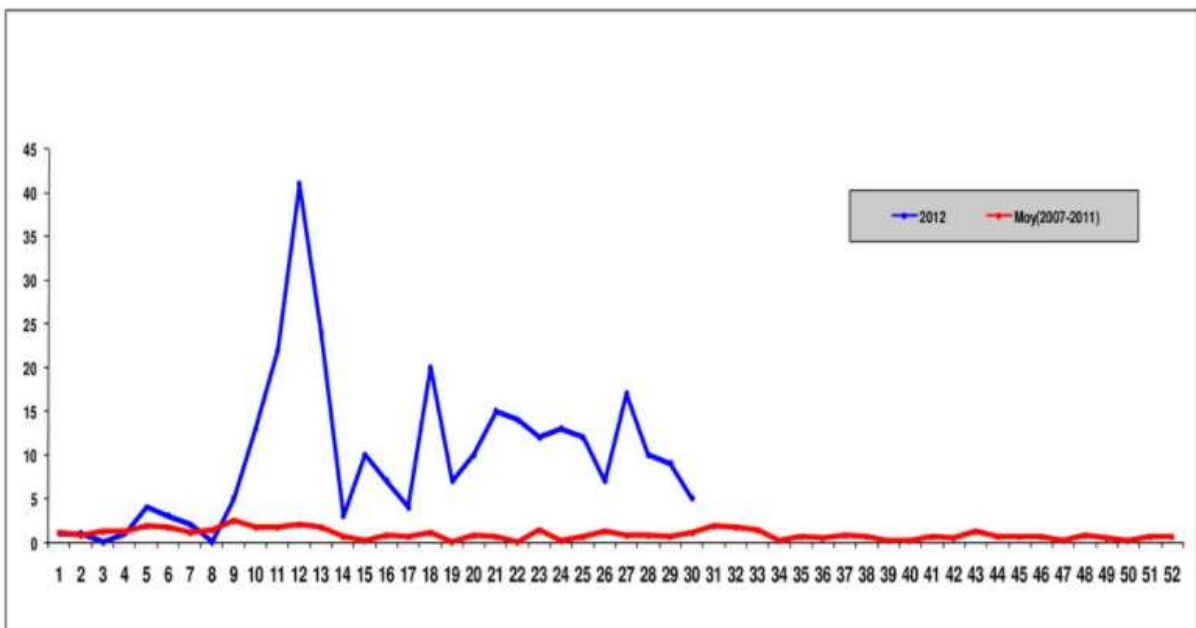


Figure 12 : Evolution hebdomadaire de la coqueluche au Maroc, année 2012/Moyenne 2007-2011[48].

Foyer épidémique de Salé (Fouarate) : La région de Rabat-Salé-Azemmour-Aaer a enregistré un nombre de 83 cas de coqueluche durant une période allant du 02 février au 25 mars 2012, le pic épidémique a été obtenu le 18 mars. Les cas enregistrés concernent toutes les tranches d'âge avec 4/5 des cas entre 6 et 15 ans. 57,8% des cas ont reçu au moins une dose de vaccin DTC. Aucun décès n'a été enregistré[48].

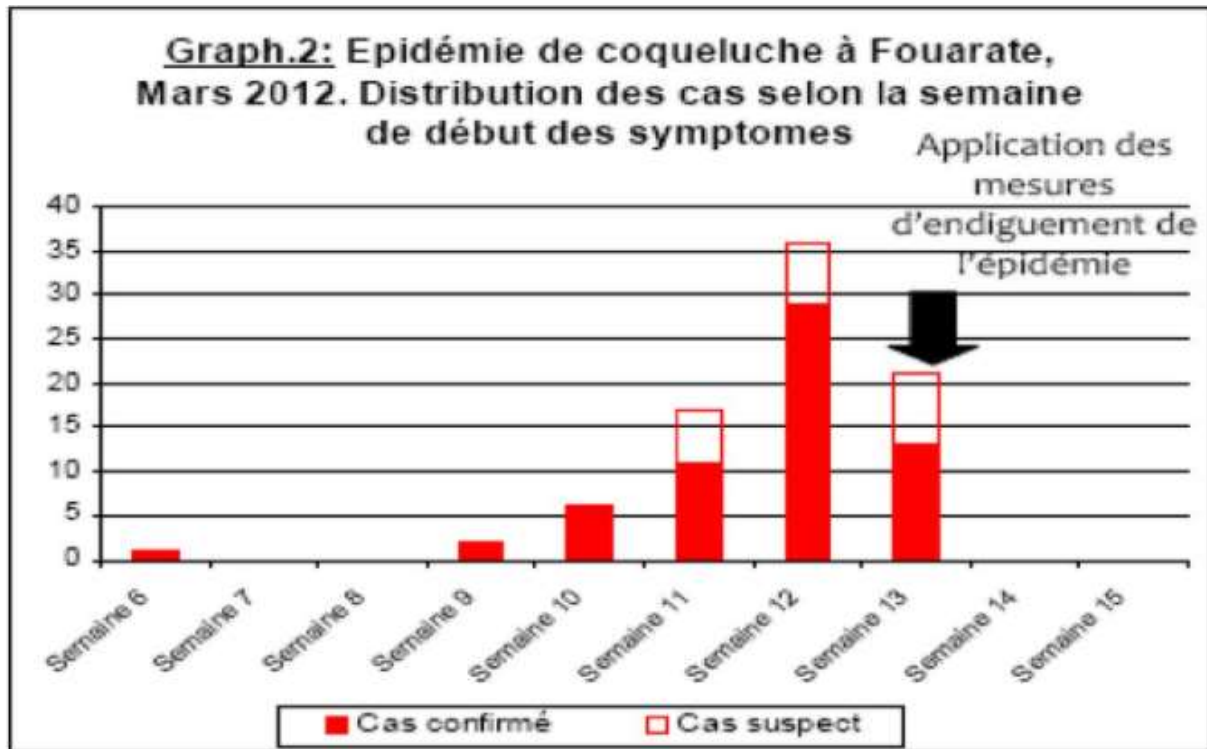


Figure 13 : Distribution des cas selon la semaine de début des symptômes dans l'épidémie de la coqueluche à Fouarate, Mars 2012[48].

Foyer épidémique de Casablanca : Une épidémie est survenue dans la région du Grand Casablanca du 1er janvier au 23 juillet. Au cours de cette épidémie, 108 cas ont été enregistrés, dont 78 cas de la région du Grand Casablanca (La figure montre la distribution géographique des cas enregistrés dans cette région) 17 cas d'origine non précisée et 13 cas d'autres provinces. 97,2% des cas sont âgés de moins de 6 mois. Un décès a été enregistré chez un nourrisson de moins de 2 mois issu d'une grossesse triple[48].

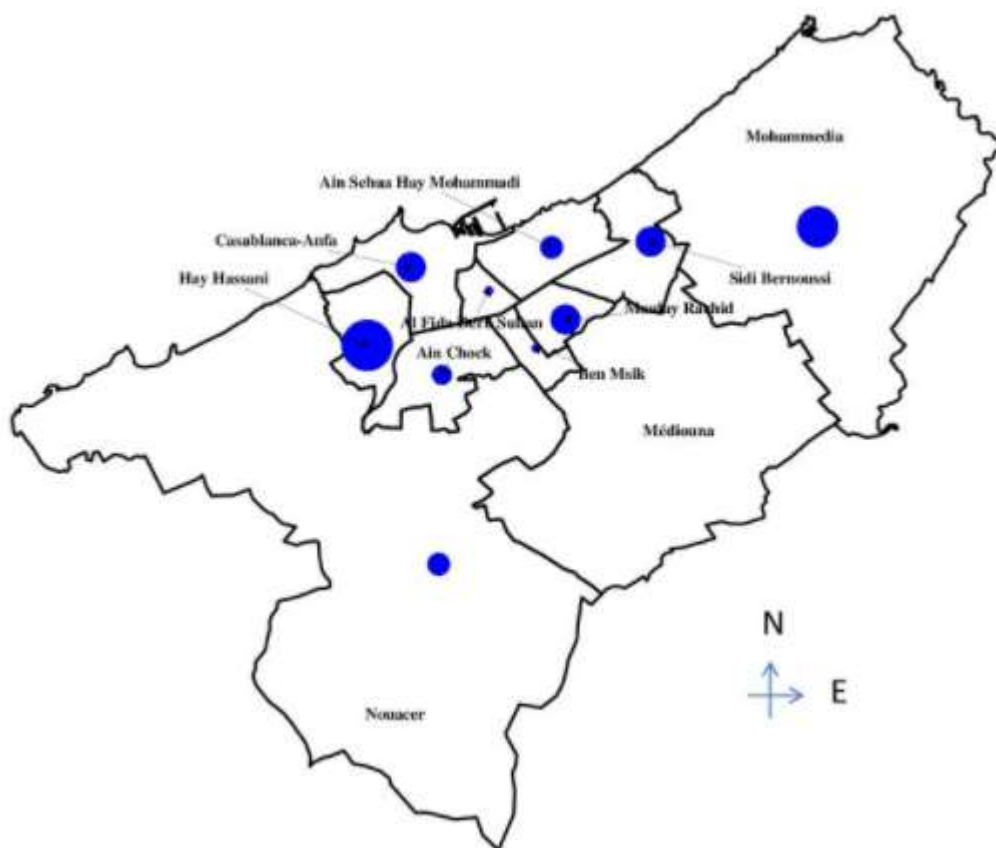


Figure 14 : Répartition des cas de coqueluche, par préfecture /province, Région du Grand Casablanca, du 01/01/2012 au 23/07/2012[48].

Depuis 2013, une surveillance de la coqueluche a été initiée dans le principal hôpital pédiatrique Abderrahim Harouchi à Casablanca, dans le but d'introduire une surveillance de la coqueluche et d'analyser la prévalence de la coqueluche chez les enfants de moins de 14 ans et de déterminer leur source d'infection[47].

Entre janvier 2013 et juin 2015, 282 prélèvements nasopharyngés d'enfants (dont 57% avaient moins de 2 mois) et d'adultes ont été analysés. L'ADN de *B. pertussis* a été détecté dans 56,4% des échantillons d'enfants, *B. parapertussis* dans un mais *B. holmesii* dans 24,3%, dans la majorité des cas en association avec *B. pertussis*, ce qui a montré qu'il existe une forte proportion de co-infection par *B. pertussis* et *B. holmesii*[47].

Parmi les 126 contacts, l'ADN de *B. pertussis* a été détecté dans 42% des échantillons, mais l'ADN de *B. holmesii* a été détecté dans 8,7%, dans la plupart des cas en association avec

B. pertussis. Ceci indique que l'infection des nourrissons non vaccinés est associée aux jeunes parents, d'où la nécessité de réaliser des enquêtes autour des cas index pour détecter les contaminateurs et prévenir la contamination des jeunes nourrissons et la propagation de la maladie par un traitement rapide[47].

IV-PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A *BORDETELLA*

L'infection par *Bordetella* comporte quatre étapes importantes : l'attachement, l'évasion des défenses de l'hôte, les dommages locaux et les manifestations systémiques[3].

On suppose que l'organisme est amené dans les voies respiratoires par des gouttelettes d'aérosol, puis qu'il adhère, en particulier aux cils des cellules épithéliales ciliées, et prolifère. L'évasion des défenses de l'hôte est importante à ce stade. Des dommages locaux se produisent avec la ciliostase, l'extrusion de cellules épithéliales ciliées nécrosées et l'afflux de cellules inflammatoires. Des symptômes systémiques se développent ensuite, associés à des complications et éventuellement à la mort. Pour chacune de ces étapes, le rôle des facteurs de virulence candidats est discuté[49].

1-Attachement

L'infection est initiée par la fixation des organes de *Bordetella* aux cils des cellules épithéliales des voies respiratoires supérieures. Divers facteurs (FHA, FIM, PT, LPS, TcfA, BrkA, Vag8 et PRN) ont été impliqués dans la facilitation de la fixation. Il faut noter la redondance des adhésines protéiques qui peuvent contribuer au processus d'attachement. En raison de cette redondance, les fonctions adhésives individuelles sont souvent masquées, et il a été difficile de désigner une protéine comme étant l'adhésine primaire[3].

Les essais d'attachement in vitro avec diverses lignées cellulaires établissent toutefois que la FHA est une adhésine puissante, du moins dans des conditions de laboratoire. Cependant, les données relatives à des essais d'efficacité vaccinale suggèrent qu'en présence d'autres adhésines, la FHA n'est peut-être pas nécessaire pour l'attachement. D'autres observations sur ces études donne à penser que le FIM (soit le FIM2, soit le FIM3, soit les deux) peut servir d'adhésine et que les anticorps dirigés contre les antigènes FIM peuvent bloquer l'attachement de *Bordetella* aux cellules hôtes par le biais du FIM[3].

PT et FHA fonctionnent comme des adhésines coopératives, PT stimule les leucocytes à exprimer l'intégrine, qui fonctionne comme un récepteur pour FHA, conduisant à la phagocytose des macrophages via CR3, permettant ainsi aux bactéries d'éviter de déclencher une explosion oxydative et de survivre et se multiplier de manière intracellulaire[49].

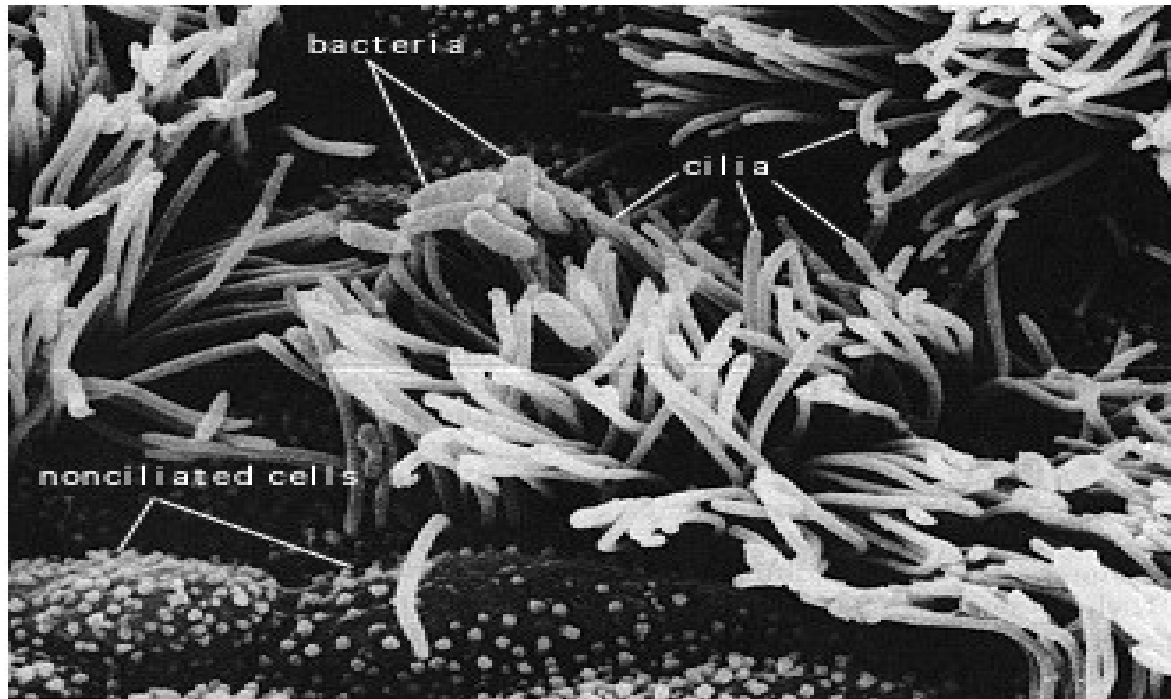


Figure 15 : Colonisation des cellules épithéliales trachéales par *Bordetella*[50].

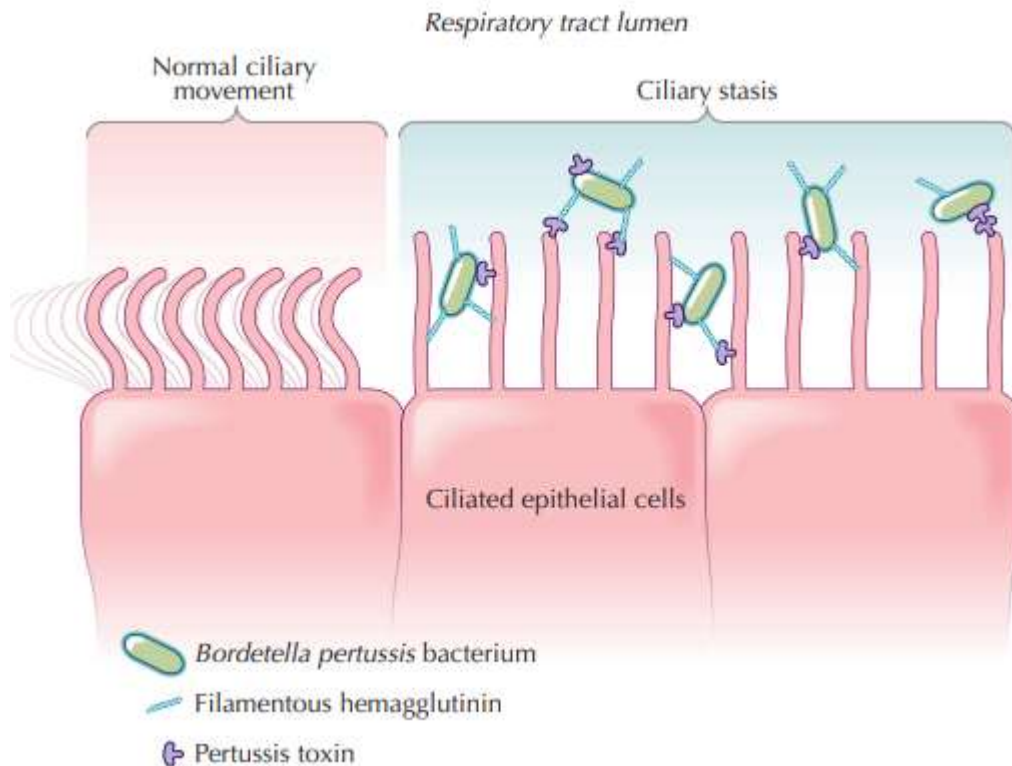


Figure 16 : Synergie entre la toxine pertussique et l'hémagglutinine filamenteuse dans la liaison aux cellules épithéliales respiratoires ciliées[51].

La pertactine peut servir d'adhésine importante mais que, en son absence, d'autres protéines peuvent remplir cette fonction[3].

2-Évasion des défenses de l'hôte.

L'évasion des défenses de l'hôte est facilitée par la toxine adénylate cyclase (CyaA) et la PT. L'infection est associée à une altération réversible des réponses immunitaires à médiation cellulaire. Plus précisément, CyaA pénètre dans les neutrophiles et catalyse la production excessive d'AMPc, ce qui intoxique les cellules de telle sorte que la phagocytose est compromise. Comme CyaA, la PT a également un effet négatif sur la phagocytose et la destruction des organismes en inhibant la migration des lymphocytes et des macrophages vers les zones d'infection[3,49].

3-Effets locaux.

Les lésions tissulaires locales des cellules épithéliales ciliées peuvent être dues à la TCT, à la DNT et peut-être à la CyaA. Parmi ces toxines, il est probable que la TCT soit la plus puissante à cet égard, car elle est spécifiquement toxique pour l'épithélium cilié respiratoire[3].

La caractéristique de l'infection par *B. pertussis* est la toux paroxystique, et il semble probable que des lésions tissulaires locales soient responsables de cette toux. Cependant, la durée totale de la toux dans la coqueluche typique est plus longue que la période pendant laquelle on s'attendrait à ce que les dommages locaux durent. Il semble donc possible qu'une autre toxine non identifiée contribue à la persistance de la toux paroxystique[3].

4-Effets systémiques.

Contrairement à de nombreuses autres maladies bactériennes graves dans lesquelles les manifestations systémiques sont les plus importantes, l'infection à *B. pertussis* est unique en ce sens qu'il n'y a pas de manifestations systémiques directes physiquement évidentes. Une encéphalopathie peut se produire, mais il s'agit très probablement d'un événement secondaire dû à l'anoxie associée aux paroxysmes de toux. La manifestation de laboratoire systémique la plus prononcée est la leucocytose avec lymphocytose, qui est due à la PT[3].

La PT peut également provoquer une hyperinsulinémie, qui peut se manifester chez certains jeunes nourrissons par une hypoglycémie[3].

Après l'infection, des anticorps se développent contre de nombreux antigènes de *B. pertussis*, notamment PT, FHA, PRN, FIM2/3, CyaA et LPS. Des anticorps agglutinants (agglutinines) se développent spécifiquement contre le FIM2/3, le PRN et le LPS. Des anticorps neutralisants contre le PT se développent également[3].

V. TABLEAU CLINIQUE

1-Infections de *Bordetella pertussis*

1.2-Forme clinique du sujet non immun

B. pertussis provoque la coqueluche, c'est une maladie hautement transmissible qui se transmet d'un individu infecté à un individu sensible par des gouttelettes provenant des voies respiratoires. La période d'incubation est le plus souvent de 7 à 10 jours. La maladie survient le plus souvent comme une infection primaire chez les enfants non immunisés. La coqueluche

dure de 6 à 12 semaines ou plus et comporte trois phases : catarrhale, paroxystique et convalescente[2,3].

- La phase catarrhale, qui se caractérise par des rhinorrhées, des larmoiements et une toux bénigne, similaires à des manifestations survenant lors d'infections à rhinovirus. Pendant une période de 7 à 14 jours, la toux s'aggrave en intensité et en fréquence. La température reste normale ou parfois s'élève légèrement
- Une phase paroxystique qui dure de 3 à 8 semaines et qui comporte des quintes de toux répétées à raison de 5 à 10 quintes ou plus pendant une seule expiration (un paroxysme). Un effort inspiratoire important se manifeste à la fin d'un paroxysme, durant lequel se produit le whoop classique. En association avec un paroxysme, il est possible de remarquer une cyanose, des yeux exorbités, une protrusion de la langue, une salivation, un larmoiement et une distension des veines du cou. Un mucus tenace est associé aux paroxysmes, mais aucune expectoration purulente n'est produite. Des vomissements consécutifs à la toux sont fréquents. Les épisodes paroxystiques se manifestent en général par groupes, de multiples épisodes groupés se déroulant toutes les heures, nuit et jour. Après une série de ces épisodes paroxystiques, les enfants deviennent épuisés et peuvent sembler apathiques. La perte de poids est possible en raison de vomissements fréquents et du refus de l'enfant de se nourrir, car il sait que manger entraîne généralement les paroxysmes. Il est important de souligner que les enfants affectés peuvent apparaître normaux entre les paroxysmes, sans aucune détresse respiratoire. Chez les adolescents et les adultes, la toux persistante non caractéristique peut être la seule manifestation de la pathologie.
- La passation à la phase de convalescence est graduelle, et s'accompagne d'une baisse initiale de la fréquence des paroxysmes, puis d'une baisse de la violence des événements. La durée de la phase de convalescence est de 6 à 12 semaines [2,3].

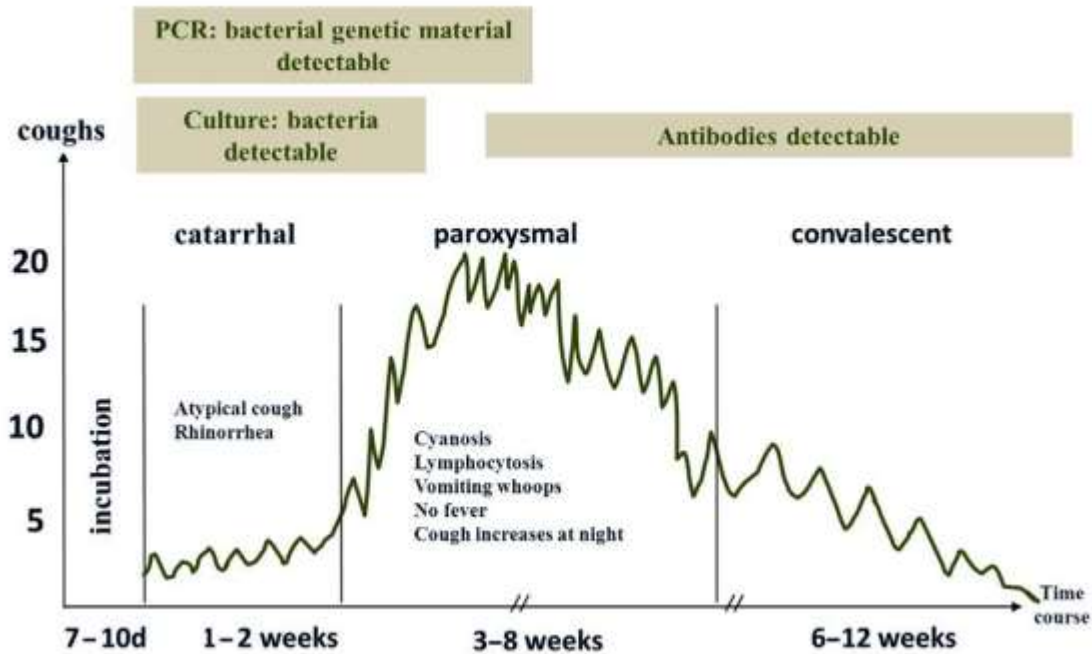


Figure 17 : Différentes phases de la coqueluche et les diagnostics biologiques à utiliser en fonction de ces phases[2].

En l'absence de traitement, les patients peuvent être contagieux pendant 3 semaines voire plus après le déclenchement des quintes de toux typiques, bien que la transmissibilité diminue très rapidement après la phase catarrhale. Aucun porteur chronique de *B. pertussis* n'a été décrit.[2].



Figure 18 : Jeune garçon infecté par la coqueluche [52].

1.3-Forme clinique du sujet immun

Ces sujets sont immunisés contre la coqueluche, le plus souvent par la vaccination ou parfois à la suite d'une infection. Ils présentent généralement des formes atypiques bénignes de coqueluche en raison d'une immunité résiduelle protectrice. Le chant du coq est souvent absent, et les symptômes se réduisent à une toux plus ou moins quinteuse et souvent prolongée, au-delà de 8 jours, mais généralement moins de deux mois. Ces types de formes cliniques sont très rarement reconnus comme coquelucheux, et sont plutôt diagnostiqués avec des maladies diverses tels que la bronchite traînante, la trachéite virale ou allergique, l'équivalent asthmatique, etc. Par ailleurs, l'infection est plus grave et plus longue chez les sujets souffrant d'hyperréactivité bronchique de base (asthmatiques) et leur évolution est alors similaire à celle du sujet non-immun [2,53].

1.4-Forme clinique du nourrisson

Chez les petits nourrissons, la forme est également caractéristique. Elle commence par une phase catarrhale aspécifique d'une semaine, après une incubation silencieuse. Au cours de la période ultérieure de quintes de toux, la toux se révèle caractéristique, car elle devient

quinteuse, prolongée, émetisante et souvent cyanosée. Les quintes de toux sont qualifiées d'atypiques en raison de l'absence du chant du coq dans cette tranche d'âge, mais elles continuent à être caractéristiques par leur caractère spasmodique et sévère. Elles peuvent être responsables de crises hypoxiques sévères et prolongées (les quintes asphyxiantes), des apnées ou des bradycardies profondes. La survenue de vomissements peut nuire à l'alimentation et conduire à une déshydratation ou une malnutrition[53].

Chez certains, les atteintes respiratoires peuvent être plus sévères dès le début. On peut avoir une détresse respiratoire avec une polypnée permanente, un courant d'air, une distension, et une hypoxie, qui peuvent initialement simuler une bronchiolite virale aiguë. Des fois, c'est dans un tableau d'apnées répétées que la symptomatologie s'installe, avant même que la toux ne se déclenche. Ceci a été décrit notamment chez les nouveau-nés. D'autres manifestations à cet âge peuvent être des convulsions dues à une anoxie aiguë, une atélectasie, une bronchopneumopathie de surinfection et une coqueluche maligne[53].

2-Infections de *Bordetella parapertussis*

L'infection par *B. parapertussis* chez l'homme peut provoquer une coqueluche légère ou une coqueluche classique. À l'exception de la fréquence des paroxysmes, les autres manifestations étaient toutes moins fréquentes que celles observées chez les patients atteints d'une infection par *B. pertussis*. *B. parapertussis* peut causer une maladie invasive chez des hôtes immunodéprimés et immunocompétents[3,54].

3-Infections de *Bordetella bronchiseptica*

B. bronchiseptica provoque des infections respiratoires chez de nombreux mammifères différents, notamment les souris, les rats, les cochons d'Inde, les mouffettes, les opossums, les lapins, les rats laveurs, les chats, les chiens, les furets, les renards, les porcs, les hérissons, les moutons, les koalas, les léopards, les chevaux, les petits bushbabies, et occasionnellement les humains. Les infections naturelles les plus importantes et les mieux décrites concernent les chiens et les porcs. Les infections chez les animaux de laboratoire ont également fourni une grande quantité d'informations pour comprendre la pathogenèse de *B. bronchiseptica* [3].

En 1991, Woolfrey et Moody ont passé en revue les maladies humaines associées aux infections à *B. bronchiseptica*. Par la suite, de nombreux autres rapports de cas ont été publiés[3].

Les patients touchés par *B. bronchiseptica* avaient généralement contact fréquent avec des animaux familiers ou d'élevage, la maladie se manifeste typiquement par un début souvent insidieux, progressif avec douleur pharyngée, dysphagie. En quelques jours s'installe une toux sèche, quelque fois marquée par des quintes coqueluchoïdes puis rapidement productive et enfin ramenant une expectoration purulente. Elle se complique très fréquemment de dyspnée souvent sévère chez des patients au terrain pulmonaire déjà précaire. Comme chez l'animal on observe quelquefois une anorexie et une diarrhée entraînant un amaigrissement, une rhinorrhée ainsi qu'une conjonctivite. La fièvre est quasi constante, jusqu'à 40°C [55]. La pneumonie survient généralement chez les patients atteints du SIDA ainsi que chez d'autres patients immunodéprimés et est fréquemment caverneuse. Des infections disséminées sont connues. Les autres manifestations respiratoires sont les sinusites et les bronchites. Les enfants normaux exposés à des animaux de ferme ou à des animaux domestiques présentent généralement des maladies de type coquelucheux [3].

Les facteurs favorisant la maladie sont : tabagisme ou éthylo-tabagisme, bronchite chronique, asthme, séquelles de tuberculose, néoplasie bronchopulmonaire, la corticothérapie. Plus de la moitié des cas récents de maladie à *B. bronchiseptica* ont touché des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine. *B. bronchiseptica* se présente donc comme une bactérie pathogène opportuniste[3,55].

4-Infections de *Bordetella holmesii*

Infection respiratoire semblable à la coqueluche Lorsque *B. holmesii* est isolée à partir d'échantillons respiratoires, la présentation correspondante est semblable à celle de la coqueluche, à savoir une faible fièvre, une toux et des vomissements post-tussifs. Les patients infectés par *B. holmesii* présentaient des symptômes plus légers que ceux atteints de *B. pertussis*, c'est-à-dire deux ou moins des trois symptômes classiques de la coqueluche : toux paroxystique, whoop et vomissements post-tussifs. Les études réalisées ont signalé des fréquences similaires des caractéristiques classiques chez les patients infectés par *B. pertussis* ou *B. holmesii* au cours d'une épidémie. Il existe une différence dans la durée de la toux : environ 70 % des patients infectés par *B. holmesii* ne toussaient plus 80 jours après le traitement antibiotique, contre moins de 30 % des patients atteints de *B. pertussis*. Cette différence pourrait s'expliquer par l'absence de toxine coquelucheuse chez *B. holmesii*[4]. Bottero et ses collègues

ont signalé des symptômes respiratoires plus légers chez neuf enfants (dont sept nourrissons de moins de 6 mois) infectés par *B. holmesii*, aucun d'entre eux ne présentait de cyanose ou d'apnée, alors que chez les enfants infectés par *B. pertussis*, 34 % présentaient une cyanose et 14 % une apnée[4,56].

Certaines données suggèrent que *B. pertussis* et *B. holmesii* co-circulent. *B. holmesii* a été isolée lors de plusieurs épidémies de *B. pertussis*, et cinq cas de coinfection par *B. holmesii* et *B. pertussis* ont été signalés lors de l'épidémie de coqueluche de l'Ohio en 2010[4].

Bactériémie : Contrairement à *B. pertussis*, qui est un pathogène des voies respiratoires, *B. holmesii* a été décrite comme une cause de bactériémie. En 18 ans, entre 1983 et 2000, le CDC a identifié 30 patients atteints de bactériémie à *B. holmesii*. La bactériémie reste une présentation rare, mais elle peut être sévère et peut même entraîner une admission en soins intensifs. Jusqu'à présent, aucun décès n'a été signalé à la suite d'une bactériémie à *B. holmesii*[4].

L'évolution clinique est généralement caractérisée par une maladie fébrile non spécifique et n'est pas typiquement associée à d'autres signes, comme une éruption cutanée. La numération des globules blancs et les autres examens de laboratoire de routine ne sont pas caractéristiques. La bactériémie à *B. holmesii* est généralement signalée chez des patients présentant des facteurs de risque tels que l'asplénie ou l'immunosuppression. Tous les groupes d'âge peuvent contracter une bactériémie à *B. holmesii*, mais dans une étude rétrospective de Shepard et ses collègues, 85% des patients avaient moins de 40 ans (âge médian 20.5 ans)[4,57].

Atteintes respiratoires : Une pneumonie à *B. holmesii* a été décrite chez une fille de 14 ans précédemment en bonne santé et chez un garçon de 15 ans atteint d'un syndrome néphrotique chronique. L'évolution de ces deux patients a été compliquée par un épanchement pleural. La fille a présenté une collection médiastinale, une péricardite, une coagulopathie et une fibrose pulmonaire, entraînant un syndrome restrictif sévère 6 mois plus tard. Une bronchite à *B. holmesii* a été signalée chez une fillette de 2 ans souffrant d'asthme. La toux était productive et non coquelucheuse. Chez une femme âgée de 41 ans, *B. holmesii* a déclenché une exacerbation de la maladie pulmonaire obstructive chronique, et elle a dû être intubée et admise aux soins intensifs[4].

Autres types d'infection : Des sites non respiratoires d'infection à *B. holmesii* ont été signalés à savoir des atteints d'endocardite à *B. holmesii* sur des valves natives et prothétiques, des atteints de péricardite à *B. holmesii*, une méningite une arthrite septique due à *B. holmesii*, tant chez les patients normaux que chez ceux qui avaient des prothèses de genou et enfin, *B. holmesii* a été isolée quatre fois dans l'hémoculture d'un patient de 67 ans recevant du rituximab qui présentait trois épisodes de cellulite et un épisode de pneumonie[4].

Cette gamme de maladies invasives sévères n'a jamais été décrite pour *B. pertussis* et montre la particularité des infections à *B. holmesii*, qui sont omniprésentes et peuvent aller d'une maladie à peine symptomatique à une maladie invasive potentiellement mortelle. Bien que la plupart des patients atteints d'une infection invasive à *B. holmesii* aient eu une maladie sous-jacente, des infections sévères ont été signalées chez des personnes auparavant en bonne santé[4].

5-Infections de *Bordetella avium*

B. avium est considéré comme un agent pathogène strictement animal qui provoque une trachéobronchite chez les oiseaux sauvages et domestiques. Les cas humains de maladies respiratoires associés à *B. avium* n'ont été signalés que récemment chez des patients atteints de fibroses kystiques démontrant que *B. avium* est un pathogène humain opportuniste[31].

Cette bactérie provoque une infection respiratoire chez les dindonneaux qui dure de 1 à 6 semaines et se manifeste par des éternuements accompagnés de larmoiements et d'un écoulement nasal muqueux, adhérent aux parois des narines et par un retard de croissance des individus atteints. L'autopsie a montré des lésions de rhinite catarrhale, de bronchite et de bronchopneumonie[15].

Les premiers signes cliniques de maladie respiratoire supérieure causée par *B. avium* ont été observés chez des poulets âgés de 14 semaines. Les signes cliniques comprenaient des éternuements, d'écoulement oculaire et nasal clairs, le plus souvent unilatéraux, et un œdème sous-mandibulaire. Au fur et à mesure de l'évolution du cas (chronique), les écoulements sont devenus purulents, entraînant une cécité unilatérale et une émaciation[58].

Cependant, un large éventail d'espèces d'oiseaux, dont les cockatiels et les autruches développent des maladies dues à *B. avium*, de sorte que d'autres espèces peuvent également être

touchées. Il semble peu probable que la transmission horizontale au sein des installations d'élevage[59].

D'après l'étude réalisée par Amanda T. Harrington et ses collaborateurs, le rôle de *B. avium* dans l'infection respiratoire par opposition à la colonisation chez les patients atteints de fibrose kystique n'est pas clair. Les cas présentés dans cette étude fournissent une association clinique plus directe de l'infection respiratoire humaine et de *B. avium* et des organismes semblables à *B. avium*. Chacun des deux isolats a été obtenu en culture pure à partir du liquide de LBA. Bien qu'aucun des patients n'ait été immunodéprimé de manière conventionnelle (par exemple, pas de VIH, de troubles hématologiques ou de traitement immunosuppresseur), chacun d'entre eux était une personne âgée qui présentait des problèmes pulmonaires sous-jacents ainsi que d'autres conditions médicales, et chacun d'entre eux appartenait à une population de patients généralement sensibles aux infections opportunistes[31].

6-Infections de *Bordetella hinzii*

Infections respiratoires chez les volailles : *B. hinzii* est communément acquis à partir des voies respiratoires des volailles malades, mais elle est généralement considérée comme non pathogène chez les hôtes aviaires. Les études de Register et de ses collaborateurs montrent que certaines souches de *B. hinzii* sont virulentes chez les dindes et peuvent coloniser les poussins de manière asymptomatique, et suggèrent que cet agent peut être un sujet de préoccupation pour les producteurs de volailles[60].

Les signes cliniques, lorsqu'ils ont été observés, allaient d'une gravité légère à modérée et comprenaient un écoulement oculaire et/ou nasal, une léthargie, une respiration buccale et un ronflement. Ils se sont manifestés chez certains dindons dès 24 heures après l'exposition et, en général, ont augmenté en intensité et en fréquence jusqu'au 10^e jour d'IP (postinfection) environ[60].

Septicémies chez l'Homme : *B. hinzii* a un certain potentiel pathogène chez l'homme, elle est responsable d'une bactériémie chez un patient homosexuel de 42 ans atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et porteur d'un cathéter Groshong sous-clavier gauche à demeure, se manifestant par de la fièvre et un gonflement du membre inférieur gauche. Il est intéressant de noter que la bactériémie à *B. hinzii* est survenue chez ce patient qui ne présentait aucun signe historique ou clinique de maladie respiratoire. Dans ce cas, le patient n'a

pas été exposé à des animaux, ce qui suggère que *B. hinzii* a peut-être eu un accès hématogène à ce patient par la voie respiratoire sans établir une infection des voies respiratoires ou par son cathéter Groshong[19].

Un autre cas a été enregistré chez un homme de 69 ans qui présentait depuis trois semaines un ictère indolore accompagné d'une diminution de l'appétit, d'urines foncées et de selles molles. Il a nié avoir de la fièvre, des nausées ou des vomissements. Le patient ne présentait aucun autre facteur de risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, il est décédé d'une septicémie. Le patient avait assisté à un barbecue à la ferme deux semaines avant son admission, mais aucun autre détail concernant le contact avec des volailles ou des oiseaux n'était disponible. Il est possible que *B. hinzii* ait colonisé les voies respiratoires de ce patient sans provoquer d'infection respiratoire et qu'il se soit ensuite propagé dans la circulation sanguine. Une porte d'entrée gastro-intestinale est également possible, entraînant une colonisation intestinale, une angiocholite ascendante et une bactériémie. Ce cas indique également que *B. hinzii* est capable de provoquer une infection mortelle[61].

Un homme de 79 ans atteint du syndrome myélodysplasique a été admis à l'hôpital pour une transfusion sanguine. Il souffrait de malaises et de symptômes grippaux depuis une semaine. Le deuxième jour de son admission, il a développé une fièvre de 38,4°C avant une transfusion sanguine. Le patient n'avait pas d'exposition aviaire connue[62].

Un autre cas de septicémie à *B. hinzii* associée à une virémie et à un lymphome dû au virus d'Epstein-Barr a été enregistré chez une femme de 36 ans qui a développée une fièvre, une éruption cutanée sur tout le corps et de la fatigue. Les cultures de sang et de crachats ont révélé la présence de *B. hinzii*. La chimiothérapie a été suspendue et la patiente est décédée. Un examen post-mortem n'a pas été effectué, mais son décès a été cliniquement attribué à son lymphome. *B. hinzii* et l'ERV ont probablement accéléré son décès[63].

Infections respiratoires chez l'Homme : *B. hinzii* a été isolé de crachats en 1957 comme *A. faecalis*, des études taxonomiques ont révélé que cette souche appartient au groupe *Bordetella-Alcaligenes*. Il n'existe aucune donnée sur la pathogénicité de cette bactérie[20].

Il existe un cas d'un artiste de 51 ans atteint de mucoviscidose chez qui *B. hinzii* a été isolé sur une période de 3 ans. En 1990, le patient a développé pour la première fois des symptômes pulmonaires significatifs, à savoir une faible fièvre occasionnelle, une toux accrue,

une dyspnée à l'effort et une légère détérioration de la spirométrie. En 1992, le prélèvement d'expectorations a révélé la présence de *Staphylococcus aureus* et d'un bâtonnet Gram-négatif non fermentant qui a été diagnostiqué comme étant *B. avium* avant de se révéler être *B. hinzii*. Un an plus tard, le patient a présenté des symptômes similaires, et deux souches de *B. hinzii* présentant des profils de résistance différents ont de nouveau été isolées à partir d'un échantillon de crachat. Il s'agit du premier cas enregistré d'isollements multiples d'une espèce de *Bordetella* sur une période prolongée chez un patient atteint de mucoviscidose sans que l'on sache comment l'acquisition de *B. hinzii* a eu lieu[64].

Un autre rapport concernant un homme qui présente une jaunisse indolore depuis trois semaines, associée à une diminution de l'appétit, des selles molles et des urines foncées. Il a nié avoir de la fièvre, des nausées ou des vomissements. Il avait assisté à un barbecue dans une ferme deux semaines avant son admission, mais aucun autre détail concernant le contact avec des volailles ou des oiseaux n'était disponible. Les échantillons de sang prélevés pour la culture sont apparus positifs dans les 24 heures et ont uniquement cultivé des bâtonnets Gram négatifs qui correspondent à *Bordetella hinzii*. Il est possible que cette bactérie ait colonisé les voies respiratoires du patient sans entraîner une infection respiratoire et se soit ensuite propagée dans la circulation sanguine. Une porte d'entrée gastro-intestinale est également possible, conduisant à une colonisation intestinale, une angiocholite ascendante et une bactériémie. Ce cas montre également que *B. hinzii* est capable de provoquer une infection mortelle[61].

Chez un patient atteint du SIDA et d'une infection des voies respiratoires, *Bordetella hinzii* a également été isolée en même temps que *Nocardia asteroides* à partir du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Le patient n'avait pas été exposé aux oiseaux, ce qui suppose que d'autres sources, notamment l'exposition par voie alimentaire, peuvent être impliquées[65].

Les deux cas de septicémie signalés par Fry et ces collaborateurs en 2007 et Hirstov et ces collaboratrices en 2008 chez des patients immunodéficients ont été associés à l'isolement de *B. hinzii* dans le tractus pulmonaire[62,63].

Bordetella hinzii a également été isolée en association avec *klebsiella oxytoca* chez une femme de 85 ans qui présentait des symptômes respiratoires consistant en une toux, des expectorations et une dyspnée à l'effort modéré depuis plusieurs jours. Aucune donnée n'a été trouvée chez ce patient pour suggérer une immunosuppression et il n'avait aucune exposition

aviaire connue, ce qui signifie que l'organisme a été obtenu à partir d'une autre source non encore identifiée[66].

En avril 2013, *Bordetella hinzii* a été retrouvé dans les expectorations et l'aspiration bronchique chez un homme de 43 ans qui avait subi une greffe de moelle osseuse allogénique et un traitement par corticostéroïdes et chimiothérapie pour une leucémie myéloïde aiguë diagnostiquée. Le patient présentait des symptômes du type fatigue, fièvre et exacerbation de bronchiectasies. Il avait une exposition aviaire en raison de son activité professionnelle consistant à nettoyer les tuyaux et les réservoirs d'eaux usées avec de l'eau à haute pression dans des abattoirs de volailles. En septembre 2014, un homme de 74 ans hospitalisé pour une laryngectomie partielle et une trachéotomie pour une deuxième récurrence de cancer du larynx a été transféré en unité de soins intensifs pour une décompensation de la bronchopneumopathie chronique obstructive 11 jours plus tard. À l'admission, il présentait de la fièvre (38,7 °C), une détresse respiratoire avec hypoxémie et des sécrétions trachéales purulentes provenant de l'orifice de trachéotomie. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire et les sécrétions trachéales ont montré la présence de *B. hinzii* et de *S. aureus*, bien que le patient n'ait pas eu d'animaux domestiques depuis plusieurs années et que le contact avec les volailles ait été peu fréquent durant son enfance. *B. hinzii* a également été mis en culture à partir d'un échantillon prélevé par écouvillonnage rectal dans le cadre d'un dépistage systématique du portage de bactéries résistantes. Cette persistance dans le tractus gastro-intestinal est une autre caractéristique de *B. hinzii* qui rend l'identification de la source difficile, puisque l'infection peut n'apparaître que longtemps après la contamination[42].

Enfin, en novembre 2021, *B. hinzii* a été trouvé chez un homme de 77 ans ayant des antécédents médicaux de diabète de type 1 non contrôlé et de maladie coronarienne, qui était sous hémodialyse pour une insuffisance rénale terminale. Le patient a été admis à l'hôpital pour une aggravation de son essoufflement et de ses douleurs thoraciques. Il a aussi signalé une toux, de la fièvre, des nausées, et des maux de dos. Le test de l'écouvillon nasopharyngé SARS-CoV-2 était positif à la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Une tomodensitométrie de sa poitrine a révélé de multiples fractures des côtes, un important épanchement pleural droit et un infiltrat pulmonaire du lobe supérieur droit. Le liquide de lavage broncho-alvéolaire et les hémocultures prélevées ont révélé des bacilles Gram-négatifs qui ont été identifiés comme étant

B. hinzii, ainsi que *Klebsiella pneumoniae* dans le LBA. Le patient est décédé en raison de l'aggravation de son état hémodynamique, d'un mauvais pronostic général et d'un mauvais état mental persistant. Il vivait dans une maison de soins infirmiers et n'avait aucune exposition connue à la volaille ou aux animaux domestiques. Le patient a probablement eu une infection pulmonaire non traitée à *B. hinzii* qui a conduit à une bactériémie. Il avait un diabète non contrôlé et a reçu de la dexaméthasone dans le cadre de son traitement, ce qui a pu favoriser la dissémination par bactériémie, et la co-infection par le SRAS-CoV-2 l'a rendu plus sensible à l'infection[67].

Infections urinaires chez l'Homme : Un homme de 37 ans sans antécédents médicaux, à l'exception d'une consommation chronique d'alcool et de tabac, a été admis à l'hôpital avec une fièvre de 38,5°C et des douleurs abdominales. Les examens pratiqués ont montré la présence d'une pyélonéphrite obstructive gauche. L'échantillon d'urine prélevé a révélé la présence de bacilles Gram-négatifs courts et les études d'identification réalisées ont défini ces bacilles comme étant *B. hinzii*. Le patient n'avait pas d'exposition aviaire récente, mais il avait élevé des poulets jusqu'à 2 ans auparavant. Il s'agit du premier cas enregistré de *B. hinzii* causant une infection urinaire[68].

Infections cardiaques chez l'Homme : Le premier cas enregistré était un patient de 79 ans qui a été hospitalisé en février 2018 souffrant d'une fièvre, une toux et d'expectorations jaunes, avec un comportement altéré, une dysarthrie et une démarche instable. Il avait subi une intervention chirurgicale pour une prothèse biologique de valve aortique suite à une sténose sévère et symptomatique de la valve aortique. Le patient était atteint d'une maladie hépatique chronique avec hypertension portale, d'un diabète sucré de type II bien contrôlé, d'une maladie rénale chronique de stade II et d'hypertension. Il avait en plus un adénocarcinome du côlon en rémission après une hémicolectomie droite. Les hémocultures réalisées ont révélé la présence de *B. hinzii*. Les examens physiques ont montré la présence d'un abcès périaortique dans la valve aortique préservée et une augmentation du métabolisme pathologique de la prothèse valvulaire périaortique évoquant une endocardite infectieuse, ce qui a été confirmé par l'analyse des échantillons prélevés de l'abcès périaortique qui a montré que le patient avait une endocardite aiguë causée par *B. hinzii* de la prothèse valvulaire aortique, un abcès mitral continu et un abcès septal. Aucun contact avec des volailles n'a été documenté dans ce cas[69].

Le deuxième cas enregistré est celui d'une endocardite infectieuse secondaire à *B. hinzii* dans une valve aortique native chez une femme de 53 ans ayant des antécédents médicaux de colite ulcéreuse et n'ayant pas d'antécédents cardiaques, qui a été admise à l'hôpital pour une fatigue, une fièvre, un essoufflement et une toux. La patiente a développé une insuffisance rénale aiguë, une transaminite et une acidose lactique. Les examens effectués ont montré une insuffisance aortique sévère et une petite masse pédunculée à la jonction de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure. Après le remplacement de la valve aortique par une valve Edwards Intuity 21 mm, les cultures ultérieures étaient négatives[70].

Infections digestives chez l'Homme : Le rapport de bactériémie mortelle enregistré par Kattar et ses collaborateurs est associé à des signes digestifs, l'échographie abdominale du patient a montré une dilatation des canaux intrahépatiques et extrahépatiques et une distension de la vésicule biliaire avec présence de boue, il a également subi une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique qui a révélé une sténose de l'ampoule de Vater et une sténose de 5 cm du canal cholédoque. Cela suggère que *B. hinzii* a colonisé les voies respiratoires de ce patient et s'est ensuite propagé dans la circulation sanguine via une porte d'entrée gastro-intestinale, entraînant une colonisation intestinale, une angiocholite ascendante et une bactériémie[61].

B. hinzii est également isolé en association avec des *streptocoques viridans* et *Enterococcus sp* à plusieurs reprises à partir de différents échantillons biliaires prélevés sur une période de 6 mois chez un patient présentant des antécédents de transplantations hépatiques multiples et des épisodes récurrents de cholangite. Dans ce cas, *B. hinzii* était probablement l'agent causal de l'infection chronique des canaux biliaires chez ce patient. Il n'avait pas de contact étroit avec des oiseaux ou d'autres animaux. Le patient a probablement été colonisé par *B. hinzii* dans le tractus gastro-intestinal et a développé une infection ascendante du canal biliaire, ce qui suggère que la transmission s'est faite par voie orale par l'ingestion de produits de volaille contaminés[43].

Le dernier cas rapporté concerne un homme de 42 ans ayant des antécédents d'abus d'alcool, de stéatose hépatique et de pancréatite nécrosante aiguë compliquée prolongée. Le patient a bénéficié d'une implantation guidée par cathéter d'un stent en nitinol auto-expansible dans la veine porte, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique thrombosées, ainsi que d'une résection du côlon sigmoïde incluant l'application d'un transversostome en vue de sa

perforation. Un abcès péripancréatique s'étendant au muscle psoas gauche a été détecté par tomodensitométrie. Un cathéter percutané a drainé du pus brunâtre, partiellement solide, de la partie rétropéritonéale de l'abcès, et la culture du pus et d'un échantillon d'écouvillon cutané prélevé au point de ponction du cathéter étaient positives pour *B. hinzii* associée à d'autres germes. La voie de transmission est encore inconnue, mais il est probablement que la bactérie a rejoint le rétropéritoine lors de la perforation du côlon sigmoïde[71].

Infections sous-cutanées chez l'Homme : *B. hinzii* peut provoquer une infection des tissus sous-cutanés, comme rapporté par Negishi et ses collaborateurs qui ont trouvé cette bactérie dans des échantillons de liquide provenant d'un abcès sous-cutané cervical chez un agriculteur immunocompétent de 63 ans. Le patient ne présentait aucun traumatisme, aucune histoire de voyage et aucune pathologie sous-jacente telle que le diabète. Il avait été en contact avec des animaux, mais la voie d'infection exacte reste obscure dans ce cas[72].

Infections neurologiques chez l'Homme : Le premier rapport concerne un homme de 44 ans qui a été admis à l'hôpital pour une fièvre et des maux de tête diffus sévères associés à une raideur de la nuque. Le patient avait des antécédents de transplantation rénale multiple. L'examen physique a révélé une gêne mais pas de signes de toxicité ou de déficit neurologique, les nerfs crâniens étaient intacts et la motricité, la parole et les sensations étaient sans particularité. Les hémocultures et la culture du liquide céphalorachidien étaient positives pour *B. hinzii*. Le patient était régulièrement exposé à des oiseaux sauvages et à des rongeurs. Il s'agit du premier cas de méningite causée par *B. hinzii* chez un patient immunodéprimé[73].

7-Infections de *Bordetella ansorpil*

B. ansorpil a été isolé pour la première fois à partir de l'exsudat purulent d'un kyste épidermique d'une femme sous chimiothérapie anticancéreuse[25]. Le deuxième cas enregistré est celui d'un homme de 88 ans atteint de leucémie monomyélocytaire, la pathologie due à cette bactérie se manifeste par une fatigue et un essoufflement à l'effort, mais pas de fièvre[74].

8- Infections de *Bordetella trematum*

B. trematum a été décrite pour la première fois comme *B. avium* like chez un patient de 29 ans souffrant d'otite moyenne[21], dix souches de cette bactérie ont été isolées comme *B. trematum* à partir d'infections de l'oreille et de plaies chez l'homme[1]. Cette bactérie est considérée comme un autre organisme opportuniste qui peut être récupéré dans les ulcères

infectés des patients diabétiques. La bactérie a été isolée chez un homme de 82 ans atteint de diabète de type 2 traité pour un ulcère infecté du pied gauche avec une sécrétion verdâtre de la plaie et une inflammation des tissus environnants[75]. L'espèce se trouve le plus souvent dans le cadre d'une flore polymicrobienne dans les infections de la peau et des tissus mous, en particulier dans les ulcères diabétiques et chroniques [76] .

En dehors des infections superficielles, *B. trematum* pourrait être un germe opportuniste responsable des infections systémiques, Il s'agit d'un cas de bactériémie avec évolution fatale diagnostiqué au Maroc chez un patient de 60 ans hospitalisé pour brûlures thoraciques provoquées par une flamme de butane dans le cadre d'un accident domestique dans un milieu semi-fermé[77].

Tous ces patients infectés par *B. trematum*, à l'exception d'un seul, présentaient des comorbidités, notamment une altération de la fonction rénale, un diabète et des troubles vasculaires variables[76].

Tableau II: Résumé des cas rapportés de *Bordetella trematum*[76].

Author	Clinical data	Clinical diagnosis	Antimicrobial treatment prior to isolation	Infection isolates	Initial targeted treatment	Isolation of <i>B. trematum</i> after initial targeted treatment	Second targeted treatment	Clinical outcome
Daxboeck et al.	82-year-old man with diabetes mellitus	Infected diabetes left foot ulcer. Underlying osteomyelitis	10-day course of amoxicillin-clavulanic acid and ciprofloxacin	<i>Bordetella trematum</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the ulcer samples	No antimicrobial treatment	Control cultures not performed	No antimicrobial treatment	Healed 2 years later
Hernández-Porto et al.	76-year-old woman with diabetes mellitus, peripheral vascular disease and impaired renal function	Infected diabetes left foot ulcer	14-day course of vancomycin	<i>Bordetella trematum</i> and <i>Achromobacter xylosoxidans</i> in the ulcer samples	No antimicrobial treatment	No	21-day course of cotrimoxazol plus 14-day course cefazidime	Favorable outcome after 7 days
Halim et al.	60-year-old man suffering from severe thoracic burns	Sepsis	Imipenem plus netilmicin and colistin	<i>Bordetella trematum</i> and <i>Enterobacter cloacae</i> in blood cultures	No antimicrobial treatment (patient expired)	-	-	Patient expired
Current report Case 1	65-year-old man with diabetes mellitus, peripheral vascular disease and hypertension	Infected right foot ulcer	7-day course of amoxicillin-clavulanic acid	<i>Bordetella trematum</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> and <i>Alcaligenes faecalis</i> in the ulcer samples	Debridement and 14-day course of ciprofloxacin	Yes	Patient refuses medication	Persistence of infection
Current report Case 2	72-year-old woman with vascular disorders and impaired renal function	Infected right and left foot ulcers. Underlying osteomyelitis	Unknown	<i>Bordetella trematum</i> , <i>Proteus vulgaris</i> and <i>Alcaligenes faecalis</i> in the ulcer samples	14-day course of ciprofloxacin	Yes	Forefoot amputation plus 7-day course of piperacillin-tazobactam switched to 7-day course of meropenem	Favorable

Le premier cas d'isolement de *B. trematum* dans les voies respiratoires humaines depuis sa première description était un patient atteint d'un carcinome pulmonaire. Le patient a été admis dans l'unité de soins intensifs de service de pneumologie en état de choc septique naissant avec insuffisance respiratoire. La signification clinique de ce germe dans la détérioration rapide de l'état du patient reste incertaine. Cependant, l'isolement de *B. trematum* du matériel clinique est encore très rare [78].

9-Bordetella petrii

Le premier rapport de *B. petrii* causant une maladie chez l'homme a été associé à une ostéomyélite mandibulaire chronique chez un homme de 67 ans[23]. Un deuxième isolat clinique a été signalé chez un patient de 30 ans souffrant de mastoïdite chronique suppurative. L'histopathologie a révélé la présence de tissu de granulation, de tissu cicatriciel et de tissu adipeux avec une nécrose graisseuse et un infiltrat inflammatoire lourd mixte, aigu et chronique, avec des foyers d'inflammation suppurative aiguë[24]. Sur 43 espèces de *Bordetella* isolées chez des patients atteints de mucoviscidose, 4 ont été identifiées comme étant *B. petrii*[79].

Il existe également deux rapports de cas de patientes atteintes de bronchiectasie qui ont continuellement cultivé *B. petrii* dans des échantillons d'expectoration pendant des périodes prolongées. Une patiente avait *B. petrii* en culture pure ou mixte pendant cinq épisodes de bronchorrhée sur une période de 13 mois, au cours de ces épisodes répétitifs, le patient n'a présenté aucun symptôme général de septicémie (pas de fièvre ni de taux élevé de protéine C-réactive)[80]. L'autre patiente a mis en culture *B. petrii* et *Mycobacterium* intracellulaire à partir de crachats et d'échantillons de bronchoscopie à quatre reprises ; elle a présenté une dyspnée accrue et une toux productive qui s'est aggravée, ce qui a entraîné son décès malgré un traitement antimicrobien ciblant les deux organismes ; une culture post-mortem de la rate a révélé la présence de *B. petrii*[81].

Un cas d'arthrite septique et d'ostéomyélite au coude de *B. petrii* est survenu chez Un homme de 32 ans a subi une blessure ouverte et une fracture complexe de l'humérus distal à la suite d'un accident de motocross à Hawaï, le patient a présenté des douleurs et un écoulement purulent de la plaie chirurgicale du coude droit. Deux mois d'antibiotiques par voie intraveineuse et des interventions chirurgicales répétées ont été nécessaires pour guérir cette infection[82].

Un autre cas de sinusite à *B. petrii* a été enregistré chez une adolescente immunodéprimée. Une jeune fille de 12 ans ayant des antécédents d'hypogammaglobulinémie et de déficit en anticorps spécifiques compliqués par une sinusite fongique allergique chronique, elle présente une douleur faciale qui s'aggravait et un écoulement nasal épais, vert et teinté de sang [83].

VI-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1- Diagnostic spécifique des infections à *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*

La sensibilité et la spécificité du diagnostic de la coqueluche sont influencées par divers problèmes pratiques, tels que le moment du prélèvement, la technique adoptée et le transport de l'échantillon. De même que les problèmes de milieu, l'inexpérience, la contamination, la sophistication et le coût des équipements de laboratoire. De plus, il est possible qu'il y aura une confusion dans l'interprétation des résultats sérologiques. Autres facteurs susceptibles d'affecter la sensibilité et la spécificité des différents tests : l'âge, l'immunisation, l'administration d'antibiotiques et l'exposition antérieure à la bactérie[3].

Actuellement, les méthodes courantes de diagnostic en laboratoire sont la culture, le test d'anticorps à fluorescence directe (DFA) qui permet la détection directe de l'antigène, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et la sérologie (ELISA avec de nombreux antigènes de *B. pertussis* et agglutination). La sensibilité la plus élevée est obtenue lorsque la culture est complétée par la PCR et les tests sérologiques[3].

1.1-Diagnostic direct

1.1.1-Culture

1.1.1.1-Prélèvement

Différents matériels biologiques sont utilisés pour l'isolement des bactéries, notamment l'aspiration nasopharyngée (ANP), les expectorations et l'écouvillon nasal[84]. Les meilleurs résultats sont obtenus par aspiration nasopharyngée sur un tube stérile sec avec une fine sonde molle sur un milieu solide spécifique appelé milieu sanguin Bordet Gengou (BGS)[85]. Même si le taux d'isolement de *B. pertussis* à partir des aspirations nasopharyngées est plus élevé, cette technique est moins pratiquée en milieu clinique. Pour les écouvillons nasopharyngés, le coton

et la rayonne ne doivent pas être employés car ils contiennent des acides gras qui sont toxiques pour *B. pertussis*. Le matériau préféré pour les écouvillons est l'alginate de calcium, mais le Dacron est aussi acceptable. La tige de l'écouvillon doit être un fil fin et flexible. Les échantillons obtenus à partir de l'écouvillon nasopharyngé peuvent être sous-optimaux puisqu'il s'agit d'une procédure désagréable pour le patient. Pour que les résultats soient optimaux, l'extrémité de l'écouvillon doit être en contact avec les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire. Le manque de ce contact est la cause principale des cultures négatives. Chez les jeunes enfants, les échantillons de lavage nasal peuvent aussi donner des résultats satisfaisants ; toutefois, il peut y avoir un problème de dilution, et cette méthode n'a pas été correctement évaluée pour le diagnostic de l'infection à *B. pertussis*[3].

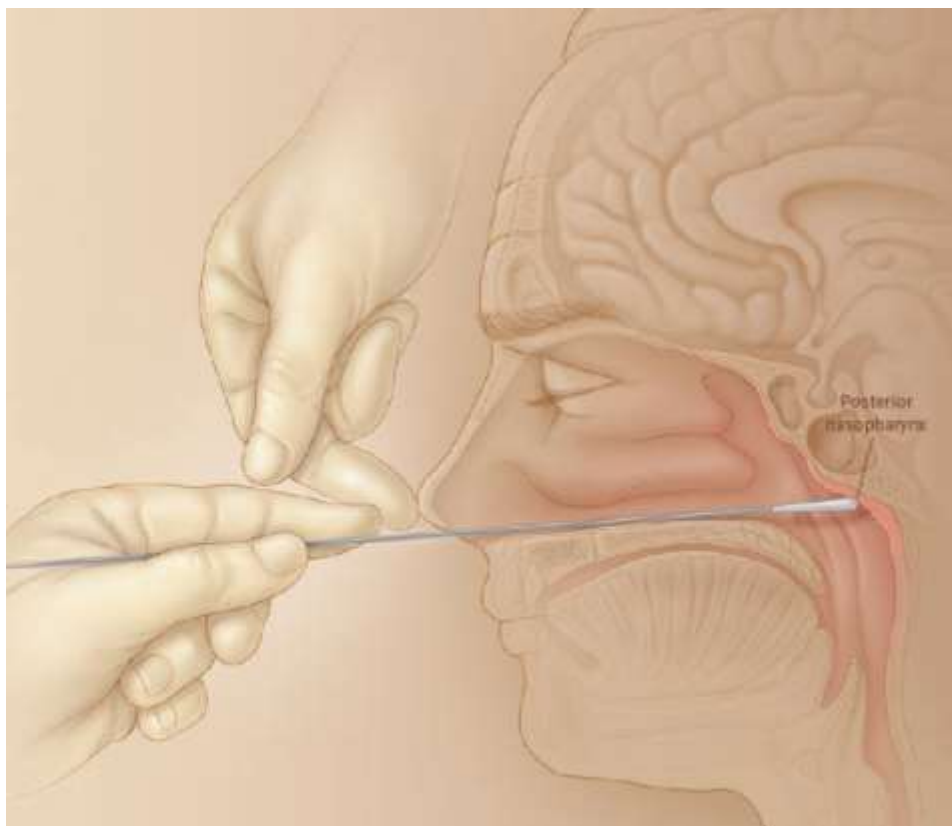


Figure 19 : Technique appropriée pour l'obtention d'un échantillon nasopharyngé pour l'isolement de *Bordetella pertussis*[86].

Bien que la sensibilité de la culture soit faible et l'isolement diminue rapidement et devient plus faible après deux à trois semaines de toux, et lorsque le patient a été vacciné ou traité depuis plusieurs jours aux antibiotiques. Il est donc important d'effectuer le prélèvement

systématiquement dans les trois premières semaines de la maladie qui suivent le début de la toux car un isolement positif permet de confirmer le diagnostic avec certitude en moins d'une semaine, d'éviter d'autres examens complémentaires inutiles, et de pouvoir prendre les précautions prophylactiques indispensables pour l'entourage du malade pour limiter la propagation de l'épidémie, que ce soit dans la famille ou dans la communauté[85].

1.1.1.2- Transport de l'échantillon

La réalisation immédiate de la culture est préférable mais pas toujours pratique dans le cadre clinique, d'où la nécessité d'utiliser des milieux de transport qui doivent empêcher la perte de *B. pertussis* et inhiber la croissance d'autres organismes qui pourraient rendre l'identification de la bactérie compliquée[3].

Le milieu de transport de choix est la gélose de Regan-Lowe (gélose au charbon demi-fort complétée par du sang de cheval et de la céphalexine), un milieu nutritif qui inhibe la croissance de la flore nasopharyngée normale. Quand ce milieu est pré-incubé à 36°C avant d'être envoyé, le taux de *B. pertussis* peut augmenter, mais il peut aussi provoquer une augmentation du taux de croissance d'autres contaminants bactériens ou fongiques. Il est possible d'utiliser d'autres milieux de transport bactériens non nutritifs s'ils sont composés du charbon de bois, comme le milieu d'Ames, et si le délai entre le prélèvement de l'échantillon et la culture ne dépasse pas 24 heures[3].

1.1.1.3-Culture

La culture est la technique de choix pour identifier la bactérie chez les patients vaccinés et non vaccinés. Cette technique permet de différencier les infections dues à *B. pertussis* des infections dues à d'autres *Bordetelles* pathogènes pour l'homme. De plus, cette technique permet de collecter des isolats et de les comparer avec ceux circulant dans d'autres pays, ou circulant avant l'introduction de la vaccination, et permet de suivre l'évolution des isolats de *B. pertussis* sous l'effet de stratégies vaccinales, puisque l'utilisation généralisée de vaccins à cellules entières peut favoriser l'émergence de clones de *B. pertussis* différents de ceux du vaccin. De même, les vaccins composés de toxines ou d'adhésines purifiées peuvent favoriser l'émergence de clones exprimant des toxines et des adhésines antigéniquement différentes. Par conséquent, c'est uniquement la culture qui permet de suivre l'évolution des *Bordetelles*[84].

Le milieu de culture le plus souvent utilisé est le milieu Bordet-Gengou au sang (BGS), qui contient de l'amidon et du sang frais de mouton ou de cheval. Ces substances ne sont pas essentielles à la croissance du germe, mais ont pour rôles de chélater les substances qui inhibent la croissance des *Bordetelles*. L'échantillon doit être inoculé le plus tôt possible sur le milieu BGS, sans dépasser 2 heures. L'inoculation doit être effectuée sur deux boîtes, une avec céfalexine et une sans. Le rôle de la céfalexine est d'inhiber la croissance de la plupart des germes qui peuvent contaminer les ANP. Comme *B. pertussis* est résistant à cet antibiotique, certains isolats de cette bactérie sont sensibles à cet antibiotique, il est donc toujours recommandé d'inoculer deux boîtes, une sélective et une non sélective[84].

Bien que la gélose Bordet-Gengou soit fréquemment utilisée pour la culture, elle est moins pratiquée dans la plupart des laboratoires car ce milieu doit être fraîchement préparé contrairement à la gélose au charbon qui a une durée de conservation de 8 semaines. Actuellement la gélose au charbon (gélose Regan-Lowe) complétée par 10% de sang de cheval et de la céphalexine (40 mg/litre) est le milieu de choix. Un milieu d'enrichissement est toujours recommandé pour les cultures où les plaques sont inoculées directement sans transport, ce milieu doit être replanté après 48 heures d'incubation. Parmi les milieux d'enrichissement satisfaisants, citons le milieu de transport Regan-Lowe et le bouillon Scholte Stainer[3].

Un autre milieu qui peut être utilisé est le milieu solide de cyclodextrine modifiée (MCS) avec cefdinir. Ce milieu présente une sensibilité plus élevée, un meilleur isolement sélectif de *B. pertussis* à partir de spécimens cliniques et une plus grande inhibition de la flore nasopharyngée[28].

La croissance optimale se produit à 35-36°C dans une atmosphère aérobie. La période d'incubation est de 7 jours du fait que la bactérie se développe lentement, l'organisme apparaît au bout de 72 heures ou plus selon les cas. Il est recommandé de laisser les plaques dans l'étuve pendant au moins 7 jours avant de considérer la culture comme négative. L'identification de *B. pertussis* et *B. parapertussis* repose sur quelques caractéristiques biochimiques (oxydase, uréase, citrate réductase, non-acidification des glucides et aérobie stricte)[84].

La confirmation du diagnostic repose sur l'utilisation d'immunosérums agglutinants spécifiques de l'espèce. Pour cela, une suspension faite à partir de la colonie suspecte et de solution saline doit être étalée sur une lame de microscope et mélangée avec de l'antisérum

spécifique de *B. pertussis*, de l'antisérum de *B. parapertussis* ou de la solution saline. La présence d'une agglutination avec l'antisérum spécifique et l'absence d'agglutination avec la solution saline indiquent un résultat positif[28,84].

Un échec de la croissance bactérienne en culture pour des échantillons correctement prélevés et transportés est dû à l'absence de milieu frais et/ou à une contamination bactérienne et fongique[3].

1.1.2-Immunofluorescence

L'utilisation du test de l'anticorps fluorescent direct (AFD) présente l'avantage d'être rapide et peu coûteux. Son principe repose sur l'identification des bactéries présentes dans l'échantillon par un antisérum fluorescent spécifique (immunofluorescence directe sur lame). La lecture se fait au microscope par un technicien formé[85]. Il s'agit d'une méthode peu sensible et peu spécifique à cause des réactions croisées avec plusieurs germes de la flore buccale et nasopharyngée, dont l'*Haemophilus influenzae* non encapsulé, la diphtérie et les espèces bactériennes anaérobies ou anaérobies facultatives[3].

1.1.3-Détection par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

Cette technique a l'avantage d'être plus sensible que la culture et plus rapide, mais elle est très délicate du fait qu'elle nécessite des laboratoires disposant de locaux adaptés et d'un personnel formé pour réaliser ce diagnostic[84]. La PCR permet la détection d'agents infectieux et la distinction entre les souches non pathogènes et pathogènes par amplification de cibles génétiques spécifiques[28]. Les facteurs clés pour une application réussie de la PCR dans le diagnostic de l'infection par *Bordetella spp.* incluent le prélèvement et la préparation des échantillons, la sélection des amorces et les conditions d'amplification, la détection et les contrôles positifs et négatifs internes et externes[3].

Les mêmes échantillons biologiques que ceux utilisés pour la culture peuvent être utilisés. Contrairement à la culture, l'échantillon peut être envoyé au laboratoire jusqu'à 24 heures après avoir été prélevé et peut être conservé à 80°C avant son analyse si nécessaire[84]. En raison des facteurs inhibiteurs présents dans la fibre d'alginate de calcium, cet écouvillon ne doit pas être utilisé pour les échantillons PCR. Pour éliminer les substances présentes dans les échantillons aspirés qui inhibent la PCR, il est nécessaire de traiter ces échantillons avec un agent mucolytique. Il est recommandé d'utiliser un écouvillon en Dacron avec une tige en fil

métallique mince et flexible. Après avoir prélevé l'échantillon, l'écouvillon doit être secoué vigoureusement dans 0,4 ml de solution saline stérile à 0,9 % dans un flacon, l'écouvillon doit être décanté et le flacon scellé(3). Il est conseillé de purifier l'acide désoxyribonucléique (ADN) de l'échantillon avant l'amplification[84] .

Différentes régions du chromosome ont été sélectionnées pour l'amplification. Certaines ont été choisies en raison de leur nombre élevé de copies pour augmenter la sensibilité du test, comme la région répétée IS481, qui peut détecter à la fois *B. pertussis* et *B. holmesii*, ainsi que IS1001 qui peut détecter à la fois *B. parapertussis* et *B. holmesii*, d'autres comme PTp1 et PTp2 qui amplifient un fragment d'ADN de 191 pb de la région promotrice PT qui est spécifique de *B. pertussis*, ou le gène codant pour la porine ont été choisis pour augmenter la spécificité. En outre, le gène codant pour l'AC-Hly a été utilisé avec une sensibilité élevée, cependant ce test n'est pas spécifique de l'espèce car il détecte *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*. La spécificité de ces tests doit être vérifiée régulièrement. Il est donc conseillé pour un diagnostic spécifique des infections à *B. pertussis* d'utiliser le test basé sur l'amplification du promoteur des gènes codant pour les sous-unités PT. La PCR permet de poser un diagnostic dans les 2 à 3 jours, ce qui est important surtout pour les adolescents ou les adultes dont les symptômes cliniques ne sont pas toujours typiques[3,84].

Il s'agit d'une méthode précieuse à la fois pour fournir un diagnostic rapide de la coqueluche, dont les résultats peuvent influencer sur la prise en charge du patient et son entourage, et pour une meilleure surveillance épidémiologique[28].

Il est possible d'obtenir des résultats faussement positifs si les échantillons sont ouverts dans le laboratoire de coqueluche avant d'être envoyés au laboratoire de PCR. En outre, ils peuvent être dus à une contamination de l'air dans une pièce où la vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTC) est pratiquée[3].

1.2-Diagnostic indirect

1.2.1-Sérologie

La sérologie est la technique de choix pour la surveillance épidémiologique et pour le diagnostic de la maladie chez les adolescents et les adultes vaccinés dans l'enfance. Cette technique consiste à détecter des anticorps spécifiques dans le sérum de patients supposés être infectés, mais en cas de vaccination contre la coqueluche, cette technique ne peut être utilisée

qu'après 6-9 mois. Ce diagnostic peut être sensible et spécifique, mais il est toujours rétrospectif du fait qu'il nécessite 2 sérologies réalisées à 4 semaines d'intervalle, le premier sérum doit être réalisé en phase aiguë, donc dans les 2 semaines suivant l'apparition de la toux, et le second doit être réalisé en phase de convalescence 1 mois après le premier sérum. Une augmentation ou une diminution du taux d'anticorps entre les deux sérologies est considérée comme une confirmation de l'infection, mais chez les adolescents ou les adultes, seul le premier sérum peut être considéré comme une confirmation si le taux d'anticorps est suffisamment élevé, surtout si des immunoglobulines G et A sont détectées[84].

La toxine de *pertussis* ou PT est le seul antigène spécifique de *B. pertussis*, les anticorps IgA à la PT sont plus indicatifs d'une réponse anticorps récente, ils sont moins cohérents qu'une réponse IgG à la PT. L'AC-Hly est spécifique de *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*(84), alors que les réponses en anticorps à la FHA et au PRN se produisent également après d'autres infections à *Bordetella*, et que les titres élevés d'anticorps à la FHA peuvent être le résultat d'une réaction croisée entre les épitopes de *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et éventuellement d'autres bactéries non encapsulées[3].

1.2.1.1-Dosages d'agglutinines

Il s'agit d'une technique rapide, simple et sensible pour les sujets vaccinés dans l'enfance et infectés pour la première fois, et très peu sensible pour les sujets infectés pour la première fois et surtout les nourrissons non vaccinés, cette technique permet la détection d'anticorps agglutinant la bactérie et d'anticorps vaccinaux[85].

1.2.1.2-Dosage par immuno-empreinte et dosage immunoenzymatique

L'immuno-empreinte est un test semi-quantitatif, qui détecte les anticorps contre plusieurs antigènes en une seule étape, et le test immuno-enzymatique, Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, (ELISA) est un test quantitatif utilisant des antigènes purifiés[84].

L'infection est confirmée si le taux d'anticorps augmente, ce qui est plus fréquent chez les sujets infectées pour la première fois, ou si le taux diminue, ce qui est généralement observé chez les sujets infectées mais vaccinées dans l'enfance[85].

Chez le nourrisson, la sérologie est peu utilisée car les anticorps maternels sont présents dans le sérum du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois et que la synthèse de ces anticorps est

souvent retardée. Mais elle peut être une bonne alternative à la culture et à la PCR, si ces dernières ne peuvent être réalisées. Le test sérologique pour les jeunes nourrissons est basé sur une analyse comparative d'un sérum pré-partum prélevé chez la mère et des sérums précoces prélevés à la fois chez la mère et chez le nourrisson au moment de l'infection. Un cas est confirmé s'il y a une séroconversion précoce chez la mère, ou si des anticorps apparaissent dans le sérum du nourrisson alors que les sérums de la mère sont négatifs[84,85].

Comme le montre le schéma, le choix du diagnostic biologique à utiliser dépend du statut immunitaire et de l'âge du patient. La culture est le diagnostic de choix pour les sujets non vaccinés et la PCR pour les sujets vaccinés. Si ces diagnostics directs ne peuvent être utilisés, un diagnostic sérologique doit être réalisé[85].

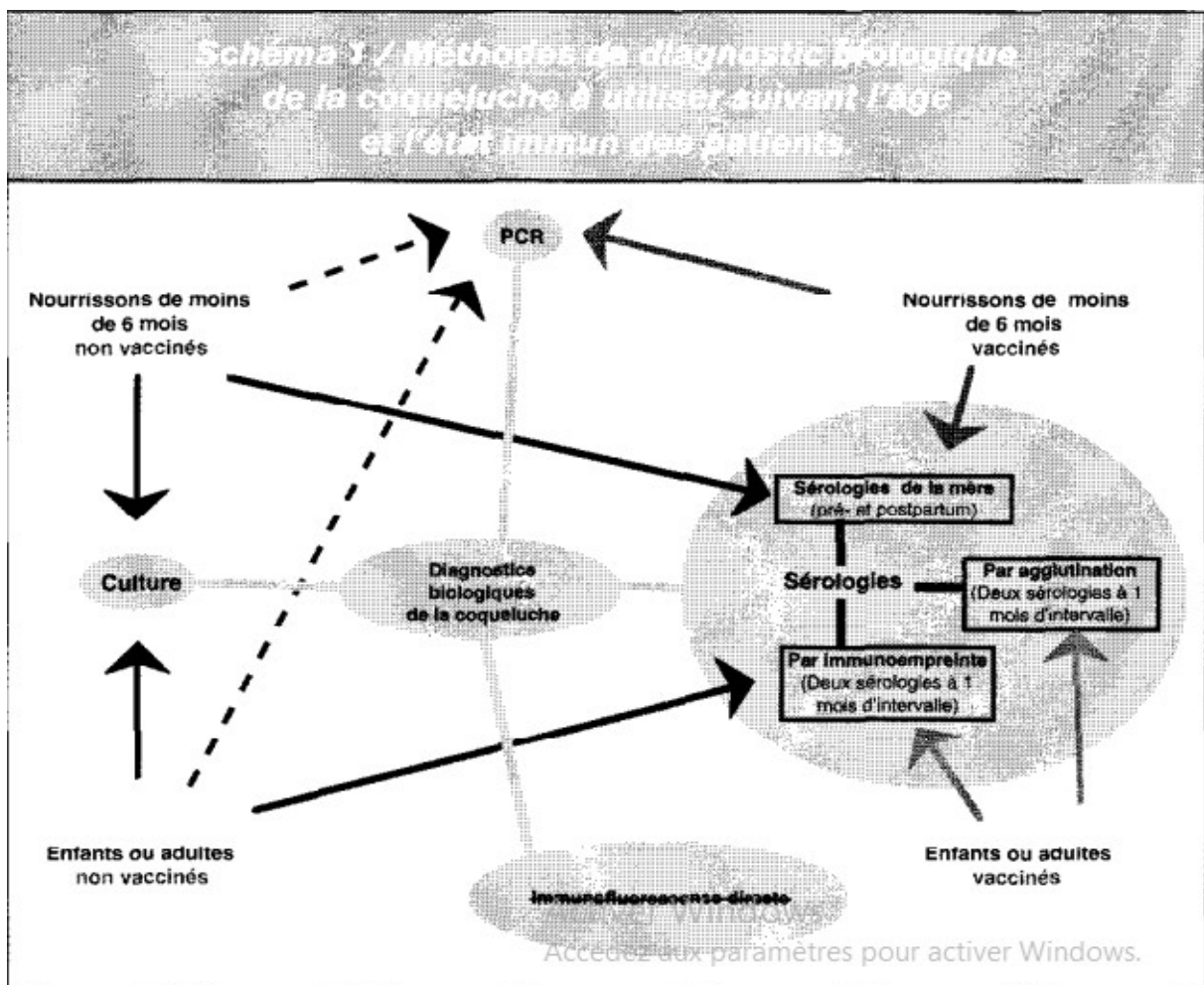


Figure 20 : Méthodes de diagnostic biologique de la coqueluche à utiliser suivant l'âge et l'état immunitaire des patients[85].

2-Diagnostic spécifique des autres infections à *Bordetella*

2.1-Culture

Les mêmes méthodes de transport et de culture utilisées pour *B. pertussis* peuvent être utilisées pour les autres sous-espèces de *Bordetella*. En outre, les autres espèces sont généralement moins fastidieuses et se développent sur les géloses au sang et MacConkey. *B. holmesii* et *B. bronchiseptica* sont inhibées par la céphalexine, et donc l'isolement de ces organismes sera manqué si le milieu de transport Regan-Lowe est utilisé et si la céphalexine est utilisée dans les milieux de culture. L'utilisation de méthicilline ou d'oxacilline à la place de la céphalexine devrait permettre la croissance de *B. holmesii* et *B. bronchiseptica*[3]. La gélose sélective au charbon de bois, incubée en aérobiose avec une humidité élevée et une bonne circulation d'air, pendant 7 jours à 35°C-37°C, est aussi utilisée pour l'isolement primaire. Cependant, la prolongation de l'incubation des plaques jusqu'à 12 jours a permis d'améliorer la récupération des espèces de *Bordetella* à partir de spécimens cliniques[28].

Les colonies isolées sur la gélose sélective *Bordetella* sont identifiées de façon préliminaire par l'aspect colonial, la coloration de Gram (qui montre des coccobacilles à Gram négatif, minces, se présentant seuls ou en paires, rarement en chaînes. Certaines souches peuvent être capsulées) et l'agglutination sur lame avec un antisérum polyvalent. Des tests biochimiques et d'autres tests supplémentaires sont utilisés pour distinguer les espèces du genre *Bordetella* et pour différencier *Bordetella* des organismes similaires[28].

2.2-Identification moléculaire

2.2.1-Tests d'amplification de l'acide nucléique ou (PCR)

La PCR est généralement considérée comme une bonne méthode car elle est simple, sensible et spécifique. La base des applications diagnostiques de la PCR en microbiologie est la détection d'agents infectieux et la discrimination des souches non pathogènes des souches pathogènes par l'amplification de cibles génétiques spécifiques. Une interprétation minutieuse des résultats de la PCR peut être nécessaire pour identifier une espèce spécifique de *Bordetella*, car les cibles d'amplification fréquemment utilisées sont présentes dans plusieurs espèces de *Bordetella*[28].

B. parapertussis, *B. bronchiseptica* et *B. holmesii* peuvent tous être identifiés dans les sécrétions respiratoires par PCR[3].

2.2.2-Spectrométrie de masse à temps de vol par désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI-TOF MS).

MALDI-TOF s'est avérée être un outil rapide et puissant en raison de sa reproductibilité, de sa rapidité et de sa sensibilité d'analyse. L'avantage du MALDI-TOF par rapport aux autres méthodes d'identification est que les résultats de l'analyse sont disponibles en quelques heures plutôt qu'en plusieurs jours. La rapidité et la simplicité de la préparation des échantillons et de l'acquisition des résultats, font que cette méthode est bien adaptée à une utilisation en routine et à haut débit[28].

Cette technique a été utilisée pour produire une identification rapide et fiable au niveau de l'espèce pour les espèces non classiques de *Bordetella*, comme dans le cas d'une endocardite sur une prothèse de valve aortique homogreffée causée par *Bordetella holmesii* où les tests de laboratoire de routine ont initialement identifié à tort la souche comme une espèce d'*Acinetobacter*, mais le séquençage du gène de l'ARNr 16S et de la protéine A de la membrane externe (ompA) et l'identification par MALDI-TOF MS étaient tous cohérents avec *B. holmesii*[28].

2.2.3-Séquençage du génome entier

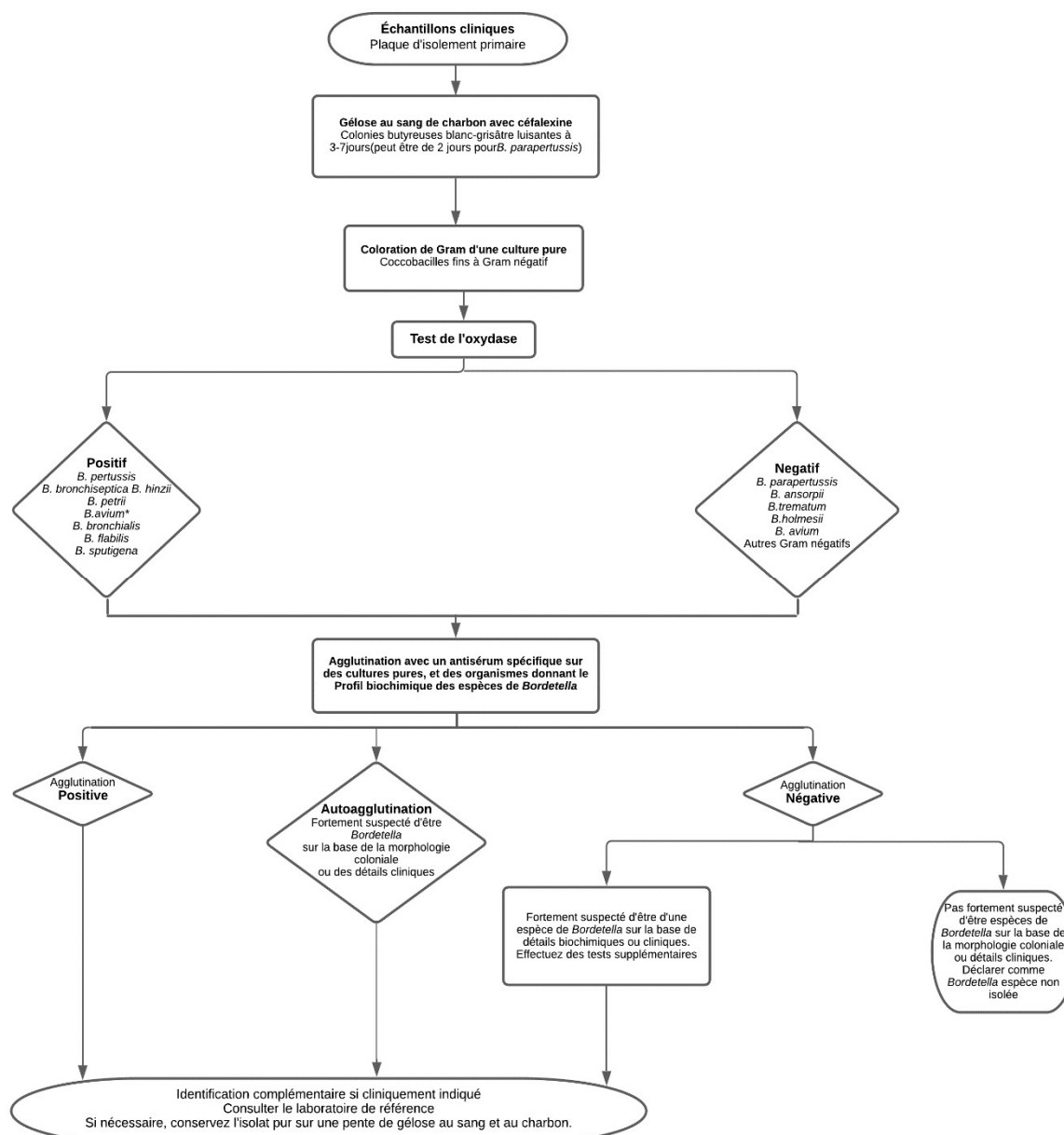
Cette méthode est également connue sous le nom de séquençage du génome complet, séquençage complet du génome ou séquençage du génome entier. Il s'agit d'un processus de laboratoire qui permet de déterminer la séquence d'ADN complète du génome d'un organisme en une seule fois. Plusieurs techniques à haut débit sont disponibles et utilisées pour séquencer un génome entier, comme le pyroséquençage, la technologie nanopore, le séquençage Ion Torrent, etc. Cette méthode de séquençage est très prometteuse pour l'identification rapide, précise et complète des voies de transmission bactérienne en milieu hospitalier et communautaire, avec une réduction concomitante des infections, de la morbidité et des coûts[28].

2.2.4-Séquençage du gène de l'ARNr 16S

Méthode d'identification génotypique, le séquençage du gène de l'ARNr 16S est utilisé pour des études phylogénétiques et s'est avéré capable de reclasser des bactéries dans des

espèces complètement nouvelles, voire des genres. Il a également été utilisé pour décrire de nouvelles espèces qui n'ont jamais été cultivées avec succès. Cette méthode a été utilisée récemment pour l'identification précise des espèces de *Bordetella* non classiques comme dans le premier cas de septicémie mortelle causée par *B. hinzii*. La plus grande variation mutationnelle du gène de la protéine A de la membrane externe de *Bordetella* (ompA) par rapport au gène de l'ARNr 16S permet d'identifier sans ambiguïté les espèces de *Bordetella* non classiques. Toutefois, il convient de noter que les séquences du gène de l'ARNr 16S de *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica* sont identiques, de sorte que cette méthode ne peut être utilisée pour fournir une identification de l'espèce au sein de ces 3 espèces. C'est également le cas pour la séquence ompA de ces 3 espèces[28].

Certaines de ces méthodes moléculaires ne sont accessibles qu'aux laboratoires de référence et sont difficiles à mettre en œuvre pour l'identification bactérienne de routine dans un laboratoire clinique[28].



**B. avium* est positif lorsque le réactif oxydase de Kovac est utilisé et négatif lorsque les réactifs de Gaby et Hadley sont utilisés.

Figure 21 : Méthodes à suivre pour l'identification des espèces de *Bordetella*[28].

VII. TRAITEMENT

1-Traitement de *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis* agents de la coqueluche

Le problème du traitement de la coqueluche est que celle-ci nécessite un traitement précoce, les antibiotiques sont efficaces dans la phase catarrhale qui est peu symptomatique, alors que dans la phase paroxystique où la toux est présente, les antibiotiques sont moins efficaces dans la pathologie, cependant l'utilisation d'un traitement antibiotique dans cette phase est toujours recommandée pour limiter la transmission de la bactérie aux individus sensibles. Le traitement antibiotique n'est pas recommandé pendant la phase de convalescence, même si la toux persiste[87].

En présence d'un traitement, la période de contagiosité peut être réduite à 5 jours, alors qu'en l'absence de traitement, elle peut atteindre 21 jours (et même plus chez les nourrissons). Il est nécessaire de confirmer à la fin du traitement l'éradication de la bactérie par PCR dans des contextes particuliers (en milieu hospitalier ou contact tardif avec un sujet vulnérable)[87].

De nombreux antibiotiques sont efficaces pour prévenir le décès, notamment les macrolides, cotrimoxazole, chloramphénicol, tétracyclines, Bêta-lactamines, polymyxine B, aminoglycosides et rifampicine[88].

1.1-Traitement par antibiotiques

Macrolides et similaires : La capacité des macrolides à éliminer *B. pertussis* des voies respiratoires a été amplement démontrée. Lorsqu'ils sont administrés aux patients dont les cultures diagnostiques sont positives, les macrolides éliminent généralement la présence nasopharyngée après deux à sept jours. La plupart des études de traitement ultérieures ont donc utilisé l'estolate d'érythromycine à la dose de 40 mg/kg/jour. Pour les adultes, une dose quotidienne totale d'environ 2 grammes était recommandée. Les décès liés à la coqueluche ont également diminué chez les patients ayant reçu un traitement à l'érythromycine, ainsi que des études d'observation montrent que le prétraitement des patients par l'érythromycine a été associé à une diminution de la présence de la bactérie dans les voies respiratoires supérieures, cependant, Il y avait également une controverse sur la formulation de l'érythromycine qui était

plus associée à des effets secondaires, en particulier gastro-intestinaux, dans la mesure où l'observance pouvait être affectée[88].

L'arrivée de macrolides plus puissants tels que la clarithromycine et l'azithromycine a changé le paysage du traitement de la coqueluche. L'observance du traitement a pu être améliorée grâce à des périodes de traitement plus courtes et à des effets secondaires gastro-intestinaux moindres. La clarithromycine était recommandée à la dose de 15 mg/kg/j. L'azithromycine a été administrée de manière variable à raison de 10 mg/kg/j pendant 3 jours ou de 10 mg/kg/j le premier jour, puis de 5 mg/kg/j pendant les quatre jours suivants dans le but de minimiser les problèmes de compliance et les effets secondaires. La Josamycine a été administrée à la dose de 50 mg/kg/j[87,88].

Des études montrent que l'érythromycine s'est avérée équivalente au triméthoprim-sulfaméthoxazole, à la clarithromycine et à l'azithromycine. Dans d'autres études comparant l'érythromycine et la josamycine, ces macrolides se sont avérés équivalents dans l'éradication de la bactérie du nasopharynx, évaluée par des tests d'anticorps à fluorescence directe. Dans un modèle humain contrôlé de portage nasal asymptomatique, l'azithromycine a éradiqué la bactérie des voies respiratoires pour la grande majorité des individus en deux jours[88].

L'utilisation des macrolides dans la période postnatale précoce ou pendant la grossesse, en particulier l'érythromycine, a attiré l'attention en raison de l'association avec la sténose hypertrophique du pylore[88].

Au fur et à mesure que la résistance aux macrolides de *B. pertussis* se manifeste par un échec bactériologique et/ou clinique, d'autres antibiotiques doivent être évalués en priorité, à la fois pour le traitement et la prophylaxie[88].

cotrimoxazole : l'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprim a été largement utilisée pour les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures avec un succès considérable. Cette association a été présentée comme le deuxième choix après les macrolides dans le traitement de la coqueluche. L'utilisation du triméthoprim/sulfaméthoxazole lors de coqueluche clinique permet d'éradiquer la bactérie dans les voies respiratoires du patient et de minimiser le risque de pneumonie pouvant être associé à la coqueluche. Ce traitement est administré à raison de 8mg/kg/j en 2 prises pendant 14 jours[87,88].

Quinolones : L'utilisation des quinolones autrement pour diverses infections respiratoires est très répandue et repose sur des études pharmacocinétiques et des essais de traitement solides. Étant donné que la majorité des coqueluches graves surviennent chez les enfants, l'utilisation des quinolones est mesurée en raison des préoccupations relatives à la sécurité du médicament qui ont été discutées depuis longtemps. Néanmoins, l'utilisation pour la coqueluche de l'adulte ou la coqueluche chez les enfants plus âgés reste une option viable si les quinolones s'avéraient efficaces. Aucun essai thérapeutique des quinolones pour la coqueluche n'a encore été publié[88].

Chloramphénicol : L'activité à large spectre du chloramphénicol a attiré l'attention peu après son introduction, mais la pénétration tissulaire et l'application aux infections pédiatriques invasives ont également largement soutenu son utilisation. Le chloramphénicol a largement réussi à éradiquer les bactéries des voies respiratoires supérieures après environ deux à neuf jours de traitement. Les modes d'administration étaient également variables et comprenaient l'administration par voie orale, intraveineuse et rectale (suppositoire) avec une large gamme de doses allant de 50 à 240 mg/kg/jour. L'inefficacité du chloramphénicol doit être considérée dans le contexte où les patients étaient en grande partie déjà dans la phase paroxystique de la maladie[88].

Bien qu'ils aient constaté que le chloramphénicol pouvait atténuer l'évolution clinique de la maladie, Morris et Cockburn n'ont pas préconisé l'utilisation systématique du chloramphénicol en raison des problèmes de toxicité[89]. Une grande étude a suggéré un certain bénéfice clinique de l'association du chloramphénicol et de l'isoniazide. Cette étude faisait suite aux travaux d'Arora qui avait précédemment suggéré que l'isoniazide seul avait une activité anti-coquelucheuse. Arora avait également constaté que l'association du chloramphénicol et de la tétracycline pouvait avoir un certain intérêt. Même s'il n'est pas couramment utilisé en raison de la pléthore d'autres antibiotiques disponibles et supposés plus sûrs, le chloramphénicol reste une option viable à réserver[88].

Tétracyclines : Comme pour les quinolones, mais plus encore avec des contre-indications clairement acceptées, les antibiotiques de la famille des tétracyclines pourraient être indiqués dans la coqueluche si les données cliniques de soutien étaient convaincantes. L'utilisation chez les enfants de plus de neuf ans et chez les adultes pourrait être envisagée. Selon les résultats des

antibiogrammes, plusieurs tétracyclines sont plus susceptibles d'être efficaces que d'autres. Lorsque le bénéfice était proposé pour des séries de patients plus importantes, les doses d'antibiotique oral étaient généralement comprises entre 50 et 100 mg/kg/jour. La déméclocycline était administrée à raison de 6-20 mg/kg/jour[88].

Plusieurs études ont suggéré les avantages cliniques des tétracyclines orales, un impact positif a été décrit pour la réduction de la toux, la diminution des paroxysmes par jour, la diminution des jours avec paroxysmes, la réduction de la fièvre et l'amélioration de l'état clinique général. Deux études ont suggéré un bénéfice clinique mais une infériorité par rapport au triméthoprim/sulfaméthoxazole. Il n'y a pas eu de supériorité globale d'une tétracycline par rapport à une autre, mais une telle comparaison a été faite dans les premières années. Une étude a proposé une supériorité de l'association de tétracycline et d'oléandomycine (un macrolide) par rapport aux tétracyclines seules[88].

Bêta-lactamines et agents similaires : Malgré le nombre de bêta-lactamines et d'antibiotiques similaires qui sont relativement efficaces à des CMI faibles contre *B. pertussis*, peu de ces agents ont été étudiés dans des essais de traitement, et encore moins ont été jugés d'une valeur clinique[88].

En ce qui concerne l'ampicilline et l'amoxycilline, il est remarquable que la plupart aient considéré ces antibiotiques comme peu fiables contre la coqueluche[88]. Cette opinion a cependant été contestée par l'étude de Simon et al qui ont constaté qu'un taux élevé de guérison bactériologique était obtenu avec un traitement d'une semaine par l'ampicilline à la dose de 100 mg/kg/jour et que le bénéfice clinique puisse être observé si l'ampicilline était administrée au début de la maladie[90]. Certains recommandent l'ampicilline comme traitement de première intention en cas de sensibilité et si le traitement était jugé nécessaire. Étant donné que l'amoxycilline serait actuellement le médicament de choix par rapport à l'ampicilline, il reste possible qu'une dose plus élevée d'amoxycilline orale puisse être favorable. Cependant, l'amoxycilline ne soit toujours pas, indiquée pour la coqueluche[88].

Une réponse favorable a été proposée pour la céfopérazone administré par voie parentérale. Les associations céfopérazone-sulbactam et pipéracilline-tazobactam ont permis de nettoyer favorablement les voies respiratoires de *B. pertussis* dans le contexte d'une

prévalence élevée de résistance aux macrolides. L'amélioration clinique a également été attribuée à ces derniers antibiotiques[88].

L'utilisation du méropénème par voie parentérale a été associée à une bonne réponse clinique chez les enfants. Une étude réalisée montre que l'ajout de l'administration de vitamine K1 a semblé augmenter les résultats cliniques bénéfiques. Dans le contexte d'isolats cliniques résistants aux macrolides, il a été constaté que les agents bêta-lactamines réduisaient la présence nasopharyngée de la bactérie par rapport aux macrolides. D'autres antibiotiques similaires présentant une activité in vitro considérable pourraient également être envisagés pour de nouvelles études cliniques, en particulier dans les contextes où la résistance aux macrolides s'est développée[88].

Polymyxine B : Chez l'homme, peu de traitements avec la polymyxine B sont enregistrés. Dans une étude pédiatrique ouverte sans contrôles, la polymyxine B intramusculaire semblait être bénéfique dans les quarante-huit premières heures du traitement si celui-ci était administré tôt. Dans une autre étude pédiatrique ouverte sans témoins, la polymyxine B a été administrée à soixante-six patients par voie intramusculaire et à dix-huit patients par aérosol. Les taux sanguins du médicament étaient de l'ordre de 0,1-0,4 mg/L. Qu'elle soit administrée au début ou à la fin de la maladie, la polymyxine B n'a pas semblé présenter un avantage évident[88].

Aminoglycosides : des études suggèrent cumulativement un rôle bénéfique possible pour le traitement à la streptomycine avec un dosage plus élevé soit en aérosol soit en intramusculaire, mais la qualité des données est relativement faible pour maintenir toute recommandation définitive de traitement[88].

Rifampin : Le rôle connu de la rifampicine dans l'élimination potentielle du portage nasopharyngé dans les maladies à méningocoques a conduit à envisager que cet antibiotique puisse avoir un rôle prophylactique dans la coqueluche. Malgré les évaluations in vitro de la sensibilité, aucune publication ne traite d'un essai clinique de la rifampicine dans ce contexte. Compte tenu de la disponibilité de plusieurs autres antibiotiques dont la sensibilité in vitro est plus favorable ou dont les antécédents dans les essais de traitement ou de prévention sont partiels, il n'y aurait guère d'incitation à mener des études cliniques sur l'efficacité de la rifampicine à l'heure actuelle[88].

1.2-Autres traitement de la coqueluche

Afin de réduire la morbidité associée à la phase paroxystique, principalement la toux, des traitements complémentaires sont éventuellement prescrits : bêta-2-mimétiques, antihistaminiques, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, immunothérapie passive et corticoïdes[87,88].

Immunothérapie passive : l'utilisation de sérums immunisés pour la prévention et le traitement a fait l'objet d'une attention considérable. Les premières études chez l'homme ont évalué l'utilisation de sérums animaux hyperimmuns ou de fractions de gammaglobuline. Certains avantages ont été proposés pour la modification de la maladie, mais des inquiétudes ont été soulevées quant à l'administration de sérums animaux qui pourraient provoquer des réactions allergiques analogues à la maladie sérique ou à l'anaphylaxie[88].

Les sources humaines de produits sanguins ont été obtenues à partir d'adultes hyperimmuns, de dons de sang de malades convalescents (sang total ou sérum) ou de fractions de gammaglobuline. Dans des études plutôt non contrôlées, un bénéfice des produits sanguins humains a été rapporté à la fois pour la prévention et le traitement de la coqueluche. L'efficacité était plus évidente lorsque les patients recevaient le traitement au cours de la première semaine de la maladie. Il a été recommandé d'utiliser des sérums ou des fractions hyperimmunes pour les enfants les plus malades. Lorsque des produits sanguins humains ont été administrés pendant la phase paroxystique de la coqueluche, aucun bénéfice clinique n'a pu être observé, et il n'y a eu aucun effet sur le portage nasopharyngé de l'agent pathogène au cours de la maladie[88].

Avec une telle variabilité historique des résultats, il est encore approprié d'affirmer que le dernier mot sur cette thérapie n'a pas encore été dit. Cette piste de traitement doit être examinée plus avant, mais de la manière dont elle pourrait être un complément aux antibiotiques et potentiellement dans des cas particuliers plutôt que d'être appliquée à grande échelle. En effet, si la résistance antimicrobienne continue d'émerger pour les macrolides dans le monde entier ou si les antibiotiques alternatifs échouent, l'innovation en immunothérapie passive pourrait potentiellement venir à la rescousse si les efforts de vaccination sont insuffisants[88].

Corticothérapie au cours de la coqueluche a également été envisagée. Un bénéfice clinique a également été suggéré avec l'ajout de prednisone à un traitement antimicrobien à l'isoniazide[88].

Une étude randomisée mais sans insu a examiné le bénéfice complémentaire de l'hydrocortisone intramusculaire pendant deux jours. Tous les patients de cette dernière étude ont reçu de l'érythromycine ; les stéroïdes ont été jugés bénéfiques s'ils étaient utilisés au début du stade paroxystique[91]. Les avantages théoriques des stéroïdes devraient continuer à être pris en compte dans les recherches futures, et il serait prudent de reconnaître en parallèle le modèle de bénéfice et de sécurité actuellement retenu pour la dexaméthasone en cure courte pour le croup. Comme pour l'immunothérapie passive, les corticostéroïdes peuvent encore s'avérer un complément dans la polythérapie de la coqueluche où la gravité variable de la maladie pourrait nécessiter des stratégies thérapeutiques uniques ou multiples[88].

Néanmoins, certaines études ont montré que ces traitements symptomatiques ne sont pas efficaces pour réduire la toux ou la période d'hospitalisation, ce qui rend leur utilisation inutile chez certaines professions[87].

2-Traitement des autres *Bordetelles*

En médecine humaine, *B. bronchiseptica* est habituellement sensible à la ticarcilline-acide clavulanique, à la mézlocilline et l'azlocilline, à la pipéracilline et la pipéracilline-tazobactam, à l'imipénème et le méropénème, à la gentamicine et la tobramycine, à la tétracycline, la minocycline et la doxycycline, à la sparfloxacine. Pourtant, *B. bronchiseptica* est modérément sensible à l'ampicilline-sulbactam, à l'amoxicilline-acide clavulanique, à la ticarcilline, à la ceftazidime, à la céfépime et la céfoperazone, à l'amikacine, à l'acide nalidixique, à l'ofloxacine et la péfloxacine, à la ciprofloxacine et au chloramphénicol. Sa sensibilité au cotrimoxazole est inconstante. Par contre, cette bactérie est résistante à l'ampicilline et l'amoxicilline, à la céfalexine et le céfamandole, au céfotaxime, au cefpirome, à l'aztréonam, à l'apramycine, à l'érythromycine, à la roxithromycine, à la clarythromycine, à la josamycine, à l'azithromycine et la tylosine, à la pristinamycine et à l'acide pipéridique[92]. Une résistance acquise aux pénicillines, aux macrolides, aux cyclines, au chloramphénicol et au cotrimoxazole est toutefois observée[55].

Une étude portant sur 19 souches de *B. avium* réalisée par Réka SZABÓ et ses collègues, dont 13 souches ont été obtenues en Hongrie et 6 en Allemagne, a montré que toutes les souches de *B. avium* étaient résistantes au ceftiofur et à la lincomycine, et sensibles à la doxycycline, à la gentamicine, à la polymyxine B, à la spectinomycine et aux sulfamides. Les souches de *B.*

avium étaient résistantes au ceftiofur et à la lincomycine, et sensibles à la doxycycline, à la gentamicine, à la polymyxine B, à la spectinomycine et aux sulfamides, tandis que certaines des souches présentaient une sensibilité réduite (intermédiaire) à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la ciprofloxacine, à l'érythromycine et à l'oxytétracycline. La tilmicosine et le sulfaméthoxazole-triméthoprim étaient généralement efficaces, mais des souches résistantes ont également été trouvées parmi les isolats. Neuf des 13 isolats hongrois ont montré une sensibilité intermédiaire à la pénicilline. Les six souches collectées en Allemagne présentaient un profil de résistance distinct : toutes étaient résistantes à la pénicilline et cinq à l'acide nalidixique (une avait une sensibilité réduite), et toutes étaient sensibles à l'ampicilline[93]. L'étude de Y. S. Malik a montré que les souches de *B. avium* étudiées étaient sensibles à l'ampicilline, à l'enrofloxacin et à la gentamicine, et que les quatre étaient résistantes à l'érythromycine[94]. Au cours d'une autre étude, les isolats de *B. avium* étaient systématiquement résistants à la pénicilline et au céfuroxime, mais sensibles à la gentamicine et à la céfopérazone[95]. Beach et ses collaborateurs ont observé des niveaux élevés ou intermédiaires de résistance aux céphalosporines de troisième génération et à l'ampicilline[96].

B. hinzii possède une résistance élevée à de nombreux agents antimicrobiens, dont la plupart des bêta-lactamines et des fluoroquinolones[43]. La bactérie est habituellement résistante ou présente une résistance intermédiaire à l'ampicilline, au céfuroxime, à la ceftriaxone, au céfotaxime, à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine, et elle est sensible à l'imipénème et au méropénème. Le triméthoprim-sulfaméthoxazole apparaît inconstamment actif. Pour les aminosides, *B. hinzii* est résistante à la tobramycine, et est sensible à la gentamicine et à l'amikacine[66].

B. holmesii n'a été identifié que récemment et il n'existe actuellement aucun consensus concernant le traitement optimal des infections respiratoires ou invasives dues à ce micro-organisme[97]. Le diagnostic étant souvent retardé, les patients sont généralement traités pour une infection respiratoire à *B. pertussis*, ou de manière empirique en fonction des symptômes[4].

Les tests de sensibilité ont montré que les bêta-lactamines à large spectre, telles que les céphalosporines de troisième génération, ne sont peut-être pas optimales pour traiter *B. holmesii*. Une résistance à la ceftriaxone et au céfotaxime, mais aussi au cotrimoxazole, a été

signalée. Les macrolides sont les antimicrobiens de premier choix dans les infections à *B. pertussis*. Cependant, les isolats de *B. holmesii* ont des CMI plus élevées pour l'érythromycine que les isolats de *B. pertussis*, ce qui suggère une activité plus faible contre *B. holmesii*, et rend le diagnostic correct important. Une grande efficacité in vitro a été rapportée pour la ceftazidime, les carbapénèmes et les fluoroquinolones en raison de leurs faibles CMI et ceux-ci sont souvent proposés comme les agents les plus efficaces contre *B. holmesii*. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de seuil défini à utiliser pour les études de sensibilité in vitro ni de recommandations établies sur le traitement antimicrobien le plus efficace[97]. L'inconvénient est que de nombreuses études sont difficiles à réaliser et que les infections graves causées par *B. holmesii* sont peu fréquentes[4].

Enfin, il est nécessaire de définir si et quand les infections à *B. holmesii* (principalement les infections non invasives) nécessitent un traitement antibiotique, car la plupart des infections rapportées sont légères et sans incident. Cependant, comme l'infection à *B. holmesii* est rarement prouvée microbiologiquement, il est possible que des infections plus graves n'aient pas été diagnostiquées ou rapportées[4].

En ce qui concerne *B. petrii*, il n'existe aucune directive standard sur la sensibilité aux antibiotiques pour cet organisme. Cependant, selon les études réalisées sur cette bactérie[98], les isolats semblent être résistants aux céphalosporines (en particulier la troisième génération à spectre étendu notamment la céfotaxime ou la ceftriaxone et la ceftazidime), aux pénicillines (pénicilline et amoxicilline), à la clindamycine, à la quinupristine et à la dalbapristine, à la rifampicine, au linézolide, à la daptomycine et à l'acide fucidique. Les fluoroquinolones (ciprofloxacin, lévofloxacin et moxifloxacin) et les carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème, doripénème) ont présenté des CMI élevées. Les isolats ont également montré une sensibilité in vitro à la minocycline, la tygécycline, la fosfomycine, le cotrimoxazole et la pipéracilline/tazobactam, cette dernière étant considérée par l'étude d'Ailise Carleton et ses collaborateurs comme le seul traitement efficace contre *B. petrii*, tandis que les aminoglycosides n'ont eu qu'une activité modérée contre la bactérie[80,99].

Pour *B. trematum*, il n'existe pas de méthodologie standardisée pour réaliser un test de sensibilité aux antimicrobiens spécifiques à *B. trematum*. Par conséquent, nous rapportons ci-après les différents tests de sensibilité aux antibiotiques décrits dans la littérature[100].

Tableau III: Tests de sensibilité aux antibiotiques de *Bordetella trematum* dans la littérature[100].

Antibiotics	Actual reported case	Y Castro et al. 2019	Desurmont et al. 2018	Saksena et al. 2015	Almagro-Molto et al. 2015 case 1	Almagro-Molto et al. 2015 case 2	Almuzara et al. 2015	Halim et al. 2014	Majewski et al. 2016	Tena et al. 2015	Hernandez-Porto et al. 2013
Ampicillin	-	-	S	-	S	S	I	-	-	R	-
Ampicillin + clavulanic acid	-	-	S	S	S	S	I	R	S	S	S
Piperacillin	S	-	-	I	S	S	-	-	-	-	-
Piperacillin + tazobactam	S	S	S	S	S	S	S	-	S	S	S
Cefoxitin	-	-	R	-	R	R	-	-	-	-	-
Cefotaxime	R	R	-	-	R	R	R	R	I	R	R
Cefuroxime	-	-	R	-	R	R	-	-	R	-	R
Ceftazidime	S	R	-	R	R	R	S	R	S	-	S
Cefepime	S	S	-	I	S	S	S	-	-	R	-
Ceftroxone	-	R	R	I	-	-	-	-	-	-	-
Aztreonam	R	R	R	-	-	-	-	-	-	-	R
Imipenem	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S	S
Meropenem	S	S	-	R	S	S	S	-	-	S	S
Levofloxacin	-	S	-	I	S	S	-	-	S	S	-
Ciprofloxacin	-	I	-	S	R	R	I	S	S	S	R
Gentamicin	I	S	-	R	-	-	S	R	R	S	S
Tobramycin	S	S	-	I	S	S	-	R	S	S	-
Netilmicin	R	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-
Amikacin	S	S	-	R	S	S	S	R	S	S	S
Tigecycline	-	S	-	-	S	S	-	-	-	-	-
Minocycline	S	-	-	-	S	S	-	-	-	-	-
Tetracycline	-	-	S	-	-	-	-	S	-	-	-
Colimycin	S	-	-	R	-	-	S	S	-	-	-
Fosfomycin	-	-	R	-	R	R	-	-	-	-	-

S: susceptible; I: intermediate; R: resistant

Bien que la pipéracilline-tazobactam soit sensible in vitro dans tous les rapports de cas précédents, les patients sont décédés malgré le traitement à la pipéracilline-tazobactam dans deux d'entre eux et ont présenté une évolution défavorable pour un autre, alors que le traitement a réussi dans un cas. En raison de ces résultats contradictoires, la place de la pipéracilline-tazobactam dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des infections à *B. trematum* doit être reconsidérée. De plus, les cliniciens doivent rester prudents, en particulier chez les patients immunodéprimés, lorsqu'ils présentent une infection cutanée atypique[100].

Les tests de sensibilité aux antibiotiques pour *B. ansorpii* dans une étude de Norman K. Fry et ses collaborateurs à montrer que cet organisme est résistant à l'aztréonam, à la ceftriaxone et au céfuroxime, et sensible à l'amoxicilline, à l'augmentin, au ceftazidime, au chloramphénicol, à la ciprofloxacine, à la gentamicine, à l'imipenem, à la tazocine et au triméthoprim[74].

Pour *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena*, il n'existe pas de données actuelles sur la sensibilité de ces organismes aux antibiotiques.

VIII-PREVENTION

1-Vaccination

La vaccination contre la coqueluche a été initiée en 1959 avec les vaccins à cellules entières, puis les vaccins acellulaires. L'introduction du vaccin anticoquelucheux a permis de diminuer la mortalité et la morbidité causées par cette maladie. Cependant, l'immunité vaccinale, comme l'immunité infectieuse, n'assure pas une protection à vie contre la coqueluche, et lorsque les stratégies vaccinales n'incluaient que les nourrissons (parfois les très jeunes enfants) et que la protection ne durait que 5-6 ans, les adolescents et les adultes positifs pour la coqueluche sont de plus en plus souvent diagnostiqués, d'où la nécessité d'introduire rappels vaccinaux[101,102]. Deux types de vaccins sont utilisés pour protéger contre la coqueluche : le vaccin à germes entiers et le vaccin acellulaire[103].

Uniquement le vaccin contre l'agent de la coqueluche qui est actuellement disponible, alors que les autres espèces ne disposent pas de vaccin destiné à l'homme

1.1-Vaccins anticoquelucheux à germes entiers

Ce type de vaccin est constitué de suspensions de bactéries inactivées par la chaleur, qui a été introduit initialement sous une forme simple, et par la suite sous une forme combinée à des fractions purifiées de diphtérie et de tétanos et aux composants inactivés de la polio dits DTCP. En 1995, ce vaccin a été supplémenté par des fractions d'*Haemophilus influenzae*[102].

L'immunité humorale est induite par les vaccins à cellules entières, les anticorps IgG dirigés contre le HAF, le PT, le FIM et le PRN étant développés dans le sérum des individus vaccinés à des niveaux variables selon le vaccin utilisé et le nombre de doses de vaccin. Cette immunité peut prévenir l'infection chez les individus vaccinés ou réduire la gravité de la maladie, ce qui rend les vaccins à cellules entières efficaces[104].

Les individus vaccinés restent protégés durant plusieurs années, tandis que le taux d'anticorps disparaît en quelques mois après la vaccination de rappel, ce qui explique que les vaccins à cellules entières entraînent une immunité à médiation cellulaire. Des études montrent que les individus qui ont été atteints de coqueluche dans l'enfance possèdent des clones de cellules T de phénotype CD4⁺ et reconnaissent spécifiquement les antigènes PT, FHA, PRN de *B. pertussis* présentés par des cellules B autologues. Le vaccin à cellules entières entraîne une réponse Th1[104].

Le vaccin à cellules entières provoque des effets secondaires importants qui peuvent être bénins, comme des réactions locales telles que rougeur, douleur locale, fièvre et induration, mais dans de rares cas, ces effets peuvent être graves, comme une encéphalopathie, des convulsions fébriles, les états de chocs ou syndrome d'hypotonie-hyporéactivité, et des cris persistants de signification mystérieuse[104]. De ce fait, de nombreux projets de recherche s'intéressent aux déterminants de la virulence de *B. pertussis* afin de développer des vaccins basés sur des protéines bactériennes purifiées ou inactivées et qui présentent une certaine efficacité proche de celle obtenue avec le premier vaccin et surtout avec moins d'effets indésirables[102].

1.2-Vaccins anticoquelucheux acellulaires

Les vaccins acellulaires sont composés d'antigènes de *B. pertussis*, à savoir PT, FHA, PRN et FIM purifiés en grande quantité soit sous forme bivalente, trivalente ou pentavalente,

le vaccin acellulaire contre la coqueluche n'existe pas seul, il est associé au vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Actuellement, deux formes de vaccin acellulaire sont disponibles qui diffèrent par leur concentration en antigène, le vaccin à plus forte concentration ou à dose entière pour les nourrissons et les enfants de moins de 7 ans et le vaccin à plus faible concentration ou à dose réduite pour les adolescents (11-15 ans) et les adultes[101,103].

Les vaccins acellulaires sont mieux tolérés, ont moins d'effets indésirables que les vaccins à cellules entières et peuvent être très efficaces[102].

Les vaccins acellulaires peuvent induire une réponse humorale généralement supérieure à celle obtenue avec les vaccins à cellules entières. La réponse à médiation cellulaire, selon certaines études, est de type CD4+ Th1, qui augmente entre la primo-vaccination et le premier rappel de manière constante, tandis que certaines études montrent qu'elle est de type Th2[104].

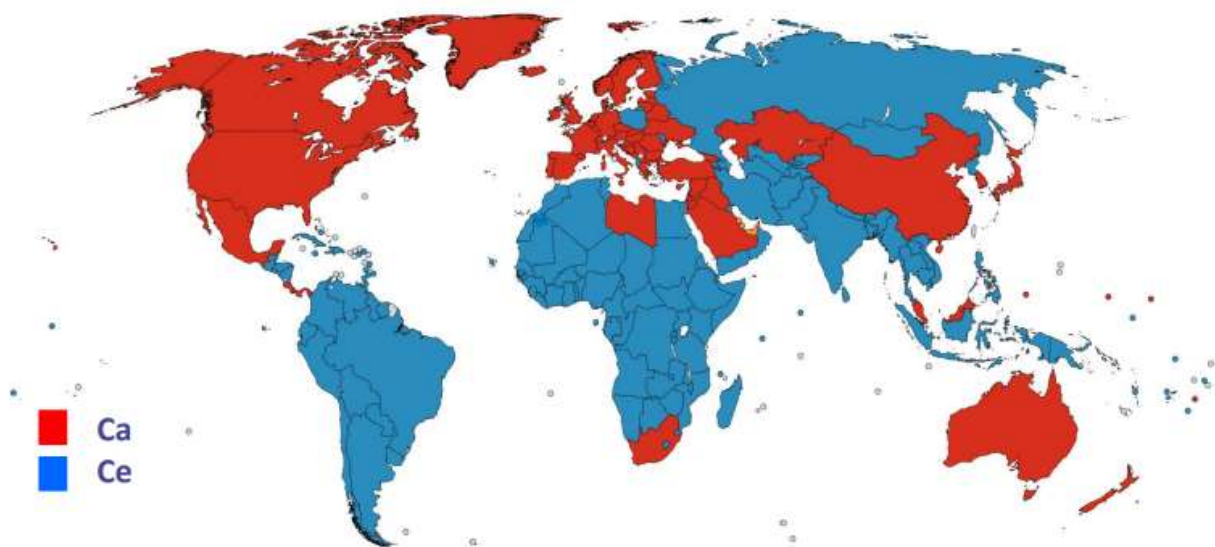


Figure 22: Situation mondiale de vaccins en 2019[105]

1.3-Vaccination

La primovaccination se fait généralement par un vaccin à germes entiers, par trois injections 2,3 et 4 mois, en raison de leur efficacité qui est largement démontrée dans le but de diminuer la morbidité et la mortalité de la maladie, et meilleure par rapport au vaccin acellulaire selon les études réalisées qui ont montré que différence de l'efficacité de l'ordre de 10% en faveur des vaccins à germes entiers. L'absence de données suffisantes sur la durée de

l'efficacité des vaccins acellulaire cela fait de maintenir les vaccins à germes entiers pour la primovaccination même si la tolérance de vaccin acellulaire est la meilleure. Tandis que des études récentes sur la comparaison entre les deux types de vaccin montrent qu'il y a au moins équivalence au niveau des tests d'exploration de l'immunité à médiation cellulaire et au niveau de taux d'anticorps anti-PT, anti-FHA et anti-PRN[104].

Un rappel à l'âge de 16-18 mois doit être effectué avec un vaccin à cellules entières ou acellulaires[104].

A l'âge de 11-13 ans, un rappel doit être effectué avec le vaccin combiné acellulaire et le choix du vaccin à cet âge est justifié par la meilleure tolérance de ce type de vaccin[104]. Si l'enfant ne reçoit pas de rappel à cet âge, un rattrapage par la vaccination DTCaP (diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire et polio) doit être effectué à l'âge de 16-18 ans. Pour les enfants qui avaient reçu un rappel contre la coqueluche à l'âge de 5-6 ans, le rappel de 11-13 ans sera reporté et à l'âge de 16-18 ans, ces enfants recevront le rappel DTCaP[106].

Le calendrier de vaccination pour les adultes qui n'ont pas reçu de vaccin contre la coqueluche au cours des 10 dernières années recommande une dose à l'âge de 25-28 ans, avec possibilité de rattrapage jusqu'à 39 ans[101,106].

Les professionnels de la santé et de la petite enfance de même que les personnes travaillant en contact étroit avec des nourrissons de moins de 6 mois devraient recevoir des rappels de vaccin TcaPolio à l'âge de 25, 45 et 65 ans[101].

1.4 - Protection contre la coqueluche grave chez les nourrissons de moins de 6 mois

Pour réduire le taux et la gravité de la coqueluche chez les nourrissons qui ne sont pas complètement vaccinés à l'âge de moins de 6 mois, deux stratégies ont été mises en place[101,106].

Stratégie du cocooning consiste à vacciner les parents, après l'accouchement, et idéalement toutes les personnes (fratrie, nounou, grands-parents, etc.) qui seront en contact étroit et durable avec le nourrisson, la famille étant généralement considérée comme une source de contamination[101,106]. Cette stratégie a montré une certaine efficacité, réduisant d'environ 50% le nombre de cas de coqueluche chez les nourrissons. Cependant, cette stratégie reste limitée en raison des coûts élevés et de la couverture vaccinale de toutes les personnes en

contact avec le nouveau-né, sans oublier que la vaccination ne prévient pas la transmission de la maladie, ce problème de transmission a permis de développer la deuxième stratégie qui est l'immunisation des femmes enceintes en anténatal[103].

Stratégie d'immunisation anténatale des femmes enceintes consiste à administrer à la mère une dose de rappel du vaccin Tdap (tétanos-diphtérie-coqueluche) pour renforcer son immunité et augmenter la quantité d'anticorps qui se transféreront au fœtus par la voie transplacentaire. Les anticorps maternels contenus dans le sérum de l'enfant protégeront ce dernier pendant les premiers mois de sa vie, jusqu'à ce qu'il soit capable de développer sa propre immunité[103].

Au Maroc, le vaccin a été introduit en 1963, puis la vaccination a été généralisée en 1987 dans le cadre du programme national de vaccination des nourrissons et des enfants[46]. Au fil des années, la couverture vaccinale s'est considérablement améliorée[48].

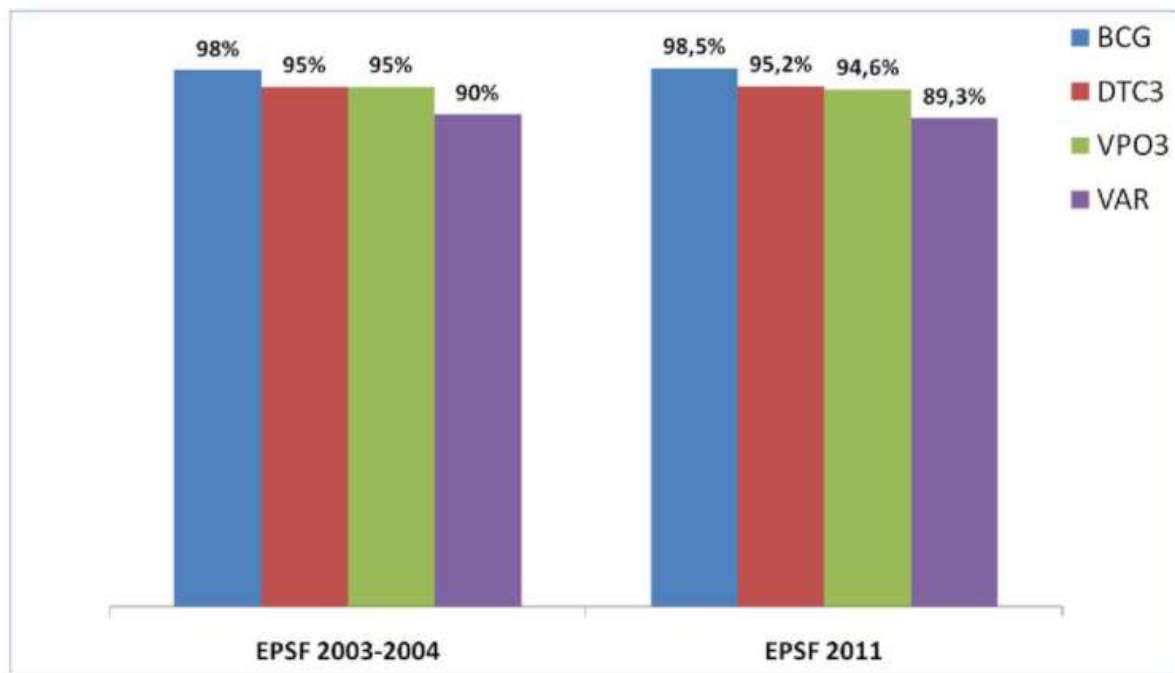


Figure 23 : Evolution de la vaccination de la coqueluche entre 2003 et 2011 [48].

2-Chimioprophylaxie antibiotique

Afin de prévenir la coqueluche, une chimioprophylaxie a été mise en place qui consiste à administrer un traitement antibiotique identique au traitement thérapeutique (azithromycine,

clarithromycine et cotrimoxazole) chez les personnes asymptomatiques en contact étroit avec un patient positif pour la coqueluche. Si le contact avec la personne symptomatique de la coqueluche a été effectué de moins de 21 jours, tout nourrisson moins de 6 mois et toute personne en lien avec un nourrisson < 6 mois ou une femme au cours du 3ème trimestre de grossesse doivent bénéficier d'une prophylaxie. En cas de signes d'infection, ces personnes doivent consulter rapidement un médecin. Les enfants de plus de 6 mois exposés et incomplètement vaccinés peuvent nécessiter une chimioprophylaxie[87].

Une antibioprophylaxie post-exposition peut être nécessaire pour certaines personnes après un contact avec un cas index d'infection respiratoire à *B. holmesii*. Étant donné que certains patients présentent un risque accru d'infection invasive plus grave et que la même souche de *B. holmesii* pourrait hypothétiquement causer à la fois une infection respiratoire et une infection invasive, l'indication d'une prophylaxie doit être discutée dans certaines situations, comme chez les patients aspléniques ou immunodéprimés. Les études montrent que les vaccins contre la coqueluche ne confèrent pas de protection croisée. En effet, nous savons maintenant que le génome de *B. holmesii* ne contient pas les gènes codant pour les antigènes présents dans le vaccin acellulaire contre la coqueluche, par conséquent, les immunoglobulines spécifiques de l'antigène induites par la vaccination contre la coqueluche ne protégeront pas contre une infection par *B. holmesii*[97].

Actuellement, on ne dispose pas de données dans la littérature sur la chimioprophylaxie d'autres bactéries appartenant au genre *Bordetella*.



CONCLUSION

Le genre *Bordetella* comporte des espèces classiques, à savoir *B. pertussis*, *B. parapertussis* et *B. bronchiseptica*, et des espèces non classiques, notamment *B. holmesii*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. petrii*, *B. ansorpii*, *B. bronchialis*, *B. flabilis* et *B. sputigena* pouvant causer des infections chez l'homme, tandis que *B. muralis*, *B. tumulicola*, *B. tumbae*, *B. pseudohinzii* ont été isolées dans l'environnement.

Ces bactéries excrètent de nombreux facteurs de virulence tels que des adhésines et des toxines qui participent à l'adhésion des bactéries aux cellules humaines et qui ont des propriétés immunomodulatrices. Elles sont donc à l'origine de nombreuses maladies humaines, dont certaines, le mode de transmission et la physiopathologie restent indéterminés.

La coqueluche reste endémique dans le monde entier même en présence d'une couverture vaccinale depuis plusieurs années, elle est particulièrement grave chez les nourrissons mais elle n'est pas une maladie pédiatrique puisque qu'elle peut toucher l'homme à tout âge. Pour prévenir la maladie, un vaccin anticoquelucheux a été utilisé dans le monde entier. Toutefois, en raison de modifications de la transmission, des rappels vaccinaux sont nécessaires pour les adolescents et les adultes.



RESUME

Titre : Le genre *Bordetella* de la phylogénie à la pathogénie.

Auteur : HMIDOU fatima

Encadrant : Pr SEKHSOKH Yassine

Mots clés : *Bordetella*, coqueluche, diagnostic, épidémiologie, traitement, vaccins

Le genre *Bordetella* comprend seize espèces, dont *B. pertussis* et *B. parapertussis* sont les agents de la coqueluche. *B. bronchiseptica* provoque des maladies respiratoires chez diverses espèces de mammifères et occasionnellement chez l'homme. Les autres espèces sont associées à des infections humaines, à l'exception de *B. pseudohinzii*, *B. muralis*, *B. tumulicola*, et *B. tumbae*. Les bactéries *Bordetella* sont des coccobacilles à Gram négatif difficiles à isoler et à cultiver. Ces germes synthétisent de nombreux protéines, notamment des adhésines et des toxines, qui sont impliqués dans leur pouvoir pathogène.

La maladie la plus caractéristique du genre *Bordetella* est la coqueluche causée par *B. pertussis* et *B. parapertussis*, qui est endémique à l'échelle mondiale, elle touche tous les groupes d'âge et peut entraîner la mort chez les nourrissons. Le diagnostic biologique direct de la bactérie *Bordetella* se base sur la culture, l'immunofluorescence et la PCR. Le diagnostic indirect repose sur la sérologie, dosage d'agglutinines, dosage immuno-empreinte et immuno-enzymatique. D'autres examens sont ajoutés pour identifier la bactérie. Le traitement des infections à *Bordetella* repose principalement sur l'antibiothérapie

La coqueluche étant un problème de santé mondial, les mesures préventives utilisées dans le monde pour lutter contre la maladie sont soit la couverture vaccinale avec des vaccins à cellules entières ou acellulaires, soit l'application d'une chimioprophylaxie antibiotique.

ABSTRACT

Title: Genus *Bordetella* from phylogeny to pathogenesis.

Author: HMIDOU Fatima

Supervisor: Pr SEKHSOKH Yassine

Key words: *Bordetella*, diagnosis, epidemiology, treatment, vaccines, whooping cough.

The genus *Bordetella* comprises sixteen species, of which *B. pertussis* and *B. parapertussis* are the agents of pertussis. *B. bronchiseptica* causes respiratory disease in various mammalian species and occasionally in humans. The other species are associated with human infections, with the exception of *B. pseudohinzii*, *B. muralis*, *B. tumulicola*, and *B. tumbae*. *Bordetella* bacteria are Gram-negative coccobacilli that are difficult to isolate and culture. These germs synthesise many proteins, including adhesins and toxins, which are involved in their pathogenicity.

The most characteristic disease of the *Bordetella* genus is pertussis caused by *B. pertussis* and *B. parapertussis*, which is endemic worldwide, affects all age groups and can cause death in infants. Direct biological diagnosis of *Bordetella* bacteria is based on culture, immunofluorescence and PCR. Indirect diagnosis is based on serology, agglutinin assay, immunoblot and enzyme immunoassay. Other tests are added to identify the bacteria. Treatment of *Bordetella* infections is mainly based on antibiotic therapy.

As pertussis is a global health problem, the preventive measures used worldwide to control the disease are either vaccination coverage with whole-cell or acellular vaccines or the application of antibiotic chemoprophylaxis.

ملخص

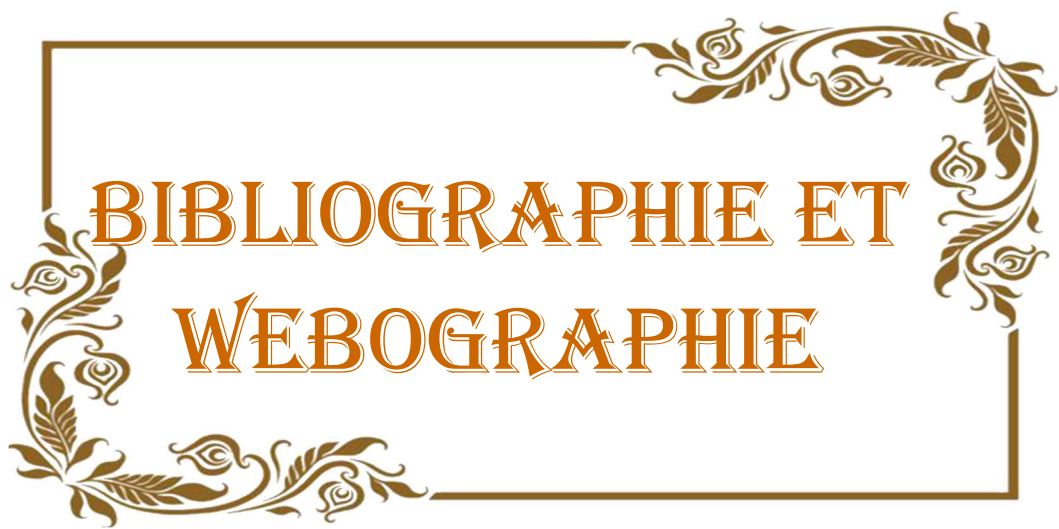
العنوان : جنس البورديتيلا من السلالة الى العوامل المرضية.

المؤلف : حميدو فاطمة

المشرف : الأستاذ سخيخ ياسين

الكلمات المفتاحية: بورديتيلا، تشخيص، سعال الديكي، علاج، علم الأوبئة، اللقاح.

يتكون جنس بورديتيلا من ستة عشر نوعا، منها النوعان *B. pertussis* و *B. parapertussis* المسببة لمرض السعال الديكي. تسبب البكتيريا *B. bronchiseptica* أمراضا في الجهاز التنفسي لدى أنواع الثدييات المختلفة وأحيانا لدى البشر. باقي بكتيريا هذا الجنس مرتبطة بالعدوى البشرية باستثناء *B. pseudohinzii* و *B. muralis* و *B. tumbae* و *B. tumulicola*. تعد بكتيريا الجنس بورديتيلا من العصيات سلبية الغرام التي يصعب عزلها وزرعها. هذه الجراثيم تنتج العديد من البروتينات، بما في ذلك المواد اللاصقة والسموم، التي تساهم جعل البكتيريا ممرضة. المرض الذائع في جنس بورديتيلا هو السعال الديكي الناجم عن *B. pertussis* و *B. parapertussis*، يعتبر من الأمراض المتوطنة في جميع أنحاء العالم، جميع الفئات العمرية يمكن إصابتها بمرض السعال الديكي، كما يمكن هذا الأخير أن يسبب الموت عند الرضع. ويستند التشخيص البيولوجي المباشر للبكتيريا بورديتيلا على زرع البكتيريا والفلورة المناعية وتفاعل البلمرة المتسلسل. ويستند التشخيص غير المباشر على فحص الأمصال، بالإضافة الى اختبارات أخرى تساهم في تحديد البكتيريا. يعتمد علاج عدوى البورديتيلا بشكل أساسي على العلاج بالمضادات الحيوية. وبما أن السعال الديكي يمثل مشكلة صحية عالمية، فإن التدابير الوقائية المستخدمة في جميع أنحاء العالم لمكافحة المرض تكون إما بالتطعيم بلقاحات كاملة الخلايا أو غير خلوية، أو تطبيق الوقاية الدوائية بالمضادات الحيوية.



BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

1. Vandamme P, Heyndrickx M, Vancanneyt M, Hoste B, De Vos P, Falsen E, et al. *Bordetella trematum* sp. nov., Isolated from Wounds and Ear Infections in Humans, and Reassessment of *Alcaligenes denitrificans* Ruger and Tan 1983. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1 oct 1996;46(4):849-58.
2. Guiso N. *Bordetella pertussis*. In: *Molecular Medical Microbiology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 30 avr 2021]. p. 1507-27. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000858>
3. Mattoo S, Cherry JD. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. *Clin Microbiol Rev*. avr 2005;18(2):326-82.
4. Pittet LF, Emonet S, Schrenzel J, Siegrist C-A, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: an under-recognised *Bordetella* species. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(6):510-9.
5. Ivanov YV, Linz B, Register KB, Newman JD, Taylor DL, Boschert KR, et al. Identification and taxonomic characterization of *Bordetella pseudohinzii* sp. nov. isolated from laboratory-raised mice. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1 déc 2016;66(12):5452-9.
6. Vandamme PA, Peeters C, Cnockaert M, Inganäs E, Falsen E, Moore ERB, et al. *Bordetella bronchialis* sp. nov., *Bordetella flabilis* sp. nov. and *Bordetella sputigena* sp. nov., isolated from human respiratory specimens, and reclassification of *Achromobacter sediminum* Zhang et al. 2014 as *Verticia sediminum* gen. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 65(Pt_10):3674-82.
7. Tazato N, Handa Y, Nishijima M, Kigawa R, Sano C, Sugiyama J. Novel environmental species isolated from the plaster wall surface of mural paintings in the Takamatsuzuka tumulus: *Bordetella muralis* sp. nov., *Bordetella tumulicola* sp. nov. and *Bordetella tumbae* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 1 déc 2015;65(Pt_12):4830-8.
8. Hansen W, Freney J. *Des bactéries et des hommes*. Privat; 2002. 144 p.
9. Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. *Future Microbiol*. nov 2013;8(11):1391-403.

10. Jules Bordet (1870-1961) [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/jules-bordet-prix-nobel-1919>
11. en 1957 NOGD, Bruxelles, Belgique. Octave Gengou - Alchetron, The Free Social Encyclopedia [Internet]. Alchetron.com. 2017 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://alchetron.com/Octave-Gengou>
12. Woolfrey BF, Moody JA. Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clinical Microbiology Reviews*. 1991;4(3):243-55.
13. Goodnow RA. Biology of *Bordetella bronchiseptica*. *Microbiological reviews*. 1980;44(4):722.
14. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, Amin MF, Steigerwalt AG, O'Connor SP, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *Journal of clinical microbiology*. 1995;33(1):1-7.
15. Fillion R, Cloutier S, Vrancken ER, Bernier G. Infection Respiratoire du Dindonneau Causee par un Microbe Apparente au *Bordetella Bronchiseptica*. *Can J Comp Med Vet Sci*. mai 1967;31(5):129-34.
16. Blackall PJ, Doheny CM. Isolation and characterisation of *Bordetella avium* and related species and an evaluation of their role in respiratory disease in poultry. *Australian Vet J*. août 1987;64(8):235-9.
17. Simmons DG, Gore AR, Hodgins EC. Altered Immune Function in Turkey Poults Infected with *Alcaligenes faecalis*, the Etiologic Agent of Turkey Rhinotracheitis (Coryza). *Avian Diseases*. 1980;24(3):702-14.
18. Kersters K, Hinz K-H, Hertle A, Segers P, Lievens A, Siegmann O, et al. *Bordetella avium* sp. nov., Isolated from the Respiratory Tracts of Turkeys and Other Birds. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1 janv 1984;34(1):56-70.
19. Cookson BT, Vandamme P, Carlson LC, Larson AM, Sheffield JV, Kersters K, et al. Bacteremia caused by a novel *Bordetella* species, « *B. hinzii* ». *J Clin Microbiol*. oct 1994;32(10):2569-71.
20. VANDAMME P, HOMMEZ J, VANCANNEYT M, MONSIEURS M, HOSTE B, COOKSON B, et al. *Bordetella hinzii* sp. nov., Isolated from Poultry and Humans. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 45(1):37-45.

21. Dorittke C, Vandamme P, Hinz KH, Schemken-Birk EM, Wirsing von König CH. Isolation of a *Bordetella avium*—Like organism from a human specimen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* mai 1995;14(5):451-4.
22. von Wintzingerode F, Schattke A, Siddiqui RA, Rösick U, Göbel UB, Gross R. *Bordetella petrii* sp. nov., isolated from an anaerobic bioreactor, and emended description of the genus *Bordetella*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 1 juill 2001;51(4):1257-65.
23. Fry NK, Duncan J, Malnick H, Warner M, Smith AJ, Jackson MS, et al. *Bordetella petrii* Clinical Isolate. *Emerg Infect Dis.* juill 2005;11(7):1131-3.
24. Stark D, Riley LA, Harkness J, Marriott D. *Bordetella petrii* from a clinical sample in Australia: isolation and molecular identification. *Journal of Medical Microbiology.* 1 mars 2007;56(3):435-7.
25. Ko KS, Peck KR, Oh WS, Lee NY, Lee JH, Song J-H. New Species of *Bordetella*, *Bordetella ansorprii* sp. nov., Isolated from the Purulent Exudate of an Epidermal Cyst. *Journal of Clinical Microbiology.* 1 mai 2005;43(5):2516-9.
26. Vandamme P, Pot B, Gillis M, de Vos P, Kersters K, Swings J. Polyphasic taxonomy, a consensus approach to bacterial systematics. *Microbiol Rev.* juin 1996;60(2):407-38.
27. Taxonomy browser (*Bordetella*) [Internet]. [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=517&lvl=1&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>
28. ID_5i4.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/908630/ID_5i4.pdf
29. Guiso N. La coqueluche : germes et immunité naturelle. *Médecine et Maladies Infectieuses.* mars 2001;31:29-38.
30. *Bordetella bronchiseptica* [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: http://www.vetbact.org/popup/image.php?imgtable=vetbact_images&imgid=434
31. Harrington AT, Castellanos JA, Ziedalski TM, Clarridge JE, Cookson BT. Isolation of *Bordetella avium* and Novel *Bordetella* Strain from Patients with Respiratory Disease. *Emerg Infect Dis.* janv 2009;15(1):72-4.

32. Image: *Bordetella avium* and *B. hinzii* colony morphology [Internet]. MSD Veterinary Manual. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.msdsvetmanual.com/multimedia/image/v4739423>
33. Preston A, Parkhill J, Maskell D. The *Bordetellae*: Lessons from genomics. *Nature reviews Microbiology*. 1 juin 2004;2:379-90.
34. Gross R, Keidel K, Schmitt K. Resemblance and divergence: the “new” members of the genus *Bordetella*. *Med Microbiol Immunol*. août 2010;199(3):155-63.
35. Geuijen CA, Willems RJ, Mooi FR. The major fimbrial subunit of *Bordetella pertussis* binds to sulfated sugars. *Infect Immun*. juill 1996;64(7):2657-65.
36. Hazenbos WL, Berg BM van den, Geuijen CW, Mooi FR, Furth R van. Binding of FimD on *Bordetella pertussis* to very late antigen-5 on monocytes activates complement receptor type 3 via protein tyrosine kinases. *The Journal of Immunology*. 15 oct 1995;155(8):3972-8.
37. Sebaihia M, Preston A, Maskell DJ, Kuzmiak H, Connell TD, King ND, et al. Comparison of the Genome Sequence of the Poultry Pathogen *Bordetella avium* with Those of *B. bronchiseptica*, *B. pertussis*, and *B. parapertussis* Reveals Extensive Diversity in Surface Structures Associated with Host Interaction. *J Bacteriol*. 15 août 2006;188(16):6002-15.
38. Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, Cotter PA. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. avr 2014;12(4):274-88.
39. Linz B, Ivanov YV, Preston A, Brinkac L, Parkhill J, Kim M, et al. Acquisition and loss of virulence-associated factors during genome evolution and speciation in three clades of *Bordetella* species. *BMC Genomics*. déc 2016;17(1):767.
40. sismid/lineup/coqueluche/ [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://bedford.io/projects/sismid/lineup/pertussis/>
41. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during Pertussis Outbreak, Japan. *Emerg Infect Dis*. juill 2012;18(7):1166-9.

42. Fabre A, Dupin C, Bénézit F, Goret J, Piau C, Jouneau S, et al. Opportunistic Pulmonary *Bordetella hinzii* Infection after Avian Exposure. *Emerg Infect Dis.* déc 2015;21(12):2122-6.
43. Arvand M, Feldhues R, Mieth M, Kraus T, Vandamme P. Chronic cholangitis caused by *Bordetella hinzii* in a liver transplant recipient. *J Clin Microbiol.* mai 2004;42(5):2335-7.
44. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* mai 2005;24(5 Suppl):S10-18.
45. Coqueluche [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coqueluche>
46. APIDPM T. Santé Maghreb - Revue de presse [Internet]. APIDPM; [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=14845>
47. Katfy K, Guiso N, Diawara I, Zerouali K, Slaoui B, Jouhadi Z, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infectious Diseases.* 16 mai 2017;17(1):348.
48. Situation épidémiologique de la coqueluche au Maroc - ppt télécharger [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/16771336/>
49. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* Infection: Pathogenesis, Diagnosis, Management, and the Role of Protective Immunity. *EJCMID.* 1 mars 2000;19(2):77-88.
50. *Bordetella pertussis* and whooping cough [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://textbookofbacteriology.net/pertussis.html>
51. Tozzi AE. Diagnosis and management of pertussis. *Canadian Medical Association Journal.* 15 févr 2005;172(4):509-15.
52. Coqueluche. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coqueluche&oldid=186993572>
53. Grimpel E. Formes cliniques du nourrisson et de l'enfant. *Médecine et Maladies Infectieuses.* mars 2001;31:45-55.
54. Wallihan R, Selvarangan R, Marcon M, Koranyi K, Spicer K, Jackson MA. *Bordetella parapertussis* Bacteremia: Two Case Reports. *Pediatric Infectious Disease Journal.* juill 2013;32(7):796-8.

55. Le Coustumier A, Gueirard P, Guiso N. Epidémiologie des infections humaines à *Bordetella bronchiseptica*. *Médecine et Maladies Infectieuses*. janv 1995;25:1243-7.
56. Bottero D, Griffith MM, Lara C, Flores D, Pianciola L, Gaillard ME, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol Infect*. avr 2013;141(4):714-7.
57. Shepard CW, Daneshvar MI, Kaiser RM, Ashford DA, Lonsway D, Patel JB, et al. *Bordetella holmesii* Bacteremia: A Newly Recognized Clinical Entity among Asplenic Patients. *CLIN INFECT DIS*. 15 mars 2004;38(6):799-804.
58. Odugbo MO, Musa U, Ekundayo SO, Okewole PA, Esilonu J. *Bordetella avium* Infection in Chickens and Quail in Nigeria: Preliminary Investigations. *Vet Res Commun*. janv 2006;30(1):1-5.
59. Raffel TR, Register KB, Marks SA, Temple L. PREVALENCE OF BORDETELLA AVIUMINFECTION IN SELECTED WILD AND DOMESTICATED BIRDS IN THE EASTERN USA. *Journal of Wildlife Diseases*. janv 2002;38(1):40-6.
60. Register KB, Kunkle RA. Strain-Specific Virulence of *Bordetella hinzii* in Poultry. *Avian Diseases*. mars 2009;53(1):50-4.
61. Kattar MM, Chavez JF, Limaye AP, Rassouljian-Barrett SL, Yarfitz SL, Carlson LC, et al. Application of 16S rRNA Gene Sequencing To Identify *Bordetella hinzii* as the Causative Agent of Fatal Septicemia. *J Clin Microbiol*. févr 2000;38(2):789-94.
62. Fry NK, Duncan J, Edwards MT, Tilley RE, Chitnavis D, Harman R, et al. A UK clinical isolate of *Bordetella hinzii* from a patient with myelodysplastic syndrome. *Journal of Medical Microbiology*. 1 déc 2007;56(12):1700-3.
63. Hristov AC, Auwaerter PG, Romagnoli M, Carroll KC. *Bordetella hinzii* septicemia in association with Epstein–Barr virus viremia and an Epstein–Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. août 2008;61(4):484-6.
64. Funke G, Hess T, von Graevenitz A, Vandamme P. Characteristics of *Bordetella hinzii* strains isolated from a cystic fibrosis patient over a 3-year period. *J Clin Microbiol*. avr 1996;34(4):966-9.

65. Gadea I, Cuenca-Estrella M, Benito N, Blanco A, Fernández-Guerrero ML, Valero-Guillén PL, et al. *Bordetella hinzii*, a “new” Opportunistic Pathogen to Think About. *Journal of Infection*. mai 2000;40(3):298-9.
66. Palacián Ruiz MP, Vasquez Martinez MA, Lopez Calleja AI. Infección respiratoria por *Bordetella hinzii*. *Archivos de Bronconeumología*. sept 2013;49(9):409-10.
67. Maison-Fomotar M, Sivasubramanian G. Early Release - *Bordetella hinzii* Pneumonia and Bacteremia in a Patient with SARS-CoV-2 Infection - Volume 27, Number 11— November 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cité 13 oct 2021]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/11/21-1468_article
68. Collercandy N, Petillon C, Abid M, Descours C, Carvalho-Schneider C, Mereghetti L, et al. *Bordetella hinzii*: an Unusual Pathogen in Human Urinary Tract Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 59(4):e02748-20.
69. González MM, Romano MPC, de Guzmán García Monge MT, Martín BB, García AS. *Bordetella hinzii* Endocarditis, A Clinical Case Not Previously Described. *Eur J Case Rep Intern Med*. 4 févr 2019;6(2):000994.
70. Zohourian H, Sorokin AV, Ladna JM, Mushtaq F. *Bordetella hinzii*: An Unexpected Pathogen in Native Valve Endocarditis. *Canadian Journal of Cardiology*. 1 nov 2019;35(11):1604.e17-1604.e19.
71. Kampmeier S, Rennebaum F, Schmidt H, Riegel A, Herrmann M, Schaumburg F. Peripancreatic abscess supported by *Bordetella hinzii*. *New Microbes and New Infections*. 1 mars 2020;34:100650.
72. Negishi T, Matsumoto T, Shinagawa J, Kasuga E, Horiuchi K, Natori T, et al. A case of cervical subcutaneous abscess due to *Bordetella hinzii*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 nov 2019;95(3):114865.
73. Pechacek J, Raybould J, Morales M. *Bordetella hinzii* Meningitis in Patient with History of Kidney Transplant, Virginia, USA. *Emerg Infect Dis*. sept 2021;27(9):2459-61.
74. Fry NK, Duncan J, Malnick H, Cockcroft PM. The first UK isolate of ‘*Bordetella ansorpii*’ from an immunocompromised patient. *Journal of Medical Microbiology*. 1 juill 2007;56(7):993-5.

75. Daxboeck F, Goerzer E, Apfalter P, Nehr M, Krause R. Isolation of *Bordetella trematum* from a diabetic leg ulcer. *Diabet Med.* nov 2004;21(11):1247-8.
76. Almagro-Molto M, Eder W, Schubert S. *Bordetella trematum* in chronic ulcers: report on two cases and review of the literature. *Infection.* août 2015;43(4):489-94.
77. Halim I, Ihibbane F, Belabbes H, Zerouali K, Mdaghri NE. Isolation of *Bordetella trematum* from bacteremia. *Annales de biologie clinique.* sept 2014;72(5):612-4.
78. Kukla R, Svarc M, Bolehovska R, Ryskova L, Paterova P, Fajfr M, et al. Isolation of *Bordetella trematum* from the respiratory tract of a patient with lung cancer: a case report. *Folia Microbiol.* juin 2020;65(3):623-7.
79. Spilker T, Liwienski AA, LiPuma JJ. Identification of *Bordetella* spp. in respiratory specimens from individuals with cystic fibrosis. *Clinical Microbiology and Infection.* mai 2008;14(5):504-6.
80. Le Coustumier A, Njamkepo E, Cattoir V, Guillot S, Guiso N. *Bordetella petrii* Infection with Long-lasting Persistence in Human. *Emerg Infect Dis.* avr 2011;17(4):612-8.
81. Zelazny AM, Ding L, Goldberg JB, Mijares LA, Conlan S, Conville PS, et al. Adaptability and Persistence of the Emerging Pathogen *Bordetella petrii*. Coenye T, éditeur. *PLoS ONE.* 4 juin 2013;8(6):e65102.
82. Nogi M, Bankowski MJ, Pien FD. Septic Arthritis and Osteomyelitis Due to *Bordetella petrii*. Loeffelholz MJ, éditeur. *J Clin Microbiol.* mars 2015;53(3):1024-7.
83. Nagata JM, Charville GW, Klotz JM, Wickremasinghe WR, Kann DC, Schwenk HT, et al. *Bordetella petrii* Sinusitis in an Immunocompromised Adolescent. *Pediatric Infectious Disease Journal.* avr 2015;34(4):458.
84. Guiso N. Coqueluche : diagnostics biologiques. *Archives de Pédiatrie.* 1 oct 2003;10(10):928-31.
85. Guiso N. Le diagnostic biologique de la coqueluche : culture, PCR ou sérologie ? *Revue Française des Laboratoires.* 1 juin 1999;1999(314):29-31.
86. *Bordetella pertussis* (coqueluche) et autres espèces - Maladies infectieuses et agents antimicrobiens [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.antimicrobe.org/b83.asp>

87. Posfay-Barbe KM. Recommandations pour le traitement de la coqueluche et stratégies pour l'éviction des épidémies. 2013;24(4):3.
88. Cimolai N. Pharmacotherapy for *Bordetella pertussis* infection. II. A synthesis of clinical sciences. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 mars 2021;57(3):106257.
89. Morris D, Cockburn WC. Treatment of Early Whooping-Cough with Chloramphenicol Palmitate. *Lancet*. 1954;724-6.
90. Simon C, Bontemps M, Wiese K, Schewior-Roland R. [Ampicillin therapy of whooping cough]. *Dtsch Med Wochenschr*. 21 nov 1969;94(47):2435-7.
91. Zoumboulakis D, Anagnostakis D, Albanis V, Matsaniotis N. Steroids in treatment of pertussis: A controlled clinical trial. *Archives of Disease in Childhood*. 1 janv 1973;48(1):51-4.
92. Sophie-Marine A. Prévalence de la trachéobronchite infectieuse canine : étude épidémiologique rétrospective parmi les consultations de 2007 à 2011 à l'école nationale vétérinaire de Toulouse. :61.
93. Szabó R, Wehmann E, Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella Avium* and *Ornithobacterium Rhinotracheale* strains from wild and domesticated birds in Hungary. *Acta Veterinaria Hungarica*. 1 déc 2015;63(4):413-24.
94. Malik YS, Chander Y, Gupta SC, Goyal SM. A Retrospective Study on Antimicrobial Resistance in *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*, *Escherichia coli*, *Salmonella* Species, and *Bordetella avium* from Chickens in Minnesota. *Journal of Applied Poultry Research*. 1 oct 2005;14(3):506-11.
95. Mortensen J, Brumbach A, Shryock T. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella avium* and *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1 mai 1989;33(5):771-2.
96. Beach NM, Thompson S, Mutnick R, Brown L, Kettig G, Puffenbarger R, et al. *Bordetella avium* antibiotic resistance, novel enrichment culture, and antigenic characterization. *Veterinary Microbiology*. 9 nov 2012;160(1):189-96.
97. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii* infection: current knowledge and a vision for future research. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 3 août 2015;13(8):965-71.

98. Biederman L, Rosen MR, Bobik BS, Roberts AL. *Bordetella petrii* recovered from chronic pansinusitis in an adult with cystic fibrosis. *IDCases*. 1 janv 2015;2(4):97-8.
99. Carleton A, Casserly B, Power L, Linnane B, O'flaherty G, Powell J, et al. Clustered multidrug-resistant *Bordetella petrii* in adult cystic fibrosis patients in Ireland: case report and review of antimicrobial therapies. *JMM Case Reports*. 1(1):e000075.
100. Lacasse M, Inyambo K, Lemaigen A, Mennecart M, Gensburger S, Valentin AS, et al. Erysipelas of the right arm due to *Bordetella trematum*: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 13 juill 2021;15(1):365.
101. Guiso N, Maakaroun Z. Coqueluche. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 nov 2020;12:A11-3.
102. Guiso N. Le point sur la vaccination coquelucheuse en 2006. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 avr 2006;2006(381):67-71.
103. Areta DML. Prévenir la coqueluche chez le nouveau-né : mère vaccinée durant la grossesse, nourrisson protégé. *REVUE MÉDICALE SUISSE*. 2018;3.
104. Gaudelus J, Guiso N, Reinert P. Les vaccins coquelucheux : composition, tolérance, immunogénicité et efficacité. Justifications du calendrier vaccinal en France. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mars 2001;31:86-97.
105. Guiso N. Comment améliorer le contrôle de la coqueluche en 2019 ? :45.
106. Freney J. La vaccination par le pharmacien d'officine : aspects pratiques. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 nov 2012;70(6):315-22.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

① D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 01

سنة: 2022

جنس البورديتلا من السلالة الى العوامل المرضية. أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:/...../.....

من طرف

السيدة فاطمة حميدو

المزادة في 1997/01/27 بتارودانت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: بورديتلا، تشخيص، السعال الديكي، علاج، علم الأوبئة، اللقاح.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

عضو

السيد أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال