



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



Année: 2020

Thèse N°: 141

AVANCEES THERAPEUTIQUES DES INFECTIONS SEVERES A COCCI A GRAM POSITIF

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Ikrame SALIM

Née le 02 Décembre 1992 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Antibiothérapie; Cocci; Gram positif; Infection ; Sévère

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

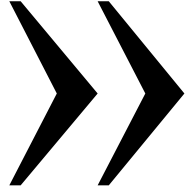
Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ^١ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ^٢
مَلِكِ يَوْمِ الدِّينِ^٣ إِيَّاكَ نَعْبُدُ وَإِيَّاكَ نَسْتَعِينُ^٤
اهْدِنَا الصِّرَاطَ الْمُسْتَقِيمَ^٥ صِرَاطَ الَّذِينَ أَنْعَمْتَ
عَلَيْهِمْ^٦ غَيْرِ الْمَغْضُوبِ عَلَيْهِمْ وَلَا الضَّالِّينَ^٧



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



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 :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

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. OUZZANI 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. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
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- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
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. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

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

* Enseignants Militaires

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

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

Mars 1994

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

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

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 ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

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*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam 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 *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Saïd
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. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

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

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUÏLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAÏSS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
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
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laïla
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

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhousain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADIOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU 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
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 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 *

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

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. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

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
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSghIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLOUFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 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 *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 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

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. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 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
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaïb *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaïb *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE 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 *	Ophthalmologie
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

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

أهدي هذا العمل المتواضع ..

إليك يا الله

يا صاحب الأفاضل والآلاء والنعمة

الحمد لله أولا وآخرا

الحمد لله سندا ووليا وهاديا ومدبرا ومرشدا

الحمد لله الذي حبب لنا طريق العلم وهدانا اليه بل
ووفقنا للبقاء عليه

الحمد لله الذي أنار عقولنا بل وقلوبنا بالعلم

لك الحمد والمنة أنت نور السماوات والأرض وحدك لا شريك
لك

بنورك تعالى نهدي وإليك نسير

ولولا فضلك علينا وحلمك بنا وعفوك عنا وسترك لنا ما
اهتدينا

اللهم تقبل منا عملنا هذا واجعله خالصا لوجهك الكريم

وارحم من علمنا وزدنا من فضلك ورحمتك يا رحمان يا
رحيم

إلى الصدر الحنون ومقلة العيون..

إلى سيدة قلبي..

إلى سكني..

إليك يا أمي الحبيبة: لطيفة سبيل

إلى القلب الكبير والسند المتين..

إلى تاج رأسي..

إلى بطلي..

إليك يا أبي الغالي: عبد الرحيم سليم

إلى مهجة القلب.. ومنبع الحنان والعطاء..

إليك يا جدتي الحنون: زهرة حساين

إليك يا جدتي العطوف: فاطنة الكبير

إلى الأرواح الطيبة الطاهرة التي أكرمها الله بجواره..

ذكريكم في القلب لاتزول.. وكل الشوق إلى لقياكم في جنات

الخلد والنعيم..

إلى روح جدي المرحوم عبد القادر سبيل

إلى روح جدي المرحوم محمد سليم

إليكم يا نكهة الحياة وبهجتها..

إليكم يا هدية من الرحمان أوتيتها..

إليكم يا إخوتي الأعزاء أنس ونهى وأحمد خليل.

إلى جميع أفراد عائلتي الكريمة سليم و سبيل واحدا واحدا

..

أحبكم و أشكركم جزيل الشكر على محبتكم الصادقة وعطائكم
ومساندكم..

وأخص بالذكر **خالتي حنان وعمتي زهور** اللهم ارزقهما
سعادتي الدنيا والآخرة.

إلى سندي في محنتي وضحكتي في فرحتي.. إلكن يا باقة الزهور
العطرة.. يا أخواتي وصديقاتي الغاليات: سهيلة أكديرة،
إلهام زغدود، أمينة مجدي، شيماء شروي، منار القرشي،
حجينة مبارك، شيماء زمامة، أسماء الحمزاوي، فردوس
الحمزاوي، سندس الراميش، شيماء قيقلان، بثينة
الشرقاوي، سلمى المراكشي، آية الخوتي، كوثر بيدان،
مريم العروسي، فاطمة الزهراء العروسي، يسرى فتح الله،
سليمة البهجة، هاجر بلحاذكة، يسرى الزكري.

إلى القلب الطاهر والجوهر النادر **هنا نجاري** صديقة
الروح.

إلى الشخص الذي يشعرني وجوده بأن كل شيء ما زال
بخير، وأن الحياة معك تعني إبتسامة و أمل..
إلى رفيقة دربي **هدايا** مرابط.

إلى الروح الطيبة **الخنساء زهران** اختي الثانية التي
لم تلدها أمي.

حفظكن الله ووفقكن وجمعني ربي بكن على عمل صالح في الدنيا
وعلى سرر متقابلين في الجنة.

إلى معلمي وأساتذتي الأجلاء.. إلى كل من رباني و نصحني و
أرشدني طريق الحق و الرشاد..

و أخص بالذكر **الحاجة سلمى و الحاج ثابت**
خالتي حليلة البردعي و زوجها الفاضل أوقصو
خالتي جميلة الزريهني

فضلكم علي كبير.. وشكركم و اجب..

جزاكم الله عني خيرا وجعل أعمالكم في ميزان حسناتكم..

إلى أخواتي و إخوتي و أحبتي في الله.. أعضاء **جمعية الحياة**
للتنمية البشرية..

إلى د. نادية مريم, د. فاطمة الحسوني , د. نرجس
باخلا و د. سلمى الحسني.

إلى د. سلمان ثابت, د. إسماعيل الجازولي, د. ياسين
أوفقيير, د. أمين المجهد , أمين رفة و د. أمين
العقاوي,

بارك الله فيكم و سدد خطاكم و ووفقكم الله و رعاكم المولى
عز و جل و رفع قدركم..

إلى وطني الحبيب..



Remerciements

A nôte maître et Président du jury de thèse
Monsieur le Professeur Zouhdi Mimoun
Professeur de Biologie

يشرفني أستاذنا الفاضل ترأسكم لجنة مناقشة هذا البحث، ولكم مني كل الشكر
والتقدير والعرفان والثناء، كما أنني ممتنة لكم على تقديمكم لي التوجيهات
والإرشادات.

نقدر أخلاقكم الكريمة ومبادئكم الإنسانية وتفانيكم في العمل.

بارك الله فيكم وزادكم من فضله وأعلى شأنكم وأكرمكم وجزاكم عنا كل خير.

A nôte maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Sekhsoukh Yassine
Professeur de Microbiologie

تشرفت بالعمل تحت إشرافكم، لما رأيته من إخلاص في العمل وسداد
في التوجيه. لكم مني كل الشكر والعرفان لقبولكم تأطير هذا البحث وتصحيحه
ومراجعته، كما أشكركم على تقديم التوجيهات والإرشادات اللازمة.
كنتم خير مثال لنا بصبركم وتواضعكم وكرمكم وأخلاقكم الفاضلة.

شكر الله لكم عناكم وبارك لكم في علمكم وأكرمكم الله عز وجل ونفع بكم
وجزاكم عنا خيرا.

A nôte maître et juge de thèse
Madame la Professeur Tallal Saida
Professeur de Biochimie

لكم مني كل الثناء والتقدير والامتنان على قبولكم المساهمة في مناقشة وتقييم أطروحتي، وتصحيحها، كما أشكركم على طرح إرشاداتكم القيمة.
خالكم أستاذتي الكريمة تلمننا وحضوركم يشرفنا.

رفع الله قدركم وبارك في أعمالكم وزادكم من فضله وأكرمكم الله عز وجل.

A nôte maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Gaouzi Ahmed
Professeur de Pédiatrie

أشكركم جزيل الشكر على قبولكم مناقشة وتقييم بحثي ومراجعتي، كما أشكركم
على تقديم التوجيهات الثمينة وبشاشتك وسعة صدركم وروحكم الطيبة.
تسرفنا بحضوركم أستاذنا الفاضل، فبأخلاقكم الحميدة ومبادئكم القيمة نقفدي.

شكر الله لكم عناءكم وأكرمكم الله عز وجل وزادكم من فضله.



Liste des abréviations

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMP	: peptides antimicrobiens
ASAT	: Aspartame aminotransférase
ATB	: Antibiotique
AVC	: Accident vasculaire cérébral
C2G	: Céphalosporine de deuxième génération
C3G	: Céphalosporine de troisième génération
C4G	: Céphalosporine de quatrième génération
CHIPS	: Protéine inhibitrice de la chimiotaxie du <i>S. aureus</i>
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMI	: La concentration minimale d'inhibition
CPK	: Créatine phosphokinase
CRP	: Protéine C réactive
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DHB	: Dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes
DHBN	: Dermo-hypodermes bactériennes nécrosantes
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EI	: Endocardite infectieuse
FiO₂	: Fraction inspirée en oxygène
FN	: Fasciite nécrosante

IBL	: Inhibiteur de β -lactamase
Ig	: Immunoglobuline
IL	: Interleukine
INR	: Rapport international normalisé (International Normalized Ratio)
IOA	: Infections ostéoarticulaires
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IV	: Intraveineuse
LBP	: Lipopolysaccharide-binding protein
LCS	: Liquide cébrospinal
MAC	: Complexe d'attaque membranaire
MB	: Méningite bactérienne
MSCRAMM	: composants microbiens de surface reconnaissant les molécules de la matrice adhésive
NFS	: Numération de la formule sanguine
PAM	: Pression Artérielle Moyenne
PaO₂	: Pression Artérielle en oxygène
PDF	: Produits de dégradation du fibrinogène
PEP	: Pression de fin d'expiration positive
PET	: Tomographie par émission de positons
PL	: Ponction lombaire
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PSGL-1	: Ligand glycoprotéique 1 de la P-sélectine
PSI	: Indice de gravité de la pneumonie
PVC	: Pression veineuse centrale

PVL	: Leucocidine de Panton-Valentin
REA-ICU	: Risque d'admission précoce à l'unité de soins intensifs
SAK	: Staphylokinase
SARM	: <i>S. aureus</i> résistants à la Méricilline
SARM-AC	: <i>S. aureus</i> résistants à la Méricilline d'origine communautaire
SCAP	: Score de la pneumonie communautaire sévère
SCIN	: Inhibiteur du complément staphylococcique sécrété
SCN	: Staphylocoques à coagulase négative
SCT	: Syndrome de choc toxique
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SRIS	: Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SSL	: Superantigène staphylococcique
SvcO₂	: Saturation veineuse centrale en oxygène
TDM	: Tomodensitométrie
TLR	: Toll-like Receptors
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TP	: Taux de prothrombine
TRC	: Temps de recoloration cutanée
TSST-1	: Toxine 1 du syndrome de choc toxique
VNI	: Ventilation non invasive
VS	: Vitesse de sédimentation



Liste des illustrations

Listes des figures

Figure 1: Représentation schématique des enveloppes bactériennes à Gram négatif (à gauche) et Gram positif (à droite)	5
Figure 2: Schéma d'orientation pour l'identification des Cocci à Gram positif	6
Figure 3: Représentation graphique des taux d'infections pneumococciques invasives par groupe d'âge aux États-Unis en 1997, 2000, 2003, 2006, 2009 et 2012	9
Figure 4: Aspect des streptocoques après coloration de Gram	10
Figure 5: Colonies β -hémolytiques de streptocoques du groupe A	11
Figure 6: Colonies α -hémolytiques de streptocoques du groupe A.	11
Figure 7: Figure illustrant les facteurs de virulence du streptocoque du groupe A	15
Figure 8: Aspect microscopique du <i>S. pneumoniae</i> grâce à la coloration de Gram	21
Figure 9: Structure capsulaire du <i>S. pneumoniae</i>	23
Figure 10: Pouvoir pathogène des pneumocoques impliqués dans la colonisation des tissus, à l'origine des infections pneumococciques invasives	23
Figure 11: Prévalence du <i>Streptococcus pneumoniae</i> résistant à la pénicilline en Europe en 2012 (seulement pour les pays participants à l'étude)	24
Figure 12: Prévalence de l' <i>E. faecium</i> résistant à la vancomycine en Europe en 2012 (seulement pour les pays participants à l'étude)	26
Figure 13: A. Gram de <i>S. aureus</i> . B. Staphylocoques en microscopie	30
Figure 14: Représentation schématique de la fixation de la protéine A à la fraction Fc des immunoglobulines	31
Figure 15: Différents aspects de colonies de <i>Staphylococcus aureus</i> isolées d'un prélèvement ostéoarticulaire sur gélose au sang frais (5 %) après 48 heures d'incubation à 35 °C en aérobiose	31

Figure 16: Formation du Biofilm par l'attachement, l'adhésion, et l'agrégation, puis la dispersion des Staphylocoques à la surface du substrat	33
Figure 17: Pouvoir pathogène du staphylocoque : l'évasion du complément	34
Figure 18: Pouvoir pathogène du staphylocoque : résistance à la phagocytose	36
Figure 19: Facteurs de virulence de <i>S. aureus</i>	38
Figure 20: Distribution mondiale du <i>Staphylococcus aureus</i> communautaire résistant à la méthicilline.....	40
Figure 21: Mécanismes de détection des bactéries chez l'hôte, qui déclenchent les cascades de réactions à l'origine de l'état de choc	46
Figure 22: Endocardite infectieuse sur valve aortique complètement détruite par la présence des végétations	68
Figure 23: Purpura conjonctival chez un patient souffrant d'une endocardite d'origine bactérienne	70
Figure 24: Placards érythémateux plantaires de « Janeway » chez un patient souffrant d'une endocardite à <i>S. aureus</i>	70
Figure 25: Fond d'œil chez un patient souffrant d'une endocardite d'origine streptococcique montrant les « taches de Roth »	71
Figure 26: Echographie cardiaque chez un patient souffrant d'une endocardite infectieuse d'origine bactérienne montrant des végétations valvulaire (désignées par*), et leur effet destructeur sur la valve aortique . L'image du doppler montre la régurgitation importante par l'insuffisance aortique sévère. Ao : aorte; LA : oreillette gauche, LV :ventricule gauche.....	74
Figure 27: TDM montrant une coupe sagittale du ventricule droit chez un patient ayant subi un remplacement des valves pulmonaires, et qui présente une endocardite infectieuse sur prothèse	75
Figure 28: Localisation anatomique des infections de la peau	90

Figures 29: Anatomie de la peau	91
Figure 30: Fasciite nécrosante du bras : image préopératoire du bras droit dorsal avec des bulles hémorragiques et des lésions cutanées cyanosées	93
Figure 31: Fasciite nécrosante du bras : les changements postopératoires avec une nécrose cutanée étendue sur le côté dorsal, une nécrose musculaire, et une coloration cyanotiques des fléchisseurs sous-jacents sur le côté médial	94
Figure 32: La fasciite nécrosante de la jambe chez un homme de 43 ans	95
Figure 33: Débridement chirurgicale avec une résection complète du tissu infecté et nécrosé d'une fasciite nécrosante du bras droit chez un homme de 44ans	98
Figure 34: Pièce anatomique montre une ostéomyélite de l'humérus proximal chez un nourrisson de 6 semaines [97]. Remarquer la localisation métaphysaire et la destruction osseuse (flèches).....	105
Figure 35: Radiographie du genou gauche montrant une image radio-transparente en dessous des plateaux tibiaux correspondant à l'ostéomyélite	108
Figure 36: Radiographie du rachis lombaire montrant la disparition de l'espace intervertébral entre L2-L3, avec destruction des plateaux vertébraux, correspondant à la spondylodiscite	109
Figure 37: IRM du rachis thoracique : coupe sagittale montrant un hyposignale en T1 des vertèbres T7/ T8 avec disparition de l'espace intervertébrale et destruction des plateaux vertébraux, correspondant à la spondylodiscite	110
Figure 38: IRM du rachis cervical : coupe sagittale montrant une spondylodiscite avec abcès prévertébral ainsi que paravertébral	111
Figure 39: Variations de l'aspect radiographique de la pneumonie.....	126

Liste des tableaux

Tableau I: Bilan biologique en urgence après les prélèvements bactériologiques.	49
Tableau II: Antibiothérapie probabiliste sans site d'infection identifié.	54
Tableau III: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection respiratoire	56
Tableau IV: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection digestive ou gynécologiques. ..	58
Tableau V: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection biliaires.....	60
Tableau VI: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection urinaire	61
Tableau VII: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection dermatologique et des parties molles.	62
Tableau VIII: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection sur cathéter.	63
Tableau IX: Antibiothérapie initiale des endocardites infectieuses.....	77
Tableau X: Antibiothérapie des EI causées par les streptocoques oraux et au <i>Streptococcus bovis</i>	78
Tableau XI: Antibiothérapie des EI causées par les staphylocoques.....	80
Tableau XII: Antibiothérapie des EI causées par les entérocoques.....	82
Tableau XIII: Indications chirurgicales dans l'EI classés selon l'urgence.....	85
Tableau XIV: Antibiothérapie prophylactique préopératoire selon le site d'intervention.	88
Tableau XV: Antibiothérapie initiale des DHBN.	97
Tableau XVI: Antibiothérapie probabiliste des IOA d'origine bactérienne.	114
Tableau XVII: Antibiothérapie des IOA après documentation bactériologique.	115



Sommaire

Introduction	1
I- Généralités sur les Cocci à Gram positif	5
II- Famille des Streptococcaceae : Les streptocoques	8
1. Généralités	8
1.1. Définition du streptocoque	8
1.2. Historique	8
1.3. Epidémiologie	8
1.4. Classification et caractères d'identification au laboratoire	9
1.4.1. Caractères morphologiques	9
1.4.2. Caractères cultureux	10
1.4.3. Caractères antigéniques	12
1.4.4. Caractères biochimiques.....	12
1.4.5. Sensibilité aux antibiotiques.....	12
1.5. Nature des espèces.....	12
1.5.1. Espèces pathogènes	12
1.5.2. Espèces commensales.....	12
1.6. Diagnostic bactériologique.....	13
1.6.1. Diagnostic direct.....	13
1.6.2. Diagnostic indirect	13
2. Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A ou <i>Streptococcus pyogenes</i>	13
2.1. Définition.....	13
2.2. Morphologie	13
2.3. Réservoir et transmission	14
2.4. Pouvoir pathogène	14
2.5. Facteurs de pathogénicité	14
2.5.1. Facteurs de pathogénicité constitutionnels	14
2.5.1.1. Capsule	15
2.5.1.2. Protéine M	15
2.5.1.3. Polyoside C.....	16
2.5.1.4. Acide lipoteichoïque.....	16
2.5.1.5. Protéine F	16
2.5.1.6. Protéine T	16

2.5.2. Facteurs de pathogénicité sécrétés	16
2.5.2.1. Streptolysines	16
2.5.2.1.1 Streptolysine O	16
2.5.2.1.2 Streptolysine S.....	17
2.5.2.2. Streptokinases.....	17
2.5.2.3. Streptodornase D	17
2.5.2.4. Hyaluronidase.....	18
2.5.2.5. Inhibiteur du complément.....	18
2.6. Sensibilité aux antibiotiques.....	18
3. Définition Streptocoques bêta-hémolytiques du groupe B ou <i>Streptococcus agalactiae</i>	18
3.1. Définition.....	18
3.2. Historique	18
3.3. Morphologie	19
3.4. Réservoir et transmission	19
3.5. Pouvoir pathogène.....	19
3.6. Facteurs de pathogénicité	19
3.7. Sensibilité aux antibiotiques.....	20
4. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
4.1. Définition.....	20
4.2. Historique	20
4.3. Morphologie	21
4.4. Réservoir et transmission	21
4.5. Pouvoir pathogène	22
4.6. Facteurs de pathogénicité	22
4.6.1. Capsule.....	22
4.6.2. Pneumolysine	22
4.6.3. Autres facteurs de virulence	22
4.6.4. Sensibilité aux antibiotiques.....	24
5. Enterococcus	25
5.1. Historique	25
5.2. Morphologie	25
5.3. Réservoir	25
5.4. Pouvoir pathogène.....	25

5.5. Sensibilité aux antibiotiques.....	25
III- Familles des Staphylococcaceae et Micrococcaceae	28
1. Genres <i>Micrococcus</i> , <i>Arthrobacter</i> , <i>Kocuria</i> et <i>Rothia</i>	28
2. Genre <i>Staphylococcus</i>	28
2.1. Historique	28
2.2. Classification.....	28
2.3. Epidémiologie	29
2.4. Caractères bactériologiques.....	29
2.4.1. Caractères morphologiques	29
2.4.2. Caractères biochimiques.....	30
2.4.3. Caractères cultureux	31
2.5. Pouvoir pathogène.....	32
2.5.1. Adhérence aux cellules et aux tissus de l'hôte	32
2.5.2. Blocage des défenses de l'hôte.....	33
2.5.2.1. Résistance aux peptides antimicrobiens	33
2.5.2.2. Évasion du complément	34
2.5.2.3. Inhibition du recrutement des neutrophiles et activation.....	35
2.5.2.4. Résistance à la phagocytose et à la destruction intracellulaire	35
2.5.3. Toxines cytolytiques et les protéases	37
2.5.4. Molécules immunostimulantes.....	37
2.5.5. Interactions avec le système de coagulation.....	37
2.5.6. Régulation des facteurs de virulence.....	38
2.6. Manifestations cliniques des Staphylocoques	38
2.7. Sensibilité aux antibiotiques.....	39
2.7.1. <i>S. aureus</i>	39
2.7.2. Staphylocoques à coagulase négative(SCN)	40
IV- Infections sévères à Cocci à Gram positif.....	42
1. Choc septique	44
1.1. Généralités.....	44
1.2. Epidémiologie	44
1.3. Physiopathologie	44
1.4. Clinique	47
1.5. Diagnostic	47

1.5.1 Bilans biologiques et radiologiques	48
1.6. Traitement	50
1.6.1. Traitement symptomatique.....	50
1.6.1.1. Correction du déficit volémique.....	51
1.6.1.2. Traitement vasopresseur.....	51
1.6.1.3. Traitement inotrope	51
1.6.1.4. Administration de produits sanguins	51
1.6.1.5. Sédation, analgésie et curarisation	52
1.6.1.6. Ventilation mécanique.....	52
1.6.1.7. Contrôle glycémique	53
1.6.2. Antibiothérapie	53
1.6.2.1. Antibiothérapie initiale sans site d'infection connu	54
1.6.2.2. Antibiothérapie initiale en cas d'infection au niveau des voies respiratoires	56
1.6.2.3. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau des intestins ou des organes gynécologiques	58
1.6.2.4. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau des voies biliaires ..	60
1.6.2.5. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau de l'appareil urinaire.....	61
1.6.2.6. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau de la peau et des parties molles	62
1.6.2.7. Antibiothérapie initiale en cas d'infection sur cathéter	63
1.6.3. Traitement adjuvant	63
1.6.3.1. Corticothérapie	63
1.6.3.2. Épuration extrarénale et bicarbonates.....	64
1.6.3.3. Prophylaxie antithrombotique	64
1.6.3.4 Prophylaxie de l'ulcère de stress	64
1.6.3.5 Traitement immunomodulateur : Protéine C activée.....	64
2. Endocardite infectieuse	65
2.1. Généralités.....	66
2.2. Epidémiologie	67
2.3. Physiopathologie	67
2.4. Clinique	69
2.4.1. Syndrome infectieux.....	69
2.4.2. Signes cardiaques	69

2.4.3 Signes extracardiaques	69
2.5. Diagnostic	71
2.5.1. Critères de Duke modifiés	71
2.5.1.1. Critères majeurs.....	72
2.5.1.2. Critères mineurs.....	73
2.6. Traitement	75
2.6.1. Antibiothérapie.....	76
2.6.1.1. Principe général	76
2.6.1.2. Antibiothérapie probabiliste	77
2.6.1.3 Antibiothérapie adaptée selon les résultats de l'hémoculture :	78
2.6.2. Traitement chirurgical de l'endocardite infectieuse	84
2.7. Prophylaxie.....	86
2.7.1. Modalités	86
2.7.2. Recommandations	87
3. Infections profondes de la peau et des tissus mous	89
3.1. Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante avec ou sans fasciite nécrosante	91
3.1.1. Définition.....	91
3.1.2. Epidémiologie :	92
3.1.3. Diagnostic positif	92
3.1.3.1. Clinique	92
3.1.3.2. Paraclinique	95
3.1.4. Diagnostic différentiel	96
3.1.5. Traitement	96
3.1.5.1 Traitement symptomatique.....	96
3.1.5.2 Antibiothérapie	97
3.1.5.3 Prise en charge chirurgicale.....	98
3.1.5.4. Reconstruction.....	98
3.1.5.5. Gestion du retentissement psychologique.	98
3.2. Myosite nécrosante	98
3.2.1. Définition.....	98
3.2.2. Épidémiologie	98
3.2.3. Diagnostic positif	99
3.2.3.1 Clinique	99

3.2.3.2. Paraclinique	99
3.2.4. Diagnostics différentiels	99
3.2.5. Traitement	100
4. Infections ostéoarticulaires	102
4.1. Généralités	102
4.2. Épidémiologie	102
4.3. Physiopathologie	103
4.4. Arthrite septique	103
4.5. Ostéomyélites et ostéites	104
4.6. Infections ostéoarticulaires sur matériel	105
4.7. Spondylodiscite infectieuse	106
4.8. Diagnostic positif	106
4.8.1. Clinique	106
4.8.2. Diagnostic paraclinique	106
4.8.2.1. Bilan biologique	106
4.8.2.2. Bilan étiologique	107
4.8.2.3. Bilan radiologique	107
4.9. Traitement	112
4.9.1. Traitement chirurgical	112
4.9.2. Traitement médical	113
4.9.2.1. Antibiothérapie	113
4.9.2.1.1 Antibiothérapie probabiliste	114
4.9.2.1.2 Antibiothérapie après l'identification bactérienne	115
4.9.2.2. Surveillance du traitement	116
4.9.2.3. Mise en décharge de l'articulation.....	117
4.9.2.4. Prise en charge de la douleur.....	117
4.9.2.5. Rééducation	117
4.10. Prévention	117
5. Méningites.....	119
5.1. Définition	119
5.2. Diagnostic	119
5.3. Thérapie.....	119
5.4. Prévention.....	120

6. Pneumonie.....	123
6.1. Généralité	123
6.2. Epidémiologie	123
6.3. Facteurs pronostic.....	124
6.4. Diagnostic	124
6.4.1. Clinique	124
6.4.2. Paraclinique	126
6.4.2.1. Pneumonie aigue communautaire.....	127
6.4.2.2. Pneumonie aigue nosocomiale	127
6.5. Evaluation de la sévérité	127
6.6. Thérapie	128
6.6.1. Pneumonie aigue communautaire.....	128
6.6.2. Pneumonie aigue nosocomiale	129
6.6.3. Antibiotiques récemment développés.....	129
6.7. Prévention	129
Conclusion.....	131
Résumés.....	133
Bibliographie et webographie.....	137



Introduction

L'infection bactérienne est une maladie causée par la pénétration de bactéries dans le corps humain. La peau, les voies respiratoires et les voies digestives sont les plus souvent touchées.

On parle d'infection bactérienne lorsque des bactéries potentiellement dangereuses pénètrent dans l'organisme de manière active ou passive, s'y multiplient et déclenchent ainsi une grande variété de réactions dans l'organisme. Il peut s'agir de symptômes inoffensifs qui guérissent d'eux-mêmes ou de maladies mortelles. Les voies d'infection sont également très diverses et comprennent non seulement la contamination des aliments et l'échange de fluides corporels, mais aussi les infections par gouttelettes et contact direct.

Le type et l'évolution de l'infection bactérienne dépendent de la bactérie en cause et de l'état immunitaire et physique de la personne affectée. Une infection bactérienne peut toujours se produire lorsque des bactéries pathogènes pénètrent dans l'organisme. Cela peut se produire de différentes manières. En effet, les bactéries peuvent pénétrer la peau par des plaies, pénétrer dans les organes digestifs avec des aliments, être absorbées par les muqueuses après une infection par gouttelettes ou par souillure ou être transmises lors de rapports sexuels. Les agents pathogènes qui peuvent déclencher une infection bactérienne comprennent avant tout les cocci à Gram positif.

De nombreux antibiotiques sont aujourd'hui disponibles pour le traitement des infections bactériennes. Ils inhibent la croissance des bactéries ou les tuent par divers mécanismes. Cependant, plus les bactéries entrent en contact avec un certain antibiotique, plus elles risquent de devenir résistantes à cet antibiotique et par conséquent le médicament perd son effet.

Depuis plusieurs années, nous sommes confrontés dans le monde entier au problème de l'augmentation des pathogènes bactériens multirésistants, les cocci multirésistants Gram-positifs étant actuellement les plus importants. Le problème de la résistance des bactéries aux antibiotiques est aussi vieux que la thérapie antibiotique elle-même. Un exemple classique est le développement d'une résistance à la pénicilline médiée par la pénicillinase chez les staphylocoques. Les bactéries multirésistantes sont un problème croissant de santé publique.

Dans cette perspective, on a convenue à réaliser cette thèse sur les avancées thérapeutiques des infections sévères à cocci à Gram positif, dans le but de simplifier la prise en charge des patients, et de minimiser le risque d'antibiorésistances dans l'avenir et ainsi prévenir ces conséquences.

Etant donné, qu'on ne peut pas traiter toutes les maladies infectieuses sévères dues aux cocci à Gram positif, on a limité notre études aux infections les plus fréquentes. A savoir, le choc septique, l'endocardite infectieuse, la fasciite nécrosante, les myosites, l'ostéite, l'ostéomyélite, l'arthrite septique, l'infection sur matériel de prothèse, la pneumonie communautaire aigue, et la méningite cérébro-spinale.

Les objectifs de notre travail sont :

- Décrire les Cocci à Gram positif.
- Décrire infections sévères causées par les cocci à Gram positif (enfants, nouveau-né, et femmes enceintes sont exclus).
- Décrire la prise en charge thérapeutique des infections sévères causées par les cocci à Gram positif (enfants, nouveau-né, et femmes enceintes sont exclus).



Généralités sur les Cocci à Gram positif

I- Généralités sur les Cocci à Gram positif [1]

Les Cocci à Gram positif sont souvent isolées en bactériologie médicale, du fait qu'ils font partie des flores commensales de la peau et des muqueuses chez l'homme. Elles peuvent être aérobie, anaérobies strictes, anaérobies-aérotolérantes ou bien aérobie-anaérobies facultatives.

Les Cocci à Gram positif sont classées en deux familles les *Micrococcaceae* et les *Streptococcaceae*, différenciées par le test de catalase. Les *Micrococcaceae* sont catalase positive, et sont arrangés en grappes ; tandis que les *Streptococcaceae* sont catalase négative, arrangés en paires ou en chaînes.

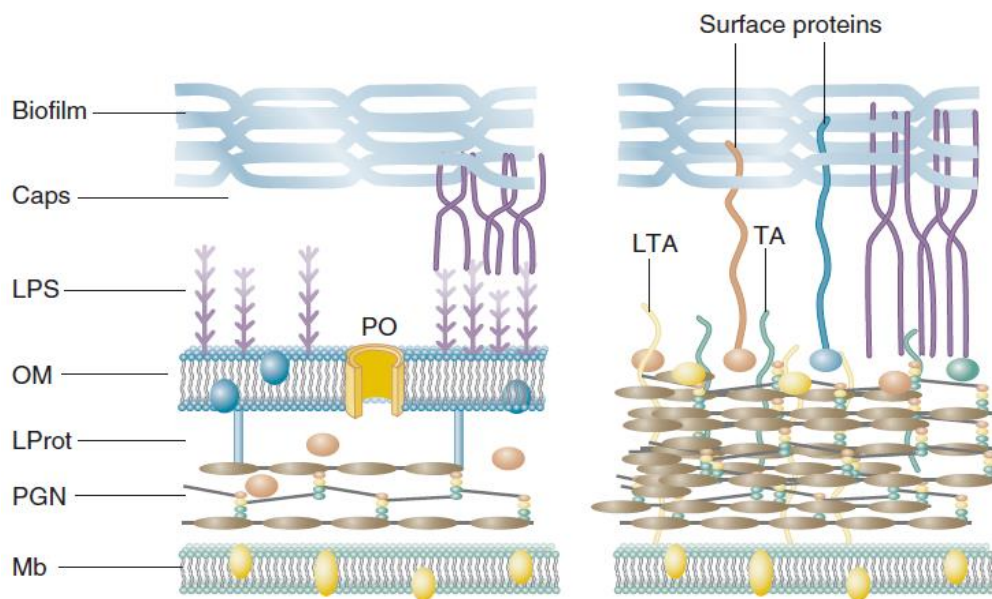


Figure 1: Représentation schématique des enveloppes bactériennes à Gram négatif (à gauche) et Gram positif (à droite) [2].

Les bactéries à Gram négatif ont un peptidoglycane très fin (PGN) et une membrane externe (OM), faite de lipopolysaccharide (LPS), qui ne sont pas présents dans les à Gram positif. Les bactéries à Gram positif ont une couche de peptidoglycane très épaisse, ainsi que des acides teichoïques (TA) et lipoteichoïques (LTA) qui ne sont pas présents dans les bactéries à Gram négatif.

Capsules, capsule ; Lprot, lipoprotéine ; Mb, membrane plasmique ; PO, porine.

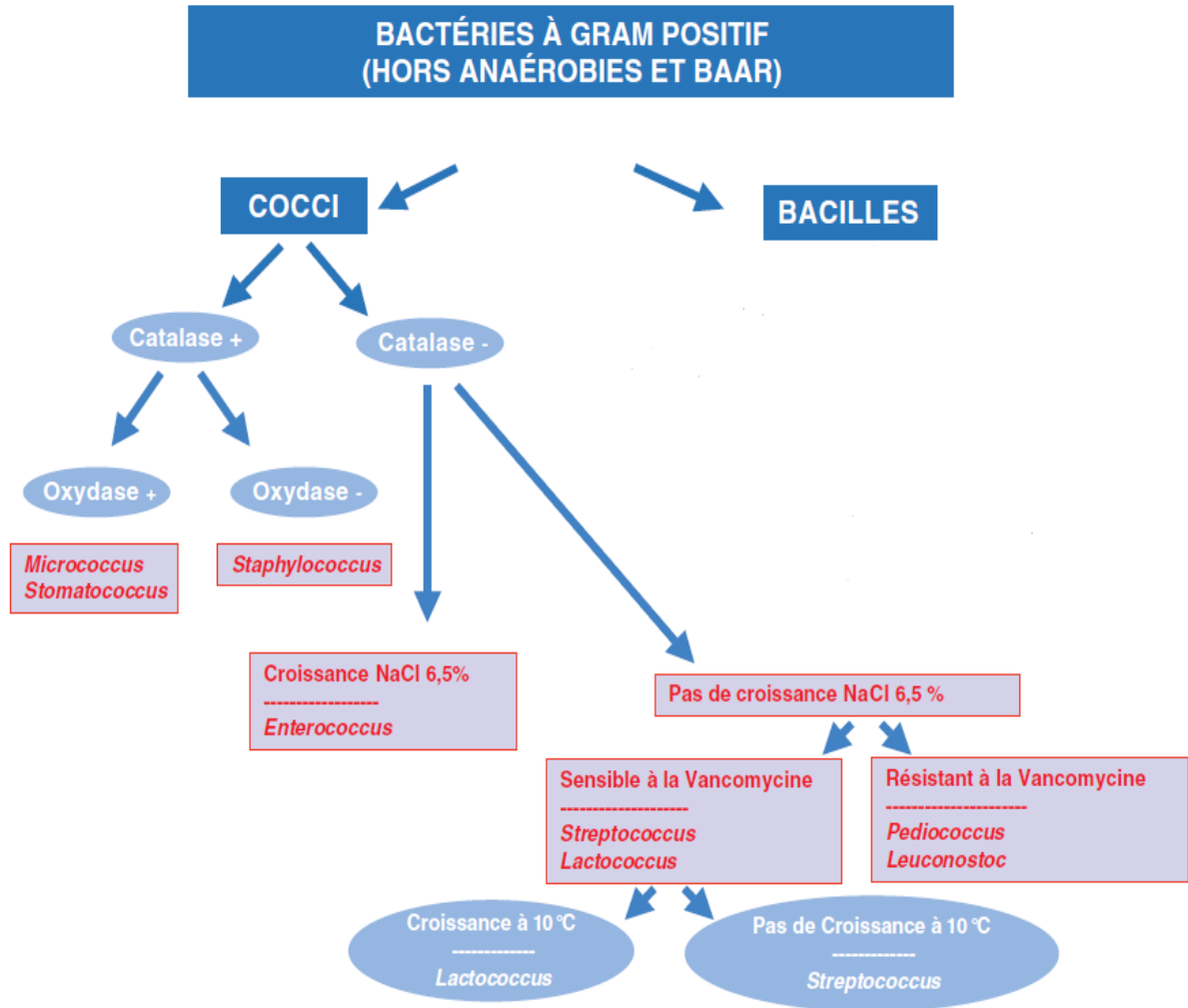


Figure 2: Schéma d'orientation pour l'identification des Cocci à Gram positif [3].



**Famille des
Streptococcaceae :
Les streptocoques**

II- Famille des Streptococcaceae : Les streptocoques

1. Généralités [4]

1.1 . Définition du streptocoque

Les streptocoques sont des Cocci à Gram positif, catalase négative, avec un métabolisme anaérobie, qui rassemblent les genres *Streptococcus* et *Enterococcus*. Le genre *Streptococcus* regroupe les streptocoques sensu stricto, et le pneumocoque. Le genre *Enterococcus* rassemble les streptocoques du groupe D, sauf *Streptococcus bovis*.

1.2. Historique

En **1879**, fut la description de microorganismes formant une image de chapelet de grains. C'est en 1884 qui ont été nommé streptocoques.

En **1928**, fut la classification antigénique par Lancefield. Les streptocoques sont ainsi classés en sérogroupes de A à T.

1.3 Epidémiologie

Les streptocoques sont très répandus, et se présentent sous forme de saprophytes dans les habitats contenant des matières organiques biogènes, par exemple sur les plantes et dans le matériel végétal mort. Certains streptocoques appartiennent à la flore bactérienne normale qui colonise les humains et les mammifères. Les espèces de streptocoques appartenant à la flore humaine normale, se trouvent principalement dans l'oropharynx, l'intestin et le tractus génital. Certains streptocoques peuvent causer des maladies de sévérité variable allant de légères jusqu'à très graves engageant le pronostic vital de l'hôte.

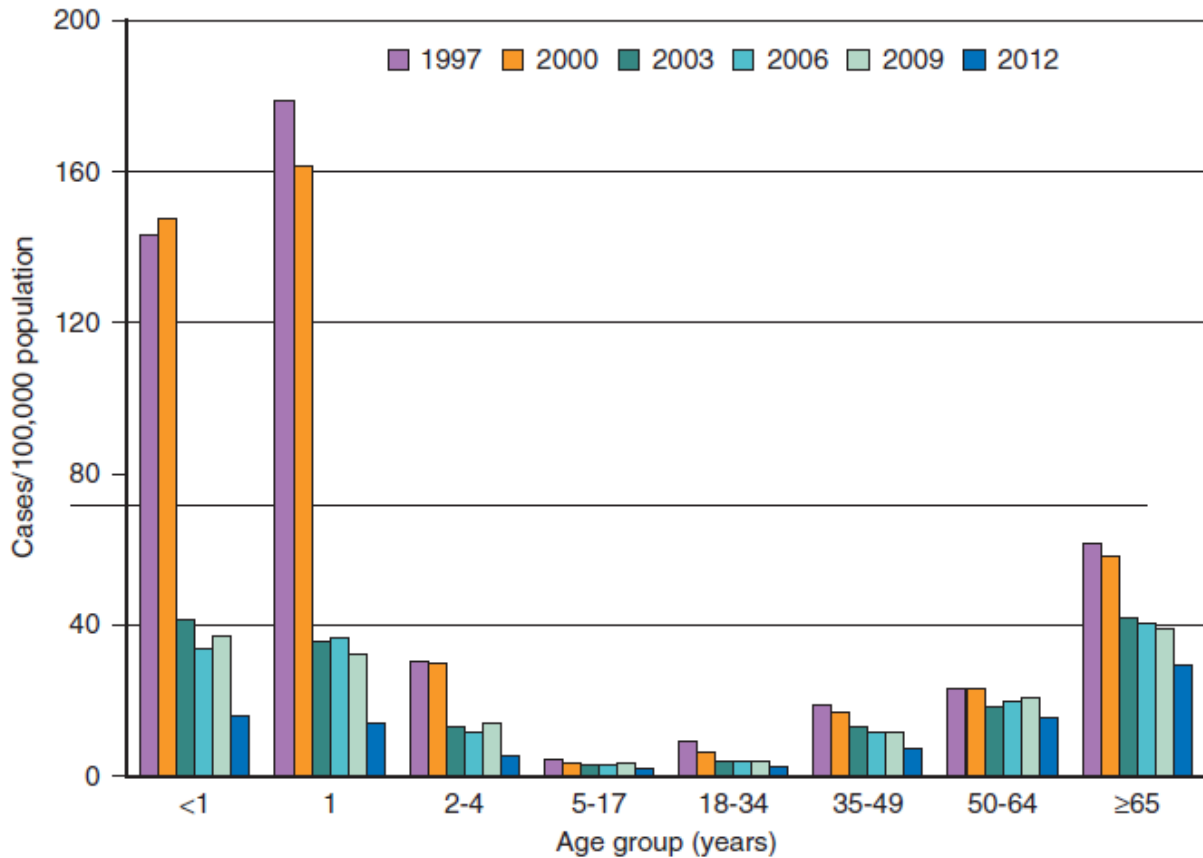


Figure 3: Représentation graphique des taux d'infections pneumococciques invasives par groupe d'âge aux États-Unis en 1997, 2000, 2003, 2006, 2009 et 2012[5].

1.4. Classification et caractères d'identification au laboratoire

Les 5 types de caractères suivants permettent de classer les espèces de streptocoques.

1.4.1. Caractères morphologiques

Les streptocoques sont des Cocci à Gram positif, ils se disposent en chaînettes. La capsule correspond au halo clair qui entoure les coques.

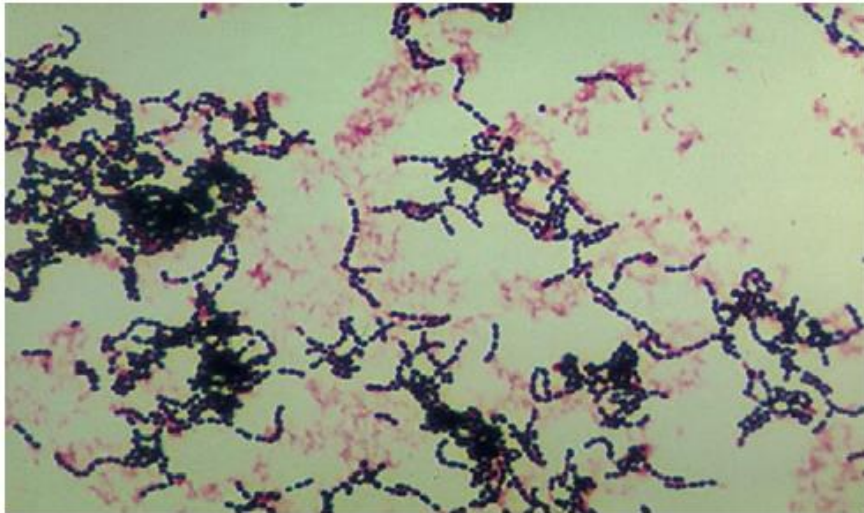


Figure 4: Aspect des streptocoques après coloration de Gram[6].

1.4.2. Caractères cultureux

Le diagnostic est orienté par trois caractéristiques de croissance : les streptocoques ne possèdent pas de catalase, ni cytochrome oxydase, et sont aéroanaérobies facultatifs.

La gélose au sang est le milieu de choix de culture avec une température optimale de 37°C. Le genre *Enterococcus* se caractérise par une tolérance aux concentrations salines élevées et supporte une température élevée de 45°C.

L'aspect des colonies permet l'identification de l'espèce :

-La petite taille des colonies

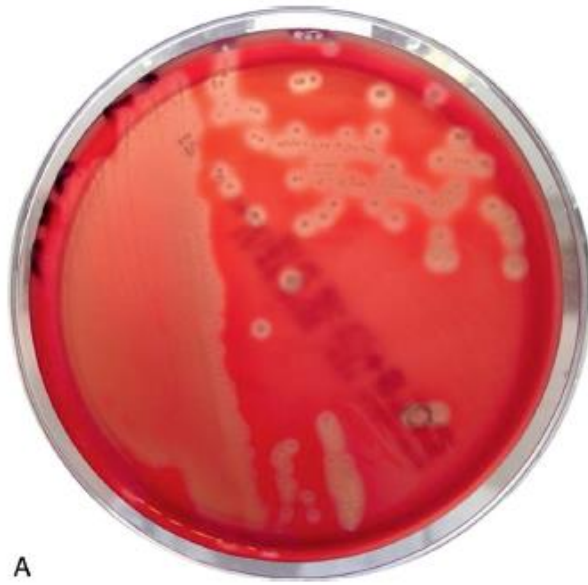
- L'action sur les hématies qui est de trois types :

+ Hémolyse des globules rouges : espèce hémolytique de type bêta.

+ Apparition d'un halo de verdissement par la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine : espèce type alpha.

+ Pas d'action sur les hématies : espèce de type gamma

Ces deux derniers types de colonies sont appelées *Streptococcus viridans*.



A

Figure 5: Colonies β -hémolytiques de streptocoques du groupe A [6].



Figure 6: Colonies α -hémolytiques de streptocoques du groupe A [6].

1.4.3. Caractères antigéniques

Dans le groupage antigénique désigné par Rebecca Lancefield, ce sont les groupes A, B, C et G qui caractérisent les espèces de streptocoques β -hémolytiques qui ont le pouvoir pathogène le plus important. Les autres streptocoques comme les alpha-hémolytiques ou non hémolytiques sont classés parmi d'autres groupes ou sont non groupables.

1.4.4. Caractères biochimiques

Plusieurs profils biochimiques caractérisent les espèces et le caractère biochimique clé d'orientation vers les streptocoques est l'absence de catalase. La fermentation de sucre, l'activité enzymatique et la croissance en milieu hostile permettent la différenciation entre les espèces de streptocoques.

1.4.5. Sensibilité aux antibiotiques

Les streptocoques ont une sensibilité à la pénicilline G, mais à des degrés différents selon les espèces. Mais certaines souches de pneumocoques ont réussi à acquérir une résistance relative aux pénicillines.

1.5. Nature des espèces

1.5.1. Espèces pathogènes

Les streptocoques qui sont à l'origine d'infections aiguës, sont :

- + *Streptococcus pyogenes* : Streptocoques β -hémolytiques du groupe A
- + *Streptococcus agalactiae* : Streptocoques β -hémolytiques du groupe B.
- + *S. pneumoniae* : pneumocoque.

1.5.2. Espèces commensales

La flore normale des muqueuses de l'homme contient des espèces commensales de streptocoques. Les streptocoques oraux se trouvent au niveau de l'oropharynx, et les streptocoques du groupe D sont commensaux de l'intestin.

Les bactéries commensales peuvent devenir pathogènes opportunistes et seront donc responsables d'infections graves, notamment de septicémies ou d'endocardites.

1.6. Diagnostic bactériologique

La mise en évidence de la bactérie et le dosage des anticorps, sont deux méthodes impliquées pour le diagnostic de l'infection streptococcique.

1.6.1. Diagnostic direct

L'examen microscopique se fait sur un prélèvement aseptique réalisé avant le début du traitement antibiotique, à la recherche de Cocci à Gram positif, groupés en chaînettes.

Le diagnostic est orienté par l'origine du prélèvement et la nature l'hémolyse sur gélose au sang.

- Les streptocoques isolés sont considérés comme pathogènes, s'il s'agit d'une hémoculture, ou si le prélèvement provient d'une cavité close (pus d'abcès, liquides d'épanchement, L.C.R., urines).
- L'antibiogramme est un complément du diagnostic direct.

1.6.2. Diagnostic indirect

Divers anticorps dirigés contre des enzymes du streptocoque, peuvent être dosés dans le sérum. Il s'agit de l'antistreptolysine O (ASLO) qui est le plus souvent recherchée, le taux normal doit être inférieur ou égal à 200 unités/ml.

2. Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A ou *Streptococcus pyogenes*

2.1. Définition

S. pyogenes ou streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) selon la classification de Lancefield, est un Cocci à Gram positif, anaérobie, asporulée, immobile. En culture sur une gélose de sang elle réalise une hémolyse complète (type β).

Les protéines ancrées dans la paroi de la bactérie permettent d'identifier le sérotype : protéines M, T, R, F...

2.2. Morphologie

Comme tout streptocoque ou entérocoque, *S. pyogenes* apparaît sous forme de Cocci à Gram positif groupés en chaînettes.

2.3. Réservoir et transmission

L'être humain est le réservoir strict du *S. pyogenes*. Il colonise principalement l'épithélium pharyngé, mais aussi la peau et les muqueuses digestive et génitale.

La transmission interhumaine se fait par voie aérienne ou par contact direct d'une personne infectée ou porteuse saine.

2.4. Pouvoir pathogène [7]

S. pyogenes provoque divers pathologies de sévérité variable, allant des infections bénignes, comme l'angine et l'impétigo, à des maladies post-streptococciques potentiellement invalidantes comme le rhumatisme articulaire aigu et la glomérulonéphrite aiguë, et jusqu'aux infections invasives sévères, comme syndrome de choc toxique streptococcique ou la fasciite nécrosante.

2.5. Facteurs de pathogénicité [8]

Plusieurs facteurs permettent au *S. pyogenes* l'adhésion, l'invasion, et lui offrent une protection contre les défenses de l'hôte.

2.5.1. Facteurs de pathogénicité constitutionnels

Les facteurs de virulence constitutionnels de la paroi du *S. pyogenes*, sont répartis au sein des trois couches.

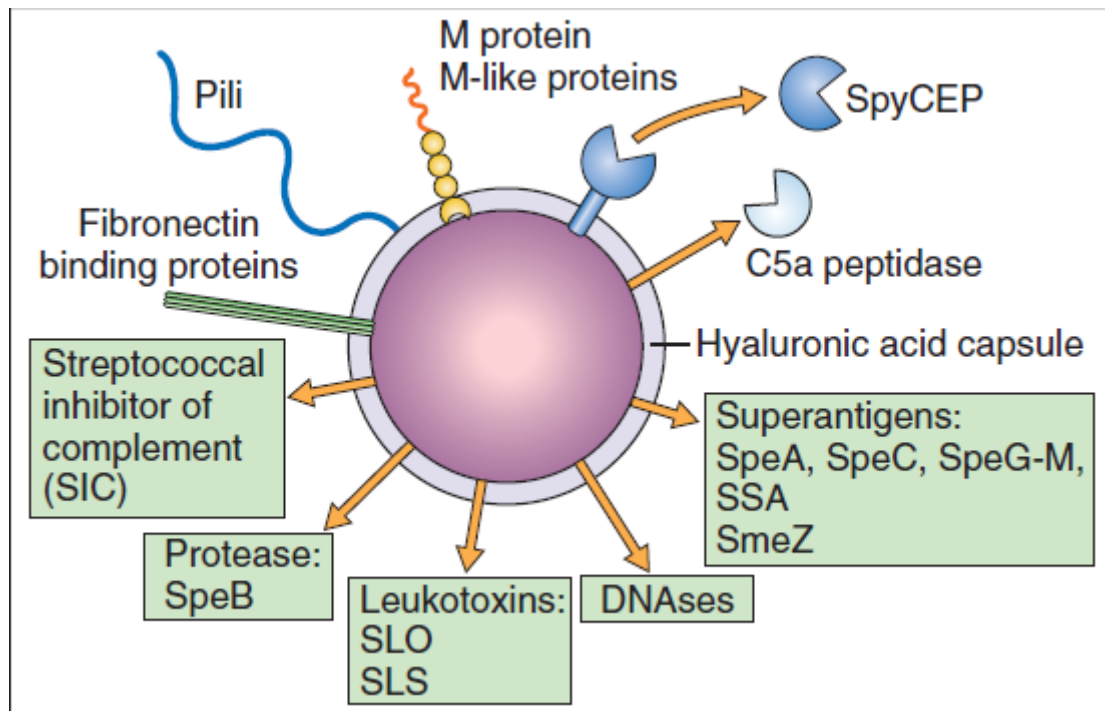


Figure 7: Figure illustrant les facteurs de virulence du streptocoque du groupe A [9].

2.5.1.1. Capsule

Constituée d'acide hyaluronique, la capsule empêche la phagocytose, favorise l'adhésion du *S. pyogenes* et l'invasion tissulaire grâce aux récepteurs cellulaires à la hyaluronidase [10].

2.5.1.2. Protéine M

Codée par le gène Emm, la protéine M est ancrée dans la paroi, elle confère une virulence spécifique au streptocoque, en favorisant la fixation de la bactérie au niveau de la muqueuse pharyngée et de la peau, en inhibant la phagocytose par l'inactivation de la voie du complément à l'origine d'une résistance à l'opsonisation, et enfin en la formation d'un complexe protéine M-immunoglobuline G qui induirait une activation plaquettaire et des thromboses [11].

2.5.1.3. Polyoside C

Selon la classification de Lancefield qui est basée sur l'antigène Polyoside C, les espèces de streptocoques sont classés en 20 groupes antigéniques désignés par une lettre, de A à H et de K à V. Plus de 22 pathogènes appartiennent aux streptocoques β -hémolytiques classés dans les groupes A, B, C ou G [12].

2.5.1.4. Acide lipoteichoïque

Grace à son affinité pour la fibronectine, il permet l'adhésion du germe au niveau des cellules épithéliales de la muqueuse buccale [13].

2.5.1.5. Protéine F

La Protéine F une adhésine qui a la capacité de se lier à la fibronectine, permettant au SGA d'adhérer aux épithéliums cutanés et respiratoires.

2.5.1.6. Protéine T

Servant de marqueur épidémiologique, sa fonction n'a été que récemment découverte par Mora et Al, en 2005, qui ont décrit des structures de type pili portées l'antigène T de Lancefield [14].

2.5.2. Facteurs de pathogénicité sécrétés [15]

Impliqués dans la survenue du choc toxique streptococcique CTS, les exotoxines pyrogènes streptococciques, ou Spe pour « Streptococcal *pyrogenic exotoxins* », forment une famille de superantigènes bactériens, comprenant au moins douze exotoxines différentes.

2.5.2.1. Streptolysines [16]

S. pyogene produit deux hémolysines distinctes :

2.5.2.1.1 Streptolysine O

La Streptolysine O (SLO), est connu pour sa toxicité sur les érythrocytes, ainsi que sur plusieurs autres cellules et organites cellulaires dont les polynucléaires, les plaquettes, les lysosomes... Créée par la plupart des souches de *S. pyogenes* (et également des streptocoques du groupe C et G), la SLO est antigénique. Afin d'affirmer l'origine streptococcique des complications tardives, cette antigénicité est utilisée pour le diagnostic sérologique des infections à *S. pyogenes*.

La SLO est impliquée dans la pathogénèse des infections à *S. pyogenes*, en induisant l'apoptose des cellules épithéliales, ainsi que des polynucléaires neutrophiles et macrophages. La bactérie réussit donc à échapper de la voie endosome-lysosome, arrivant enfin à envahir les cellules hôtes.

2.5.2.1.2 Streptolysine S

En présence de sérum ou de plusieurs autres substances telles que les sérums albumine, alpha-lipoprotéine, acide ribonucléique, *S. pyogenes* secrète une hémolysine appelée Streptolysine S (SLS). Ainsi comme la SLO, La SLS, réussit à lyser les membranes des polynucléaires, des plaquettes, ainsi que celle des organites cellulaires.

2.5.2.2. Streptokinases

S. pyogenes secrète des protéines appelées Streptokinases (Ska), associées aux infections invasives, par leur pouvoir de lyser les caillots de fibrine.

L' α 2-antiplasmine et l' α 2-macroglobuline, sont des inhibiteurs de la plasmine de l'hôte, et n'ont pas la capacité de réguler l'activité de la plasmine accumulée à la surface du *S. pyogene*.

Ainsi la plasmine et le plasminogène de l'hôte, séquestrés à la surface du SGA, joueront le rôle de facteur de virulence par la bactérie, en favorisant la pénétration des tissus de l'hôte, indispensables à la dissémination in vivo de la bactérie [17].

2.5.2.3. Streptodornase D

Les polynucléaires activés produisent des filaments extracellulaires de chromatine associés à des protéines nucléaires, cytoplasmiques et granulaires, appelés NETs (« *Neutrophil extracellular traps* ») [18].

La concentration importante en composants antimicrobiens chez les NETs, leur permet de piéger les microorganismes, de les lyser et de dégrader leurs facteurs de virulence. *S. pyogenes* secrète dans le milieu extracellulaire la Streptodornase D (Sda1) qui est une DNase codée par le gène *sdal*. Elle permet de dégrader les NETs, échappant ainsi à la destruction de la bactérie par les polynucléaires [19].

2.5.2.4. Hyaluronidase

S. pyogenes se propage dans les tissus de l'hôte, en dégradant l'acide hyaluronique qui constitue la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs de l'hôte, grâce à la hyaluronidase.

2.5.2.5. Inhibiteur du complément

L'inhibiteur streptococcique de la lyse est une protéine très polymorphe, produite par *S. pyogenes*, elle empêche l'interaction du complexe du complément C5b67 avec les membranes cellulaires de l'hôte [20].

2.6. Sensibilité aux antibiotiques

Tous les streptocoques ont une résistance naturelle aux aminosides, aux polymyxines et aux quinolones.

S. pyogenes a une sensibilité naturelle aux bêta-lactamines, au chloramphénicol, à la rifampicine, aux tétracyclines, au cotrimoxazole, aux glycopeptides, aux furanes, aux macrolides, lincosamines et streptogramines.

3. Streptocoques bêta-hémolytiques du groupe B ou *Streptococcus agalactiae*

3.1. Définition

S. agalactiae appartient à l'ordre des Lactobacillales. C'est une Cocci à Gram positif encapsulée de type bêta-hémolytique. Cette bactérie est essentiellement pathogène en période néonatale mais aussi chez le sujet âgé de plus de 65 ans ayant un caractère opportuniste [21].

3.2. Historique

Rebecca Lancefield isole *S. agalactiae* à partir des prélèvements vaginaux humains en 1934 [22].

La bactérie est désormais considérée dès 1970 comme agent pathogène principal à l'origine des infections néonatales [23].

3.3. Morphologie

Au microscope optique grâce à la coloration de Gram *S. agalactiae* apparaît sous forme de chaînettes plus ou moins longues. En culture les colonies de type S sont petites et légèrement transparentes [24].

3.4. Réservoir et transmission

Le réservoir principal du *S. agalactiae* chez l'homme, est le tube digestif. Il peut se trouver de façon inconstante au niveau du vagin chez la femme.

S. agalactiae peut se transmettre de la mère vers les fœtus principalement par voie aérodigestive, en cas de rupture de membranes, par inhalation ou ingestion du liquide amniotique contaminé. La transmission peut aussi se faire lors du passage du fœtus par la filière urogénitale colonisée [25].

3.5. Pouvoir pathogène

S. agalactiae est connu pour sa virulence importante. Il est impliqué essentiellement dans les méningites et méningo-encéphalites néonatales, les septicémies et les pneumonies [26].

3.6. Facteurs de pathogénicité

Plusieurs facteurs sont mis en jeu dans la pathogénie des infections causées par le *S. agalactiae*. Ces facteurs permettent à la bactérie de franchir plusieurs obstacles afin de coloniser l'hôte en échappant au système immunitaire. La bactérie a ainsi le pouvoir d'adhésion et de colonisation des épithélia, ainsi que la capacité de franchir les barrières épithéliales et endothéliales de l'hôte.

Le fibrinogène, la fibronectine, les adhésines HvgA et BibA sont des protéines appartenant à la surface bactérienne, permettant à la bactérie d'adhérer à la cellule hôte, par la formation de ponts moléculaires favorisant ainsi l'adhérence de la bactérie à la cellule de l'hôte.

La Super-oxide dismutase SodA et la C5a peptidase sont des facteurs qui préviennent l'opsonisation lui permettant ainsi d'échapper à la réponse immunitaire de l'hôte [27].

3.7. Sensibilité aux antibiotiques

Les streptocoques du groupe B restent sensibles aux pénicillines et céphalosporines in vitro, bien que plusieurs souches présentant une sensibilité quelque peu réduite à la pénicilline aient été identifiées récemment au Japon, et la pénicilline G est le médicament de choix une fois le diagnostic établi. La bactérie est également sensible à l'ampicilline, aux céphalosporines, à la vancomycine et à la téicoplanine.

Le méropènème et l'imipènème ont une bonne activité in vitro. Les taux de résistance aux fluoroquinolones sont d'environ 5 % et sont associés à des mutations dans les gènes de la gyrase et de la topoisomérase IV. L'augmentation de la résistance à l'érythromycine et à la clindamycine exclut désormais leur utilisation comme traitement empirique des infections invasives ou comme prophylaxie intrapartum, à moins que la sensibilité ne soit établie. Les taux de résistance des isolats colonisants atteignent 42 % pour l'érythromycine et 41 % pour la clindamycine. Parmi les isolats provenant de patients atteints d'une maladie invasive, les taux de résistance à l'érythromycine vont de 7 à 32 %, et à la clindamycine, de 3 à 20 %. La plupart des souches résistantes aux macrolides présentent un phénotype MLSB, principalement constitutif, dû aux gènes *erm*. Un transposon composite, intégré aux chromosomes, a été défini pour la résistance aux macrolides de type *ermB*. La résistance à la tétracycline est passée à près de 90 %. Les streptocoques du groupe B sont uniformément résistants à l'acide nalidixique, au triméthoprime-sulfaméthoxazole, au métronidazole et aux aminoglycosides [28].

4. *Streptococcus pneumoniae*

4.1. Définition

Appartenant à la famille des Streptococcaceae, les streptocoques oraux rassemblent 5 sous-ensembles de *or1*, *or3* à *or6*, dont le *S. pneumoniae* [29, 30].

4.2. Historique

En 1881, fut la première description du « microbe septique de la salive » par Pasteur, Roux et Chamberland.

Cette dénomination a évolué vers « *Micrococcus pasteurii* », puis en « *Micrococcus pneumoniae* », finalement devenue en 1901 « *Diplococcus pneumoniae* » et « *Streptococcus pneumoniae* » [31].

4.3. Morphologie

Grâce à la coloration de Gram, *S. pneumoniae* apparaît au microscope optique en diplocoques ressemblant au chiffre 8, cependant un halo clair désignant la capsule entoure les diplocoques s'il s'agit de pneumocoques pathogènes.

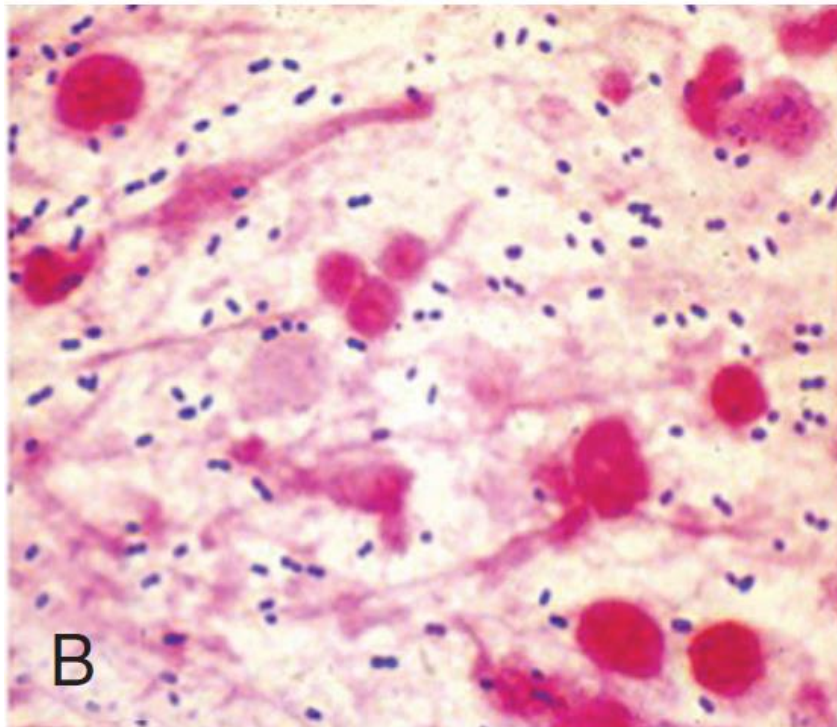


Figure 8: Aspect microscopique du *S. pneumoniae* grâce à la coloration de Gram [32].

4.4. Réservoir et transmission

Le réservoir principal du *S. pneumoniae* est le rhinopharynx, ce diplocoque colonise naturellement les voies aériennes supérieures des êtres humains surtout en âge préscolaire, avec une prévalence de 50 % chez les enfants de moins de 2 ans [33].

La transmission interhumaine est aérienne et survient habituellement en saison froide et essentiellement chez les jeunes enfants [34].

4.5. Pouvoir pathogène [35]

Le pneumocoque est un agent très pathogène, il est à l'origine de plusieurs infections de sévérité variable, allant de l'otite, jusqu'aux pneumonies et aux méningites particulièrement redoutables chez l'enfant de moins de 2 ans.

4.6. Facteurs de pathogénicité

Le *S. pneumoniae* est un pathogène virulent grâce à sa capsule et à la production de la pneumolysine [36].

4.6.1. Capsule

Les complexes polysaccharidiques forment une capsule hydrophile protectrice, indispensable à la bactérie pour vaincre la réaction immunitaire de l'hôte. Elle est ainsi capable d'éviter la phagocytose, et le déclenchement de la voie alterne du complément.

4.6.2. Pneumolysine

La pneumolysine, après son activation extracytoplasmique, offre au *S. pneumoniae* un pouvoir cytotoxique contre les cellules respiratoires et endothéliales.

4.6.3. Autres facteurs de virulence

Plusieurs facteurs entrent en jeu dans la pathogénicité du *S. pneumoniae*. Les PspA et PspC (pneumococcal surface protein) sont des protéines à la surface de la bactérie, lui permettant d'échapper à la phagocytose et d'empêcher l'activation de la voie alterne du complément.

Mais une fois la bactérie est lysée, une cascade d'interactions avec les composants de la paroi bactérienne, activent des réactions inflammatoires importantes. Les peptidoglycanes assurent l'activation la voie alterne du complément, puis les acides teïchoïques s'attachent aux cellules activées. Ainsi la colonisation et l'invasion systémique est favorisée par les neuraminidases, les hyaluronidases et l'immunoglobuline A1 protéase, qui sont des protéines hydrolytiques cytoplasmiques.

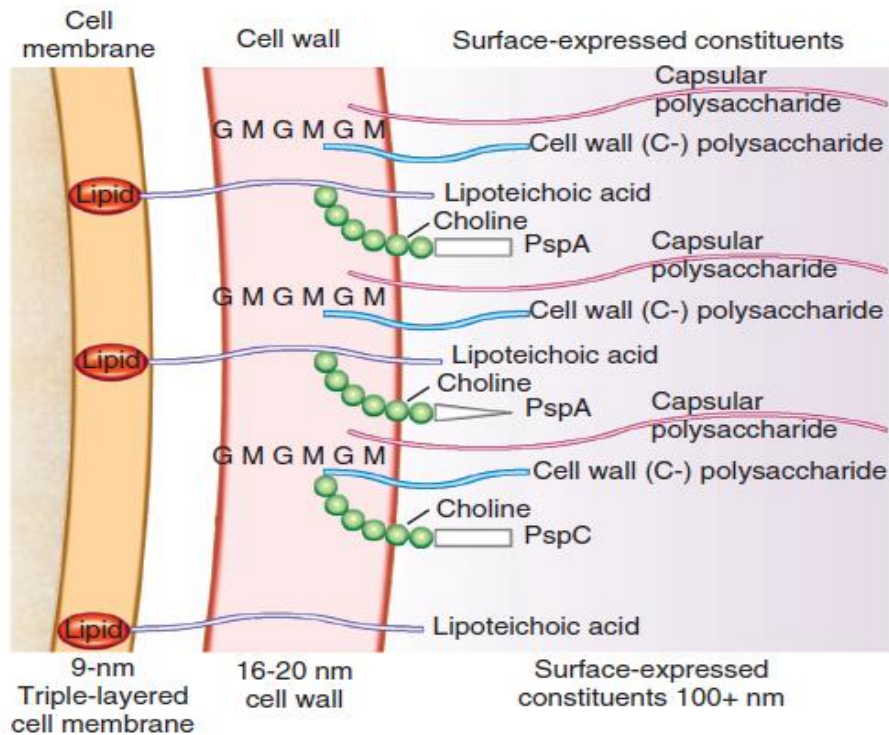


Figure 9: Structure capsulaire du *S. pneumoniae*. [32]

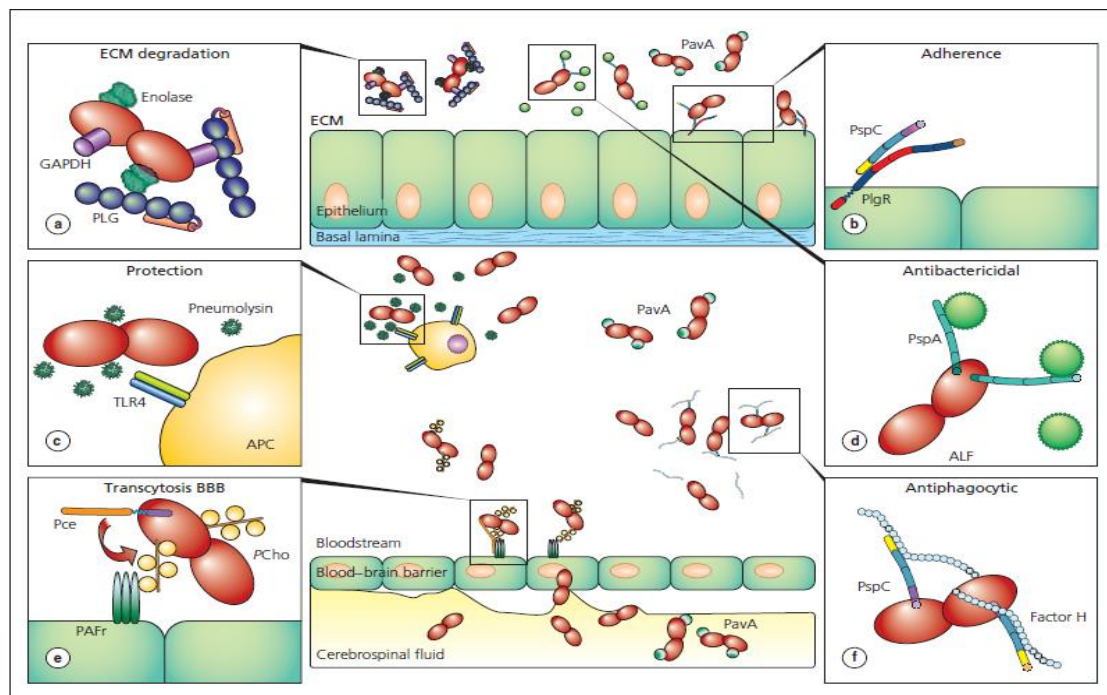


Figure 10: Pouvoir pathogène des pneumocoques impliqués dans la colonisation des tissus, à l'origine des infections pneumococciques invasives [9].

4.6.4. Sensibilité aux antibiotiques

Le pneumocoque a une sensibilité naturelle aux : b-lactamines, macrolides, tétracyclines, chloramphénicol, rifampicine, cotrimoxazole, glycopeptides. Toutefois les b-lactamines sont les plus utilisés.

Cependant, vu le développement actuel de résistances bactériennes surtout contre la vancomycine, d'autres nouvelles molécules ont été élaborées : une synergistine (quinupristine/dalfopriline), un kétolide (télithromycine), une fluoroquinolone (lévofloxacine) et une oxazolidinone (linézolide) [32].

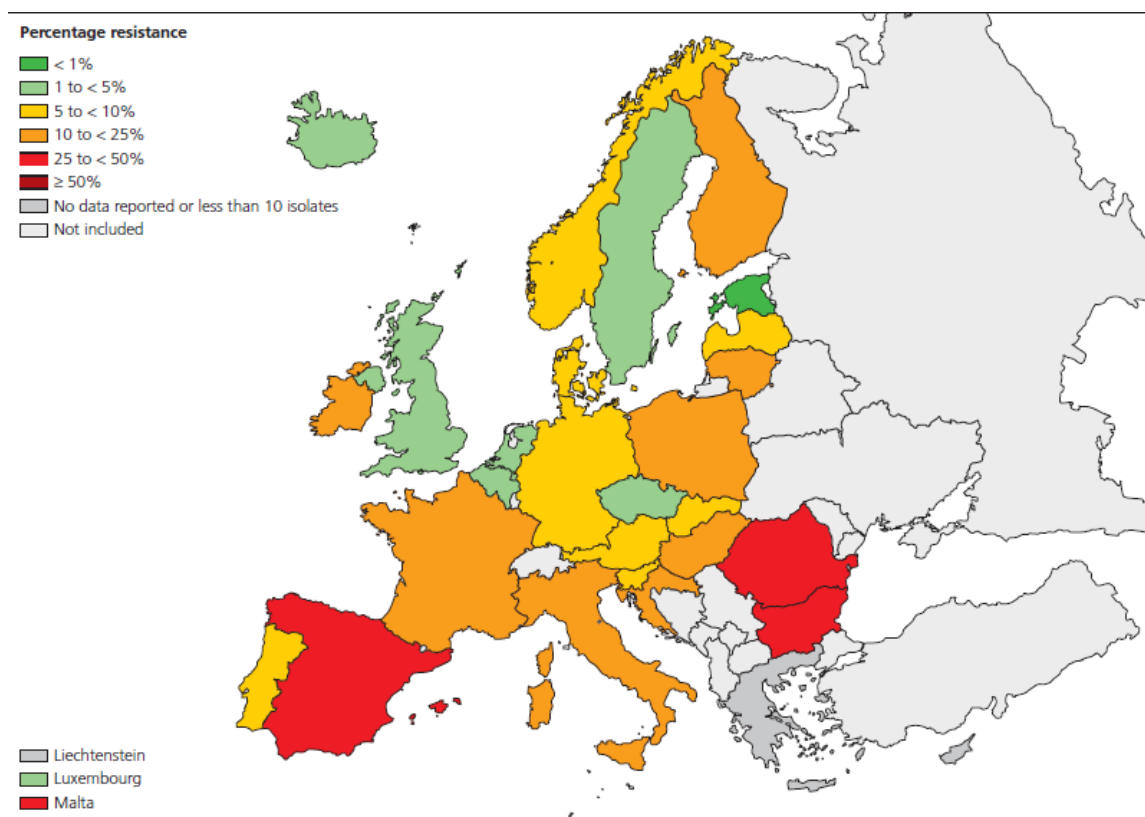


Figure 11: Prévalence du *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline en Europe en 2012 (seulement pour les pays participants à l'étude) [9].

5. Enterococcus [37]

5.1. Historique

Historiquement les entérocoques (*Enterococcus faecalis*, *faecium* et *durans*) ainsi que les *Streptococcus bovis* et *S. equinus*, appartenait au groupe des streptocoques D de Lancefield. Cependant, des études sur l'hybridation de l'ADN ont permis une reclassification de ces organismes, et ainsi les entérocoques sont considérés comme un genre à part entière.

5.2. Morphologie

Les entérocoques sont des Cocci à Gram positif disposés en diplocoques ou courtes chaînettes.

5.3. Réservoir

Les entérocoques sont naturellement commensaux de la flore digestive et génitale de l'être humain et animal.

5.4. Pouvoir pathogène

La plus part des infections sont opportunistes, et surviennent le plus souvent en cas de rupture de la barrière gastrointestinale, urinaire ou endothéliale, causant ainsi : des bactériémies, septicémies, infections urinaires, abcès abdominaux, et des péritonites.

5.5. Sensibilité aux antibiotiques

L'ampicilline, l'imipenème, et la pénicilline sont les β -lactamines les plus actives sur les entérocoques avec une concentration minimale inhibitrice CMI de 1 à 8 $\mu\text{g/ml}$.

Les entérocoques ont une résistance importante aux céphalosporines, et aux pénicillines semisynthétiques (nafcilline, oxacilline, et méthicilline).

Actuellement la résistance aux aminoglycosides, la vancomycine, tétracyclines, macrolides et chloramphénicol est en augmentation.

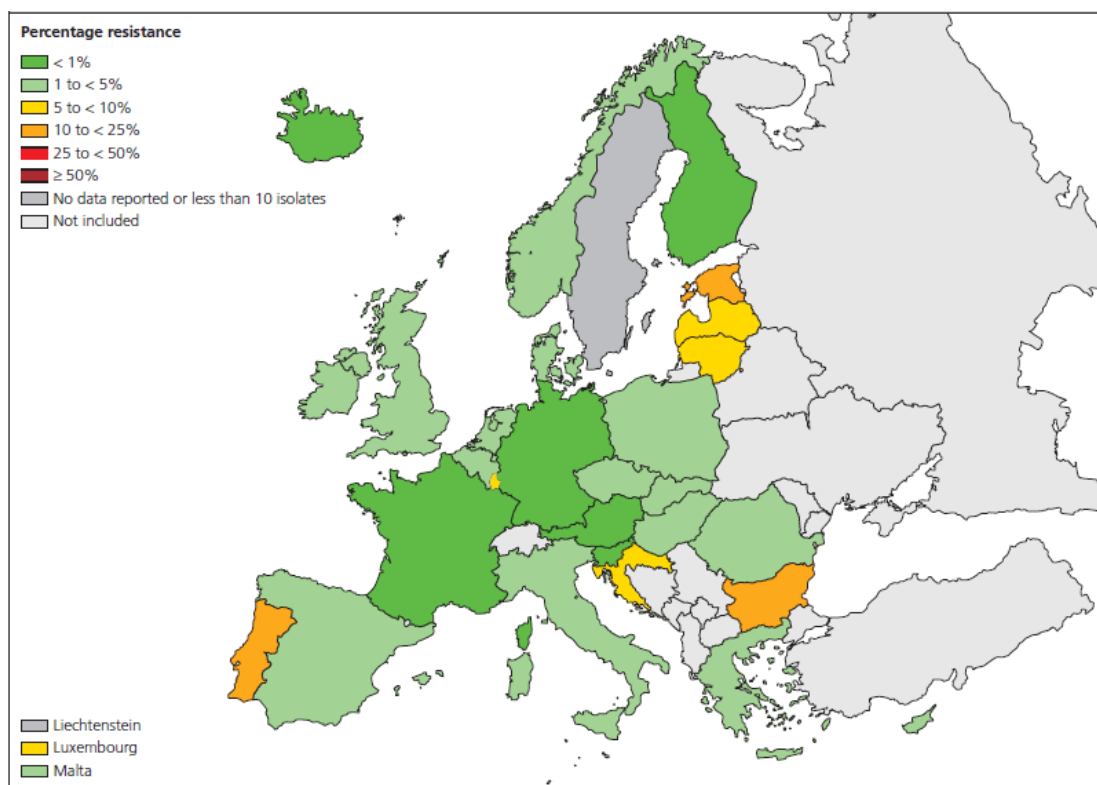


Figure 12: Prévalence de l'*E. faecium* résistant à la vancomycine en Europe en 2012 (seulement pour les pays participants à l'étude) [9].



Familles des Staphylococcaceae et Micrococcaceae

III- Familles des Staphylococcaceae et Micrococcaceae

La famille des Micrococcaceae a été complètement redéfinie suite à l'étude des groupes phylogéniques en 1997. Elle comprend désormais les genres : *Arthrobacter*, *Kocuria*, *Micrococcus*, *Nesterenkonia*, *Renibacterium* et *Rothia*.

La famille des Staphylococcaceae comprend actuellement les genres : *Staphylococcus*, *Jeotgalicoccus*, *Macrococcus*, *Nosocomiicoccus* et *Salinicoccus*.

En pathologie humaine on ne retrouve parmi ces espèces presque que les genres : *Staphylococcus*, *Arthrobacter*, *Kocuria*, *Micrococcus* et *Rothia*.

1. Genres *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Kocuria* et *Rothia*

Les genres *Micrococcus*, *Arthrobacter*, et *Kocuria* sont des microcoques à Gram positif groupés en paires ou en grappes et font partie transitoirement de la flore cutanée de l'être humain. Tandis que le genre *Rothia* est capsulé, et commensal tractus respiratoire de l'homme et des muqueuses gingivales, oropharyngées et conjonctivales.

Ils ne sont qu'occasionnellement rencontrés en pathologie humaine et sont responsables d'infections opportunistes.

2. Genre *Staphylococcus*

2.1. Historique

Staphylococcus, un terme introduit par Alexander Ogston en référence au terme *streptococcus*, inventé par Billroth en 1874 [38].

2.2. Classification

Les staphylocoques sont des Cocci à Gram positif d'environ 1 micromètre de diamètre rassemblés en amas. Ils appartiennent à la famille des Staphylococcaceae et comprennent plus de 50 espèces actuellement. Ils sont ubiquitaires, inconstamment encapsulés et aéroanaérobie facultatives.

Il comprend deux espèces, le *Staphylococcus aureus* à coagulase positive et les autres espèces à coagulase négative (SCN) : *S. saprophyticus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. capitis* et d'autres [39].

2.3. Epidémiologie

Les humains et les mammifères sont le réservoir naturel des staphylocoques. Chez les individus sains, le portage (ou la colonisation) *du S. aureus* peut être sur plusieurs sites de la peau et des surfaces muqueuses (incluant l'intestin et le vagin), cependant le réservoir le plus important est la muqueuse nasale. En effet dans la population générale 20% hébergent *S. aureus* de façon permanente, 30% de façon intermittente et 50% ne pas susceptibles a la colonisation.

L'habitat naturel des SCN est la peau ainsi que les muqueuses. Le *S. epidermidis* est l'espèce la plus prédominante. Bien qu'en général les SCN soient des colonisateurs non pathogènes, leur prédisposition à adhérer aux biomatériaux et à former des biofilms en font d'importants agents causatifs d'infections liées à des corps étrangers.

La transmission des Staphylocoques se fait essentiellement par le contact direct par l'intermédiaire des mains, ou nosocomial par du personnel hospitalier. La transmission peut aussi se faire par contact direct avec du matériel souillé et rarement par voie aéroportée [2,40].

2.4. Caractères bactériologiques

2.4.1. Caractères morphologiques

Grâce à la coloration de Gram, les staphylocoques apparaissent comme des Cocci à Gram positif de 0,8 à 1 μm de diamètre, isolés, ou en diplocoques, en courtes chaînettes ou plus souvent en amas. La disposition la plus caractéristique est l'aspect en grappe correspond à (du grec staphylê, grappe de raisin et kokkos, grain)

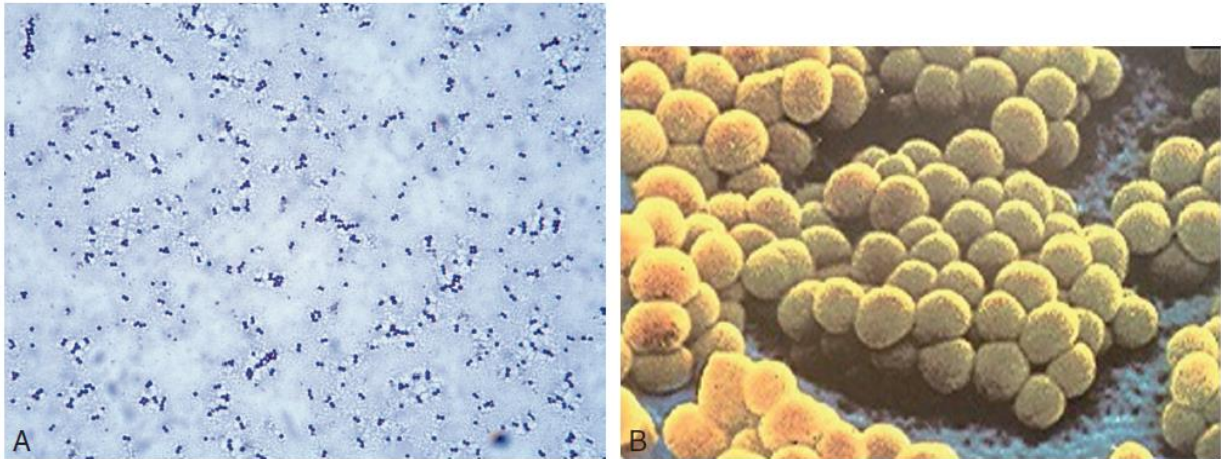


Figure 13: A. Gram de *S. aureus*. B. Staphylocoques en microscopie [1]

2.4.2. Caractères biochimiques

Les Staphylocoques ont une catalase positive, ce qui les différencie des streptocoques. Ils fermentent le glucose en milieu anaérobie.

Plusieurs tests d'orientation sont utilisés pour l'identification de l'espèce :

- Recherche de la coagulase libre : présente chez *S. aureus*, mais peut aussi être produite par *S. intermedius*, *S. schleiferi subsp. coagulans*, *S. hyicus* et *S. pseudointermedius*.

- Recherche du facteur d'affinité pour le fibrinogène (coagulase liée ou clumping factor) : il est présent chez *S. aureus*, mais peut aussi être retrouvé chez *S. lugdunensis*, *S. intermedius* et *S. schleiferi*

- Recherche de la protéine A : cette protéine A peut être retrouvée chez *S. aureus*, mais aussi chez les souches de *S. schleiferi subsp. coagulans*, la plupart des souches de *S. hyicus* et de rares souches de *S. intermedius*.

- Recherche combinée des différents facteurs.

- Galeries d'identification biochimiques : Ces galeries reposent sur des tests enzymatiques (zymogrammes), des tests d'acidification ou d'utilisation des sucres (auxanogrammes) ainsi que des tests de résistance à des substances inhibitrices

- MALDI-TOF : Cette technique repose sur l'identification de la bactérie par comparaison du spectre de masse protéique obtenu à ceux de la base de données du fournisseur.

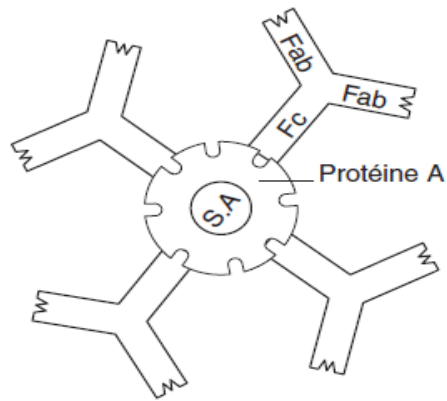


Figure 14: Représentation schématique de la fixation de la protéine A à la fraction Fc des immunoglobulines [1].

S.A : *S. aureus* ; Fc : fraction des immunoglobulines ; A : protéine A.

2.4.3. Caractères cultureux

Les Staphylocoques peuvent être isolés sur milieux liquides en borbillonné ou sur milieux solides simples en aérobose. Les colonies sont circulaires, légèrement bombées ou aplaties. La pigmentation peut varier du blanc au jaune ou au jaune orangé ou doré entourées d'une hémolyse β pour le cas du *S. aureus*.

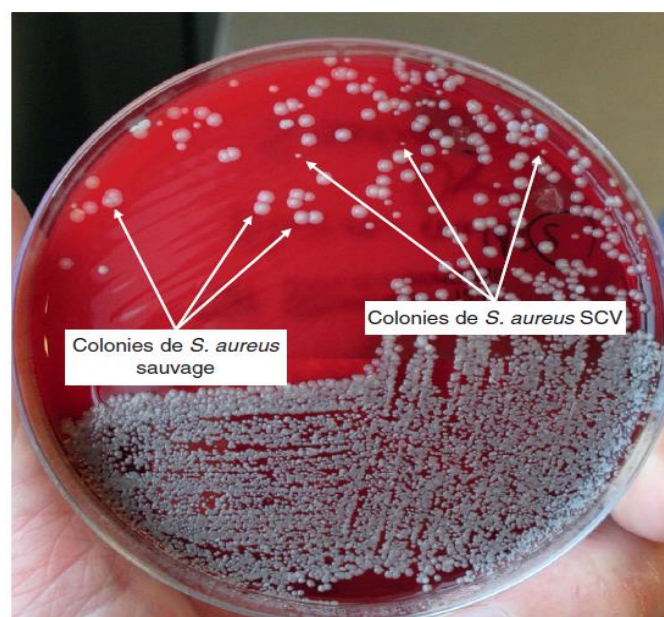


Figure 15: Différents aspects de colonies de *Staphylococcus aureus* isolées d'un prélèvement ostéoarticulaire sur gélose au sang frais (5 %) après 48 heures d'incubation à 35 °C en aérobose [41].

2.5. Pouvoir pathogène

Le large spectre des maladies causées par *S. aureus* est dû à la production de nombreux facteurs de virulence liés à la surface cellulaire et des facteurs extracellulaires. Ces facteurs comprennent des molécules qui adhèrent aux tissus de l'hôte, neutralisent la défense de l'hôte ou lysent les cellules.

Les SCN comme le *S. epidermidis* ne produisent pas de toxines virulentes, mais sont surtout caractérisés par la capacité de formation de Biofilms, à l'origine des infections sur prothèse.

2.5.1. Adhérence aux cellules et aux tissus de l'hôte

S. aureus exprime des molécules d'adhésion à la surface cellulaire qui facilitent les interactions avec les cellules de l'hôte. Ces " composants microbiens de surface reconnaissant les molécules de la matrice adhésive " (MSCRAMM) sont des molécules ancrées en surface qui se lient aux molécules hôtes comme le collagène, la laminine, la fibronectine, l'élastine, la vitronectine et le fibrinogène. Les MSCRAMM sont impliquées dans la septicémie, et permettent la fixation de *S. aureus* et du *S. epidermidis* à des corps étrangers et à des dispositifs biomédicaux, entraînant la formation d'un biofilm.

La plupart des études sur la pathogénicité des SCN ont porté sur les facteurs de virulence impliqués dans les infections à corps étrangers par l'espèce la plus courante et la plus pertinente, *S. epidermidis*. Ces infections sont caractérisées par la formation de biofilms : d'abord les bactéries adhèrent au corps étranger ou au dispositif à demeure, puis une phase d'accumulation au cours de laquelle les bactéries forment des amas cellulaires multicouches encastrés dans du matériel extracellulaire.

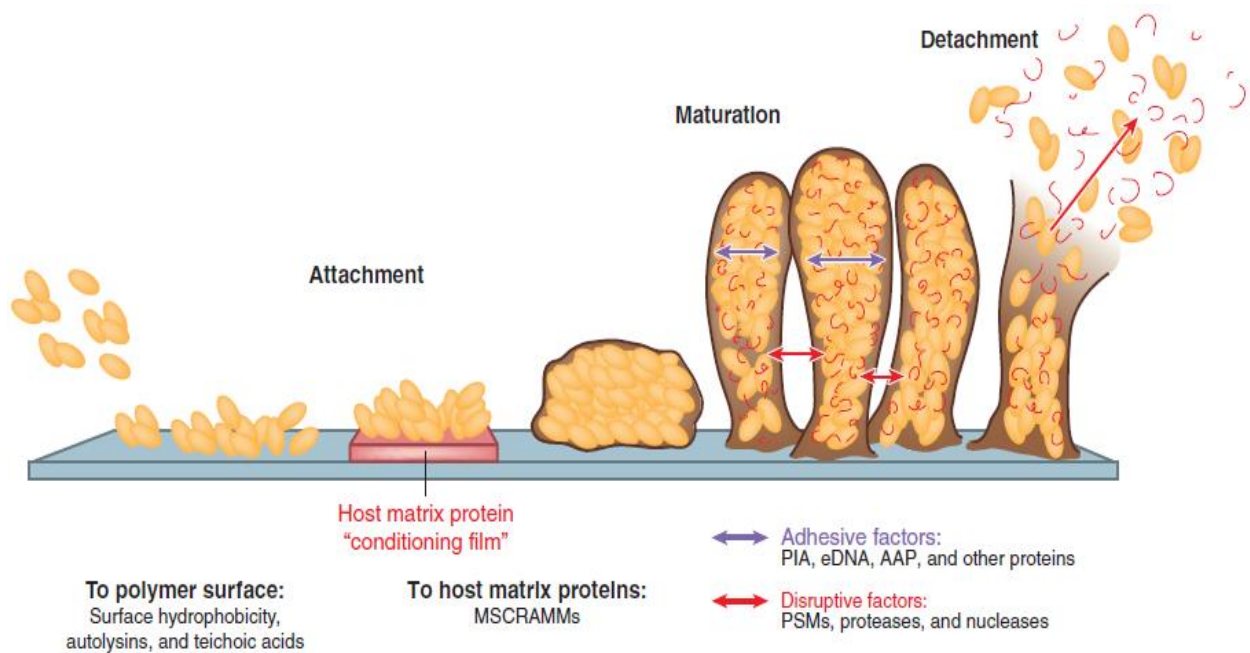


Figure 16: Formation du Biofilm par l'attachement, l'adhésion, et l'agrégation, puis la dispersion des Staphylocoques à la surface du substrat [42].

2.5.2. Blocage des défenses de l'hôte

La réponse immunitaire contre *S. aureus* dépend en grande partie du système immunitaire inné : les peptides antimicrobiens, le système du complément et les phagocytes. La bactérie, en réponse, produit des protéines hautement spécifiques qui lui permettent de supprimer la réponse immunitaire.

2.5.2.1. Résistance aux peptides antimicrobiens

En réponse à des stimuli infectieux, les kératinocytes de la peau, les cellules épithéliales des muqueuses et les neutrophiles produisent des niveaux élevés de peptides antimicrobiens (AMP) connus sous le nom de cathelicidines (LL-37) et de défensines. La métalloprotéinase aureus du *S. aureus* coupe le LL-37, tandis que la staphylokinase (SAK) inhibe l'effet bactéricide des α -defensins. De plus, la modification des acides teichoïques de la paroi cellulaire favorise la résistance de *S. aureus* aux AMP.

2.5.2.2 Évasion du complément

La cascade du complément remplit trois fonctions principales dans l'immunité innée :

- Oponiser les bactéries (par le biais de C3b)
- Attirer les phagocytes (par C3a et C5a)
- Perturber les membranes bactériennes des bactéries à Gram négatif (C5b-9, le complexe d'attaque membranaire ou MAC).

S. aureus produit une variété de molécules qui interfèrent avec de multiples étapes de la cascade du complément. Par exemple, l'inhibiteur du complément staphylococcique sécrété (SCIN) bloque les convertases C3 pour interférer avec le dépôt de C3b et la phagocytose, tandis que la protéine 7 de type superantigène staphylococcique (SSL) se lie spécifiquement à C5 pour empêcher le clivage par les convertases C5 et la formation de C5a.

Des études de mutagenèse ont indiqué que les inhibiteurs du complément staphylococcique contribuent à la pathogénèse de *S. aureus* in vivo.

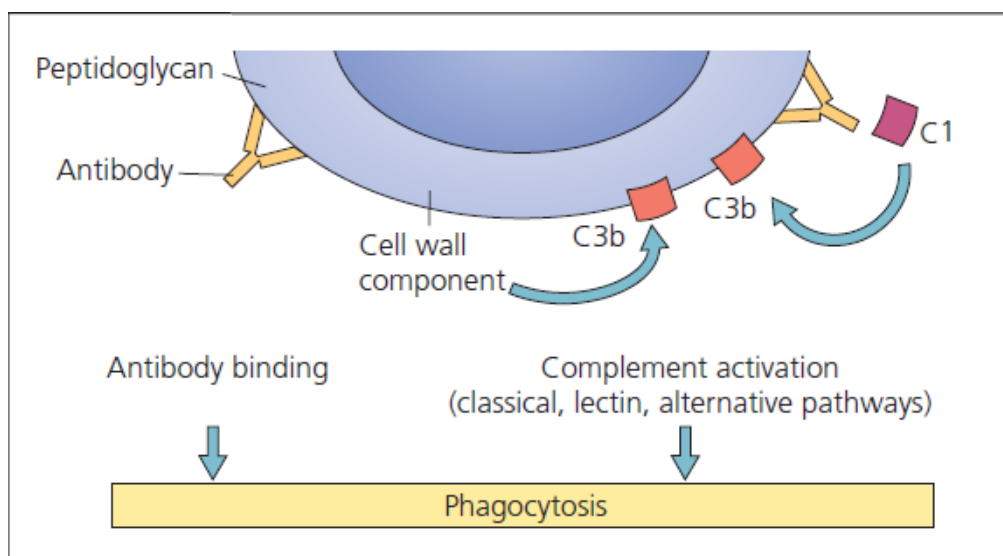


Figure 17: Pouvoir pathogène du staphylocoque : l'évasion du complément [39].

2.5.2.3. Inhibition du recrutement des neutrophiles et activation

S. aureus sécrète plusieurs molécules qui bloquent spécifiquement le recrutement des phagocytes :

- Le superantigène de type 5 du staphylocoque bloque l'interaction entre la P-sélectine sur les cellules endothéliales, et le ligand glycoprotéique 1 de la P-sélectine sur les neutrophiles et ainsi inhibe le roulement des neutrophiles.
- La protéine inhibitrice de la chimiotaxie du *Staphylococcus aureus* (CHIPS) prévient la chimiotaxie en bloquant le récepteur peptidique et le récepteur C5a. La cystéine protéase la Staphopaine A clive le récepteur de chimiokine CXCR2.
- *S. aureus* empêche également l'activation des neutrophiles par la protéine 3 staphylococcique qui se lie au Toll-like récepteur 2.

2.5.2.4. Résistance à la phagocytose et à la destruction intracellulaire

S. aureus résiste à la phagocytose par l'expression de protéines inhibitrices du complément qui diminuent le dépôt de surface de C3b. De plus, la protéine extracellulaire de liaison au fibrinogène (Efb) inhibe efficacement la phagocytose en recouvrant les bactéries d'un bouclier antiphagocytaire de fibrinogène.

La protéine de surface A (SpA) de *S. aureus* bloque également la phagocytose dépendante des anticorps, car cette protéine se lie à l'IgG humaine et recouvre la surface bactérienne de molécules d'IgG orientées vers l'extérieur qui ne peuvent pas réagir avec les récepteurs Fc.

Une fois phagocytés, les staphylocoques peuvent donc éviter la mort et le passage des neutrophiles dans la circulation sanguine.

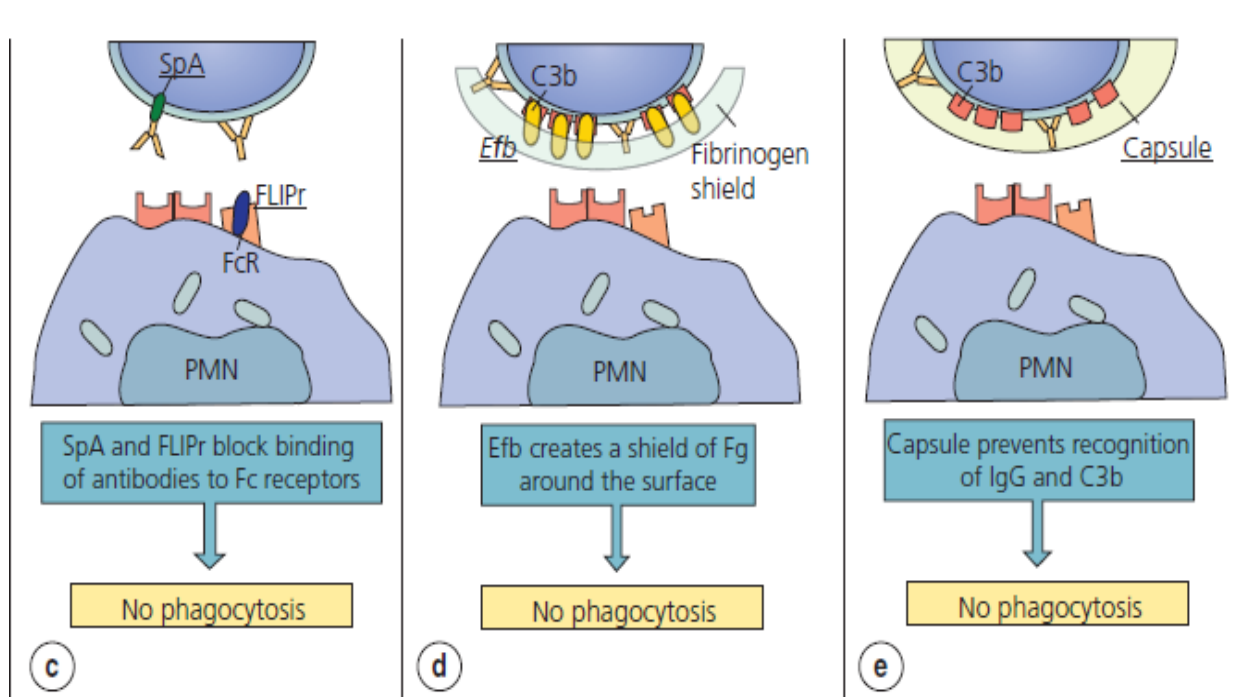
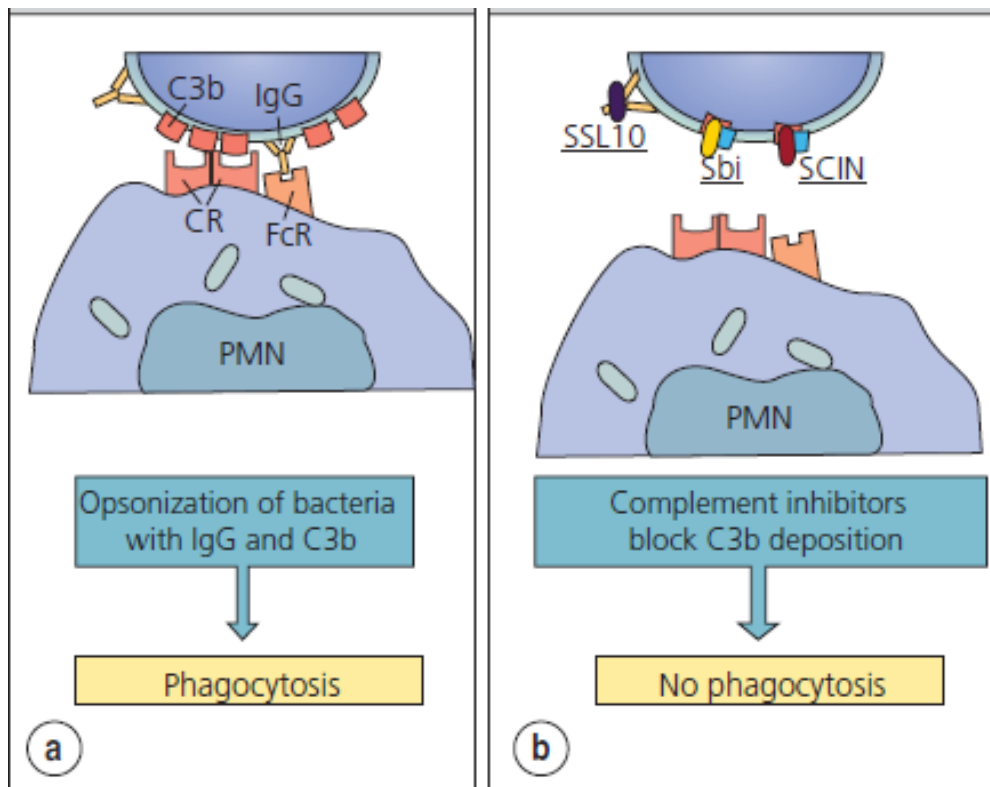


Figure 18: Pouvoir pathogène du staphylocoque : résistance à la phagocytose [39].

2.5.3. Toxines cytolitiques et les protéases

S. aureus sécrète une variété de cytotoxines qui lysent les cellules hôtes en formant des pores β -barrel dans les membranes cytoplasmiques. Les cinq différentes leucocidines formant des pores " reconnaissent " toutes leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G. La leucocidine la plus connue, est la leucocidine de Panton-Valentin (PVL), se lie spécifiquement aux récepteurs C5a des neutrophiles humains pour provoquer la lyse avant que les bactéries ne soient phagocytés. La PVL est bien connue pour son association avec la furonculose et la pneumonie hémorragique et est fortement associée aux récentes éclosions de souches de *S. aureus* résistants à la Méricilline SARM d'origine communautaire (SARM-AC).

2.5.4. Molécules immunostimulantes

Les exotoxines pyrogènes sont les agents responsables du syndrome de choc toxique (SCT). Ces protéines extracellulaires se lient à la surface extérieure des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), et les relient à des récepteurs à la surface des cellules T auxiliaires, les activant sans qu'il soit nécessaire que les CPA présentent l'antigène.

La toxine 1 du syndrome de choc toxique (TSST-1) cause la plupart des cas de SCT.

Les entérotoxines résistantes à la chaleur peuvent, lorsqu'elles sont ingérées par voie orale, provoquer une intoxication alimentaire à *S. aureus*, caractérisée par des vomissements avec ou sans diarrhée.

2.5.5. Interactions avec le système de coagulation

S. aureus produit deux coagulases extracellulaires (coagulase et protéine de liaison de von Willebrand) qui se lient et activent la prothrombine en thrombine. La thrombine activée convertit le fibrinogène en fibrine, ce qui entraîne une coagulation localisée et protège la bactérie contre les défenses de l'hôte. De plus, la plupart des souches expriment une protéine de liaison du fibrinogène (facteur de coagulation) qui favorise l'attachement aux caillots sanguins et aux tissus traumatisés.

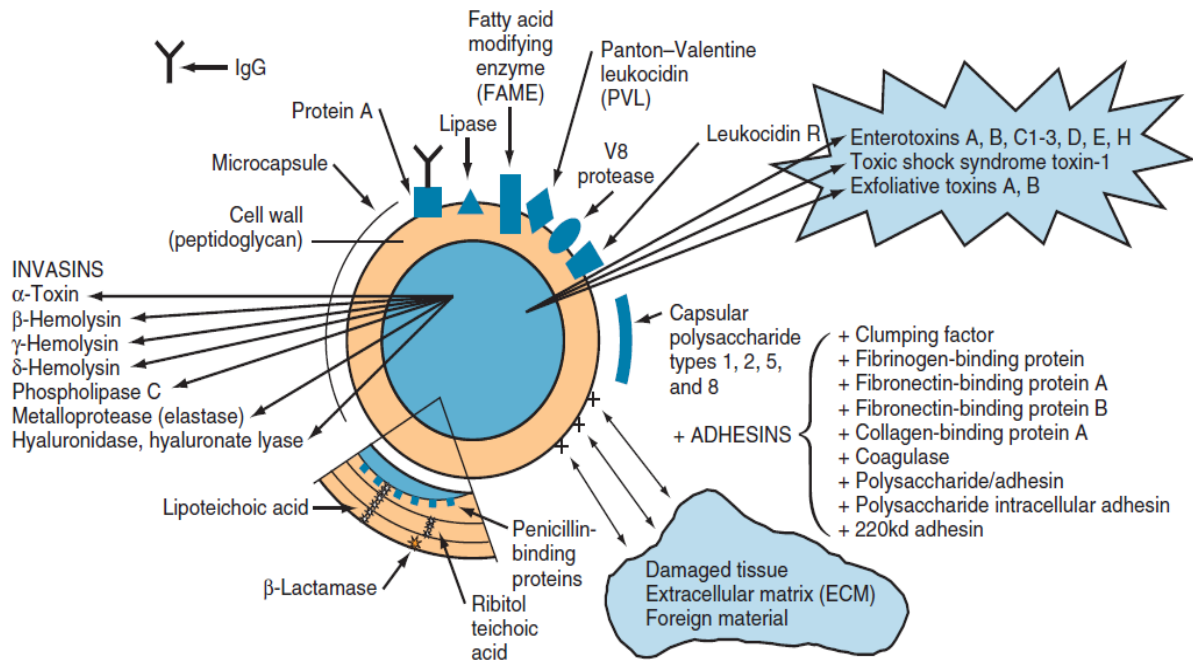


Figure 19: Facteurs de virulence de *S. aureus* [43].

2.5.6. Régulation des facteurs de virulence

L'expression des facteurs de virulence chez *S. aureus* est contrôlée par un système complexe de mécanismes de régulation. Un régulateur de réponse bien étudié est le régulateur de gène accessoire (*agr*). Un autre régulateur important est le système SaeRS qui dirige l'expression de la plupart des molécules d'évasion immunitaire.

2.6. Manifestations cliniques des Staphylocoques

S. aureus est un micro-organisme envahissant qui a une tendance à la formation d'abcès. Les infections staphylococciques d'origine communautaire sont diverses, majoritairement sont les infections de la peau et des tissus mous telles que la cellulite et la furonculose, mais aussi la pneumonie (typiquement post-grippale), l'ostéomyélite et l'endocardite aiguë. *S. aureus* est l'agent causal le plus courant de l'endocardite infectieuse, représentant 28 % et 21 % des cas d'endocardite valvulaire native et d'endocardite valvulaire prothétique, respectivement. L'endocardite est aussi causée par des SCN dans 15 à 40 % des cas.

Les toxines staphylococciques sont responsables de l'intoxication alimentaire, du SCT et du syndrome d'épidermolyse staphylococcique.

Dans les milieux nosocomiaux, le staphylocoque doré est le principal agent causal des infections postopératoires des plaies, ce qui entraîne souvent la formation d'abcès. Il est notoire qu'il infecte les matériaux prothétiques, tels que les articulations prothétiques, les valves cardiaques prothétiques et les stimulateurs cardiaques internes. Les SCN, généralement *S. epidermidis*, sont responsables de 30 à 43 % d'infection des dispositifs orthopédiques prothétiques.

Les SCN sont la cause la plus fréquente des bactériémies et représentent environ 30 % des infections du sang associées aux soins de santé. Environ 1 à 6 % des hémocultures sont contaminées, et les staphylocoques à coagulase négative sont responsables dans 70 à 80 % des cas. La plupart de ces infections sont causées par l'utilisation de cathéters intravasculaires ou d'autres dispositifs médicaux prothétiques. *S. aureus* y peut aussi être impliqué causant 10 % de toutes les bactériémies liées aux plaies intravasculaires, en deuxième position après le SCN.

Le staphylocoque doré est également une cause fréquente de pneumonie acquise en milieu hospitalier et de pneumonie associée au ventilateur. La bactériémie à *S. aureus* est souvent considérée comme une entité clinique spécifique en raison du risque de mortalité qui lui est associé et du taux élevé de rechutes et de complications.

Il est rare que *S. aureus* cause des infections urinaires, surtout chez les patients ayant subi récemment une chirurgie des voies urinaires ou d'autres manipulations, et chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires.

2.7. Sensibilité aux antibiotiques

Plusieurs classes d'antibiotiques peuvent agir contre les staphylocoques, mais ces derniers y ont développé des résistances.

2.7.1. *S. aureus*

S. aureus a développé une résistance à pratiquement toutes les classes d'antibiotiques disponibles pour l'usage clinique. Il s'agit surtout des inhibiteurs de la paroi cellulaire tels que les bêta-lactames et les glycopeptides ; les inhibiteurs ribosomiaux qui comprennent macrolide-lincosamide-streptogramme B, les aminoglycosides, les tétracyclines, l'acide

fusidique et les nouvelles oxazolidinones ; inhibiteur de l'ARN polymérase ; les quinolones bloquant l'ADN gyrase ; l'antimétabolite triméthoprime-sulfaméthoxazole ; et les lipopeptides et lipoglycopeptides les plus récents.

2.7.2. Staphylocoques à coagulase négative(SCN)

Les staphylocoques à coagulase négative isolés des environnements nosocomiaux sont presque toujours résistants à de multiples agents antimicrobiens.

Dans deux grandes études de surveillance récentes menées aux États-Unis et en Amérique du Nord, de 73 % à 88 % des isolats étaient résistants à l'oxacilline, de 55 % à 66 % à la lévofloxacine, de 70 % à 73 % à l'érythromycine, de 35 % à 52 % à la clindamycine et de 35 % à 48 % au triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Des résultats similaires ont été obtenus au Royaume-Uni.

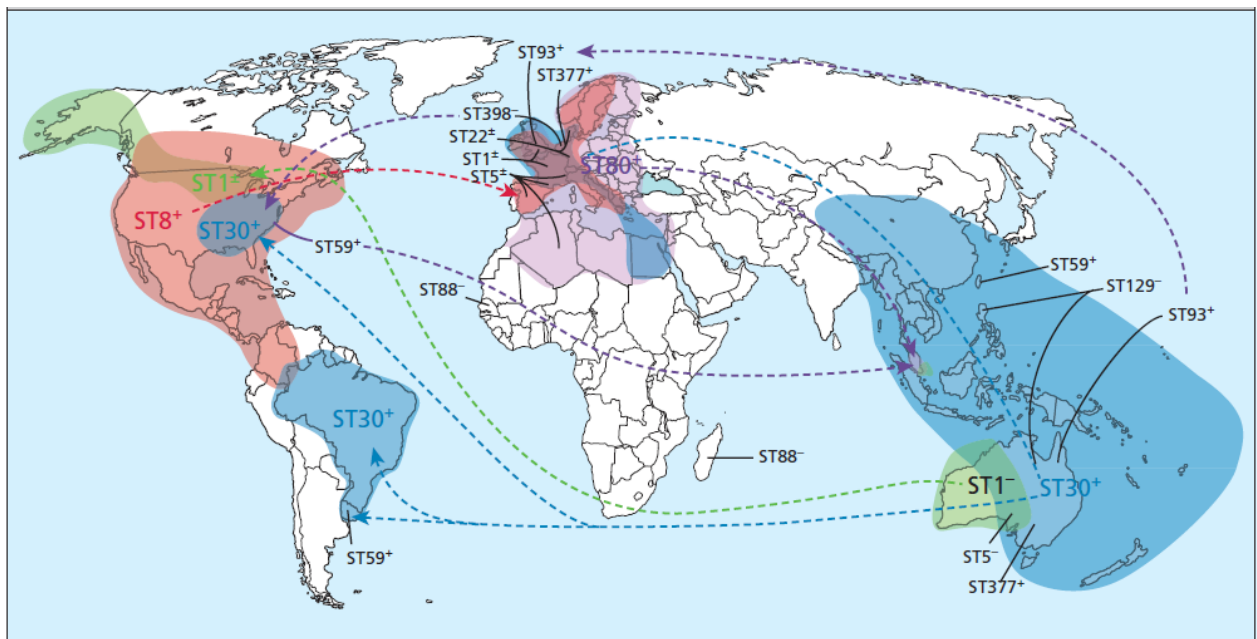


Figure 20: Distribution mondiale du *Staphylococcus aureus* communautaire résistant à la méthicilline[39].

Infections sévères à Cocci à Gram positif

IV- Infections sévères à Cocci à Gram positif

Définir la sévérité d'une infection joue un rôle central pour le choix thérapeutique adéquat. Cette définition est complexe et comprend plusieurs aspects. En effet, la sévérité de l'infection bactérienne est corrélée aussi bien au patient qu'à la maladie, elle dépend de l'atteinte cardiovasculaire, de l'évolution rapide de l'infection, de l'immunodépression et de la nécessité d'une intervention chirurgicale.

Caractérisées par un taux élevé de mortalité et morbidité, les infections bactériennes sévères nécessitent une bonne prise en charge rapide et efficace. En effet, le choix thérapeutique a un impact primordial dans l'évolution clinique. Cependant, le mauvais choix de l'antibiothérapie initiale probabiliste, et la nécessité de l'ajuster tardivement, augmente considérablement le risque de mortalité.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées afin d'améliorer les conséquences cliniques des infections bactériennes sévères, notamment les recommandations internationales, et les publications concernant les nouvelles associations thérapeutiques [44].

Choc septique

1. Choc septique

1.1. Généralités

Considéré comme la complication la plus redoutable d'une infection bactérienne, le choc septique est la principale cause de morbidité en réanimation [45]. Il s'agit d'un dysfonctionnement grave des systèmes : cardiovasculaire, neuroendocrinien, hématologique et immunitaire, qui est le résultat de la dysrégulation multifactorielle de la réponse de l'hôte à l'infection, causant ainsi le décès de 40-50 % des cas, par une défaillance multiviscérale irréversible [46].

La définition actuelle du choc septique est la combinaison de 3 critères [47-50] :

- Le Sepsis qui est la présence d'une infection documentée ou suspectée associée au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS).
- La nécessité d'administration de drogues vasoactives (Catécholamines) pour garder une pression artérielle moyenne PAM \geq 65 mmHg.
- Lactates $>$ 2 mmol/l (18 mg/dl) en dépit d'un remplissage adéquat (l'acide lactique est un marqueur d'hypoperfusion périphérique).

1.2. Epidémiologie

Le nombre de chocs septiques au Maroc a atteint les 70.000 cas par an, avec un pourcentage de 15 % dans les services de réanimation [51].

1.3. Physiopathologie

Le choc septique est de type distributif, sa physiopathologie est complexe et multifactorielle. Une activation des systèmes cellulaires et humoraux se fait suite à l'invasion de l'organisme par des agents pathogènes. Il en résulte l'activation de l'endotoxine et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et l'IL-1 β), à l'origine de l'activation d'une cascade de réactions, entraînant la libération de nombreux autres médiateurs : cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, interférons), NO (monoxyde d'azote), molécules d'adhésion, cytokines anti-inflammatoires (récepteurs solubles au TNF, IL-4, IL-10, etc.), et des médiateurs lipidiques (PAF).

Ces médiateurs provoquent une dysrégulation du système vasculaire :

- les capillaires augmentent leur perméabilité
- il en résulte une hypovolémie associée à une défaillance cardiocirculatoire relative à une cardioplégie artérielle et veineuse avec une atteinte myocardique.
- Une dysfonction d'organes s'installe suite à une mauvaise distribution des débits sanguins.
- La coagulation s'active qui en résulte une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

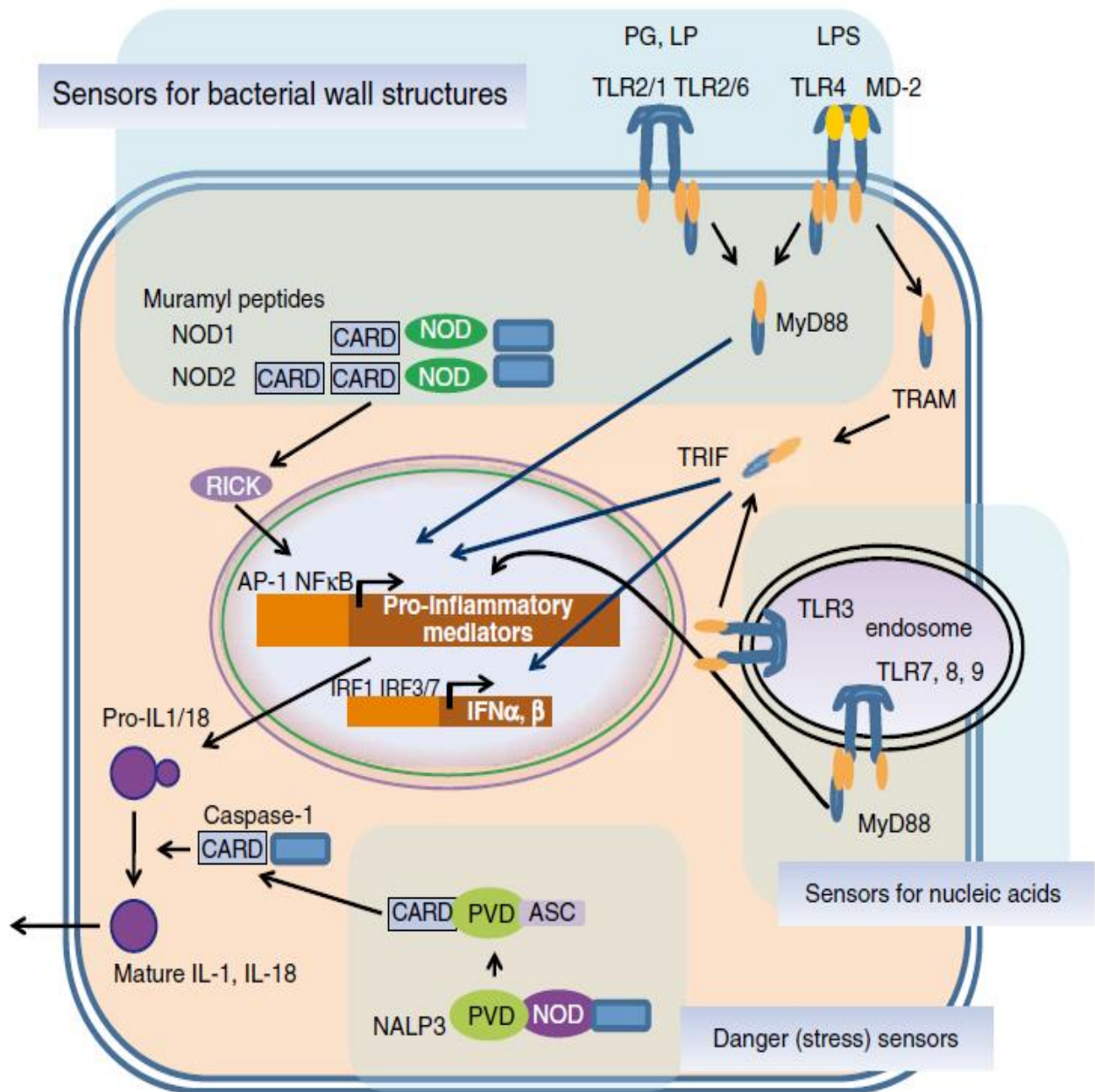


Figure 21: Mécanismes de détection des bactéries chez l'hôte, qui déclenchent les cascades de réactions à l'origine de l'état de choc [52].

Plusieurs récepteurs de type TLR (Cell Surface Toll-like Receptors) détectent les composants de la paroi cellulaire des bactéries conservées. Via son domaine TIR cytosolique, TLR4 initie la signalisation transmembranaire, qui active plusieurs voies d'inflammation.

1.4. Clinique

Un ensemble de signes cliniques caractérisent le choc septique. Le tableau clinique est variable et dépend de l'âge, de l'agent en cause, de la porte d'entrée, de l'état immunitaire, et des tares associées. La fièvre ou l'hypothermie ainsi que d'autres signes généraux sont constants, mais aussi d'autres éléments comme : la polypnée, un score de Glasgow <15, et une hypotension.

Plusieurs signes cliniques permettent d'orienter vers l'organe défaillant [53] :

- Système cardiovasculaire : pâleur, hypotension, tachycardie, cyanose, temps de recoloration cutanée (TRC) ≥ 3 s, froideur des extrémités, marbrures.
- Système neurologique : coma, troubles du comportement, confusion.
- Système respiratoire : SDRA, détresse respiratoire, polypnée.
- Système digestif : Iléus paralytique
- Système renal : Oligurie, anurie.
- Système cutané : marbrures.

1.5. Diagnostic [54]

Trois éléments sont importants pour évoquer le choc septique : infection documentée, frisson avec fièvre ou hypothermie. Le choc cardiogénique, le choc anaphylactique et le choc hypovolémique sont des diagnostics différentiels qui doivent être éliminés.

Trois critères permettent d'identifier cliniquement un sepsis grâce au score quick SOFA (qSOFA) : confusion (score de Glasgow <15), fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 cycle/min, et une tension artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm de Hg.

Deux critères suffisent pour démarrer les bilans biologique et radiologique, et d'indiquer un monitoring du patient [47].

1.5.1 Bilans biologiques et radiologiques [55, 57]

Bilan infectieux :

Un bilan infectieux à la recherche du germe doit être fait le plus tôt possible le mieux avant le début du traitement antibiotique. On réalise systématiquement des hémocultures et ECBU, d'autres sites de prélèvement peuvent être réalisés selon l'orientation étiologique clinique : ponction lombaire, prélèvement pulmonaire, prélèvements au niveau du site opératoire, culture d'un cathéter, ponction de sinus, prélèvements des liquides de drainages postopératoires...

Bilan biologique :

Un bilan complet des différents systèmes de l'organisme ainsi que la recherche des marqueurs biologiques (CRP, procalcitonine, cytokines (IL-6, IL-10, IL-12), LBP) doivent être réalisés.

Le tableau suivant classe les bilans biologiques selon le système défaillant et les anomalies biologiques à rechercher en urgences en cas de sepsis.

Tableau I: Bilan biologique en urgence après les prélèvements bactériologiques.

Système défaillant	Bilan à demander	Anomalies à rechercher
Hématologique	- NFS avec plaquettes - INR, TP, TCA, fibrinogène, PDF, D- dimères	-anémie, hyperleucocytose ou neutropénie, thrombopénie -Troubles de l'hémostase en faveur d'une CIVD
Respiratoire	-Gazométrie artérielle -Radiographie pulmonaire	-Diminution du rapport PaO ₂ /FiO ₂ en faveur du SDRA -Foyer infectieux
Cardiaque	Troponine Echographie cardiaque	Insuffisance cardiaque
Rénal	Urée, créatinine, diurèse	Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
Hépatique	-Transaminases (ASAT, ALAT) et bilirubine -Echographie abdominale	-Cytolyse hépatique -Iléus paralytique
Métabolique	Lactatémie, kaliémie, glycémie	Hyperlactatémie, hyperkaliémie, hyperglycémie
Pancréatique	Lipasémie	Pancréatite aiguë

Le diagnostic du choc septique est posé donc sur l'association :

- Sepsis qui est une infection suspectée ou documentée + score SOFA ≥ 2 ;
- L'administration indispensable de drogues vasopressives (Catécholamines) pour maintenir une pression artérielle moyenne PAM ≥ 65 mmHg ;
- Lactatémie > 2 mmol/l (18 mg/dl) malgré le remplissage.

1.6. Traitement [58]

La prise en charge du sepsis et du choc septique doit se faire en urgence, néanmoins il est important de réaliser les prélèvements nécessaires en vue d'un bilan infectieux avant de débiter l'antibiothérapie, sans pour autant retarder les mesures thérapeutiques qui doivent commencer immédiatement dès la suspicion d'un sepsis.

Trois volets thérapeutiques sont nécessaires pour la prise en charge du sepsis et du choc septique : le traitement symptomatique, antiinfectieux et adjuvant.

1.6.1. Traitement symptomatique

Ayant pour objectif de traiter les défaillances d'organes, le traitement symptomatique doit être initié immédiatement, au mieux en milieu de réanimation, en parallèle avec une antibiothérapie adéquate.

Pour améliorer le pronostic vital des patients, il est recommandé durant les 6 premières heures d'atteindre les objectifs suivants [59-60] :

- Pression veineuse centrale : 8 mmHg $<$ (PVC) $<$ 12 mmHg
- Pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg
- Débit urinaire supérieure ou égale à 0,5 ml/kg/h
- Saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂) supérieure ou égale à 70 % ou saturation en oxygène du sang veineux mêlé (cathéter en artère pulmonaire, SvO₂) supérieure ou égale à 65 %)
- Normalisation du taux de lactates, en cas de taux de lactate préalablement élevés.

En effet pour réaliser ces objectifs on a besoin de : corriger le déficit volémique ainsi que de stabiliser l'état hémodynamique avec un traitement vasopresseur et inotrope, sédaté le patient en parallèle avec une analgésie et curarisation, réaliser une ventilation mécanique, et contrôler la glycémie.

1.6.1.1. Correction du déficit volémique

Le remplissage doit être bien calculé, on peut commencer initialement en première intention par l'administration de 30 ml/kg de cristalloïdes, sinon par défaut on peut utiliser un soluté d'albumine humaine. Le but étant de garder une bonne PAM et une diurèse efficace, tout en évitant une surcharge volémique causant une augmentation des pressions de remplissage cardiaque [61, 62].

1.6.1.2. Traitement vasopresseur

L'utilisation d'un vasopresseur s'impose en cas de vasoplégie importante avec une expansion volémique inefficace n'arrivant pas à garder une PAM adéquate.

La Noradrénaline (0.05-3 µg/kg/min) est le vasopresseur utilisé en première intention. Mais dans le cas où le maintien d'une PAM \geq 65 mmHg n'est pas réussi, la Noradrénaline peut être remplacée par de l'adrénaline ou en association avec celle-ci.

En dernier recours, la vasopressine peut être associée à la noradrénaline, avec une dose de 0,03 UI/min [58,59,62].

1.6.1.3. Traitement inotrope

En cas de dysfonction myocardique avec un index cardiaque est $<$ 2,5 L/min/m², ou en cas d'hypoperfusion tissulaire persistante SvCO₂ $<$ 70 %, malgré un remplissage adéquat avec une PAM = 65 mmHg, l'utilisation de la dobutamine (sans dépasser 20 µg/kg/min) est recommandée [60].

1.6.1.4. Administration de produits sanguins

Après la stabilisation hémodynamique, l'objectif est de maintenir l'hémoglobininémie entre 7 et 9 g/dl pour atteindre 10 g/dl à la fin des 6 premières heures de la réanimation. Pour cela une transfusion de globules rouges peut s'avérer nécessaire.

L'administration des plaquettes dépend du risque de saignement et du taux de plaquettes. La transfusion plaquettaire est indispensable lorsque les plaquettes sont $< 10\,000 / \text{mm}^3$ ($10 \times 10^9 / \text{L}$) en l'absence de saignement apparent et lorsque les plaquettes sont $< 20\,000 / \text{mm}^3$ ($20 \times 10^9 / \text{L}$) si le patient présente un risque significatif de saignement [58,59,62].

1.6.1.5. Sédation, analgésie et curarisation

En cas de sepsis sous ventilation mécanique la sédation doit être réduite voir intermittente.

Il est recommandé d'éviter la curarisation des patients atteints de sepsis ne présentant pas de SDRA. Dans le cas où l'administration des curares est indispensable, ils peuvent être utilisés de façon intermittente sous surveillance, afin d'éviter le risque de blocage neuromusculaire après l'arrêt de la perfusion [58,59,62].

1.6.1.6. Ventilation mécanique

Une ventilation mécanique est instaurée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire. Dans le tableau de SDRA, le volume courant cible ne doit pas dépasser 6 ml/kg, avec une pression de plateau de fin d'inspiration inférieur à 30 cmH₂O.

Afin d'éviter le collapsus pulmonaire, des niveaux supérieurs de pression de fin d'expiration positive (PEP) sont recommandés, lesquels sont choisis selon la gravité du déficit en oxygénation orienté par la FiO_2 , ou par l'analyse de la courbe de compliance thoraco-pulmonaire.

Certains hôpitaux ont trouvés bénéfique le décubitus ventral pour les patients atteints du SDRA lié au sepsis avec un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg.

La position demi-assise et l'élévation de la tête environ 30° à 45° est recommandé pour prévenir une pneumonie.

Pour les patients tolérant une ventilation non invasive par masque (VNI), Il est préférable de l'envisager.

Chez les patients stables sans vasopresseur, réactifs, sous un niveau faible de PEP et de ventilation et pouvant tolérer une ventilation spontanée, il est recommandé de réaliser un protocole de sevrage ventilatoire. Pour cela on doit d'abord évaluer la possibilité d'extubation par la réalisation régulière d'un test de ventilation spontanée sur une sonde d'intubation avec un bas niveau d'aide inspiratoire et une PEP de 5 cmH₂O [58,59].

1.6.1.7. Contrôle glycémique

L'objectif thérapeutique est de conserver un taux glycémique inférieur à 1,8 g/l après stabilisation initiale du patient. Dans le cas où 2 mesures consécutives sont supérieures à 1,8 g/l, il faut installer une insulinothérapie. Un contrôle glycémique doit être réalisé chaque 1 à 2h, tant que la glycémie est > 1,8 g/l, puis chaque 4h [58,59].

1.6.2. Antibiothérapie [63]

Il est recommandé d'initier une antibiothérapie probabiliste durant la première heure suivant le diagnostic du sepsis ou du choc septique, afin de prévenir le risque de mortalité augmentant à chaque heure de retard de la prise en charge.


L'antibiothérapie doit être à large spectre, administrée en IV, en bithérapie et à posologie adéquate, puis sera adaptée selon les résultats de l'antibiogramme...

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est basé sur :

- le site de l'infection suspectée ou documentée ;
- le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection avec risque de bactérie multirésistante ;
- les tares associées : la posologie doit tenir compte d'une insuffisance rénale et éventuellement hépatique ; la première dose peut généralement être administrée en totalité.

1.6.2.1. Antibiothérapie initiale sans site d'infection connu [63]

Tableau II: Antibiothérapie probabiliste sans site d'infection identifié.

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- Acyluréidopénicilline + inhibiteur de β-lactamase IBL : (pipéracilline/tazobactam) 2- Céphalosporine de 4^e génération C4G (céfépime) ou 3- Carbapénème (méroprèsène, imipénème/cilastatine) • En association avec : -Fluoroquinolone : 2^e génération (Ciprofloxacine) ou de 3^e génération (Levofloxacine) -Ou Fosfomycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- Céphalosporine de 2^e génération C2G (céfuroxime) ou 3^eme génération (ceftriaxone ou céfotaxime) ou 2- Aminopénicilline + IBL (ampicilline/sulbactam) 3- Acyluréidopénicilline + IBL (pipéracilline/tazobactam) • En association avec : Fluoroquinolone 2^e génération (ciprofloxacine) ou 3^e génération (lévofloxacine)
<p> En de présence de facteurs de risque pour une infection dû à des bactéries multirésistantes (<i>S. aureus</i> résistant à la pénicilline SARM, entérocoques résistants à la vancomycine), une triple association avec daptomycine ou vancomycine est nécessaire.</p>	

Dosages :

- Ampicilline/Sulbactam 2/1 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <30 ml/min)
- Céfépime 2g IV 1-0-1, si DFG ≤50 ml/min diminuer la dose
- Ciprofloxacine 400 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <60 ml/min)
- Céfuroxime 1,5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <30 ml/min)
- Ceftriaxone 2 g IV 1-0-0, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Daptomycine 4–6 mg/kg IV 1-0-0, (diminuer les doses si DFG <30 ml/min); en cas d'infection très sévère augmenter les doses (8–12 mg/kg)
- Fosfomycine 5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <50 ml/min)
- Imipènème/Cilastatine 500/500 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <90 ml/min)
- Levofloxacine 500 mg IV 1-0-1 infusion durant au moins 60 min, (diminuer les doses si DFG ≤50 ml/min)
- Méropènème 3 g/j en infusion lente (diminuer les doses si DFG ≤50 ml/min)
- Pipéracilline/Tazobactam 4/0,5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG <20 ml/min)
- Vancomycine 25–30 mg/kg IV en première dose, puis 15–20 mg/kg 1-0-1, en contrôlant la concentration plasmatique (objectif 15–20 µg/L) ; (diminuer les doses si DFG <30 ml/min)

Tableau II : Antibiothérapie probabiliste sans site d'infection connu (suite)

1.6.2.2. Antibiothérapie initiale en cas d'infection au niveau des voies respiratoires [63]

Tableau III: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection respiratoire

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- Céphalosporine : de 3^e génération C3G (céftazidime) ou de 4^e génération (céfépime) 2- Acyluréidopénicilline + inhibiteur de β-lactamase IBL : (pipéracilline/tazobactam) ou 3- Carbapénème (méroprèsène, imiprène/cilastatine) <ul style="list-style-type: none"> • En association avec : -Fluoroquinolone : 2^e génération (Ciprofloxacine) ou de 3^e génération (Levofloxacine) -Ou Fosfomycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- C2G (céfuroxime) ou C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) ou 2- Acyluréidopénicilline + IBL (pipéracilline/tazobactam) 3- Carbapénème (méroprèsène, imiprène/cilastatine) <ul style="list-style-type: none"> • Toujours en association avec : Macrolide (ex : Clarithromycine)
<ul style="list-style-type: none"> • En cas de suspicion de SARM une triple association avec Linezolid est recommandée. 	

Tableau III : Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection respiratoire (suite)

+ Dosages :

- Céfotaxime 2 g i.v. 1-1-1, Dosisanpassung nach Fachinformation bei GFR ≤ 50 mL/min erforderlich
- Clarithromycine 500 mg IV 1-0-1, (si DFG < 30 mL/min: 250 mg IV 1-0-1)
- Céfépime 2g IV 1-0-1, si DFG ≤ 50 ml/min diminuer la dose
- Ciprofloxacine 400 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 60 ml/min)
- Céfuroxime 1,5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 30 ml/min)
- Ceftriaxone 2 g IV 1-0-0, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Fosfomycine 5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 50 ml/min)
- Imipenème/Cilastatine 500/500 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 90 ml/min)
- Levofloxacine 500 mg IV 1-0-1 infusion durant au moins 60 min, (diminuer les doses si DFG ≤ 50 ml/min)
- Linezolid 600 mg IV. 1-0-1, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Méropénème 3 g/j en infusion lente (diminuer les doses si DFG ≤ 50 ml/min)
- Pipéracilline/Tazobactam 4/0,5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 20 ml/min)

1.6.2.3. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau des intestins ou des organes gynécologiques [63]

Tableau IV: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection digestive ou gynécologiques.

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam) Ou 2- C3G (céftazidime) ou C4G (céfépime). Ou 3- Fluoroquinolone 2^e génération (ciprofloxacine) ou 3^e génération (lévofloxacine) + Métronidazole. Ou 4- Carbapénème (méropénème, imipénème/cilastatine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotique de base (une option parmi les 3) : 1- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam) Ou 2- C3G (ceftriaxone) + Métronidazole. Ou 3- Carbapénème (ertapénème)
<ul style="list-style-type: none"> • En association avec : - En cas de choc septique : tigécycline • En cas de risque d'infection par les entérocoques résistants à la vancomycine : linezolide ou daptomycine. 	

Tableau IV: Antibiothérapie probabiliste en cas de d'infection digestive ou gynécologiques
(suite).

 **Dosages :**

- Céftazidime 2 g i.v. 1-1-1, Dosisanpassung nach Fachinformation bei GFR ≤ 50 mL/min erforderlich
- Céfépime 2g IV 1-0-1, si DFG ≤ 50 ml/min diminuer la dose
- Ciprofloxacin 400 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 60 ml/min)
- Ceftriaxone 2 g IV 1-0-0, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Daptomycine 4–6 mg/kg IV 1-0-0, (diminuer les doses si DFG < 30 ml/min); en cas d'infection très sévère augmenter les doses (8–12 mg/kg)
- Ertapénème 1 g IV 1-0-0, ,diminuer les doses si DFG < 30 ml/min)
- Imipénème/Cilastatine 500/500 mg IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 90 ml/min)
- Levofloxacin 500 mg IV 1-0-1 infusion durant au moins 60 min, (diminuer les doses si DFG ≤ 50 ml/min)
- Linezolid 600 mg IV. 1-0-1, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Méropénème 3 g/j en infusion lente (diminuer les doses si DFG ≤ 50 ml/min)
- Métronidazole 500 mg IV 1-0-1, (tolérable en cas d'insuffisance rénale)
- Pipéracilline/Tazobactam 4/0,5 g IV 1-1-1, (diminuer les doses si DFG < 20 ml/min)
- Tigécycline : initialement 100 mg IV puis 50 mg IV 1-0-1, (tolérable en cas d'insuffisance rénale), En cas d'insuffisance hépatique (Child C) diminuer la dose initiale à 25 mg.

1.6.2.4. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau des voies biliaires [63]

Tableau V: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection biliaires

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<p>1- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam)</p> <p>Ou</p> <p>2- Fluoroquinolone : 2^e génération (ciprofloxacine) ou 3^e génération (lévofloxacine)</p> <p>+ Aminopénicilline (ampicilline)</p> <p>Ou</p> <p>3- C3G (ceftriaxone)</p> <p>+ Aminopénicilline (ampicilline).</p> <p>Ou</p> <p>4- Carbapénème (méroprèsène, imipénème/cilastatine)</p>	<p>1- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam)</p> <p>Ou</p> <p>2- Fluoroquinolone : 2^e génération (ciprofloxacine) ou 3^e génération (lévofloxacine)</p> <p>+ Aminopénicilline (ampicilline)</p> <p>Ou</p> <p>3- C3G (ceftriaxone)</p> <p>+ Aminopénicilline (ampicilline).</p> <p>Ou</p> <p>4- Carbapénème (ertapénème)</p>
<p>En cas de choc septique association avec : tigécycline</p>	

1.6.2.5. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau de l'appareil urinaire [63]

Tableau VI: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection urinaire

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<p>1- C3G (ceftriaxone) ou (céftazidime) ou C4G (céfépime).</p> <p>Ou</p> <p>2- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam)</p> <p>Ou</p> <p>3- Carbapénème (méropénème, imipénème/cilastatine)</p> <p>Ou</p> <p>4- En cas de complications importantes : Aminoglycoside en association avec un antibiotique bêta-lactame (un dérivé de la pénicilline, céphalosporine, monobactame, carbapénème ou inhibiteur de la bêta-lactamase)</p>	<p>1- Aminopénicilline + IBL (ampicilline/sulbactam)</p> <p>en cas de complications importantes y associer un Aminoglycoside (gentamicine)</p> <p>Ou</p> <p>2- C3G (ceftriaxone) ou (céfotaxime)</p> <p>Ou</p> <p>3- Carbapénème (ertapénème)</p>
<p>Dosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gentamicine : 5 mg/kg/j en IV x1/j pendant 7–14 jours. (Vu sa néphrotoxicité et son ototoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en gentamicine) 	

1.6.2.6. Antibiothérapie initiale en cas de site d'infection au niveau de la peau et des parties molles [63]

Tableau VII: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection dermatologique et des parties molles.

Infection nosocomiale	Infection communautaire
<p>1- C3G (ceftriaxone) ou C4G (céfépime). + Clindamycine.</p> <p>Ou</p> <p>2- Acyluréidopénicilline + IBL : (pipéracilline/tazobactam) + Clindamycine</p> <p>Ou</p> <p>3- Fluoroquinolone : 2^e génération (ciprofloxacine) ou 3^e génération (lévofloxacine) + Clindamycine ou céphalosporine de 2^e génération (céfuroxime)</p> <p>Ou</p> <p>4- Carbapénème (méropénème, imipénème/cilastatine) + Clindamycine</p>	<p>C2G (céfuroxime) + Clindamycine.</p>
<p>Dosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clindamycine : 600 mg IV. 1-1-1, (en cas d'insuffisance rénale : 1-0-1) 	

1.6.2.7. Antibiothérapie initiale en cas d'infection sur cathéter [63]

Tableau VIII: Antibiothérapie probabiliste en cas d'infection sur cathéter.

Infection nosocomiale	Infection communautaire
- Glycopéptide (Vancomycine) ou Lipopeptide (daptomycine) En association avec : - Acyluréidopénicilline + inhibiteur de β -lactamase IBL : (pipéracilline/tazobactam) Ou - C3G (ceftriaxone) ou C4G (céfépime). Ou - Carbapénème (méroprèsène, imipenème/cilastatine)	- Glycopéptide (Vancomycine) En association avec : - Acyluréidopénicilline + inhibiteur de β -lactamase IBL : (pipéracilline/tazobactam) ou - C3G (ceftriaxone) ou C4G (céfépime). ou - Carbapénème (méroprèsène, imipenème/cilastatine)

1.6.3. Traitement adjuvant [58,62]

Le traitement adjuvant contient : l'épuration extrarénale et bicarbonates ; le traitement immunomodulateur ; la prophylaxie antithrombotique ; la corticothérapie ; et la prophylaxie de l'ulcère de stress.

1.6.3.1. Corticothérapie

La corticothérapie n'est utilisée qu'en cas d'instabilité hémodynamique, malgré une réanimation liquidienne adéquate et l'administration de vasopresseurs. Dans ce cas, l'hydrocortisone est prescrite en IV à une dose de 200 mg par jour, en perfusion continue.

Une fois l'usage de vasopresseur n'est plus nécessaire un sevrage progressif de l'hydrocortisone est recommandé.

1.6.3.2. Épuration extrarénale et bicarbonates

En cas d'instabilité hémodynamique avec une défaillance rénale aiguë, il est recommandé de faire une dialyse intermittente et une hémofiltration veineuse continue.

En cas d'hypoperfusion induite par une acidose lactique avec le $\text{pH} \geq 7,15$, l'administration des bicarbonates dans le but d'améliorer l'état hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs est contre indiqué.

1.6.3.3. Prophylaxie antithrombotique

Afin de prévenir la maladie thromboembolique veineuse, il est recommandé de prescrire des faibles doses d'héparine de bas poids moléculaire plutôt que d'héparine non fractionnée, tout en respectant leurs contre-indications respectives.

En cas de contre-indication à l'héparine, l'utilisation d'une prophylaxie mécanique telle que bas de contention ou compression pneumatique intermittente, est nécessaire.

Lors de la présence de haut risque de thrombose veineuse profonde, il est nécessaire d'associer les prophylaxies mécanique et pharmacologique.

1.6.3.4 Prophylaxie de l'ulcère de stress

En cas de risque de saignement gastro-intestinal, Il est recommandé de prescrire une prophylaxie contre les ulcères de stress, préférablement par les des inhibiteurs de la pompe à protons.

1.6.3.5 Traitement immunomodulateur : Protéine C activée

Lorsqu'on est en présence d'un sepsis sévère associé à au moins deux dysfonctions d'organe, il est recommandé d'administrer la protéine C activée recombinante humaine à moins de 48 heures après le début du sepsis, afin de réduire le risque de mortalité et augmenter les chances de survie. Mais en cas de risque accru de complications hémorragiques, cette protéine est contre indiquée. La posologie conseillée est : 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de drotrécogine alfa activée, en perfusion intraveineuse continue, pendant 96 heures. [64-66]

Endocardite infectieuse

2. Endocardite infectieuse

2.1. Généralités

En cas de bactériémie, les bactéries circulantes dans le sang colonisent l'endocarde valvulaire et les prothèses valvulaires, causant ainsi une inflammation des valves cardiaques natives ou prothétiques, c'est ce qu'on appelle une endocardite infectieuse. Ayant pour conséquence la formation de végétations fibrino-plaquettaires, et donc l'installation de complications sévères, principalement au niveau du cerveau et du cœur [67].

L'endocardite infectieuse est considérée comme une urgence médicale, et parfois chirurgicale, surtout dans les cas d'endocardite sur prothèse, et les endocardites aortiques. Cependant la mortalité reste élevée malgré les avancées diagnostic et thérapeutique [68].

Plusieurs facteurs prédisposent au risque d'endocardite infectieuse [69-71] :

- Interventions invasives à risque de bactériémie
- Prothèses valvulaires
- L'implantation de dispositifs intracardiaques (pacemaquer...)
- Scléroses valvulaires dégénératives
- Cardiopathies
- Souffle cardiaque
- Valvulopathies rhumatismales
- Perfusion à domicile
- Dialysés chroniques
- Episode infectieux
- Endoscopies ou interventions dentaires
- Toxicomanie intraveineuse ; blessure cutanée.

Il est indispensable de chercher systématiquement les signes de gravité :

- Le choc septique
- L'insuffisance cardiaque
- L'instabilité hémodynamique

Le taux mortalité liée à l'endocardite infectieuse est très haute, elle est chiffrée approximativement à 30% par an. Cependant la chance de survie est plus haute pour l'atteinte du cœur droit que celle du cœur gauche [72].

2.2. Epidémiologie

L'endocardite infectieuse apparaît surtout après l'âge de 70 ans, et touche le plus souvent l'homme, que la femme.

La première cause d'endocardite infectieuse sur prothèse valvulaire, sont les Staphylocoques à coagulase négative, puis vient après le *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus spp.*

Cependant plus de 75% des cas d'endocardites infectieuses nosocomiales sont dues aux staphylocoques, majoritairement par *S. aureus*, qui serait la cause de plus de la moitié des cas d'EI.

En outre les *Enterococcus spp.* sont les plus souvent isolées dans les cas d'endocardite qui surviennent suite à une intervention invasive gastro-intestinale ou urogénitale [73].

2.3. Physiopathologie

Des observations et des études in vitro sur des animaux de laboratoire ont montré que le développement de l'EI nécessite probablement l'apparition simultanée de plusieurs événements indépendants, dont chacun peut être influencé par une multitude de facteurs distincts.

Les valvulopathies congénitales ou acquises, la dégénérescence valvulaire et les matériaux intracardiaques provoquent des turbulences du flux sanguin au niveau valvulaire impliqués dans la modification de surface de la valve.

La surface de la valve doit d'abord être modifiée pour produire un site approprié pour la fixation et la colonisation des bactéries. Les modifications de la surface des valves peuvent être produites par divers facteurs locaux et systémiques, y compris la turbulence du sang et l'invasion de l'organisme par les agents pathogènes.

Ces altérations entraînent le dépôt de plaquettes, de fibronectine, de fibrine et d'autres ligands de la matrice, qui favorisent la formation d'une végétation dite stérile (les lésions de l'endocardite thrombotique non bactérienne).

Les bactéries doivent alors atteindre ce site et adhérer et envahir les tissus concernés pour produire une colonisation et y persister. Certaines souches semblent avoir un avantage sélectif en adhérant aux plaquettes, à la fibronectine ou à la fibrine et produisent l'infection avec un inoculum plus faible.

Après la colonisation, la surface est rapidement recouverte d'une gaine protectrice de fibrine et de plaquettes pour produire un environnement propice à la multiplication bactérienne et à la croissance végétative [67].

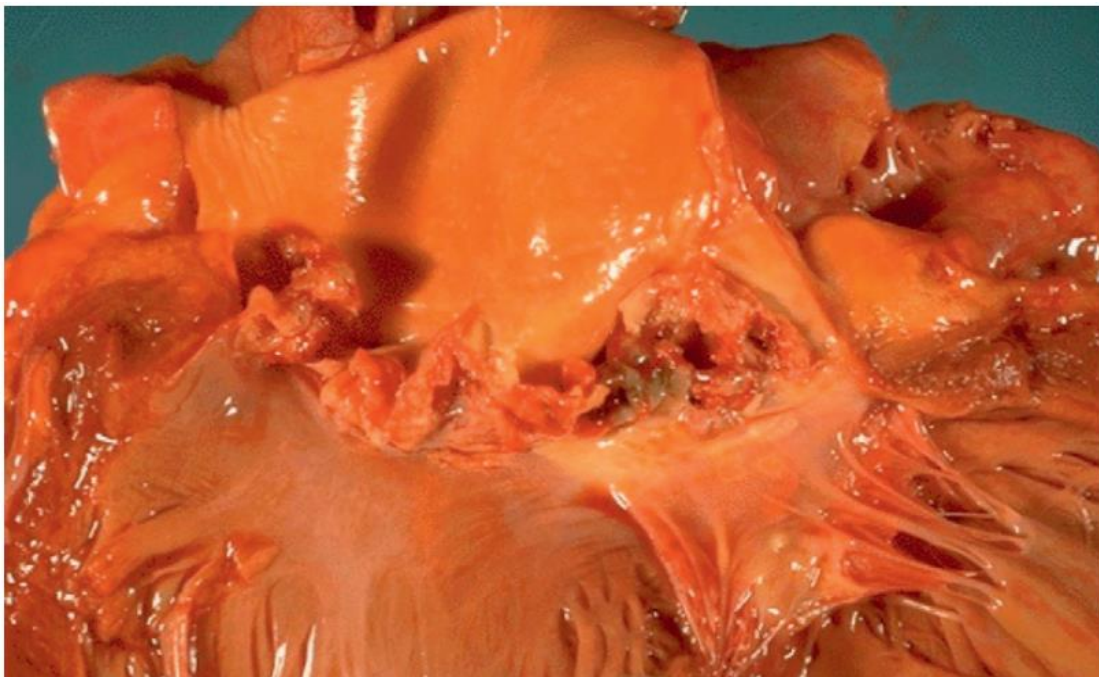


Figure 22: Endocardite infectieuse sur valve aortique complètement détruite par la présence des végétations [74].

2.4. Clinique [75, 76]

Plusieurs éléments composent le tableau clinique polymorphe de l'endocardite infectieuse ; ils sont classés en trois groupes : le syndrome infectieux, les signes cardiaques et extracardiaques.

2.4.1. Syndrome infectieux

D'installation brutale la fièvre est le signe clinique le plus constant, mais le plus variable. En effet, la fièvre peut être oscillante, en plateau, ou un simple fébricule de 38 °C. S'y associe de façon inconstante : l'altération de l'état général, l'asthénie, l'amaigrissement et les sueurs.

En cas d'antibiothérapie préalablement prise par le patient, la fièvre peut manquer au diagnostic.

2.4.2. Signes cardiaques

L'installation d'une fièvre inexplicée, chez un patient souffrant d'une valvulopathie, est pathognomonique pour l'endocardite infectieuse.

De même, un syndrome infectieux inexplicé, chez un patient ayant un souffle cardiaque, est clé pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse. En effet, l'apparition d'un nouveau souffle cardiaque ou la modification d'un souffle connu, oriente vers d'endocardite infectieuse.

L'insuffisance cardiaque peut être une conséquence de l'endocardite.

2.4.3 Signes extracardiaques

Plusieurs organes peuvent être atteints, en rapport avec l'endocardite infectieuse : le système neurologique (AVC fébrile, hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, abcès cérébral...); l'œil (purpura conjonctival, vascularite rétinienne : taches de Roth au fond d'œil) ; le poumon (emboles septiques pulmonaires multiples) ; la peau (purpura pétéchial, nodosités d'Osler, placards érythémateux palmoplantaires de « Janeway ») ; la rate (splénomégalie) ; les reins (insuffisance rénale), et les articulations (arthralgies, lombalgies).



Figure 23: Purpura conjonctival chez un patient souffrant d'une endocardite d'origine bactérienne [77].



Figure 24: Placards érythémateux plantaires de « Janeway » chez un patient souffrant d'une endocardite à *S. aureus* [77].



Figure 25: Fond d'œil chez un patient souffrant d'une endocardite d'origine streptococcique montrant les « taches de Roth » [77].

2.5. Diagnostic [78, 79]

Trois éléments sont clé pour le diagnostic de l'endocardite infectieuse : l'examen clinique, l'hémoculture et l'échographie cardiaque. Néanmoins la diversité clinique, et l'urgence thérapeutique, imposent la réalisation d'une stratégie diagnostique. C'est pour cela que Durack et ses collègues du Duke University Medical Center, ont proposé en 1994, des critères diagnostiques qui ont été reconnus, puis modifiés en l'an 2000

2.5.1. Critères de Duke modifiés [75,79, 80]

Trois volets sont distingués pour l'endocardite :

- L'endocardite est certaine par la présence d'un des critères suivants :

➤ Critères histologiques :

- Bactérie prouvée par culture ou l'histologie sur végétation ou abcès intracardiaque ; Ou

- Lésions pathologiques : végétation ou abcès intracardiaque confirmé par examen histologique montrant une endocardite active. Ou

✚ Critères cliniques :

- 2 critères majeurs ; Ou
- 1 majeur + 3 mineurs ; Ou
- 5 mineurs.

- L'endocardite est possible par la présence de :

- 1 critère majeur + 1 mineur ; Ou
- 3 mineurs

- L'endocardite est absente si :

- Une autre pathologie est confirmée, qui explique les signes d'endocardite infectieuse ; Ou
- Le syndrome d'endocardite infectieuse est résolu avec antibiothérapie pendant < 4 jours ; Ou
- Aucune preuve pathologique d'endocardite infectieuse lors d'une chirurgie ou d'une autopsie, avec antibiothérapie pendant <4 jours ; Ou
- Ne répond pas aux critères d'une éventuelle endocardite infectieuse, comme ci-dessus.

2.5.1.1. Critères majeurs

✚ Hémocultures positives

❖ 2 hémocultures positives prélevés sur deux sites différents : Doit mettre en évidence des bactéries typiques pour l'endocardite à savoir : Streptocoques du groupe *viridans* ou *gallolyticus (bovis)*, *S. aureus*, *Enterococcus* sp. ; Ou

❖ La présence d'autres germes qui peuvent être compatibles avec l'endocardite, lorsqu'il s'agit d'une bactériémie persistante avec au moins 2 prélèvements à intervalle de plus de 12h

OU majorité d'un minimum de 4 prélèvements (avec intervalle plus ou moins égale à 1 heure entre la première et le dernier prélèvement).

✚ **Preuve de l'atteinte endocardique**

• Échographie cardiaque montrant l'un des éléments suivants :

- ❖ Masse mobile sur valve ou sur les structures adjacentes
- ❖ Nouvelle déhiscence de la valve prothétique de façon partielle
- ❖ Abscès intracardiaque
- ❖ Pseudo-anévrysme ou anévrysme valvulaire
- ❖ Fistule intracardiaque
- ❖ Perforation valvulaire
- ❖ Nouveau souffle valvulaire (de régurgitation)

(En cas de valves prothétiques ou endocardite compliquée d'un abcès une échographie transœsophagienne montre mieux les lésions cardiaques)

• Si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois : Activité anormale autour du site d'implantation de la valve prothétique détectée grâce au 18FDG/PET scan

Ou par des leucocytes radiomarqués/SPECT scan.

• Lésion de l'appareil valvulaire confirmée au scanner cardiaque.

2.5.1.2. Critères mineurs

- Fièvre supérieure à 38°C
- Signes vasculaires (embolie artérielle ou pulmonaires septiques ; hémorragies intracrâniennes ou conjonctivales ; lésions de Janeway ; anévrysme mycotique)

- Facteurs de risques pour l'endocardite : soins dentaires, bactériémies, cardiopathie à risque, toxicomanie intraveineuse... (Cf : généralités) ;
- Signes immunologiques (nodules d'Osler ; taches de Roth ; glomérulonéphrite ; facteur rhumatoïde positif)
- Embolie ou anévrisme mycotique récents confirmés par l'imagerie.
- Identification microbiologique : Hémoculture positive ne répondant pas aux critères majeurs ; ou sérologie en faveur d'une infection en évolution par une bactérie capable de donner l'endocardite infectieuse.

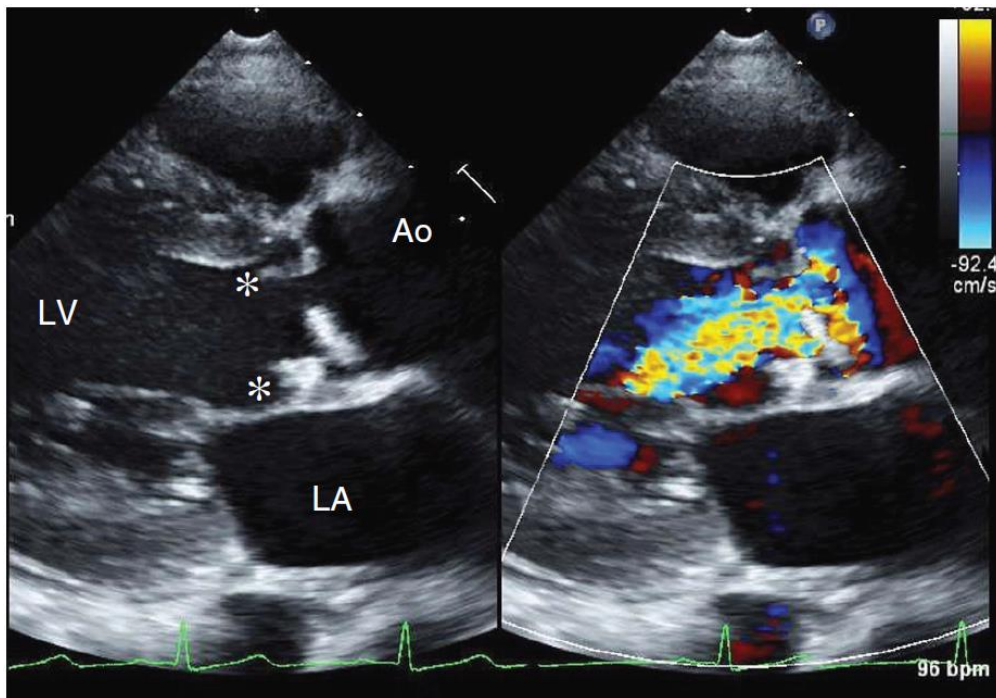


Figure 26: Echographie cardiaque chez un patient souffrant d'une endocardite infectieuse d'origine bactérienne montrant des végétations valvulaire (désignées par*), et leur effet destructeur sur la valve aortique [74]. L'image du doppler montre la régurgitation importante par l'insuffisance aortique sévère. Ao : aorte; LA : oreillette gauche, LV :ventricule gauche.

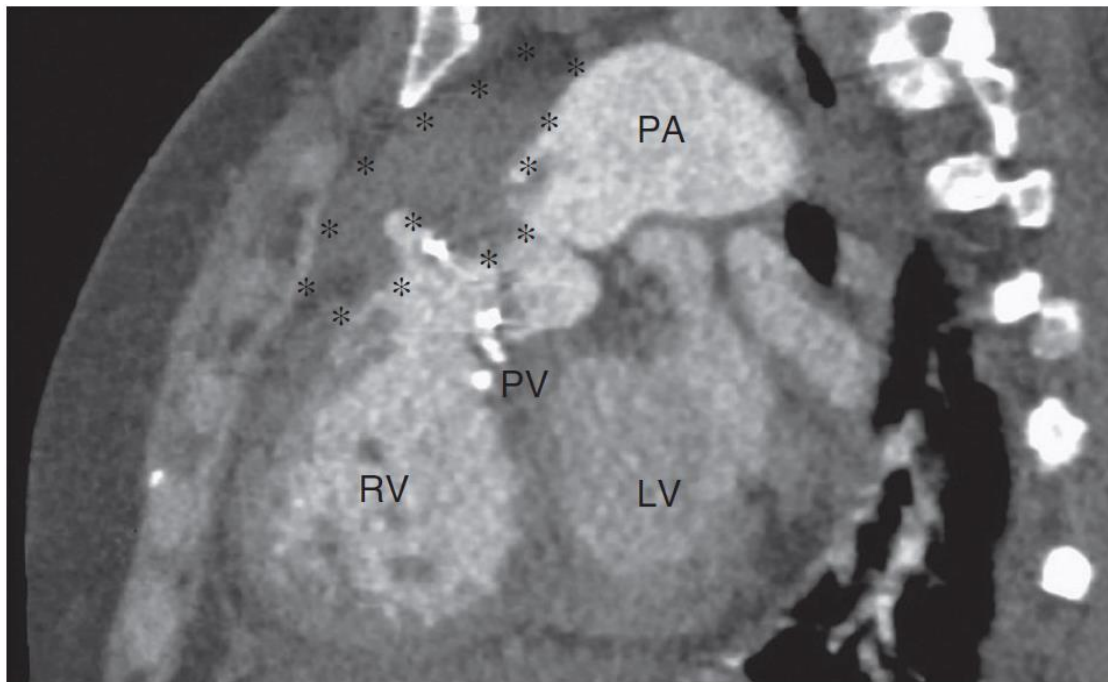


Figure 27: TDM montrant une coupe sagittale du ventricule droit chez un patient ayant subi un remplacement des valves pulmonaires, et qui présente une endocardite infectieuse sur prothèse [74].

Noter l'extension de l'abcès (délimité par*) sur la face antérieure du cœur probablement développé à partir d'une fistule.

PA : artère pulmonaire ; PV : veine pulmonaire ; RV : ventricule droit, LV : ventricule gauche.

2.6. Traitement [63,80, 81]

Plusieurs disciplines s'impliquent dans le traitement de l'endocardite infectieuse. En effet la prise en charge thérapeutique concerne la cardiologie, l'infectiologie et éventuellement la chirurgie cardiaque en cas de complications. L'antibiothérapie est la pierre angulaire du traitement.

La prophylaxie antibiotique de l'endocardite est recommandée dans le cadre d'interventions à haut risque chez certains patients à haut risque - par exemple en cas de présence d'une valve cardiaque artificielle.

2.6.1. Antibiothérapie

2.6.1.1. Principe général

L'antibiothérapie doit pouvoir éradiquer la bactérie, non seulement au niveau de l'endocarde, mais aussi au niveau des autres localisations existantes de façon définitive. Pour cela plusieurs recommandations ont été établies :

- L'antibiothérapie est basée sur l'administration parentérale d'une antibiothérapie bactéricide, à des fortes doses, et de façon prolongée : 2 à 6 semaines en cas d'infection sur valves natives ; et plus de 6 semaines en cas d'infection sur prothèse.
- L'antibiothérapie doit être orientée par les résultats de l'identification bactérienne en microbiologie.
- L'antibiothérapie probabiliste doit être initiée le plus tôt possible, dès les premiers prélèvements pour l'hémoculture, surtout en cas de sepsis, de choc septique ou en cas d'indication chirurgicale urgente.
- Pour éviter la néphrotoxicité, les aminosides sont utilisés en dose unique quotidienne. Les aminosides peuvent être prescrits dans les EI, mais à l'exception de l'EI due aux staphylocoques sur valve native.
- La prescription de la rifampicine est réservée aux endocardites dues aux staphylocoques sur valve prothétique, elle n'est initiée qu'après 3-5 jours de l'administration des autres antibiotiques.
- La daptomycine et la fosfomycine sont utilisées pour le traitement de l'endocardite due aux staphylocoques, alors que la nétilmicine est recommandée pour le traitement de l'endocardite à streptocoques oraux et digestifs sensibles à la pénicilline.
- En cas d'indication de la daptomycine, l'administration doit être faite à fortes doses (≥ 10 mg/kg/j) en combinaison avec un autre antibiotique.

2.6.1.2. Antibiothérapie probabiliste

Deux situations se distinguent, représentées dans le tableau suivant.

Tableau IX: Antibiothérapie initiale des endocardites infectieuses.

Toutes les valves sont natives / prothèse valvulaire implantée depuis > 12 mois	Prothèses valvulaires implantés depuis moins de 12 mois
<ul style="list-style-type: none"> • Trithérapie : Ampicilline + Flucloxacilline + Gentamicine • En cas d'allergie à la pénicilline : Vancomycine + Gentamicine 	<p style="text-align: center;">Trithérapie : Vancomycine + Gentamicine + Rifampicine</p>
<p>Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilline et Flucloxacilline : chacun 12 g/jour en IV, divisés en 4 à 6 doses. (en cas de diminution du DFG <30 ml/min il faut diminuer les doses de l'ampicilline ; et en cas de dysfonctionnement hépatique diminuer les doses de Flucloxacilline) - Gentamicine : 3 mg/kg/j en IV en dose unique. (Vu sa néphrotoxicité et son ototoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en gentamicine) - Vancomycine 30–60 mg/kg/j en IV, divisés en 2–3 doses (Vu sa néphrotoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en Vancomycine qui doivent être entre 15 et 20 mg/l) - Rifampicine : 900(–1200) mg/j en IV ou p.o., divisés sur 2–3 doses. (En cas de dysfonctionnement hépatique diminuer les doses ; elle est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère). 	

2.6.1.3 Antibiothérapie adaptée selon les résultats de l'hémoculture :

L'antibiothérapie ciblée est représentée par les tableaux (III, IV, V, VI).


Tableau X: Antibiothérapie des EI causées par les streptocoques oraux et au *Streptococcus bovis*

Streptocoques sensibles à la pénicilline : concentration minimale inhibitrice CMI ≤ 0,125 mg/l	Streptocoque relativement résistants à la pénicilline : CMI entre 0,25 et 2 mg/l
<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline G (12–18 millions U/j en IV, divisés en 4–6 doses) ou Ampicilline ou ceftriaxone +Toujours bithérapie en combinaison avec Gentamicine ➔ Pendant 2 à 4 semaines • Si allergie à la aux β-lactames : Vancomycine 	<ul style="list-style-type: none"> • Pénicilline G (24 millions U/j en IV, divisés en 4–6 doses) ou Ampicilline ou ceftriaxone ➔ Pendant 4 semaines + en combinaison avec Gentamicine juste durant les 2 premières semaines. • Si allergie à la aux β-lactames : Vancomycine ou Daptomycine + en combinaison avec Gentamicine juste durant les 2 premières semaines.

Tableau X : Antibiothérapie des EI causées par les streptocoques oraux et au *Streptococcus bovis* (suite).

 Dosages :

- ✓ Ampicilline 4 g IV : 1-1-1,
- ✓ Ceftriaxone 2–4 g/j IV, divisés sur 1–2 doses,
- ✓ Gentamicine 3 mg/kg/j IV en dose unique quotidienne,
- ✓ Vancomycine 30–60 mg/kg/j IV divisés sur 2–3 doses,
- ✓ Daptomycine 10 mg/kg/j IV 1-0-0.

 Remarque :

- Pénicilline G : contrôler la fonction rénale
- Ampicilline : en cas de diminution du DFG <30 ml/min il faut diminuer les doses
- Ceftriaxone : en cas de diminution du DFG <10ml/min ou d'insuffisance hépatique il faut diminuer les doses, la dose maximale serais 2g.
- Gentamicine : vu sa néphrotoxicité et son ototoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en gentamicine.
- Vancomycine : vu sa néphrotoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en Vancomycine qui doivent être entre 15 et 20 mg/l
- Daptomycine : en cas de dysfonctionnement hépatique ou DFG <30 ml/min il faut diminuer les doses.


Tableau XI: Antibiothérapie des EI causées par les staphylocoques

	EI sur valves natives (4-6 semaines d'antibiothérapie)	EI sur prothèse valvulaire (plus de 6 semaines d'antibiothérapie)
Staphylocoques sensibles à la méthicilline	Bithérapie : Flucloxacilline + Daptomycine	Trithérapie : Flucloxacilline + Rifampicine + Gentamicine (pendant les 2 premières semaines)
Staphylocoques résistants à la méthicilline SARM Ou allergie aux béta- lactames	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine • Ou pour une efficacité supérieure : bithérapie Daptomycine + Fosfomycine (juste en cas de SARM) 	<p>1- Trithérapie : Vancomycine + Rifampicine + Gentamicine (pendant les 2 premières semaines)</p> <p>Ou</p> <p>2- Bithérapie : Daptomycine + Rifampicine</p>

Tableau XI : Antibiothérapie des EI causées par les staphylocoques (suite).

 Dosages :

- ✓ Flucloxacilline : 12 g/j IV, établis sur 4–6 doses,
- ✓ Daptomycine : 10 mg/kg/j IV 1-0-0.
- ✓ Vancomycine : 30–60 mg/kg/j IV établis sur 2–3 doses,
- ✓ Fosfomycine : 16 g/j IV, établis sur 2–3 doses,
- ✓ Rifampicine : 900(–1200) mg/ IV puis per os en 2-3 doses,
- ✓ Gentamicine : 3 mg/kg/j IV en dose unique quotidienne,

 Remarque :

- Flucloxacilline : en cas de diminution du DFG <10ml/min ou d'insuffisance hépatique il faut diminuer les doses.
- Fosfomycine : en cas de diminution du DFG <40ml/min ou d'insuffisance hépatique il faut diminuer les doses
- Gentamicine : vu sa néphrotoxicité et son ototoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en gentamicine.
- Vancomycine : vu sa néphrotoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en Vancomycine qui doivent être entre 15 et 20 mg/l
- Daptomycine : en cas de dysfonctionnement hépatique ou DFG <30 ml/min il faut diminuer les doses.

Tableau XII: Antibiothérapie des EI causées par les entérocoques

Bithérapie pour les entérocoques sensibles aux bêta-lactames et à la gentamicine	
1 ^e option	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicilline pendant 4–6 semaines • et Gentamicine pendant 2–6 semaines
2 ^e option	pendant 6 semaines : Ampicilline + Ceftriaxone
3 ^e option	pendant 6 semaines : Vancomycine + Gentamicine
<p>✚ Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Ampicilline</u> 4 g IV : 1-1-1, ✓ <u>Gentamicine</u> 3 mg/kg/j IV en dose unique quotidienne, ✓ <u>Ceftriaxone</u> 2–4 g/j IV, divisés sur 1–2 doses, ✓ <u>Vancomycine</u> 30–60 mg/kg/j IV divisés sur 2–3 doses. <p>✚ Remarque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilline : en cas de diminution du DFG <30 ml/min il faut diminuer les doses - Ceftriaxone : en cas de diminution du DFG <10ml/min ou d'insuffisance hépatique il faut diminuer les doses, la dose maximale serais 2g. - Gentamicine : vu sa néphrotoxicité et son ototoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en gentamicine. - Vancomycine : vu sa néphrotoxicité, toujours adapter les doses en cas de dysfonction rénale, et contrôler les concentrations plasmatiques en Vancomycine qui doivent être entre 15 et 20 mg/l. 	

Tableau XII : Antibiothérapie des EI causées par les entérocoques (suite).

EI à entérocoques résistants	
<p>Haut niveau de résistance à la gentamicine (CMI > 500 mg/l) :</p>	<p>En cas de sensibilité à la streptomycine, on la prescrit à la place de la gentamicine.</p> <p>Dosage : 15 mg/kg/j en 2 doses.</p>
<p>Résistance aux bêtalactamines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de résistance par production de bêta-lactamase : <ul style="list-style-type: none"> ✓ remplacer l'ampicilline par l'ampicilline – sulbactam ✓ et l'amoxicilline par l'amoxicilline – acide clavulanique • En cas de résistance par altération de la PBP5 : prescrire la vancomycine.
<p>Multirésistance aux aminoglycosides, aux bêtalactamines et à la vancomycine</p>	<p>les alternatives sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daptomycine 10 mg/kg/j + ampicilline 200 mg/kg/j IV en 4-6 doses ; • Linézolide 2 x 600 mg/j IV ou per os ≥ 8 semaines (surveiller la toxicité hématologique) ; • Quinupristine – dalfopristine 3 x 7,5 mg/kg/j ≥ 8 semaines (pas actives contre E. faecalis).

2.6.2. Traitement chirurgical de l'endocardite infectieuse

En raison de complications sévères, chez 50 % des patients atteints d'EI une indication chirurgicale est posée. Selon le cas, l'urgence de la réalisation de la chirurgie diffère :

- Indication d'urgence extrême : l'opération doit se faire dans les heures qui suivent (maximum 24h).
- Indication urgente : l'opération peut être planifiée dans les jours qui suivent sans dépasser une semaine.
- Indication électorale : le patient doit être mis sous surveillance avec antibiothérapie adéquate jusqu'à ce que l'opération soit possible (l'intervention chirurgicale ne doit pas être différée pour plus de 2 semaines).

Le principe de la chirurgie se résume dans le retrait du matériel infecté et la reconstruction des valves infectées.

Le tableau suivant classe les indications chirurgicales selon l'urgence.

Tableau XIII: Indications chirurgicales dans l'EI classés selon l'urgence.

Urgence extrême	Complication de l'insuffisance cardiaque, suite à l'installation aiguë d'une endocardite infectieuse aortique ou mitrale, avec insuffisance valvulaire sévère, ou la formation de fistule, causant un œdème pulmonaire réfractaire ou un choc cardiogénique.
Urgence	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Insuffisance cardiaque sévère causée par une Endocardite infectieuse mitrale ou aortique avec insuffisance sévère ou obstruction valvulaire. ➤ La formation de faux anévrismes, abcès, fistule, ou végétation augmentant de taille, à l'origine d'une infection locale non contrôlée. ➤ La non réponse aux antibiotiques, avec des résultats positifs de l'hémoculture malgré le traitement adéquat. ➤ Prévention des embolies en cas de végétations > 30 mm isolées ou > 10 mm persistantes malgré l'antibiothérapie adéquate associées à une sténose ou insuffisance valvulaire sévère.
Indication chirurgicale urgente différée	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Infection non contrôlée due à un micro-organisme multirésistant.

2.7. Prophylaxie

2.7.1. Modalités

À ce jour, il n'y a pas de preuve évidente de l'efficacité ou de l'inefficacité d'une prophylaxie complète de l'endocardite par l'administration d'antibiotiques (telle qu'elle était pratiquée dans le passé). L'utilisation fréquente d'antibiotiques favorise un développement croissant de la résistance des bactéries.

Par conséquent, la recommandation d'une prophylaxie antibiotique est désormais limitée aux patients à haut risque :

- Patients ayant subi un remplacement valvulaire (mécanique et biologique)
- Patients ayant antécédent d'endocardite
- Patients atteints de malformations cardiaques congénitales :
 - Malformations cardiaques cyanosées
 - Malformations cardiaques opérés avec implantation de conduits (implant avec ou sans valve) ou défauts résiduels à type de turbulences.
 - Toutes les malformations cardiaques traitées chirurgicalement ou par intervention à l'aide de matériel prothétique dans les 6 premiers mois suivant l'opération.

Avant une intervention chirurgicale cardiaque élective il est recommandé de :

- Réaliser un dépistage et l'éradication du SARM avant l'opération ;
- Soigner les foyers d'infection dentaire éventuels (prévention de la septicémie et de l'endocardite) au plus tard deux semaines avant l'opération ;
- Antibio prophylaxie périopératoire, avant une chirurgie cardiaque et vasculaire avec pose de prothèses vasculaires ou valvulaires ;
- Avant l'implantation d'un stimulateur cardiaque : antibio prophylaxie périopératoire.

2.7.2. Recommandations

✚ Recommandation de base : tant qu'il n'y a pas de turbulences dues à des défauts résiduels, et que le matériel prothétique inséré a été incorporé après 6 mois, par surveillance néo-endocardique / néo-endothéliale, la prophylaxie antibiotique n'est plus nécessaire.

✚ Comme il n'existe pas de consensus national et international concernant les recommandations, la décision de prophylaxie peut être prise individuellement après une analyse des risques et des avantages et en consultation avec le patient (également selon les anciennes lignes directrices).

✚ En outre, la prophylaxie de l'endocardite est recommandée pour les groupes à haut risque lorsque les tissus suivants sont opérés s'ils sont infectés : Voies respiratoires, gastro-intestinales et urogénitales ainsi que peau et tissus mous (y compris les extractions de biopsie).

✚ Dans le cas d'interventions sur des tissus infectés, les agents pathogènes locaux susceptibles d'être responsables doivent être pris en compte en premier lieu lors du choix de l'antibiotique.

✚ Pour la chirurgie cardiaque ou vasculaire impliquant l'introduction de corps étrangers (y compris les stimulateurs cardiaques ou les défibrillateurs)

→ Prophylaxie antibiotique périopératoire est recommandée par principe.

✚ Le tableau suivant résume les modalités d'administration de l'antibiothérapie.

Tableau XIV: Antibiothérapie prophylactique préopératoire selon le site d'intervention.

Site opératoire	L'antibiothérapie du 1 ^e choix (administrée 30–60 min avant l'intervention)	Alternative en cas d'allergie
L'espace oropharyngien	Aminopénicilline : Amoxicilline p.o ou Ampicilline IV	Clindamycine
L'appareil respiratoire	Aminopénicilline + Inhibiteur de la bêta-lactamase	
La peau	Oxacilline ou Flucloxacilline	
L'appareil digestif et urogénital	Ampicilline ou Pipéracilline	Vancomycine
<p>✚ En cas de suspicion d'une infection par SARM il faut utiliser la vancomycine ou un autre antibiotique agissant contre les SARM.</p> <p>✚ Dosage :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline ou Ampicilline 2 g IV ou p.o. en dose unique. • Clindamycine 600 mg IV ou p.o. en dose unique. 		

Infections profondes de la peau et des tissus mous

3. Infections profondes de la peau et des tissus mous

Classées selon la profondeur de l'invasion et la présence ou non de nécrose, les infections bactériennes profondes de la peau et des tissus mous sont de gravité variable, allant des **dermo-hypodermites bactériennes « non nécrosantes » (DHB)**, dont l'érysipèle en fait partie, aux infections plus rares mais plus graves dites « **nécrosantes** » (**DHBN**), avec ou sans **fasciite nécrosante (FN)** engageant le pronostic vital et nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale voir même psychologique.

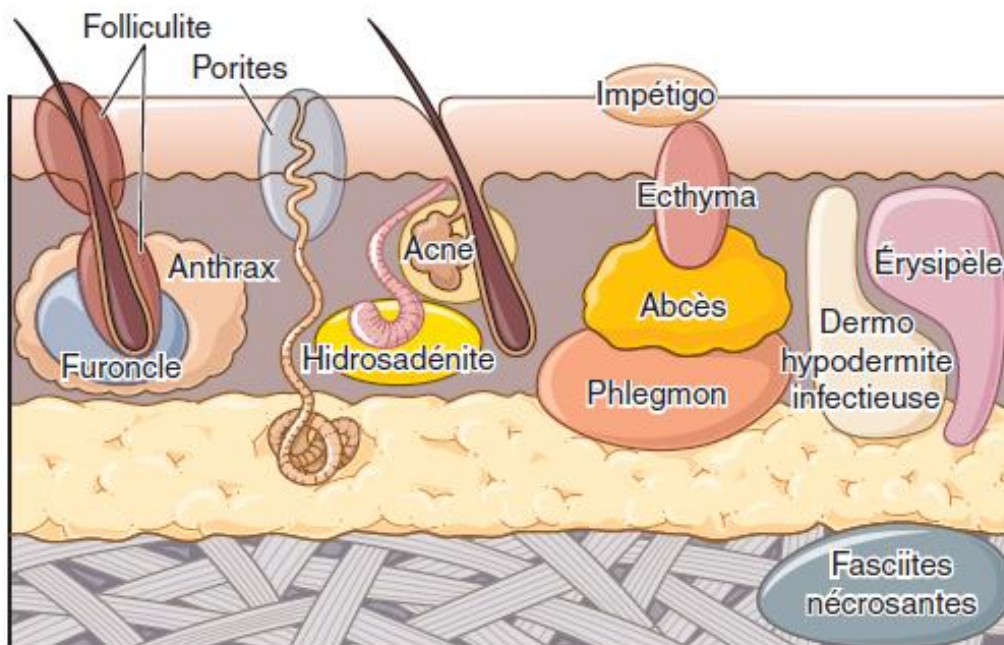
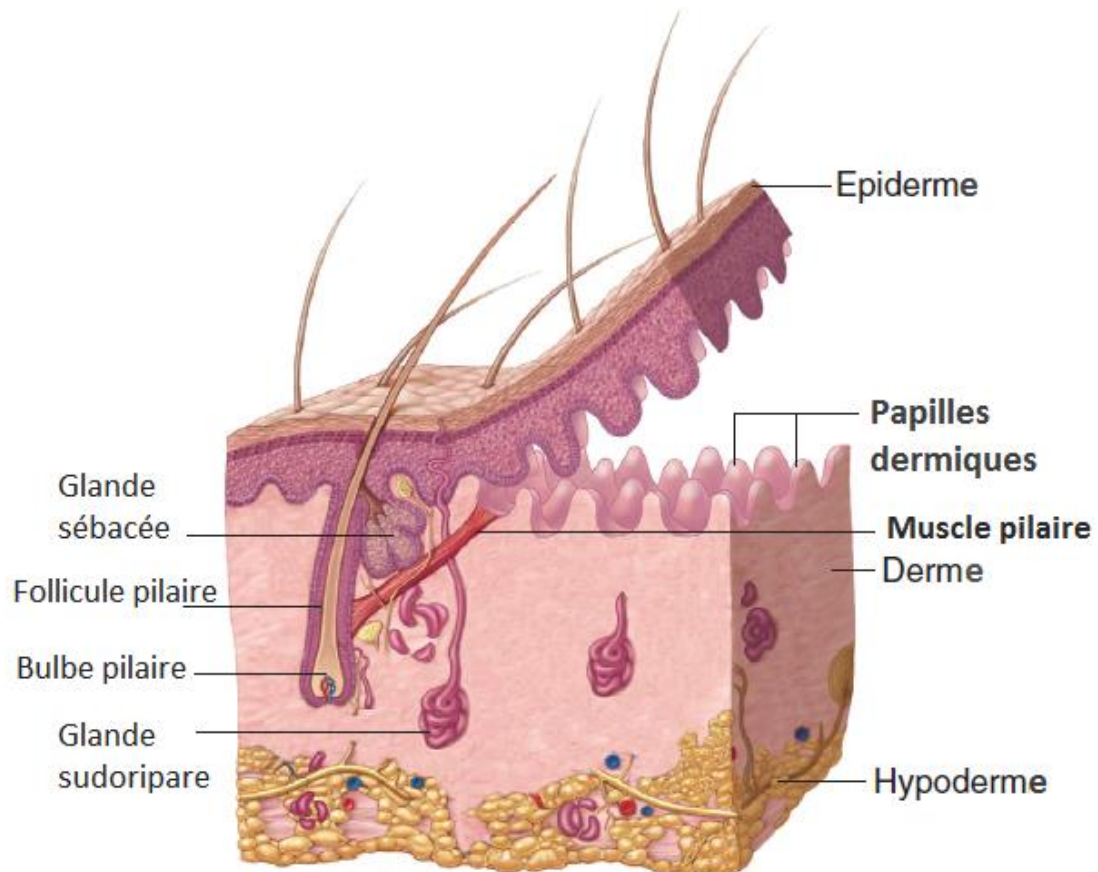


Figure 28: Localisation anatomique des infections de la peau [82].



Figures 29: Anatomie de la peau [2].

3.1. Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante avec ou sans fasciite nécrosante

3.1.1. Définition

Les dermo-hypodermites bactériennes aiguës, nécrosantes et non nécrosantes, sont des infections évolutives touchant l'hypoderme, l'aponévrose musculaire puis secondairement la nécrose du derme, voir même le muscle. (Figure)

3.1.2. Epidémiologie :

L'agent causal le plus fréquent est le *Streptococcus pyogenes*, mais dans 40-90% des cas de Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante sans fasciite nécrosante sont dues à une infection plurimicrobienne [83]. Principalement on retrouve soit des streptocoques, des anaérobies, du *S. aureus*, des entérocoques ou des entérobactéries.

Majoritairement ce type d'infection se situe au niveau des membres inférieurs, mais toutes les autres localisations ont été décrites dans la littérature.

Au Maroc il n'existe pas de données épidémiologiques. Mais en France l'incidence de l'infection est d'environ à 4,8 / 1000000 personnes/année, l'âge moyen est de 60 ans et la mortalité est d'environ 19,6%.

Aux Etats-Unis l'incidence est estimée à 5 patients/ million d'habitants/an.

3.1.3. Diagnostic positif

3.1.3.1. Clinique

Localement, les DHBN ne se manifestent que par des lésions minimales à type d'œdème inflammatoire ou de bulles.

Cependant, la douleur est généralement intense, et ce sont les signes généraux qui sont les plus importants, pouvant donner un tableau de choc septique, avec fièvre élevée, chute de la tension artérielle, oligurie, hypothermie, et état confusionnel...

La nécrose est un signe majeur, représenté par des plaques bleuâtres voir noirâtres, froides et hypoesthésiques.



Figure 30: Fasciite nécrosante du bras : image préopératoire du bras droit dorsal avec des bulles hémorragiques et des lésions cutanées cyanosées [84].



Figure 31: Fasciite nécrosante du bras : les changements postopératoires avec une nécrose cutanée étendue sur le côté dorsal, une nécrose musculaire, et une coloration cyanotiques des fléchisseurs sous-jacents sur le côté médial [84].



Figure 32: La fasciite nécrosante de la jambe chez un homme de 43 ans [85].

3.1.3.2. Paraclinique

+ Biologie :

Il n'y a malheureusement pas de marqueurs biologiques spécifiques, mais on s'oriente par les marqueurs du sepsis : l'hyperleucocytose, l'augmentation importante de la protéine C-réactive CRP, et des CPK.

+ Bactériologie :

Afin d'identifier le germe il est impératif de réaliser des prélèvements aux sites infectieux, permettant ainsi de choisir l'antibiothérapie adéquate. La culture doit être réalisée sur milieu aéro-anaérobie. L'examen direct se fait après coloration de Gram. Au mieux serais de réaliser des prélèvements peropératoires et des hémocultures.

La PCR est réservée pour la détection des exotoxines pyrogènes streptococciques au niveau tissulaire sur une biopsie.

✚ Apport de l'imagerie [86]

Afin d'éliminer les diagnostics différentiels dans les formes subaiguës ou douteuses, et voir l'étendue d'une collection, l'IRM est l'examen de choix.

La Fasciite nécrosante se manifeste en IRM par :

- Une Infiltration de la graisse hypodermique ainsi qu'un épaissement des fascias profonds en hyposignal T1/ hypersignal T2.

Ce qui le différencie de l'œdème de stase est le rehaussement sous contraste.

3.1.4. Diagnostic différentiel

- ❖ Les lésions cutanées dues aux coagulations intravasculaires disséminées (CIVD),
- ❖ Purpura fulminans
- ❖ L'érysipèle,
- ❖ Pyoderma gangrenosum

3.1.5. Traitement

Mettant en jeu le pronostic vital la DHBN-FN est une urgence médico-chirurgicale. Seul le diagnostic de DHBN-FN est suffisant pour l'admission en réanimation médicale, trois principes s'imposent pour la prise en charge :

- ✓ L'initiation immédiate du traitement symptomatique de l'état septique ;
- ✓ L'administration d'une antibiothérapie adéquate ;
- ✓ La décision du geste chirurgical initial en coordination avec le chirurgien [105].

3.1.5.1 Traitement symptomatique

Il s'agit principalement de la prise en charge du choc septique souvent associée. C'est un traitement non spécifique, visant la correction de l'hypovolémie, le maintien de l'équilibre nutritionnel, la correction des anomalies hydro-électrolytiques associées, ainsi qu'éventuellement la mise en place d'une ventilation mécanique si nécessaire et un traitement anticoagulant.

3.1.5.2 Antibiothérapie [63]

L'antibiothérapie est indispensable pour la prise en charge médico-chirurgicale.

Le tableau suivant résume les modalités de l'antibiothérapie.

Tableau XV: Antibiothérapie initiale des DHBN.

Bithérapie	Antibiotique de base :	En association avec :
Antibiothérapie initiale probabiliste	1. Pipéracilline/Tazobactam ou 2. Carbapénème (Méropènème)	Clindamycine *
En cas d'infection par <i>S. pyogenes</i>	Pénicilline G	

* En cas de contre-indication à la clindamycine ou risque d'infection par SARM : Linezolid à la place de la clindamycine.

❖ **Dosage :**

- ✚ **Pipéracilline/Tazobactam** : 4,5g x 3/ j en IV (si DFG <20 mL/min : dosage x 2/j)
Pendant 10-14 jours.
- ✚ **Carbapénème (Méropènème)** : 1g x3/j en IV pendant 10–14 jours
(si DFG <50 mL/min : dosage x 2/j ; si DFG <10 mL/min dosage x 1/j).
- ✚ **Pénicilline G** : 10 Millions Unités x 3/j en IV, pendant 10-14 jours
(diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale).
- ✚ **Clindamycine** : 1,8–2,7 g en IV en 2 doses par jour. Durée selon la sévérité de l'infection : 7–21 jours.
- ✚ **Linezolid** : 600 mg en IV 1-0-1, pendant 10–14 jours.

3.1.5.3 Prise en charge chirurgicale

Il s'agit du débridement chirurgical, avec une résection complète du tissu infecté ainsi que du tissu nécrosé, complété par un nettoyage et lavage de la plaie. Cette intervention doit se faire en urgence dès que possible, puisque le pronostic vital est mis en jeu. La létalité est estimée à 15–35%.



Figure 33: Débridement chirurgical avec une résection complète du tissu infecté et nécrosé d'une fasciite nécrosante du bras droit chez un homme de 44ans [87].

3.1.5.4. Reconstruction

Suite au débridement, et après une antibiothérapie efficace, sans signe d'infection restant, une chirurgie de reconstruction est réalisée, afin de construire une couverture cutanée de la plaie.

3.1.5.5. Gestion du retentissement psychologique.

3.2. Myosite nécrosante [88-90].

3.2.1. Définition

La myosite nécrosante s'agit de la nécrose qui dépasse l'aponévrose superficielle entourant les muscles.

3.2.2. Épidémiologie

Moins fréquente que les DHBN, les myosites sont relativement rares. La bactérie la plus en cause est le *Staphylococcus aureus*.

La mortalité associée aux myosites est très élevée, allant de 80 à 100% des cas, contrastant avec l'âge jeune des adultes en bonne santé atteints de cette infection [91].

3.2.3. Diagnostic positif [92-94]

3.2.3.1 Clinique

L'expression clinique de l'atteinte musculaire est non spécifique et trompeuse. En effet, la peau en regard des muscles infectée ne se modifie généralement qu'à un stade avancé de l'infection, contrastant avec la douleur vive que ressent le patient au niveau de la zone atteinte.

Le tableau clinique se résume donc par : une fièvre modérée, une douleur exquise au niveau du muscle infecté, un œdème, et une induration du muscle atteint.

L'infection peut se manifester à un stade tardif par des bulles et vésicules voir même un état de choc septique.

3.2.3.2. Paraclinique

Le diagnostic clinique à un stade précoce de l'infection s'avère difficile, d'où l'utilité de l'imagerie. En effet, la TDM ou au mieux l'IRM, permettent la visualisation de l'atteinte musculaire, et guident les gestes à visé diagnostiques ou thérapeutiques.

Au stade purulent, une aspiration du muscle est réalisable, permettant le soulagement du patient et l'identification du germe.

3.2.4. Diagnostics différentiels

- ✚ La fasciite nécrosante ;
- ✚ La thrombose veineuse profonde ;
- ✚ L'ostéomyélite ;
- ✚ La myosite parasitaire et virale, la polymyosite ;
- ✚ les contusions musculaires et hématomes.

3.2.5. Traitement [92-94]

L'antibiothérapie doit être initiée de façon précoce et rapide dès que possible.

Les antibiotiques de choix sont : La vancomycine, la téicoplanine, la tigécycline, la daptomycine, le linézolide ou la daptomycine.

La durée de prescription est de 3 à 4 semaines voire plus, en cas d'atteinte de plusieurs groupes musculaires, d'infections mal drainées, ou de retard dans l'initiation de l'antibiothérapie.

La présence de l'abcès, nécessite une incision, avec débridement et drainage du muscle, ou dans certains cas une aspiration guidée complétée par l'antibiothérapie.

Infections ostéoarticulaires

4. Infections ostéoarticulaires [95]

4.1. Généralités [41]

Les infections ostéoarticulaires IOA, ont en commun l'invasion et la destruction du tissu osseux ou cartilagineux d'origine bactérienne. Classés selon la localisation anatomique du tissu endommagé, le délai d'évolution, le mécanisme d'infection et la présence ou non de matériel, les IOA correspondent à un groupe très hétérogène de présentations cliniques. Il s'agit donc de 3 entités cliniques :

- L'arthrite, l'ostéomyélite et l'ostéite ;
- La spondylodiscite (infection discovertébrale) ;
- L'infection sur matériel/prothèse.

Il est indispensable de caractériser si l'atteinte est aiguë ou chronique, pour le choix de la prise en charge médicale voir chirurgicale.

4.2. Épidémiologie [41]

L'agent pathogène le plus souvent identifié dans les IOA natives, est le *Staphylococcus aureus*, en effet il est impliqué dans environ 35 à 65 % des cas selon des études en France.

Les IOA sont observées majoritairement chez les patients de sexe masculin (avec un sex ratio de 1,5), l'âge moyen étant > 60 ans.

Les facteurs de risque sont : les antécédents chirurgicaux, les foyers infectieux associés (infection cutanée, dentaire, urinaire ou digestive, abcès, etc.), les comorbidités dans 50 % des cas (diabète, polyarthrite rhumatoïde, drépanocytose, immunodépression, etc.) ainsi que le tabagisme, et la surcharge pondérale.

Sa fréquence est rare ; cependant, sa guérison clinique reste difficile à atteindre. Au Maroc pas de données épidémiologiques récents. Mais en France, environ 2000 à 2500 cas d'IOA sont enregistrées par an, soit une incidence d'environ 54,6/100 000 habitants, avec un taux de mortalité près de 5 %, et des séquelles fonctionnelles sont retrouvées chez 30 à 40 % des cas selon la localisation.

4.3. Physiopathologie [96]

Généralement, il existe 3 modalités de la contamination osseuse et/ou articulaire par les agents pathogènes :

✚ la plus fréquente serait la contamination indirecte qui est par voie hématogène à partir d'un foyer infectieux ;

✚ l'inoculation directe :

- post-traumatique (fracture ouverte, morsure, etc.) ;
- ou post-chirurgicale ;

✚ contamination directe sur du matériel chirurgical (prothèses, fixateurs externes).

4.4. Arthrite septique

L'arthrite bactérienne aiguë est causée soit par une contamination directe, soit par des moyens hématogènes. Souvent, la cause est iatrogène en raison d'interventions antérieures sur une articulation (injection, arthroscopie).

Si l'on suspecte une arthrite bactérienne aiguë, l'articulation affectée doit être ponctionnée immédiatement pour permettre un diagnostic. Si le diagnostic suspecté est confirmé, le foyer infecté et la muqueuse articulaire concernée doivent être immédiatement retirés par voie chirurgicale afin d'éviter une destruction ou une septicémie potentiellement mortelle. En outre, il est indiqué de commencer le plus rapidement possible une thérapie intraveineuse avec un antibiotique à large spectre.

4.5. Ostéomyélites et ostéites

L'inflammation de l'os (ostéite) et de l'espace de la moelle osseuse (ostéomyélite) peut être aiguë ou chronique et peut résulter d'une dissémination endogène (hématogène) ou exogène (locale) de germes. Dans la pratique clinique quotidienne, les termes sont souvent utilisés comme synonymes. L'ostéomyélite endogène est beaucoup plus fréquente chez les enfants, alors que l'ostéomyélite exogène touche principalement les adultes.

Les symptômes typiques comprennent des signes généraux d'inflammation tels que gonflement, douleur, rougeur et la chaleur. Dans les cas aigus, de la fièvre et des frissons peuvent également apparaître. Une forme particulière est l'inflammation des corps vertébraux (spondylarthrite), dont les agents pathogènes de la tuberculose peuvent également être la cause ("spondylarthrite spécifique") en plus des germes bactériens habituels - dans ce cas, les symptômes cliniques se déroulent souvent de manière plutôt insidieuse.

L'ostéomyélite hématogène peut généralement être traitée de façon conservatrice par des antibiotiques. Toutefois, en cas d'abcès, de corps étrangers infectés, de fistules et/ou de séquestre, une réparation chirurgicale est indiquée. L'évolution de l'ostéomyélite diffère selon l'âge, chez les enfants l'évolution est rapidement favorable et sans conséquences, alors que les adultes présentent des progressions variables jusqu'à l'ostéomyélite chronique avec des symptômes prolongés.

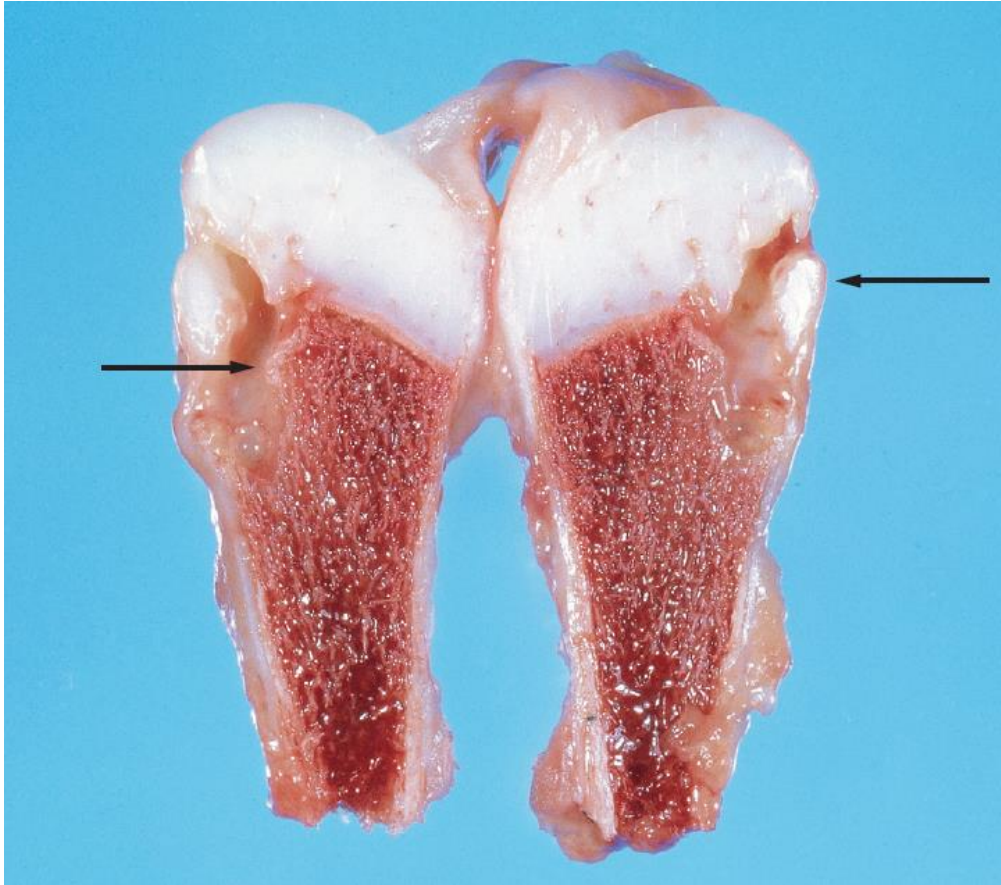


Figure 34: Pièce anatomique montre une ostéomyélite de l'humérus proximal chez un nourrisson de 6 semaines [97]. Remarquer la localisation métaphysaire et la destruction osseuse (flèches).

4.6. Infections ostéoarticulaires sur matériel

Les infections sur matériel prothétique ou d'ostéosynthèse rentrent dans le cadre des infections ostéoarticulaires dites complexes (IOAC), mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire le pronostic vital.

Plusieurs disciplines sont impliquées dans la prise en charge de ces infections : la chirurgie (orthopédique et plastique), la bactériologie, l'infectiologie, la radiologie, ainsi que la rééducation fonctionnelle, et la rhumatologie [98].

4.7. Spondylodiscite infectieuse

La spondylodiscite infectieuse est une urgence diagnostic, elle correspond à l'infection d'un ou de plusieurs disques intervertébraux ainsi que des deux vertèbres adjacentes. En effet l'infection peut donc toucher : le corps vertébral, le disque, la région para-vertébrale, voire même le canal rachidien.

Le plus souvent c'est la région lombaire qui est atteinte dans environ 60 à 70 % des cas, et le plus fréquemment par contamination hémotogène dans environ 60 à 80 % des cas de spondylodiscite infectieuse [98].

4.8. Diagnostic positif [95-104]

4.8.1. Clinique

Cliniquement les IOA se révèlent par l'association de fièvre, de douleurs ostéoarticulaires de type inflammatoire, avec raideur et impotence fonctionnelle, et des signes inflammatoires locaux.

Dans les suites chirurgicales, en cas de la mise en place d'une prothèse articulaire ou d'un matériel d'ostéosynthèse, un écoulement par la cicatrice, un retard ou anomalie de cicatrisation orientent vers une IPA précoce. Dans plus de 90% des cas, les spondylodiscites, se manifestent par un syndrome rachidien : douleur, raideur ainsi que la contracture des muscles para-vertébraux. Cependant, ils peuvent se compliquer par des déficits neurologiques médullaires ou radiculaires, qui sont généralement en rapport avec un abcès épidual ou para-vertébral.

4.8.2. Diagnostic paraclinique

La clinique est insuffisance pour affirmer l'origine bactériologique des IOA, c'est pour cette raison que les examens complémentaires s'avèrent nécessaires. Il s'agit du bilan biologique, bilan étiologique et du bilan radiologique.

4.8.2.1. Bilan biologique

La numération formule sanguine NFS renseigne sur l'hyperleucocytose (Globules blancs [GB] > 12 000 /mm³, à prédominance de polynucléaires neutrophiles). La vitesse de sédimentation VS est accélérée, et la CRP est augmentée.

Possédant une grande valeur prédictive positive, la procalcitonine (PCT) est un très bon marqueur des infections d'origine bactériennes.

4.8.2.2. Bilan étiologique

Les hémocultures, la ponction articulaire, et les prélèvements bactériologiques, sont réalisées systématiquement en urgence avant l'administration de l'antibiothérapie.

La ponction articulaire permet l'analyse cyto bactériologique et la culture du liquide de ponction articulaire :

- ✚ Macroscopiquement le liquide a un aspect épais, jaune et trouble.
- ✚ Nombre des Leucocytes $> 50\,000$ éléments/mm³, à prédominance en PNN $> 75\%$ confirmant le caractère inflammatoire.
- ✚ Examen bactériologique : afin d'identifier la bactérie en cause, grâce à l'examen direct (sensibilité $< 100\%$), coloration de Gram, culture et parfois on a recours à la biologie moléculaire (Le mPCR automatisé offre un résultat fiable en moins de 5 heures).

Les biopsies percutanées au trocart ou «True-cut» peuvent être guidée grâce à la TDM en préopératoire, en cas d'atteinte vertébrale ou en présence d'un tissu de granulation sans liquide ponctionnable.

Le matériel d'ostéosynthèse et la prothèse peuvent aussi être sujet d'analyse bactériologique pour l'identification du germe.

4.8.2.3. Bilan radiologique

En première intention, on réalise rapidement une échographie ostéoarticulaire, à la recherche d'un épanchement articulaire, et afin de guider la ponction.

La radiographie standard n'est pas réalisée en urgence, mais elle permet de suivre l'évolution et de rechercher une atteinte osseuse. Au début de l'infection l'image radiographique peut être normale, puis dès deuxième semaine on peut retrouver une déminéralisation osseuse, un pincement de l'interligne, puis vers la fin de la troisième semaine des érosions sous-chondrales.

L'IRM et la TDM ont une place importante dans l'évaluation de l'atteinte osseuse (plages d'ostéolyse, érosion osseuse, séquestres osseux en cas d'ostéomyélite), l'atteinte des tissus mous adjacents (abcès), ainsi que pour l'étude les articulations difficilement accessibles à l'échographie, à savoir les articulations sacro-iliaques ou de la symphyse pubienne.

Dans le cadre du bilan d'une ostéomyélite chronique, l'IRM permet de faire la différence entre du tissu inflammatoire actif et du tissu fibreux, grâce à la prise de contraste après injection du produit de contraste, qui reste positive en cas d'inflammation.

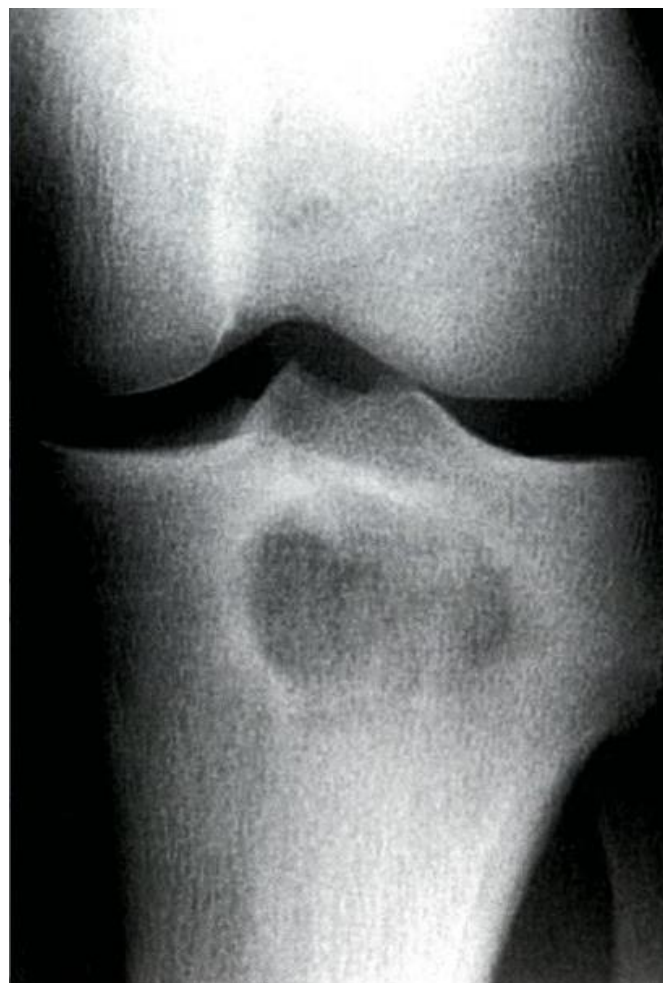


Figure 35: Radiographie du genou gauche montrant une image radio-transparente en dessous des plateaux tibiaux correspondant à l'ostéomyélite [104].



Figure 36: Radiographie du rachis lombaire montrant la disparition de l'espace intervertébral entre L2-L3, avec destruction des plateaux vertébraux, correspondant à la spondylodiscite [104].



Figure 37: IRM du rachis thoracique : coupe sagittale montrant un hyposignale en T1 des vertèbres T7/ T8 avec disparition de l'espace intervertébrale et destruction des plateaux vertébraux, correspondant à la spondylodiscite [104].



Figure 38: IRM du rachis cervical : coupe sagittale montrant une spondylodiscite avec abcès prévertébral ainsi que paravertébral [104].

4.9. Traitement [102-110]

Les IOA sont des vraies urgences, qui requièrent l'hospitalisation du patient pour la prise en charge. En effet, un traitement retardé ou inadéquat, peut être à l'origine de la destruction irréversible de l'articulation, l'invalidité fonctionnelle ou même la mort du patient.

La diffusion faible des antibiotiques dans les os et les articulations, rend le traitement de l'IOA difficile. De plus, la formation de biofilms sur les prothèses surinfectées par la fixation des bactéries sur ces matériaux, réduisent l'activité des antibiotiques. C'est pourquoi le traitement des IOA nécessite de façon quasi systématique l'association d'un traitement antibiotique à un traitement chirurgical ainsi que la rééducation.

4.9.1. Traitement chirurgical [102-110]

La chirurgie a pour but la décompression articulaire, ainsi que l'élimination des éléments inflammatoires susceptibles d'aggraver le pronostic articulaire. L'indication chirurgicale dans les IOA doit toujours être discutée en urgence selon le cas :

✚ En cas d'**arthrite septique**, l'évacuation du pus par ponction articulaire, est nécessaire en cas d'atteinte des articulations périphériques de façon aiguë évoluant dans moins de 5 jours, touchant le genou, l'épaule, le coude, la cheville, ou le poignet. Le lavage chirurgical est recommandé en cas d'échec, ou en première intention en cas de présence de facteurs de mauvais pronostic, il s'agit de l'infection chronique et/ou compliquée (abcès, ostéite associée), des âges extrêmes, de la présence de nombreuses comorbidités, de pathologie articulaire sous-jacente et cas d'immunodépression.

✚ La chirurgie comporte soit :

❖ un lavage articulaire sous arthroscopie, surtout pour les grosses articulations, afin de réduire l'inoculum bactérien.

❖ soit un drainage chirurgical à ciel ouvert indiqué pour les infections évoluant depuis plus de 5 jours, pour les infections dues à des bactéries multirésistantes comme les SARM, ou en cas d'altération l'état immunitaire du patient consécutif à une chirurgie, une immunodépression ou par la présence d'autres tares associées.

✚ En cas d'**IPA** un geste chirurgical est systématique. En cas d'IPA aiguës évoluant depuis moins de 3-4 semaines, une arthrotomie-lavage doit être réalisée systématiquement et le plus tôt possible, puisque la précocité du traitement conditionne le succès thérapeutique.

✚ Le débridement chirurgical, est recommandé en cas d'**ostéite**, dont le but est de mettre à plat les lésions, et d'éliminer les tissus nécrotiques, surtout en présence de séquestres osseux, ou d'un abcès du périoste ou des parties molles. Le plus souvent suivi d'un comblement osseux par greffe osseuse.

✚ En cas d'infection sur **matériel d'ostéosynthèse**, ce dernier doit être complètement retiré le plus tôt possible.

✚ L'indication chirurgicale quand il s'agit de **spondylodiscite**, n'est établie qu'en cas de complications locales, malgré l'antibiothérapie adéquate.

✚ La chirurgie est à discuter en cas d'ostéomyélite compliquée par un abcès sous-périoste ou intramédullaire, en l'absence d'évolution clinique favorable malgré une antibiothérapie adaptée.

4.9.2. Traitement médical [102-110]

4.9.2.1. Antibiothérapie

Initiée en urgence dès la suspicion d'IOA bactérienne, l'antibiothérapie doit être administrée dès que possible, après la réalisation de la ponction articulaire et des hémocultures.

En premier temps, l'antibiothérapie doit être probabiliste, visant surtout *S. aureus*, qui est la première cause des IOA, puis doit être adaptée selon l'antibiogramme. La durée est de 4 à 6 semaines et le mode d'administration est la voie intraveineuse. Les modalités sont résumées sur les tableaux suivant.

4.9.2.1.1 Antibiothérapie probabiliste

Tableau XVI: Antibiothérapie probabiliste des IOA d'origine bactérienne.

En première intention : Bithérapie	Pénicilline M (Flucloxacilline) + Gentamicine
Alternative en cas d'allergie à la pénicilline	Clindamycine Ou céphalosporine de deuxième ou troisième génération.
En post-chirurgie articulaire récente (risque de SARM) : Bithérapie	Vancomycine + Gentamicine.
Infection suite à un traumatisme, la présence de streptocoques est fortement suspecte : Bithérapie	Amoxicilline/acide clavulanique + Gentamicine.
<p>❖ Dosages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flucloxacilline : 2 g en IV, quatre fois par jour. - Gentamicine : 5 mg/kg en 30 mn en IV, x1/jour, sous réserve d'une fonction rénale normale, pendant 1 à 3 j. - Clindamycine : 450-600 mg x4/ jour. - Vancomycine : 30 mg/kg/jour en perfusion continue, précédée d'une dose de charge de 1g administrée en 30 minutes. - Amoxicilline/acide clavulanique : 2 g en trois à quatre par jour en IV. 	

4.9.2.1.2 Antibiothérapie après l'identification bactérienne

Tableau XVII: Antibiothérapie des IOA après documentation bactériologique.

Bactéries en cause	Antibiothérapie de 1 ^e choix	Alternatives
Staphylocoques résistants à la méthicilline.	En premier temps : Vancomycine + rifampicine pendant 2 semaines, puis : rifampicine + fluoroquinolone.	Triméthoprine/sulfaméthoxazole
leucocidineStaphylocoques sensibles à la méthicilline.	En premier temps : Floxacilline ou nafcilline + rifampicine pendant 2 semaines, puis: rifampicine+ fluoroquinolone.	Clindamycine + Fluoroquinolone Ou rifampicine + acide fusidique Ou Triméthoprine/sulfaméthoxazole
<i>Streptococcus spp.</i> (à l'exception du <i>Streptococcus Agalactiae</i>)	Pénicilline G Ou Amoxicilline.	Ceftriaxone
<i>Enterococcus spp.</i> sensible à la pénicilline et <i>Streptococcus Agalactiae</i>	Pénicilline G Ou Amoxicilline + aminoside pendant 2 semaines, puis Amoxicilline.	Vancomycine + Aminosides pendant 2 semaines, puis Vancomycine.

Tableau XVIII : Antibiothérapie des IOA après documentation bactériologique (suite).

+ Dosages :

+ Pénicilline G : 10 Millions Unités x 3/j en IV, pendant 10-14 jours

(diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale).

- Vancomycine : 40 à 60 mg/kg/ j en IV.
- Rifampicine : 20 mg/kg/j répartis en 2 doses.
- Acide fusidique : 1500 mg/j répartis en 3 doses.
- Fluoroquinolone : Ofloxacin : 400-600 mg/j en IV répartis en 2-3 doses.
- Clindamycine : 1800 à 2400 mg en IV répartis en 3-4 doses par jour.
- Ceftriaxone : 30 à 35 mg/kg en IV par jour.
- Amoxicilline : 150 à 200 mg/kg en IV répartis en 4 doses par jour.

4.9.2.2. Surveillance du traitement

Il est indispensable de surveiller l'efficacité du traitement durant toute la durée de celui-ci. En effet, la surveillance concerne : le dosage antibiotique ainsi que la tolérance clinique de ces derniers (allergie, troubles digestifs, insuffisance rénale et hépatique), la température, syndrome inflammatoire, et la stérilisation des liquides de drainage. Cependant, la VS reste souvent accélérée durant plusieurs mois, et la CRP ne se normalise qu'après quatre mois. En plus de la surveillance clinique, il y a la surveillance biologique par : la NFS, la créatininémie, les transaminases, l'uricémie, la VS et la CRP.

4.9.2.3. Mise en décharge de l'articulation

L'effet bénéfique de l'immobilisation articulaire est connu depuis des siècles. En effet, non seulement elle a un effet antalgique, mais elle permet aussi l'accélération de la cicatrisation. Cependant, comme toute thérapie elle a aussi des inconvénients, il s'agit de l'enraidissement articulaire, qui est l'évolution principale des IOA. C'est pour cette raison que l'immobilisation doit être brève et réalisée en position de fonction, permettant une fonction optimale en cas d'évolution vers la raideur complète. L'immobilisation de l'articulation doit être associée à la prophylaxie de la maladie thrombo-embolique.

4.9.2.4. Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur ostéoarticulaire est fondamentale, puis qu'elle est le maître symptôme des IOA, et elle participe au malaise général du patient, à son inconfort ainsi qu'au développement de l'angoisse. Les antalgiques purs sont préférables aux antalgiques antipyrétiques qui sont très déconseillés, car ils interfèrent sur la courbe thermique naturelle. Les doses doivent être adaptées à l'intensité et à la fréquence de la douleur.

4.9.2.5. Rééducation

Afin d'éviter l'évolution redoutable vers la raideur une rééducation efficace doit être initiée dès que possible en combinaison avec la mise en charge progressive de l'articulation.

4.10. Prévention [108]

Reposant sur un ensemble de mesures fondamentales établis avant et pendant toute intervention chirurgicale, la prévention a pour but de réduire les facteurs locaux à l'origine de l'infection, choisir les meilleurs techniques chirurgicales et supporter les mécanismes de défense de l'hôte par l'administration d'une antibioprofylaxie.

Méningites

5. Méningites

5.1. Définition [109]

La méningite est une inflammation des méninges du cerveau et de la moelle épinière, qu'il n'est souvent pas possible de distinguer d'une infection du cerveau (méningo-encéphalite), surtout chez les enfants. La cause peut être une variété de virus différents ; parmi les pathogènes bactériens, le méningocoque et le pneumocoque sont les plus fréquents.

5.2. Diagnostic [110]

Sur le plan clinique, il faut prêter attention aux principaux symptômes : fièvre, maux de tête, méningite et troubles de la conscience, qui sont généralement absents chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Les examens cliniques et du liquide céphalorachidien sont particulièrement importants pour le diagnostic. Afin d'exclure une augmentation de la pression cérébrale, un scanner crânien est effectué avant la ponction du liquide céphalo-rachidien si la clinique le permet. Alors que la méningite bactérienne et la méningo-encéphalite causée par le HSV ou le VZV sont des urgences absolues et doivent être traitées par une thérapie antibiotique ou antivirale le plus rapidement possible, la méningite virale non compliquée guérit spontanément et généralement sans conséquences.

La complication la plus redoutée de la méningite bactérienne aiguë (en particulier la méningite à méningocoques) est le syndrome de Waterhouse-Friderichsen ou purpura fulminans, qui est associé à une coagulopathie de consommation sévère et à une insuffisance corticosurrénale et qui a généralement une issue mortelle.

5.3. Thérapie [111-115]

L'hospitalisation est indispensable et le traitement de la méningite est effectué en urgence et étroite relation avec les résultats du diagnostic. La procédure se fait suivant les résultats de l'admission : s'il y a des contre-indications à une ponction diagnostique immédiate du LCR, une antibiothérapie adéquate est effectuée immédiatement en urgence afin de ne pas retarder le traitement.

✚ Pour les patients sans troubles de la conscience ni déficit neurologique focal : une ponction du LCR et hémocultures sont réalisées en parallèle avec l'administration de Dexaméthason en IV avant la 1ère administration d'antibiotiques.

✚ Patients avec perte de conscience ou déficit neurologique focal : on réalise des hémocultures en parallèle avec l'administration de Glucocorticoïdes en IV avant la première administration d'antibiotiques.

Puis on réalise un scanner cérébral en urgence pour décider de la ponction du LCR, qui est réalisée si aucune contre-indication n'est constatée au scanner cérébral.

L'antibiothérapie probabiliste en IV pendant 1 à 3 semaines :

- Méningite communautaire : C3G (ceftriaxone ou céfotaxime)
- Méningite nosocomiale :
 - Vancomycine + méropènème
 - Ou vancomycine + céftazidime
 - En association avec métronidazole en cas de chirurgie cérébrale compliquée d'une méningite.

Dosages :

- ❖ Dexaméthason en IV 4–20 mg/jour
- ❖ Ceftriaxone 2 g IV 1-0-1
- ❖ Céfotaxime 4 g IV. 1-1-1
- ❖ Céftazidime 2 g IV. 1-1-1
- ❖ Vancomycine 1 g IV 1-0-1
- ❖ Méropènème 2 g IV 1-1-1

5.4. Prévention

Plusieurs moyens sont mis en jeu dans la prévention contre la méningite cérébro-spinale, basée essentiellement sur :

- La déclaration obligatoire de toute forme de méningite suspecte, probable, ou confirmée durant les premières heures de l'hospitalisation.
- L'antibioprophylaxie en urgence des sujets contacts avec le sujet infecté dans les dix jours précédents. L'antibiothérapie de référence est l'administration de la rifampicine 600 mg matin et soir per os pendant 2 jours, ou en cas de contre-indication on utilise la ceftriaxone 250 mg dose unique par voie injectable ou ciprofloxacine 500 mg dose unique par voie orale.
- La vaccination contre le méningocoque et le pneumocoque. **[116, 117]**

Pneumonie

6. Pneumonie

6.1. Généralité [118]

Une pneumonie est une inflammation de l'espace alvéolaire et/ou du tissu pulmonaire interstitiel qui est principalement causée par des bactéries. Il s'agit de la maladie infectieuse la plus courante qui entraîne la mort dans les pays industrialisés. Le spectre des agents pathogènes diffère selon le groupe d'âge et la cause de l'infection (contractée en ambulatoire ou à l'hôpital). La pneumonie "classique", qui est souvent causée par un pneumocoque, s'accompagne d'une sensation soudaine de maladie, de fièvre et d'une toux productive. En auscultation, les bulles fines, les râles de sonnerie et les paramètres inflammatoires chimiquement élevés sont impressionnants.

Toutefois, l'infection pulmonaire peut évoluer de manière atypique avec des symptômes atténués, et sans signes physiques d'infiltration, plus particulièrement chez les personnes âgées, ou dans le cas de certains agents pathogènes (par exemple, virus, mycoplasmes), de sorte que le seul critère obligatoire pour le diagnostic de la pneumonie est une infiltration récente dans l'image radiographique des poumons. En cas d'infection, il faut veiller à éviter le stress physique, à boire beaucoup de liquides, et à choisir un traitement antibiotique adapté à l'agent pathogène.

6.2. Epidémiologie [119]

Environ 10 % des patients atteints de pneumonies communautaires développeront une maladie grave, telle que définie par l'admission dans une unité de soins intensifs en raison de la présence d'un choc nécessitant des vasopresseurs ou d'une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

L'identification précoce des patients qui présentent un risque plus élevé de développer une pneumonie grave est importante, car ces patients ont un taux de mortalité plus élevé, et nécessitent des soins de soutien plus importants.

L'âge avancé, la présence de comorbidités importantes, le séjour en maison de retraite, l'immunosuppression, et l'altération de l'état mental, sont autant de facteurs qui ont été associés au développement d'une pneumonie communautaire sévère.

S. pneumoniae était l'organisme classiquement associé à la pneumonie sévère. Cependant, chez les patients nécessitant une admission en soins intensifs, on observe une incidence accrue de *S. aureus*.

Comme pour la pneumonie aigüe communautaire en général, il peut y avoir des différences géographiques importantes dans l'incidence relative des différents agents pathogènes.

Une méta-analyse de 127 études publiées jusqu'en 1995 a indiqué un taux de mortalité global pour la pneumonie communautaire est de 13,7%, mais il était de 36,5% pour les patients atteints d'une maladie suffisamment grave pour nécessiter des soins en unité de soins intensifs.

6.3. Facteurs pronostic

Les facteurs de risque pronostiques de décès comprenaient le sexe masculin, les douleurs thoraciques pleurétiques, l'hypothermie, l'hypotension systolique, la tachypnée, le diabète sucré, les maladies néoplasiques, les maladies neurologiques, la bactériémie, la leucopénie et les infiltrats pulmonaires radiographiques multilobaires.

6.4. Diagnostic [120,121]

6.4.1. Clinique

Deux éléments influencent la symptomatologie clinique de la pneumonie aigüe communautaire : le genre de bactérie en cause, et l'état de santé général de la personne atteinte (immunodépression, pathologie associés, ...).

Les symptômes cliniques de la pneumonie sont les suivants :

- Symptômes respiratoires tels que toux avec ou sans crachats, dyspnée, douleurs respiratoires thoraciques

- Symptômes généraux tels que fièvre ou hypothermie, sensation générale de maladie, symptômes "pseudo-grippaux" tels que myalgies, arthralgies, céphalées, palpitations, problèmes circulatoires, diarrhées
- Des symptômes neurologiques tels que la "désorientation (confusion)", en particulier chez les patients âgés.

La pneumonie à pneumocoques typique survient généralement pendant la saison froide, principalement chez les personnes âgées ou déjà pré-malades. Souvent, il y avait auparavant une infection dans la région de la gorge ou du pharynx. La pneumonie classique commence par des frissons et de la fièvre. Cependant, les symptômes sont souvent moins prononcés, surtout chez les patients âgés.

La pneumonie atypique se développe beaucoup plus lentement, généralement sur plusieurs jours. Les patients sont généralement plus jeunes et en meilleure santé que ceux atteints de pneumonie classique. Les principaux symptômes sont des maux de tête et des douleurs aux membres, bien que l'état général ne soit généralement pas très affecté. Les frissons, la fièvre et l'essoufflement sont moins fréquents et généralement moins prononcés que dans la pneumonie bactérienne classique. La toux est une toux irritable improductive.

Les symptômes des patients immunodéprimés peuvent être très différents : Par exemple, la fièvre, les résultats de l'auscultation, l'élévation de la protéine C-réactive (CrP) et des leucocytes peuvent être absents, et dans certains cas, la pneumonie peut être relativement asymptomatique.

Les complications de la pneumonie comprennent l'insuffisance respiratoire et la septicémie.

L'examen clinique doit rechercher :

- Dyspnée avec augmentation de la fréquence respiratoire ;
- Tachycardie, éventuellement hypotension artérielle ;
- Diminution de la transmission des vibrations vocales dans la percussion sur le thorax en cas d'infiltrations et/ou d'épanchement pleural ;
- Râles inspiratoires.

6.4.2. Paraclinique

En cas de suspicion de diagnostic clinique de la pneumonie aigue communautaire ou nosocomiale, une radiographie du thorax doit être prise. L'échographie thoracique peut être utilisée comme outil de diagnostic supplémentaire. L'examen des crachats bactériens, l'hémoculture et la numération globulaire fournissent d'autres informations importantes. En cas de suspicion de pneumonie atypique, la détection d'antigènes ou d'anticorps dans l'urine, les expectorations et/ou le tissu pulmonaire obtenu par bronchoscopie ou l'eau d'irrigation peut également être effectuée.

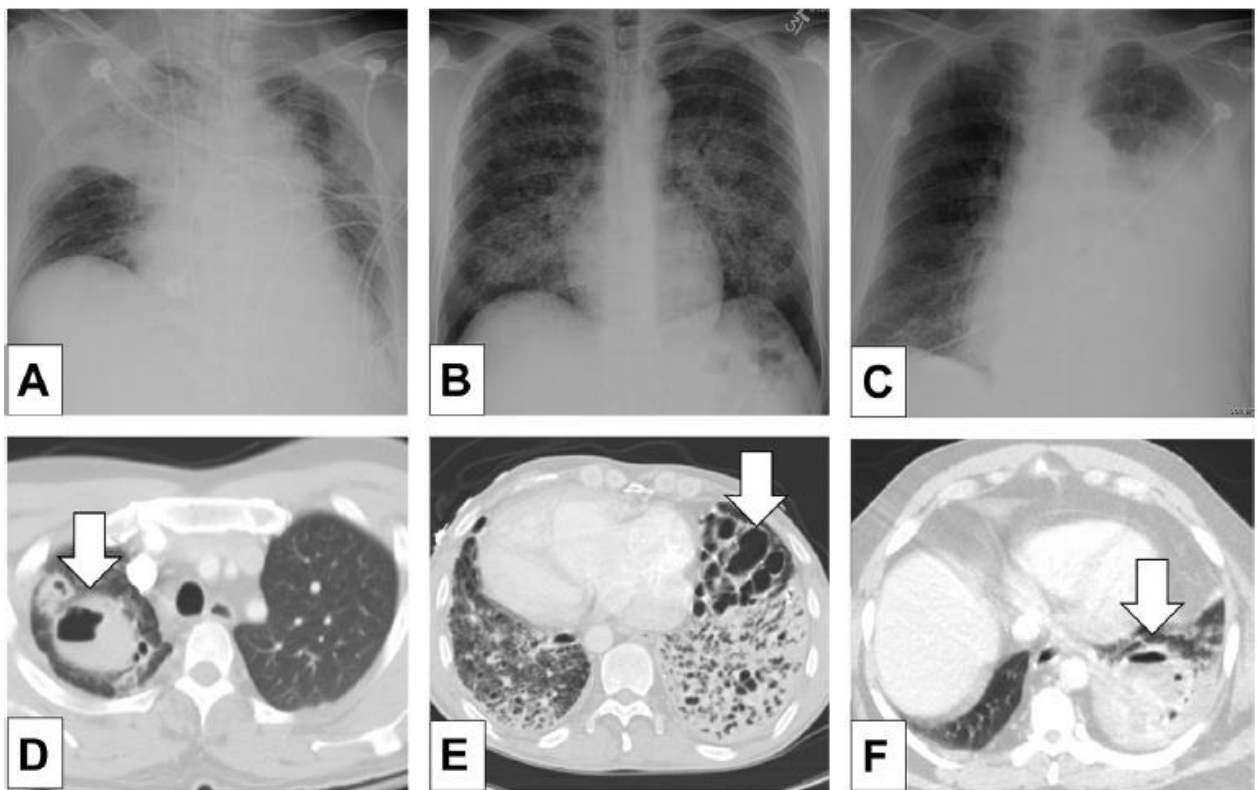


Figure 39: Variations de l'aspect radiographique de la pneumonie. [120]

(A) Consolidation lobaire du lobe supérieur droit. (B) Infiltrats interstitiels bilatéraux. (C) Grand épanchement pleural gauche. (D) Lésions cavitaires du lobe supérieur droit (flèche blanche). (E) Bronchectasie diffuse touchant principalement le lobe inférieur antérieur gauche (flèche blanche). (F) Abscès pulmonaire avec niveau de liquide dans le lobe inférieur postérieur gauche (flèche blanche).

6.4.2.1. Pneumonie aigüe communautaire

L'évaluation objective de la gravité de la pneumonie acquise en ambulatoire est un élément central de la gestion de la maladie. Le CRB-65 est établi comme un simple score avec une bonne prédiction d'un faible risque de létalité, qui vérifie la présence des critères suivants:

- Fréquence respiratoire $\geq 30/\text{min}$
- Tension artérielle diastolique ≤ 60 mmHg ou tension artérielle systolique < 90 mmHg
- Troubles de la conscience
- Âge ≥ 65 ans.

En plus du CRB-65, plusieurs systèmes d'évaluation ont été mis au point pour la prédiction des patients présentant un risque accru, et nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs ou une ventilation artificielle et/ou une thérapie aux catécholamines.

6.4.2.2. Pneumonie aigüe nosocomiale

La pneumonie aigüe nosocomiale doit être diagnostiquée en cas d'infiltration nouvelle, persistante ou progressive, en combinaison avec deux des trois autres critères : Leucocytes $> 10\ 000$ ou $< 4\ 000 / \mu\text{l}$, fièvre $> 38,3$ °C, sécrétion purulente. Tous les patients atteints de pneumonie aigüe nosocomiale doivent être évalués pour détecter la présence d'une septicémie. En dehors de l'unité de soins intensifs, la détermination des paramètres vitaux doit au moins être effectuée à l'aide des critères qSOFA. Dans les unités de soins intensifs, les scores de septicémie tels que le score SOFA doivent être utilisés pour la prédiction des risques.

6.5. Evaluation de la sévérité [122,123]

Bien que le choc ou l'insuffisance respiratoire soient généralement évidents et servent de critères majeurs pour définir une pneumonie grave, les patients ne présentant pas ces résultats peuvent également bénéficier de soins en unité de soins intensifs.

Au cours des deux dernières décennies, un certain nombre de règles de prédiction ont été développées pour évaluer la gravité et le pronostic des patients atteints de pneumonie. Il s'agit de l'indice de gravité de la pneumonie (PSI), la confusion, l'urée, la fréquence respiratoire, le score de pression artérielle basse (CURB), le score du URC plus l'âge de plus de 65 ans (URC-65), le score du URC-65 sans le niveau d'urée (CRB-65), le score de la pneumonie communautaire sévère (SCAP), le score du SMART-COP, et le risque d'admission précoce à l'unité de soins intensifs (REA-ICU).

Ces règles se distinguent en complexité ainsi qu'en sensibilité et en spécificité, ayant pour but de définir le besoin de soins en unité de soins intensifs, prenant en compte une combinaison de facteurs, notamment l'âge, le sexe, les états morbides, les paramètres des signes vitaux et les résultats de laboratoire et de radiographie, afin de prédire soit le besoin de soins en unité de soins intensifs, soit le pronostic du patient.

6.6. Thérapie [63,124,125]

6.6.1. Pneumonie aigue communautaire

Le traitement de la pneumonie acquise en ambulatoire est effectué en fonction de la gravité de la pneumonie ainsi que des comorbidités existantes et de la sensibilité aux agents pathogènes. Les patients souffrant de pneumonie légère sans comorbidité doivent recevoir une monothérapie avec une préparation d'aminopénicilline à forte dose comme traitement initial calculé de choix. Une fluoroquinolone (moxifloxacine, lévofloxacine), suivie d'un macrolide (azithromycine, clarithromycine) ou d'une tétracycline (doxycycline) peut également être administrée en cas d'allergie ou d'intolérance à la pénicilline.

Le traitement doit être entamé dès que possible après le diagnostic. Chez les patients hospitalisés, une période de 8 heures est recommandée pendant laquelle le traitement antimicrobien doit être commencé. Chez les patients présentant une septicémie grave ou un choc, la première dose doit être administrée dans l'heure qui suit. Pour une pneumonie légère à modérée, la durée du traitement antimicrobien devrait être de 5 à 7 jours. En complément, une substitution d'oxygène peut être indiquée.

6.6.2. Pneumonie aigue nosocomiale

Pour les patients atteints de pneumonie aigue nosocomiale sans risque accru d'agents pathogènes multirésistants, les options de traitement recommandées comprennent les aminopénicillines/inhibiteurs de la bêta-lactamase, les céphalosporines du groupe 3a et les fluoroquinolones pneumococciques. La sélection des substances doit être faite en fonction du spectre des agents pathogènes locaux et du profil de résistance. Chez les patients présentant un risque d'infection par des pathogènes multirésistants, on administre les agents appropriés pour une monothérapie calculée ou une combinaison initiale doivent être sélectionnée en se basant sur le spectre des agents pathogènes locaux et du profil de résistance. Si l'on soupçonne une infection au SARM, il faut ajouter une substance efficace contre le SARM comme la vancomycine ou linézolide.

6.6.3. Antibiotiques récemment développés

Parmi les molécules nouvellement développées, cinq ont un spectre antimicrobien adapté à la prise en charge des pneumonies : la ceftaroline, le ceftobiprole, la délafloxacine, la solithromycine et l'omadacycline.

Ces molécules partagent les caractéristiques suivantes :

- activité sur les bactéries à Gram positif (les trois premières l'étant également sur le SARM) ;
- activité variable sur les bactéries à Gram négatif ;
- activité des trois dernières sur les germes intracellulaires. [126]

6.7. Prévention [127]

Pour la prévention de la pneumonie, il convient de s'attaquer aux facteurs de risque comportementaux tels que le tabagisme et l'alcoolisme. Les vaccins contre la grippe et *Staphylococcus pneumoniae* sont couramment utilisés dans certaines populations de patients.

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée pour les groupes à risque suivants :

- Bébés à partir de 2 mois
- Personnes âgées de plus de 60 ans
- Personnes souffrant de maladies cardiaques, circulatoires et pulmonaires chroniques
- Personnes atteintes de diabète ou de certaines maladies neurologiques nécessitant un traitement
- Personnes souffrant d'immunodéficience ou sous traitement immunosuppresseur
- Personnes ayant, par exemple, un implant cochléaire ou une fistule d'alcool, car ces personnes sont plus susceptibles de contracter une méningite à pneumocoques.



Conclusion

Les maladies infectieuses bactériennes sévères dues aux cocci à Gram positif, comme le choc septique, la méningite cérébro-spinale, pneumonie communautaire aigue, l'endocardite infectieuse, la fasciite nécrosante, les myosites, l'ostéite, l'ostéomyélite, l'arthrite septique, et l'infection sur matériel de prothèse, représentent un problème majeur de santé publique, soit par le taux de mortalité qu'elles provoquent, soit par leurs complications.

Il est donc nécessaire d'établir le meilleur traitement, afin de prévenir les complications graves voir handicapantes et de minimiser le risque de mortalité.

C'est en réponse à ce challenge qu'on a conçu cette thèse sur les avancées thérapeutiques des infections sévères dues aux cocci à Gram positif, dans le but de simplifier les différentes conduites à tenir, afin de suivre le bon schéma de prise en charge thérapeutique, et réaliser le meilleur choix d'antibiotique pour diminuer le risque d'antibiorésistance.

La base de données utilisée dans notre travail est actualisée en ce qui concerne la prise en charge diagnostique et thérapeutique, afin de mettre la lumière sur les avancées thérapeutiques des infections sévères dues aux cocci à Gram positif. Dans l'espérance que ce travail trouvera une fin utile.



Résumés

Résumé

Titre : Avancées thérapeutiques des infections sévères à Cocci à Gram positif.

Auteur : SALIM Ikrame.

Directeur de thèse : Pr. SEKHSOKH Yassine.

Mots clés : Antibiothérapie, Cocci, Gram positif, Infection, Sévère.

Les infections bactériennes sévères sont caractérisées par un taux élevé de mortalité et morbidité, ainsi le choix thérapeutique a un impact primordial dans l'évolution clinique. Parmi les infections sévères, on distingue le choc septique, la méningite cérébro-spinale, la pneumonie communautaire aigüe, l'endocardite infectieuse, la fasciite nécrosante, les myosites, l'ostéite, l'ostéomyélite, l'arthrite septique, et l'infection sur matériel de prothèse.

Les principales bactéries responsables de ces maladies infectieuses graves sont : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, et *Enterococcus faecium*.

La mortalité des patients atteints de ces infections est élevée, justifiant la recherche de facteurs permettant d'améliorer leur prise en charge, elle est liée à la pathologie infectieuse et à son retentissement systémique, ce qui incite à entreprendre une prise en charge plus rapide et une antibiothérapie adéquate en prenant en considération les tares associées.

L'utilisation extensive et souvent abusive des antibiotiques est à l'origine évolution vers la résistance récemment observée chez des bactéries impliquées dans des infections communautaires. Dans le cadre de cette évolution, les recommandations thérapeutiques ont été réévaluées au profit de schémas plus complexes, prenant en compte le site de l'infection, les germes en cause et les facteurs de risque de résistance. Notre travail offre ainsi une approche simplifiée des dernières avancées thérapeutiques concernant les infections sévères à Cocci à Gram positif.

Summary

Title: Therapeutic advances in the treatment of severe Gram-positive Cocci infections.

Author: SALIM Ikrame.

Supervisor: Pr. SEKHSOKH Yassine.

Keywords: Antibiotic therapy, Cocci, Gram-positive, Infection, severe.

Severe bacterial infections are characterized by a high mortality and morbidity rate, so the choice of treatment has a major impact on the clinical course. Severe infections include septic shock, cerebrospinal meningitis, acute community pneumonia, infectious endocarditis, necrotizing fasciitis, myositis, osteitis, osteomyelitis, septic arthritis, and infection on prosthetic devices;

The main bacteria responsible for these serious infectious diseases are: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*.

The mortality of patients with these infections is high, justifying the search for factors to improve their management, it is related to the infectious pathology and its systemic impact, which prompts faster management and adequate antibiotic therapy, taking into consideration the associated defects.

The extensive and often abusive use of antibiotics has led to the evolution towards resistance, recently observed in bacteria involved in community-acquired infections. As part of this evolution, treatment recommendations have been re-evaluated in favor of more complex regimens taking into account the site of infection, the germs involved and the risk factors for resistance. Our work thus offers a simplified approach to the latest therapeutic advances for severe Gram-positive Cocci infections.

ملخص

العنوان: التقدم العلاجي في علاج الامراض البكتيرية المعدية الحادة ايجابية الجرام

الكاتبة: سليم اكرام

المشرف: الأستاذ سخسوخ ياسين.

الكلمات الأساسية: علاج بالمضادات الحيوية، بكتيريا، موجبة حسب غرام، عدوى، خطيرة

تتميز الامراض البكتيرية المعدية الحادة بارتفاع معدل الوفيات، وبالتالي فإن اختيار العلاج له تأثير كبير على المسار السريري. تشمل الإصابات الشديدة مثل الصدمة الجرثومية والتهاب السحايا والالتهاب الرئوي الحاد والتهاب القلب والتهاب الجلد الجرثومي والتهاب العضل والتهاب العظم والتهاب المفاصل الجرثومي.

البكتيريا الرئيسية المسؤولة عن هذه الأمراض المعدية الخطيرة هي: المكورات العنقودية الذهبية، المكورات العقدية الفريدية، المكورات العقدية الرئوية، العقدية مقيحة، العقدية القاطعة للدر، العقدية الذباحية، الإشريكية القولونية، المكورات المعوية البرازية، العقدية الغائطية.

معدل وفيات المرضى الذين يعانون من هذه الالتهابات مرتفع، وهو ما يبرر البحث عن عوامل لتحسين علاجها، وهذه الوفيات مرتبطة بالأمراض المعدية نفسها وتأثيرها النظامي، مما يدفع إلى سرعة العلاج واستخدام المضادات الحيوية المناسبة، مع مراعاة الامراض الأخرى التي قد يعاني منها المريض.

أدى الاستخدام المكثف للمضاد للمضادات الحيوية إلى تطور المقاومة لدى البكتيريا، ولوحظ ذلك مؤخرًا في البكتيريا المرتبطة بالعدوى المكتسبة من المجتمع. مراعاتنا لهذا التطور، تم إعادة تقييم توصيات العلاج وتم انشاء أنظمة علاجية أكثر تعقيداً تراعي موقع الإصابة ونوع الجراثيم المعنية وعوامل الخطر للمقاومة. يقدم عملنا بالتالي طريقة مبسطة لأحدث التطورات العلاجية للعدوى الخطيرة بإصابات البكتريات ايجابية الجرام.



Bibliographie et webographie

- [1] **Denis F, Bouchiat C, Loubinoux J, et al.** Cocci a Gram positif. Bactériologie médicale Techniques usuelles. Elsevier Masson, 3^e édition 2016. 261-90
- [2] **Yok-Ai Q, et Philippe M.** *Staphylococcus aureus* (Including Staphylococcal Toxic Shock Syndrome). Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th édition 2015; 2: 1313-22
- [3] **Denis F, et Ploy M.** Orientation générale. Bactériologie médicale Techniques usuelles. Elsevier Masson, 3^e édition 2016. 249- 52
- [4] **Yutaka T.** The virulence factors and pathogenic mechanisms of *Streptococcus pyogenes*. Journal of Oral Biosciences, 2012; 54(2): 96-100
- [5] **Krow A, et Carrie L.** *Streptococcus pneumoniae*. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th édition 2018; 4: 737- 46
- [6] **Denis F, Martin C et al.** Diagnostic bactériologique des infections ORL et pulmonaires. Bactériologie médicale Techniques usuelles. Elsevier Masson, 3^e édition 2016. 171-82
- [7] **Ken O, Kazumasa F, Tsukasa M, et AL.** Acquisition of genetic mutations in group A streptococci at infection site and subsequent systemic dissemination of the mutants with lethal mutations in a streptococcal toxic shock syndrome mouse model. Elsevier, 2020; 143: 104116
- [8] **Ola K, Christofer K, Erik M, et Johan M.** Differential compartmentalization of *Streptococcus pyogenes* virulence factors and host protein binding properties as a mechanism for host adaptation. International Journal of Medical Microbiology, 2016; 306(7): 504-16
- [9] **Androulla E, Theresa L, et Claire ET.** Streptococci and Enterococci. Infectious diseases, 4th édition 2017; 2: 1523-6.e2

- [10] **Tao W, Fangyan Y, Haitao C, et AL.** Identification of a novel angiogenin inhibitor 1 and its association with hyaluronidase of *Streptococcus* serotype 2. *Microbial Pathogenesis*, 2010; 49(1-2): 32-37
- [11] **John HR, et Michael AK.** Group A streptococcal M proteins: virulence factors and protective antigens. *Immunology Today*, 1992; 13(9): 362-7
- [12] **Chantal B.** Taxonomie et identification des streptocoques. *Option/Bio*, 2014; 25(512): 13-15
- [13] **Zdeněk Z, Hassan F, et Eva K.** Intrinsic nitric oxide-stimulatory activity of lipoteichoic acids from different Gram-positive bacteria. *Nitric Oxide*, 2010; 23(4): 300-10.
- [14] **Mora M, Bensi G, Capo S, Falugi F, et Al.** Group A Streptococcus produce pilus-like structures containing protective antigens and Lancefield T antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005; 102(43): 15641-6.
- [15] **Muneki H, Dewan SB, Akihisa T, Yorihiro I, et AL.** Distribution of fibronectin-binding protein genes (*prtF1* and *prtF2*) and streptococcal pyrogenic exotoxin genes (*spe*) among *Streptococcus pyogenes* in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2009; 15(6): 367-73
- [16] **Luchang Z, Randall JO, Jessica DL, et AL.** Contribution of secreted NADase and Streptolysin O to the pathogenesis of epidemic Serotype M1 *Streptococcus pyogenes* Infections. *The American Journal of Pathology*, 2017; 187(3): 605-13.
- [17] **Malihe K, Mohammad MA, et Farzin R.** In silico design and in vitro validation of a novel PCR-RFLP assay for determination of phylogenetic clusters of streptokinase gene alleles in streptococci groups. *Microbial Pathogenesis*, 2020; 139: 103862

- [18] **Rebordão MR, Carneiro C, Alexandre-P G, Brito P, et AL.** Neutrophil extracellular traps formation by bacteria causing endometritis in the mare. *Journal of Reproductive Immunology*, 2014; 106: 41-49
- [19] **Nadia K, Janine W, Lukas EMH, et AL.** Group A Streptococcal DNase Sda1 Impairs Plasmacytoid Dendritic Cells' Type 1 Interferon Response. *Journal of Investigative Dermatology*, 2019; 139(6): 1284-93
- [20] **Evelien TMB, Florijn D, Reindert N, et AL.** Membrane attack complex deposition on gram-positive bacteria. *Immunobiology*, 2012; 217(11): 1187
- [21] **Wantana P, Ratchadabhorn U, et Anusak K.** Streptococcus agalactiae infections and clinical relevance in adults, Thailand. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2020. 115005
- [22] **Pamella SLC, Rafael AB, Juliana NR, et AL .**Comparative genomic analysis and identification of pathogenicity islands of hypervirulent ST-17 Streptococcus agalactiae Brazilian strain. *Infection, Genetics and Evolution*, 2020; 80: 104195.
- [23] **Pierrette M, et Androulla E.** Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine*, 2013; 31(4): D31-D42
- [24] https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_StreptoB.pdf
- [25] **Nadia B, Elisabeth B, Uwe H, et AL.** Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006; 296(1): 39-44
- [26] **Masaya Y.** Synergistic findings from microbiological and evolutionary analyses of virulence factors among pathogenic streptococcal species. *Journal of Oral Biosciences*, 2018; 60(2): 36-40

- [27] **Mohammad E, Babak K, Fereshteh J, et AL.** Comparison of virulence factors and capsular types of *Streptococcus agalactiae* isolated from human and bovine infections. *Microbial Pathogenesis*, 2016; 91: 1-4
- [28] **Morven SE, et Carol JB.** *Streptococcus agalactiae* (Group B *Streptococcus*). *Mandell Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 8th edition 2015; 2: 2340-2348.e2
- [29] **David BH, et Joseph WSG.** Classification of streptococci. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 5th edition 2018; 712-714.e1
- [30] **Pontigo F, Moraga M, et Flores SV.** Molecular phylogeny and a taxonomic proposal for the genus *Streptococcus*. *Genet Mol Re,s* 2015; 14: 905–18
- [31] **George MS.** *Micrococcus Pneumoniae* Groupsae. *The lancet*, 1892; 139(3578): 682-3
- [32] **Edward N, et Daniel M.** *Streptococcus pneumoniae*. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th 2015; 2: 2310- 27.e5
- [33] **Dafne CA, Igor CB, Ana L VB, et AL.** Infection by *Streptococcus pneumoniae* in children with or without radiologically confirmed pneumonia. *Jornal de Pediatria*, 2018; 94(1): 23-30
- [34] **Sophie EK, et Derek JW.** Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2018; 32(1): 47-63
- [35] **Hannah MR, Erik K, Haley E, et AL.** Bacterial Factors Required for Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in Mammalian Hosts. *Cell host and microbe*, 2019; 25(6): 884-891.e6

- [36] **Mitchell AM, et Mitchell TJ.** Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010; 16(5): 411-8
- [37] **David B, Haslam and Joseph W.** Enterococcus Species. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier, 5th Edition 2018; 729-732.e1.
- [38] **Ralf V.** Staphylokokken, Staphylococcus. *Enzyklopädie Medizingeschichte Berlin-New York De Gruyter*, 2005. 1355.
- [39] **David J, Suzan H, Miquel B.** Staphylococci and Micrococci. *Infectious diseases*. Elsevier, 4th Edition 2017. 1509 -22
- [40] **Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, et Al.** The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(12): 751-62.
- [41] **Isnard C, Cattoir V, et Guérin F.** Infections ostéoarticulaires. *Bactériologie médicale Techniques usuelles*. Elsevier Masson, 3^e édition 2016. 199-206
- [42] **Philip T.** Staphylococcus epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier, 5th Edition 2018. 116: 706-12.
- [43] **Robert S.** Staphylococcus aureus. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier, 5th Edition 2018. 115: 692- 706.
- [44] **Silvano E, Sebastiano L, et Silvana N.** Management of severe bacterial infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2005; 4(3): 593-600
- [45] **Katharina H, et Albrecht E.** Kapitel 3 – Schock. *Viszeralchirurgie*, second edition 2006. 21-36
- [46] **Ruß M, Werdan K, et Müller-W U.** C 13 - Schock. *Therapie-Handbuch Grundwerk inkl 6 Lfg, 5 Auflage* 2015. 1-11

- [47] **Frank F, Boris H, et Klaus R.** 9 – Schock. Leitfaden Rettungsdienst, 5 Auflage 2011. 343-57
- [48] **Stefan K, et Georg K.** Schock und SIRS: Schockformen und –Ursachen. Perioperative Medizin, 2010; 2(1): 20-30
- [49] **Frank F, Boris L, et Klaus R.** Kapitel 9 – Schock. Leitfaden Rettungsdienst, fourth edition 2006. 341-54
- [50] **Markus D, et Walter K.** Kapitel 13 – Sepsis. Kinder Notfall-Intensiv 4 Auflage Lebensrettendes Know-how, 2020. 367-79
- [51] <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these143-15.pdf>
- [52] **Robert SM, et Anthony FS.** Sepsis, severe sepsis, and septic shock. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition 2015; 1: 914-934.e6
- [53] **Böll B, Kochanek M, et Shimabukuro-V A.** 12 – Sepsis. FAQ Infektiologie Antworten - prägnant und praxisnah, 2018. 153-9
- [54] **Judith A, Guzman-C, et Louise EV.** The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th Edition 2018; 2: 98- 102.
- [55] **Günter W.** Kapitel 2 - Infektionen und SIRS. Infektionsmanagement Auf Intensivstationen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nosokomialer Infektionen, 2012. 7-12
- [56] **Hamacher L, et Fätkenheuer G.** 31 - Infektiologische Notfälle. FAQ Infektiologie Antworten - prägnant und praxisnah, 2018. 377-86
- [57] **Ruß M.** 3 - Grundlagen der Notfall- und Intensivtherapie. Internistische Therapie 22 Auflage mit Zugang zur Medizinwelt, 2018. 73-154

- [58] **Sarah E M.** Sepsis management in the emergency department. *Nursing clinics of north America*, 2020; 55(1): 71-9
- [59] **Ruß M, Werdan K, et Müller W U.** Kapitel 10 - Schock. *Therapie-Handbuch*, 2018. 107-118
- [60] **Thorsten A, Hendrik D, Anika H, et AL.** Kapitel 7 - Notfall- und Intensivtherapie. *Facharztprüfung Anästhesiologie in Fällen, Fragen und Antworten*, 2020. 219-51
- [61] **Brunkhorst R.** Sepsis. *Differentialdiagnostik und Differentialtherapie in der Inneren Medizin*, zweite überarbeitete Auflage 2018. 470-71
- [62] **Nibras B, Stephanie C, Radwan S, et Aliaksei P.** Perioperative Management of Patients with Sepsis and Septic Shock, Part I: Systematic Approach. *Anesthesiology Clinics*, 2020; 38(1): 107-22
- [63] **Klaus-Friedrich B.** Kalkulierte parenterale Initialtherapie bakterieller Erkrankungen bei Erwachsenen–Update 2018 intensivmedizinisch relevante Veränderungen in der S2k-Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie. *Dtsch Med Wochenschr*, 2019; 144: 729–33
- [64] **Vivek K.** Mediators of Systemic Inflammatory Response Syndrome and the Role of Recombinant Activated Protein C in Sepsis Syndrome. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2011; 25(4): 835-50
- [65] **Marcel S, Cornelis van't V, Nadia P, et AL.** The cytoprotective effects of endogenous activated protein C reduce activation of coagulation during murine pneumococcal pneumonia and sepsis. *Thrombosis Research*, 2015; 135(3): 537-43
- [66] **Steven AK, Cathy CM, Susan LE, et AL.** Activated Protein C Alters Inflammation and Protects Renal Function in Sepsis. *Journal of Surgical Research*, 2011; 168(1): e103-e109

- [67] **Elaine Y, et Bradley WF.** Infective Endocarditis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2018; 36(4): 645-63
- [68] **Tomás CI, Limeres PJ, Diz DP, Mella PC.** Bacterial endocarditis of oral etiology in an elderly population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2003; 36(1): 49-55
- [69] **Imre J, Katalin G, Staffan A, et AL.** Invasive Procedures Associated With the Development of Infective Endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018; 71(24): 2744-52
- [70] **Michael S, Justin S, Racquel J, et AL.** Hydromorphone and the risk of infective endocarditis among people who inject drugs: a population-based, retrospective cohort study. *The Lancet Infectious diseases*, 2020.
- [71] **Serap Ş, Ayfer Ş, Hulya K, et AL.** Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *International Journal of Infectious Diseases*, 2015; 30: 106-14
- [72] **Carlos A, Concepción F, Jesús Z, et AL.** Role of age and comorbidities in mortality of patients with infective endocarditis. *European Journal of Internal Medicine*, 2019; 64: 63-71
- [73] **Enrico C, Fabio C, Anna C, et AL.** Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIEI): Focus on age, intravascular devices and enterococci. *International Journal of Cardiology*, 2015; 190: 151-6
- [74] **Stéphanie L, Lisa S.** Endocarditis and other intravascular infections. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th Edition. 2018. 261-70
- [75] **Sami ED, Daniel C, Michael S, et AL.** Clinical Practice Update on Infectious Endocarditis. *The American Journal of Medicine* 2020; 133(1): 44-9

- [76] **Aubin H, Balzer J, Kelm M, Lichtenberg A.** Kapitel 10 - Entzündliche Erkrankungen des Herzens – Endokarditis. Therapie-Handbuch, zweite Auflage 2019. 82-92
- [77] **Vance G, Michael S, Arnold S.** Endocarditis and intravascular infections. Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition 2015. 990- 1027
- [78] **Khattab A.** Infektiöse Endokarditis. Differentialdiagnostik und Differentialtherapie in der Inneren Medizin, zweite überarbeitete Auflage 2018. 374-5
- [79] **Sandoe JAT, Watkin RW, Elliott TSJ, Dayer MJ.** Infective endocarditis in the adult patient. *Medicine*, 2017; 45(11): 678-82
- [80] **Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al.** 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*, 2015; 36: 3075-128.
- [81] **Harsh B, et Fahad A.** Endocarditis. *Hospital Medicine Clinics*, 2017; 6(2): 229-43
- [82] **Plainvert C, Lavigne J, et al.** Infections cutanées. Bactériologie médicale Techniques usuelles. Elsevier Masson, 3^e édition 2016. 183- 91
- [83] **Mark SP, Morton NS.** Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition 2015. 1289-312
- [84] <https://www.msmanuals.com/de/profi/erkrankungen-der-haut/bakterielle-hautinfektionen/nekrotisierende-weichteilinfektionen>
- [85] https://en.wikipedia.org/wiki/File:Necrotizing_fasciitis_left_leg.JPG
- [86] **Jacques M, Frédéric EL, Patrick O, et AL.** Necrotizing fasciitis: Contribution and limitations of diagnostic imaging. *Joint Bone Spine* 2013;80(2):146-154

- [87] <https://www.amboss.com/de/wissen/Weichteilinfektion>
- [88] **Dennis LS, Michael JA, Amy EB.** 11 - Necrotizing Fasciitis, Gas Gangrene, Myositis and Myonecrosis. *Infectious Diseases*, fourth Edition 2017 ;1 : 95-103.e1
- [89] **Mark SP, Morton NS.** Myositis and myonecrosis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th edition 2015;1:1216-25.e2
- [90] **Miguel EH, Terry T, et Nancy FCC.** Purulent infectious myositis (formerly tropical pyomyositis). *Journal of the Neurological Sciences*, 2020. 116767
- [91] **Justin JH, Dean AH, Christiane MH, et AL.** Streptococcal Necrotizing Myositis: A Case Report and Clinical Review. *The Journal of Emergency Medicine*, 2014; 46(3):436-42
- [92] **Peetermans M, Prost N, Eckmann C, et AL.** Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; 26(1):8-17
- [93] **Alain M, et Jean S.** Strategy for suspected myositis. *Joint Bone Spine*, 2019; 86(5) :568-75
- [94] **Aisha S.** 61 - Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in the Tropics. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, Tenth Edition 2020. 555-7
- [95] **Irene KS, et Martin AM.** Diagnosis of bone and joint infections. *Orthopaedics and Trauma*, 2019; 33(3): 144-52
- [96] **Kavanagh N, O'Brien FJ, et Kerrigan SW.** Chapter 8 - The Molecular Mechanics of Inflammatory Bone and Joint Disease Caused by Microbial Infection. *The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections*, 2017; 2: 125-40

- [97] **David K, Kathleen G.** Osteomyelitis. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 5th Edition 2018. 480-7
- [98] **Michael C, et Guido M.** 8 - Infektionen der Weichteile, Knochen und Gelenke. Klinikleitfaden Orthopädie Unfallchirurgie, 9 Auflage Klinikleitfaden 2019. 211-34
- [99] **Eric OGU, Aaron JT, Douglas RO, et Elie FB.** Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Cultures, Biomarker and Criteria. Infectious Disease Clinics of North America, 2017; 31(2): 219-35
- [100] **Carpenter CR, Solomon M, Burnham CA, et AL.** 183 Diagnosing Septic Arthritis in the Emergency Department: History, Physical Exam, Serum Markers, Synovial Lactate, and Polymerase Chain Reaction. Annals of Emergency Medicine, 2019; 74(4): 72-73
- [101] **Adam PB, Daniel LN, et Toshio M.** 26 - Discitis-Osteomyelitis. Neuroradiology Spectrum and Evolution of Disease, 2019. 213-21
- [102] **Jose L.** Antimicrobial treatment in bone and joint infections. Orthopaedics and Trauma, 2019; 33(3): 153-9
- [103] **John JR.** Septic Arthritis of Native Joints. Infectious Disease Clinics of North America, 2017; 31(2): 203-18
- [104] https://www.amboss.com/de/wissen/Osteomyelitis_und_Osteitis
- [105] **Aaron JT, Eric OGU, Elie FB, et Douglas RO.** Management of Prosthetic Joint Infection. Infectious Disease Clinics of North America, 2017; 31(2): 237-52
- [106] **Aim F, Delambre J, Bauer T, et Hardy P.** Efficacy of arthroscopic treatment for resolving infection in septic arthritis of native joints. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2015; 101(1): 61-4

- [107] **Alejandro B, et Emilio MM.** 107 - Infectious arthritis I: Bacterial arthritis. *Rheumatology*, sixth edition 2015; 2: 885-93
- [108] **Ioana C, et Camelia M.** Prevention of Infection in Orthopedic Prosthetic Surgery. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2017; 31(2): 253-63
- [109] **Ana HAF, Matthijs CB, et Diederik van de B.** Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis. *Neurologic clinics*, 2018; 36(4): 809-20
- [110] **Michael JG, Rathi G, et Enitan DC.** 58- Acute Bacterial Meningitis. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, Tenth edition 2020. 541-7
- [111] **Pontus N, Angela H, Cornelis HW, et Al.** Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020.
- [112] **Van Ettehoven CN, van de Beek D, et Brouwer MC.** Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017; 23(9): 601-6
- [113] **Hoën B, Varon E, Debroucker, et Al.** Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns) Long version with arguments. *Médecine et maladies infectieuses*, 2019; 49(6): 405-41
- [114] **Merel NK, Koen JH, Matthijs CB, et Al.** Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *Journal of infection*, 2020; 80(3): 255-60
- [115] **Amy CW, David FG, et Nicholas JJ.** 45 - How do I manage central nervous system infections (meningitis/encephalitis)?. *Evidence-Based Practice of Critical Care*, Third edition 2020. 313-8.e1.
- [116] A new roadmap for meningitis. *The lancet*, 2020; 395(10232): 1230

- [117] **Royaume du Maroc, Ministère de la Santé, Organisation mondiale de la Santé.** Guide de la lutte contre les méningites bactériennes communautaires, 2010; 78:1-78.
- [118] **Elena P, Otavio TR, et Antoni T.** Community-acquired pneumonia. The lancet, 2015; 386(9998): 1097-108.
- [119] **Abdullah BW.** 42 - Bacterial Pneumonia. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 10th Edition 2020. 446-453
- [120] **Charles WL, Ali LM, et David WH.** Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Medical clinics of north America, 2019; 103(3):487-501.
- [121] **Alaa A, Shachaf S, Muhammad Y, Michael JD, et Jihad B.** The accuracy of a diagnosis of pneumonia in the emergency department. International Journal of Infectious Diseases, 2019; 89: 62-65.
- [122] **Nobuhiro A, Hiroki W, Arufumi S, et Al.** Efficacy and accuracy of qSOFA and SOFA scores as prognostic tools for community-acquired and healthcare-associated pneumonia. International Journal of Infectious Diseases, 2019; 84: 89-96.
- [123] **Akihiro I, Tadashi I, Hironobu T et Al.** Evaluation of pneumonia severity scoring systems in nursing and healthcare-associated pneumonia for predicting prognosis: A prospective, cohort study. Journal of Infection and Chemotherapy, 2020; 26(4): 372-8
- [124] **Jeffery H, et Margaret I.** Antibiotic-Resistant Community-Acquired Bacterial Pneumonia. Infectious Disease Clinics of North America, 2019;33(4): 1087-103
- [125] **Niedermeyer J.** Pneumonie (ambulant erworbene). Differentialdiagnostik und Differentialtherapie in der Inneren Medizin, 2018. 438-9

- [126] **Bondeelle L, Bergeron A, et Wolff M.** Place des nouveaux antibiotiques dans le traitement de la pneumonie aiguë communautaire de l'adulte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019; 36(1): 104-17
- [127] **Cornelis HW, et Susanne KH.** Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. *Clinics in Chest Medicine*, 2018; 39(4): 733-52.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 141

سنة : 2020

التقدم العلاجي في علاج الأمراض البكتيرية المعدية الحادة إيجابية الجرام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة إكرام سليم

المزادة في 02 دجنبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : علاج بالمضادات الحيوية؛ بكتيريا؛ موجبة حسب غرام؛
عدوى؛ خطيرة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية