



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



Année: 2021

Thèse N°: 302

# EXAMENS COMPLEMENTAIRES EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE : TECHNIQUES RESULTATS ET INTERPRETATION

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Soundous BENNOUR**

*Née le 10 Novembre 1990 à Rabat*

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

**Mots Clés** : Infection; Hémogramme; Bilan; Inflammation; Laboratoire

**Membres du Jury** :

**Monsieur Mimoun ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Madame Mariama CHADLI**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saïda TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

## 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. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

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. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de EMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

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

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

#### Mars 1995

\*Enseignant militaire

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

**Décembre 1996**

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

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

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

**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

**Novembre 2000**

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

**Décembre 2001**

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

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

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

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

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

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

\*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJILIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 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. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik  
 Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said  
 Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef\*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir\*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik

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

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

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

\*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtiham  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*

Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
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

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

\*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi\*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed\*

Pr. BALOUCH Lhousaine\*

Pr. BENZIANE Hamid\*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual\*

Pr. EL BEKKALI Youssef\*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid\*

Pr. ICHOU Mohamed\*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain\*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra\*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine\*

Pr. SIFAT Hassan\*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Pr. TANANE Mansour\*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Pr. AGADR Aomar\*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Pr. AKHADDAR Ali\*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen\*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Pr. BOUI Mohammed\*

Pr. BOUNAIM Ahmed\*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*

Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Pr. DOGHMI Kamal\*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Pr. ENNIBI Khalid\*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna\*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

\*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

**Octobre 2010**

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

**Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

**Mai 2012**

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

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*

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

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

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie

\*Enseignant militaire

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
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houla	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<b><u>AVRIL 2013</u></b>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<b><u>MARS 2014</u></b>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

\*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

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

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

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

**JUIN 2017**

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

**MAL 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

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

Dermatologie  
Rhumatologie

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

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

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie

\*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

**NOVEMBRE 2018**

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

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

### PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 05/03/2021  
KHALED Abdellah  
Chef du Service des  
Ressources Humaines  
FMPR

\*Enseignant militaire

# *Dédicaces*





*A allah*

*Tout puissant qui m'a inspiré qui m'a guidé dans le bon chemin je vous dois ce que je  
suis devenu louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde*

*A mes chers parents et mon petit frère bien aimé*

*Rien ne vaut l'effort, le sacrifice et la bonne volonté avec lesquels vous m'avez mené  
jusqu'à ce jour.*

*Vous avez été pour moi, un exemple de bonté et d'abnegation, ne ménageant aucun  
effort pour m'aider à réaliser mon but.*

*Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Acceptez cet humble travail, le témoignage de toute ma reconnaissance, toute mon  
affection et toute ma tendresse.*

*Puisse dieu le tout puissant vous procurer santé et longue vie.*

*A la mémoire de mon cher oncle simohamed et ma chere cousine  
rabab*

*Paix a votre ame, vous n etes plus la ou vous etiez mais vous etes partout, là ou on  
est.*

*A mes chères cousines rajaa et touria, à mes chères tantes, à tous  
les membres de ma famille*

*A ma tres chere tante bouchra belkhadir*

*en t2moignage de mon respect et mon grand amour eternel, puisse dieu le tout  
puissant te procurer sante et longue vie .*

*A mes très chères amies widad belaydi et nada benabdelmalek*

*Je vous dedie ce travail avec toute mon affection et vous remercie pour votre soutien*



# *Remerciements*



*A notre maitre et president de these*

*Monsieur le professeur Zouhdi MIMOUN*

*Professeur et chef de service du laboratoire de bactériologie*

*a hopital ibn sina rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la  
présidence de mon jury de thèse.*

*Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.*

*Veillez acceptez, cher maitre, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

*A mon maitre et rapporteur de these*

*Monsieur le Medecin colonel Yassine SEKHSOKH*

*Professeur de Microbiologie*

*Chef de service du laboratoire et de la biosécurité p3 à H.M.I.M.V  
de rabat*

*Je vous suis infiniment reconnaissante pour votre investissement dans ce travail et  
pour la confiance que vous m'avez accordé en me donnant ce sujet de thèse*

*Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence et surtout vos qualités humaines  
m'ont beaucoup marquées*

*Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.*

*Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts  
que vous déployez et l'oreille attentive que vous m'avez accordée*

*Veillez recevoir, cher maitre, l'expression de ma profonde considération.*

*A notre maitre et juge*

*Madame le professeur Mariama CHADLI*

*Professeur agrégé en microbiologie à HMIMV de rabat*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre jury*

*Qu' il soit permis de vous témoigner, ici de notre haute considération et de notre  
profond respect et reconnaissance .*

*A notre maitre et juge*

*Madame le professeur Saida TELLA*

*Professeur de biochimie*

*à la faculté de médecine et de pharmacie de rabat*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail.*

*En témoignage de ma gratitude et de ma profonde considération*

*A notre maitre et juge*

*Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI*

*Professeur de Pédiatrie au CHU IBN SINA rabat*

*Je vous suis très reconnaissante de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de  
juger ce travail*

*Veillez trouver cher maitre dans ce modeste travail l'expression de ma très haute  
considération et ma profonde gratitude*



# *Liste des abreviations*



**18F-FDG** : fluorodesoxyglucose (traceur constitue d un analogue synthetique du glucose associe a un radionucleide qui saccumule dans les cellules presentant une activite glycolytique elevee)

**67-GA** : produit radiopharmaceutique au gallium 67 utilise pour obtenir des images d un type specifique de tissu ou de l etat pathologique du tissu

**99mTc-DMSA** : acide dimercaptosuccinique marque au technetium 99 metastable

**ADN** : acide desoxyribonucleique

**AET** : aspiration endotracheale

**ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament

**APC** : adenomatous polyposis coli (gene dont les mutations sont a l origine d une forme de cancer colorectal)

**AP-HP** : assistance publique –hopitaux de paris

**ARN** : acide ribonucleique

**AUM** : American university of the middle east

**CCMH** : concentration corpusculaire moyenne en hemoglobine

**CE** : conformité européenne

**CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée

**CRP** : protéine c réactive

**Dievre Q** : coxiellose

**ECBC** : examen cytbacteriologique des crachats

**ECBU** : examen cytbacteriologique des urines

<b>EFS</b>	: établissement français du sang
<b>HERV</b>	: humain endogenous retroviruses
<b>HIS</b>	: hybridation in situ
<b>HMDP</b>	: hydroxyméthylène disphosphate
<b>HSV</b>	: virus herpes simplex
<b>INVS</b>	: institut de veille sanitaire
<b>IRM</b>	: imagerie par resonance magnetique
<b>KB</b>	: kilobase (unite de mesure en biologie moleculaire)
<b>LBA</b>	: lavage broncho alveolaire
<b>LCR</b>	: liquide céphalorachidien
<b>LINE</b>	: long interspersed nuclear elements
<b>MRP</b>	: médicaments radio pharmaceutiques
<b>MRP</b>	: médicaments radiopharmaceutiques
<b>MSF</b>	: médecins sans frontières
<b>NABM</b>	: nomenclature des actes de biologie medicale
<b>NFS</b>	: numeration formule sanguine
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de la santé
<b>ONU</b>	: organisation des nations unis
<b>PCR</b>	: polymerase chain reaction ou reaction de polymerisation en chaine
<b>PDP</b>	: prelevement distal protege
<b>PNN</b>	: polynucléaires neutrophiles

**PNRP** : gene codant pour la principale proteine prion

**PRI** : protéines de la réaction inflammatoire

**PRP** : proteine prion

**SAA** : sérum amyloide A

**TCMH** : teneur corpusculaire moyenne en hemoglobine

**TDM** : tomodensitometrie

**TDR** : tests diagnostique rapide

**URSS** : union des republicues socialistes soviétiques

**VGM** : volume globulaire moyen

**VHB** : virus de l hépatite B

**VHC** : virus de l hépatite c

**VIH** : virus de l immunodéficience humaine

**VS** : vitesse de sédimentation



*Liste des illustrations*



## LISTE DES FIGURES

Figure 1: le sarcopte de la gale[1].....	7
Figure 2: Description de la scissiparité des animalcules (infusoires)[1] .....	9
Figure 3:Le rôle des champignons dans les maladies des vers à soie.[1].....	11
Figure 4:La théorie des germes de Louis Pasteur, 1878 .[1] .....	12
<b>Figure 5:</b> Divergence des séquences protéiques de 615 protéines humaines et murines selon leur fonction.[1].....	14
<b>Figure 6:</b> Découverte du virus de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanowski (1892).[1]. .....	16
<b>Figure 7:</b> Le virus de la mosaïque du tabac étudié par microscopie électronique par Meredith Stanley.[1]	16
<b>Figure 8:</b> Découverte des viroïdes par Theodor Diener en 1971.[1] .....	18
<b>Figure 9:</b> Découverte des prions par Stanley Prusiner en 1982.[1] .....	19
<b>Figure 10:</b> L'organisation du génome d'un rétrovirus.[1] .....	24
<b>Figure 11:</b> Frottis sanguin.[35] .....	60
<b>Figure 12:</b> Syndrome anémique.[35] .....	61
<b>Figure 13:</b> Hémogramme et volumes sanguins : valeurs relatives.[35] .....	63
<b>Figure 14:</b> Hémoglobine : valeur en concentration.[35] .....	64
<b>Figure 15:</b> Hémogramme et hématies : priorité en fonction de l'âge et du sexe.[35].....	64
<b>Figure 16:</b> Classification des anémies en fonction du volume moyen.[35].....	65
<b>Figure 17:</b> Réticulocytes = reflet de l'érythropoïèse : Technique microscopique.[35].....	65
<b>Figure 18:</b> Réticulocytes = reflet de l'érythropoïèse : Technique par cytométrie.[35] .....	66
<b>Figure 19:</b> Polynucléose neutrophile.[35] .....	72
<b>Figure 20:</b> Granulopoïèse neutrophile.[35] .....	74
<b>Figure 21:</b> Myélémie.[35] .....	74
<b>Figure 22:</b> Lymphocytes dans le sang (NFS).[35].....	76
<b>Figure 23:</b> Hyperlymphocytose.[35].....	76
<b>Figure 24:</b> Lymphocytose sanguine (NFS).[35] .....	77
<b>Figure 25:</b> Neutropénie.[35].....	80
<b>Figure 26:</b> Déminéralisation infectieuse du médio-pied en radiographie.[64] .....	131
<b>Figure 27:</b> Pneumopathie infectieuse droite. Radiographie de face (A) et TDM thoracique en coupe axiale (B).[64] .....	132
<b>Figure 28:</b> Appendicite en TDM.[64] .....	133
<b>Figure 29:</b> Infection discovertébrale (spondylodiscite infectieuse). [64] .....	134
<b>Figure 30:</b> Abscess dans l'espace épidual suite à une spondylodiscite infectieuse en IRM.[64].....	136
<b>Figure 31:</b> Érosions osseuses en TDM. TDM du poignet (coupe axiale) montrant des ostéolyses focales (flèches) chez un patient avec une arthrite septique.[64] .....	138
<b>Figure 32:</b> MRP généralistes. A et B. TEP TDM au 18 F-FDG. Enfant aux antécédents d'ostéomyélite bifocale avec suspicion de reprise évolutive infectieuse osseuseC et D. Scintigraphie aux leucocytes marqués (oxinate d'111In) chez un autre patient.[64] .....	140

<b>Figure 33:</b> MRP spécifiques.A. Scintigraphie osseuse au <sup>99m</sup> Tc-HMDP. Ostéomyélite tibiale chez un enfant : hyperfixation relative sur la métaphyse tibiale supérieure gauche (entourée, vue antérieure). À noter : la fixation du traceur osseux est également accentuée physiologiquement dans l'ensemble des cartilages de conjugaison.[64] .....	142
Figure 34:exemples de l'apport des colorations histochimiques.[94] .....	168
<b>Figure 35:</b> exemples de l'apport de l'immunohistochimie pour l'identification des agents pathogènes.[94] .....	173
Figure 36: Exemples de l'intérêt de l'hybridation in situ pour l'identification des agents pathogènes.[94] .....	176

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Diversité des agents infectieux.....	14
<b>Tableau II:</b> Classification de principales bactéries pathogènes chez l'homme.....	36
<b>Tableau III:</b> Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme.....	39
<b>Tableau III:</b> Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme.....	42
<b>Tableau V:</b> Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme .a)mycoses cutanéomuqueuses b) mycoses profondes.....	44
<b>Tableau III:</b> voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prevention.....	47
<b>Tableau VI:</b> Normes de la numération formule leucocytaire.....	69
<b>Tableau VII:</b> Causes d'augmentation de la VS en dehors de l'inflammation.....	86
<b>Tableau VIII:</b> Causes pouvant empêcher une augmentation de la VS.....	86
<b>Tableau IX:</b> Protéine de la réaction inflammatoire.....	86
<b>Tableau X:</b> Causes de variation de la concentration des PRI en dehors de l'inflammation.(36)	88
<b>Tableau XI:</b> Interprétation de l'ECBU.....	97
<b>Tableau XII:</b> Catégorisations des micro-organismes en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires.....	98
<b>Tableau XIII:</b> Orientation étiologique des méningites.....	101
<b>Tableau XIV:</b> Interprétation des hémocultures.....	105
<b>Tableau XV:</b> Interprétation de l'examen microscopique de l'ECBC.....	110
<b>Tableau XVI:</b> Seuil de significativité selon le type prélèvement.....	111
<b>Tableau XVII:</b> Etiologies des liquides d'ascite.....	112
<b>Tableau XVIII:</b> Classification des épanchements articulaires.....	114
<b>Tableau XIX:</b> Bactéries pathogènes en fonction de la nature de la lésion.....	116
<b>Tableau XX:</b> Les infections uro-génitales.....	119
<b>Tableau XXI:</b> Les infections génitales chez la femme.....	123
<b>Tableau XXII:</b> Agents pathogènes à suspecter dans les diarrhées en fonction du résultat de l'examen direct.....	126
<b>Tableau XXIII:</b> Protéines plasmodiales associées au diagnostic des différentes espèces de plasmodium.....	148
<b>Tableau XXIV:</b> Liste des TDR Chagas existants.....	159
<b>Tableau XXV:</b> Performances des TDR Chagas existants.....	162
<b>Tableau XXVI:</b> Performances des TDR leishmaniose.....	164

# *Sommaire*



Introduction .....	1
Rappel .....	4
I. L'évolution Du Concept D'agent Infectieux.....	5
1. La Contagion .....	5
2. La Naissance De La Théorie Des Germes.....	9
3. Le Parasitisme.....	13
4. Découverte Des Virus Et Des Viroides .....	15
5. Découverte Des Prions .....	19
6. Parasites Endogènes Et Maladies.....	22
II. Le concept des maladies émergentes et des maladies infectieuses au 21ème siècle [31] .....	26
III. Données récentes sur la résistance des bactéries aux antibiotiques [32].....	32
1. La résistance intrinsèque.....	32
2. Résistance acquise.....	33
2.1. Par mutation.....	33
2.2. Par transfert horizontal d'ADN .....	33
Epidémiologie .....	34
I. Agents infectieux et principaux germes pathogènes chez l'homme : [33].....	35
1. Différents types d'agents infectieux : .....	35
2. Classification Des Principaux Germes Pathogènes Chez L'homme .....	36
2.1. Classification des principales bactéries : .....	36
2.2. Classification des principaux virus pathogènes chez l'homme.....	39
2.3. Classification des principaux parasites pathogènes chez l'homme : .....	42
2.4. Classification des principaux champignons pathogènes chez l'homme : .....	44
II. Mécanismes de Transmission des infections : [33] .....	46
1. Modes de transmission des infections : .....	46
2. Voies de transmission et mesures de prévention : .....	46
Examens complémentaires en pathologie infectieuse.....	51
I. Intérêts et bases de la prescription médicale [34] .....	52
1. Que peut-on attendre des examens complémentaires ? .....	53
2. Bons motifs d'examen complémentaires .....	54
2.1. Soins.....	54
2.2. Dépistage.....	55

2.3. Recherche .....	55
3. Mauvais motifs .....	56
4. Examens complémentaires en pédiatrie quotidienne.....	57
5. Interprétation des résultats .....	57
6. Coût des examens.....	58
7. Règles d'or.....	59
II. Examens complémentaires non spécifique : .....	60
1. L'hémogramme ou numération formule sanguine(NFS) . [35] .....	60
1.1. Les valeurs normales de l'hémogramme.....	63
.1.1.1 Hémoglobine .....	66
1.1.2. Volume globulaire moyen (VG M).....	67
1.1.3. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).....	68
1.1.4. Teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH).....	68
.1.1.5 La numération des leucocytes sanguins .....	68
1.1.6. La formule leucocytaire.....	69
1.1.7. La numération des plaquettes sanguines .....	70
1.2. Démarche diagnostique en fonction des principales anomalies .....	70
1.2.1. Les anomalies qui demandent une prise en charge urgente par un spécialiste.....	70
1.2.2. Les anémies .....	70
1.2.3. Les polynucléoses neutrophiles .....	72
1.2.4. Les myélémies .....	73
1.2.5. Les hyperéosinophilies .....	75
1.2.6. Les hyperlymphocytoses .....	75
1.2.7. Les lymphopénies .....	78
1.2.8. Les monocytoses.....	79
1.2.9. Les neutropénies .....	80
1.2.10. Les Thrombopénies .....	81
2. Bilan inflammatoire : .....	83
2.1. La vitesse de sédimentation et ses limites.....	83
2.2. Les protéines de la réaction inflammatoire [ 51-52].....	85
2.3. Profil protéique inflammatoire.....	89
2.4. Indications des marqueurs de l'inflammation.....	91

III. Examens complémentaires spécifiques : [33].....	93
1. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU).....	93
1.1. Le prélèvement .....	93
1.2. Analyses biologiques.....	95
1.3. Résultats et interprétation .....	95
2. Examen cyto bactériologique du liquide céphalo rachidien .....	99
2.1. Le prélèvement .....	99
2.2. Analyses biologiques.....	100
2.3. Résultats et interprétation .....	101
3. Les hémocultures .....	101
3.1. Le prélèvement .....	101
3.1.1. Mode de prélèvement.....	102
3.1.2. Quantité de sang prélevé .....	102
3.1.3. Intervalle entre les prélèvements.....	102
3.1.4. Transport .....	102
3.2. Analyses biologiques.....	103
3.2.1. Composition des flacons d'hémoculture .....	103
3.2.2. Choix des conditions de culture .....	103
3.2.3. Traitement des flacons positifs .....	103
3.3. Résultats et interprétation .....	104
3.3.1. Nature des bactéries identifiées et signification clinique.....	104
3.3.2. Nombre de flacons positifs et signification clinique .....	104
3.3.3. Cas des hémocultures polymicrobiennes.....	104
4. Examen cyto bactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires.....	106
4.1. Le prélèvement .....	106
4.1.1. Expectoration ou crachat (ECBC ).....	106
4.1.2. Aspiration endotrachéale (AET).....	106
4.1.3. Prélèvement distal protégé (PDP) ou Brossage bronchique protégé.....	106
4.1.4. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) et mini lavage (miniLBA ) .....	107
4.1.5. Urines.....	107
4.1.6. Hémocultures.....	107
4.1.7. Tubage gastrique.....	107
4.1.8. Aspiration nasopharyngée postérieure .....	107

4.2. Analyses biologiques.....	107
4.2.1. Examen microscopique .....	107
4.2.2. Mise en culture .....	108
4.2.3. Biologie moléculaire (PCR ) .....	108
4.3. Résultats et interprétation .....	108
5. Examen des épanchements pleuraux.....	111
6. Examen cyto bactériologique des liquides d'ascite.....	111
6.1. Le prélèvement .....	112
6.2. Analyses biologiques.....	112
6.3. Résultats et interprétation .....	112
7. Le prélèvement de liquide articulaire .....	113
7.1. Le prélèvement .....	113
7.2. Analyses biologiques.....	114
7.3. Résultats et interprétation .....	114
8. Examen cyto bactériologique des pus (superficiels et profonds) : .....	115
8.1. Le prélèvement .....	115
8.2. Analyses biologiques.....	116
8.3. Résultats et interprétation .....	116
9. Prélèvements génitaux chez l'homme .....	117
9.1. Le prélèvement .....	117
9.1.1. Le prélèvement urétral .....	117
9.1.2. Prélèvement d'une ulcération génitale .....	117
9.1.3. Prélèvement urinaire .....	117
9.1.4. Prélèvement sanguin .....	117
9.2. Analyses biologiques.....	118
9.3. Résultats et interprétation ( tableau XX) .....	119
10. Prélèvements génitaux chez la femme.....	121
10.1. Les prélèvements .....	121
10.1.1. Prélèvements cervico-vaginaux .....	121
10.1.2. Prélèvement vulvaire .....	121
10.1.3. Prélèvement d'une ulcération génitale ,anale, buccale.....	121
10.1.4. Dépistage du Streptococcus agalactiae chez la femme enceinte.....	122
10.1.5. Les prélèvements du haut appareil génital .....	122

10.1.6. Prélèvement sanguin .....	122
10.2. Analyses biologiques.....	123
10.3. Résultats et interprétation .....	123
11. Examen bactériologique et parasitologique des selles.....	125
11.1. Le prélèvement .....	125
11.2. Analyses biologiques.....	125
11.3. Résultats et interprétation .....	126
12. Recherche directe d'agents infectieux dans le sang circulant .....	126
12.1. Le prélèvement .....	127
12.1.1. Prélèvement de sang capillaire .....	127
12.1.2. Prélèvement de sang veineux .....	127
12.2. Analyses biologiques.....	127
12.3. Résultats et interprétation .....	127
IV. Place de l'imagerie Médicale dans le diagnostic de la pathologie infectieuse [64].....	129
1. Processus infectieux .....	129
1.1. Phase initiale : œdème .....	129
1.1.1. Radiographies .....	130
1.1.2. Infections des tissus mous et des organes pleins.....	130
1.1.3. Infection osseuse.....	131
1.1.4. Infection des tissus pulmonaires .....	132
1.1.5. TDM .....	133
1.1.6. IRM.....	134
1.1.7. Échographie.....	135
1.2. Phase d'état : abcès .....	135
1.2.1. Radiographies .....	135
1.2.2. TDM .....	135
1.2.3. Échographie.....	135
1.2.4. IRM.....	135
1.3. Phase séquellaire : modifications structurelles.....	137
1.3.1. Radiographies et TDM.....	137
1.3.2. Atteintes osseuses .....	137
1.3.3. Atteintes pulmonaires.....	138
1.3.4. Atteinte des tissus mous .....	138

1.3.5. IRM.....	139
1.4. Médecine nucléaire .....	139
1.4.1. MRP généralistes (18F-FDG, leucocytes marqués, 67Ga).....	139
1.4.2. MRP à spécificité tissulaire .....	141
1.4.3. Traceur du cortex rénal : 99mTc-DMSA .....	142
Apport des tests diagnostique rapide (TDR) : intérêt et limites.....	143
I. Principe.....	144
II. Détection d'antigènes parasitaires .....	146
1. Paludisme .....	146
2. TDR pour le diagnostic du paludisme .....	147
2.1. Antigènes détectés par les TDR dans le diagnostic du paludisme .....	148
2.2. Protéines pan-plasmodiales .....	149
2.2.1. L'aldolase .....	149
2.2.2. La pLDH : lactate déshydrogénase plasmodiale.....	149
2.3. Protéines spécifiques d'une espèce plasmodiale Plasmodium falciparum Histidine Rich Protein 2: PfHRP2 ou HRP2 .....	150
3. Utilisation des TDR.....	152
III. Détection d'antigènes de filaires .....	156
1. Diagnostic de la filariose lymphatique .....	156
2. Utilisation des TDR.....	156
IV. TDR appliqués dans la détection des anticorps.....	158
1. Maladie de Chagas .....	158
2. Leishmaniose viscérale.....	161
3. Bilharziose .....	163
Place et limites actuelles des méthodes complémentaires pour le diagnostique des maladies infectieuses dans un laboratoire de pathologie .....	165
1. Les colorations complémentaires les plus utiles en pathologie infectieuse et limites de ces colorations.....	169
2. L'immunohistochimie en pathologie infectieuse intérêt et limites .....	171
3. Hybridation in situ et détection des agents pathogènes .....	174
4. Biologie moléculaire (amplification des acides nucléiques par polymérase Chain réaction) en pathologie infectieuse : une utilisation controversée dans les laboratoires de pathologie. ....	177
5. La microscopie électronique: quelle place en pathologie infectieuse ?.....	179

6. Quel futur en pathologie infectieuse pour les autres techniques?.....	180
Conclusion .....	182
Résumés .....	184
Bibliographie.....	188



# *Introduction*



La prescription d'examens complémentaires présente deux principales indications :

1) Le dépistage : il s'agit de recommandations qui sont faites à l'ensemble de la population d'un pays pour dépister certaines pathologies considérées comme fréquentes et pouvant déboucher sur une prévention ou un traitement efficace si on les découvre. comme l' examen des urines pour dépister le diabète sucré ou les néphropathies ; le dosage du cholestérol pour évaluer le risque vasculaire et coloscopie pour dépister le cancer du colon dans les familles à risque...

2°) Le diagnostic : c'est la circonstance la plus fréquente de prescription d'un examen complémentaire. Après une approche clinique bien conduite, une analyse de la plainte du patient, de l'histoire de la maladie, dans un contexte clinique où l'on va élaborer des hypothèses diagnostiques et à partir de ces hypothèses on prescrit les examens qui permettront d'apporter d'autres arguments appuyant ou non le diagnostic.

La prescription d'examens complémentaires doit donc toujours être précédée d'une démarche clinique claire.

Certains examens biologiques courants ne présentent aucun véritable danger. Ils nécessitent cependant la connaissance de conditions de réalisation pratique optimale pour que le résultat de l'examen soit interprétable. Exemple l'évaluation des lipides sanguins doit se faire après 12 heures de jeûne strict ; l'évaluation de la kaliémie doit se faire sans utiliser un garrot... Une échographie pelvienne doit se faire chez un patient ayant la vessie pleine. Il faut donc expliquer au patient de ne pas uriner dans les heures qui précèdent l'examen. D'autres explications sont nécessaires pour expliquer au patient pourquoi on prescrit un examen, et quels en sont les inconvénients éventuels.

Ainsi il faut savoir ce que l'on attend d'un examen complémentaire, Pour

prescrire un examen complémentaire , il faut non seulement le connaître mais savoir ce que l'on peut en attendre. Il faut également connaître son coût et évaluer le rapport bénéfices/risques. Dans les risques il ne faut pas méconnaître le caractère soit rassurant, soit anxiogène de la prescription. Encore faut-il éviter de prescrire un examen uniquement pour « le plaisir de voir » une lésion sur l'imagerie alors que le diagnostic et le traitement n'en ont pas forcément besoin. Autant dire que le médecin ne doit prescrire que des examens qu'il connaît et dont il sait ce qu'ils apporteront au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique.

L'objectif de notre travail est de bien comprendre les bases de la prescription des examens complémentaires dans la pratique médicale, à travers une étude détaillée des techniques de prélèvements et des règles de déroulement ainsi que l'interprétation des différents résultats obtenus et leur intérêt dans le diagnostic de la pathologie infectieuse.

# *Rappel*



## **I. L'évolution Du Concept D'agent Inféctieux**

Depuis le Néolithique, le mode de vie des hommes est passé du nomadisme des chasseurs-cueilleurs à la vie sédentaire des agriculteurs et des éleveurs astreints à un dur labeur quotidien. Il en a résulté une expansion démographique très importante qui va s'accompagner de phénomènes nouveaux, imprévisibles, effrayants, pratiquement ignorés jusque-là : les épidémies. Souvent dévastatrices, elles peuvent frapper l'homme, les animaux ou les plantes. Depuis Hippocrate, on distingue clairement les maladies contagieuses qui se communiquent au contact des malades, par opposition aux autres maladies non transmissibles. On s'est longtemps interrogé sur la nature de cette contagion. Dans l'Antiquité, notamment en Mésopotamie et en Grèce, on pensait que les maladies étaient liées aux fautes et aux péchés des hommes, déclenchant l'expression de forces occultes, de la vengeance divine, de malédictions ou de maléfices. Les épidémies étaient envoyées par des dieux offensés, comme Jupiter envoya Pandore sur terre avec sa boîte à répandre les fléaux. La cause du courroux des dieux reste obscure et inconnue. On recherche des coupables, des auteurs de troubles qui ont suscité la colère des dieux. L'ignorance et les peurs collectives désigneront des boucs émissaires, souvent les malades mêmes, parfois massacrés, galeux, cagots, scrofuleux, pestiférés, ladres ou lépreux... [1]

### **1. La Contagion**

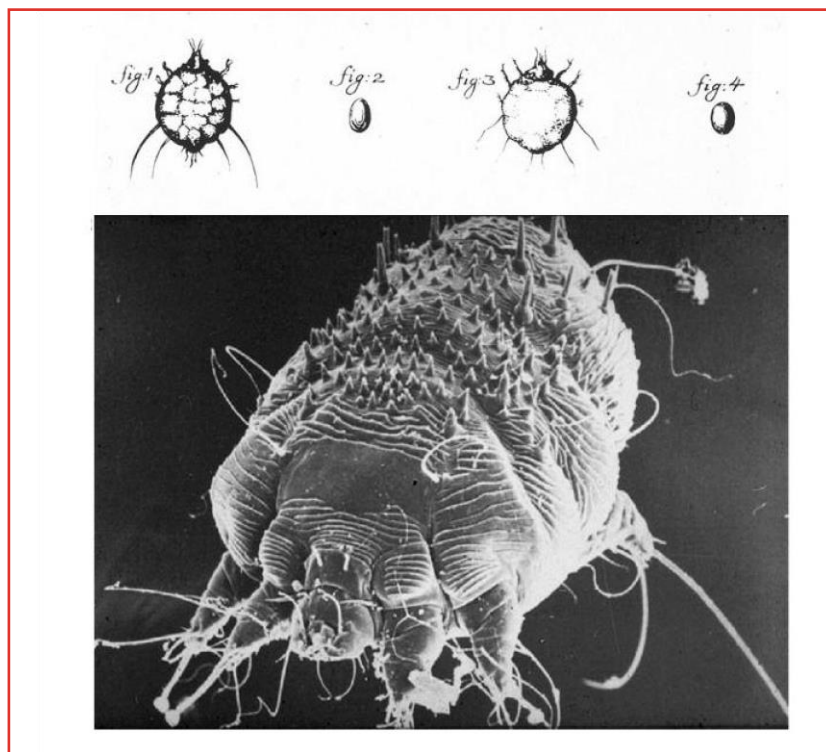
Au V<sup>e</sup> siècle avant notre ère, les Grecs jettent un nouveau et lumineux regard sur la nature, qui va initier la démarche scientifique. Ils postulent que tout phénomène a une cause naturelle : la lumière vient du soleil, la fumée du feu, la douleur de la blessure... La foudre, les tremblements de terre, les tempêtes sont des phénomènes naturels, sans lien avec les dieux. Les maladies ont aussi une cause naturelle. Dans son ouvrage *Des épidémies*, Hippocrate distingue les maladies

transmissibles des autres. Dans son *Traité des Airs, des Eaux et des Lieux*, il attribue la contagion à l'air vicié et nauséabond, aux miasmes qui émanent des marais, au climat malsain. Pour éliminer ces infectes émanations, il préconise le feu purificateur ou les aromates. Un architecte romain du I<sup>er</sup> siècle, Vitruve, décrit les effets délétères des miasmes (*nebula*) lors de l'implantation d'une ville près de marécages fétides. Il écrit : « Car lorsque les brises matinales soufflent vers la ville au lever du soleil, si elles apportent avec elles le brouillard des marais et, mêlé à la brume, le souffle empoisonné des créatures des marais qui se transmet aux corps des habitants, ils rendront le site malsain ». À la même époque, un autre romain, Varron, auteur d'un traité d'agriculture, a le pressentiment que les miasmes transporteraient des animalcules minuscules : « Dans les endroits humides se développent des animalcules tout à fait petits, que l'œil ne peut pas percevoir et qui, transportés par l'air, passent par le nez et par la bouche et se fixent dans le corps, y causant de graves maladies. »

Sans apporter de preuves. Galien au II<sup>e</sup> siècle de notre ère reprendra la thèse hippocratique qui durera jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle.

Par la suite, un apport important viendra des médecins arabes du IX<sup>e</sup> au XIV<sup>e</sup> siècle, Rhazès, Avicenne et Ibn Khatib. Ils décrivent des mesures prophylactiques pour prévenir la propagation de la rougeole et de la variole, notamment l'isolement des patients, le lavage à grande eau, Parfois vinaigrée, le séchage au soleil des denrées, et plus tard les fumigations des passagers des navires. À cette époque, les léproseries apparaissent en Europe (XI<sup>e</sup> siècle), puis viendront les pratiques de quarantaines et les lazarets après la Peste noire du XIV<sup>e</sup> siècle. Cette terrible épidémie ébranle toutes les convictions du monde médiéval, par son caractère absurde, aléatoire et incompréhensible. Nul n'y échappe, quel que soit son statut, riche, pauvre, Pénitent, saint ou scélérat...

À la Renaissance, la syphilis est ramenée par Christophe Colomb d'Amérique où elle sévissait à l'état endémique. Cette maladie jusque-là inconnue et souvent rapidement mortelle, n'avait pas été décrite par les médecins grecs qui étaient réputés infallibles. Son mode de transmission sexuelle caractérisée par un chancre d'inoculation a été décrit par un médecin italien, Girolamo Fracastor. Il publie en 1546 la contagion dans un ouvrage « *De contagione et contagiosis morbis et curatione* ». Il incrimine des « semences vivantes » qu'il appelle virus, particules imperceptibles (*particulae insensibiles*), transmissibles d'homme à homme, à l'instar des « germes » des grains de raisin pourris qui contaminent les grappes saines. Ces particules invisibles sont si « fines et ténues », qu'elles peuvent pénétrer notre corps. Cette intuition géniale ne fut démontrée que, plusieurs siècles plus tard.



**Figure 1:** le sarcopte de la gale[1]

L'essor de l'anatomie au XVI<sup>e</sup> siècle va permettre de découvrir que certains vers, notamment les ascaris, sont la cause d'occlusions et de perforations intestinales. Jusque-là, on pensait que la maladie favorisait l'apparition spontanée de vers selon la théorie d'Aristote. Ce seront les prémices d'une découverte importante réalisée au XVII<sup>e</sup> siècle sur la gale, une maladie de peau contagieuse très répandue. La première démonstration de la nature vivante d'un agent infectieux a été réalisée en étudiant cette maladie. L'acarien observé dès l'Antiquité a été considéré pendant des siècles comme naissant par génération spontanée sur la peau en conséquence de la maladie. En 1687, un médecin italien, Giovanni Bonomo, a décrit en détail le sarcopte de la gale au microscope qui vient d'apparaître. Il montre la présence dans l'épiderme d'acariens mâles et femelles qui pondent des œufs (Figure 1). Il réussit à transmettre expérimentalement la gale à des individus sains par ces sarcoptes.

C'est la première démonstration qu'un être vivant microscopique pouvait induire une maladie transmissible [2]. La camisole intellectuelle de la théorie de la génération spontanée d'Aristote explique que la découverte de Bonomo soit passée inaperçue, de même que celles de la reproduction des mouches par Francisco Redi en 1668 et de la scissiparité des infusoires par Lazare Spallanzani en 1776 (Figure 2), même si elles réfutaient expérimentalement le dogme.



**Figure 2:** Description de la scissiparité des animalcules (infusoires)[1]

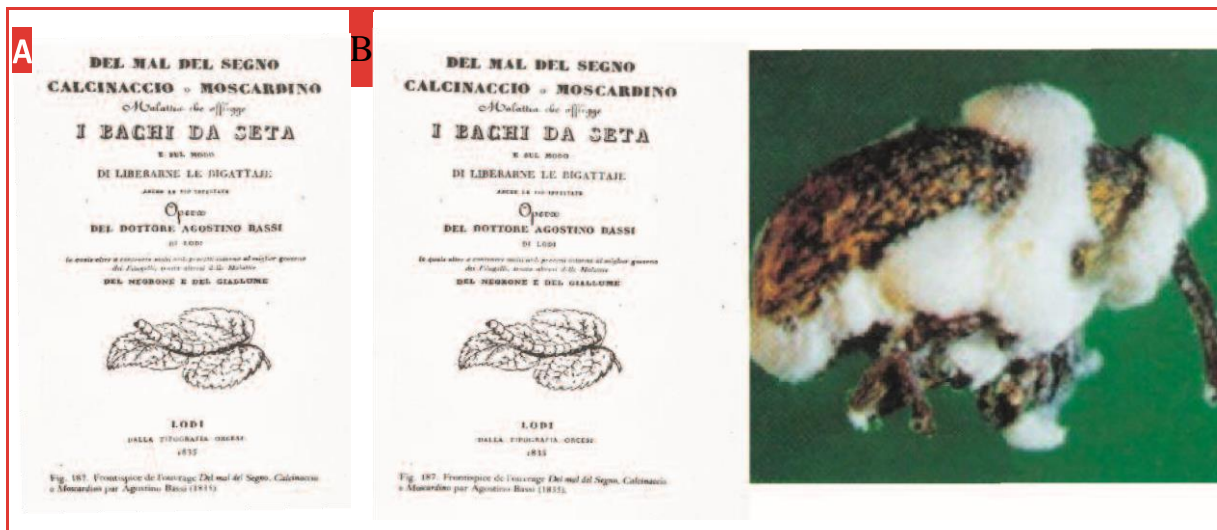
## 2. La Naissance De La Théorie Des Germes

Au XIXe siècle, les travaux d'un autre Italien vont soutenir les idées « contagiosistes ». Agostino Bassi a fait de remarquables observations sur la muscardine, une maladie des vers à soie, à l'origine d'épidémies explosives détruisant les élevages et ruinant les éleveurs. On les attribuait aux variations climatiques ou à des modifications du régime alimentaire. Travaillant pendant 25 ans sur cette mystérieuse affection, Bassi découvre en 1835 qu'elle est associée à la présence d'un champignon microscopique envahissant le corps des vers (Figure 3). Il réussit même à propager la maladie avec ce champignon : « Cet être homicide est organique, vivant et végétal. C'est une plante du genre des cryptogames, un champignon parasite. Il ne se nourrit que de substance animale, il végète et se propage uniquement dans les vers et ne peut éclore, c'est-à-dire assumer les premiers

mouvements de sa vie active, que chez l'insecte vivant. Les graines du champignon fatal, en entrant dans le ver à soie, germent, la plante se nourrit et grandit, et en grandissant et se dilatant elle tue l'animal qu'elle a attaqué ; puis elle produit ses fruits, ou les mûrit ou les perfectionne dans le cadavre où, la force opposante de la vie ayant cessé, le parasite trouvera dans la matière morte toute la nourriture nécessaire au perfectionnement de ses fonctions. Le cadavre qui contient des germes semblables à ceux qui ôtèrent la vie à l'animal attaqué peut donc communiquer à d'autres insectes la même maladie et les conduire à la même fin » [2]. Bassi propose une prophylaxie efficace pour éviter la contagion aux autres élevages, par le lavage des mains et la désinfection à l'eau bouillante des vêtements des éleveurs, afin « qu'aucune chose, aucune personne aucun être vivant ne puisse apporter les grains du parasite meurtrier pour les vers à soie ». Dès 1849, il prophétise que la contagion des maladies humaines pourrait être elle-même liée à la présence de germes vivants invisibles, en particulier le choléra qui frappait durement l'Europe à cette époque. En 1865, Louis Pasteur montrera aussi, de façon magistrale, le rôle d'un parasite (microsporidie) dans la pébrine, une autre maladie épidémique des vers à soie.

Dès le milieu du XIXe siècle, les dermatologues ont démontré le rôle des champignons dans certaines affections cutanées. Le premier, Johann Schoenlein, incrimine en 1839 un champignon (*Achorion schoenleini*) à l'origine de certaines teignes contagieuses. Suivront plusieurs autres maladies de la peau, chacune avec son propre champignon. En 1847, Ignaz Semmelweiss suspecte des germes invisibles propageant la fièvre puerpérale par les mains sales. On peut aussi citer la découverte du bacille de la lèpre par Armauer Hansen en 1873, puis celle du bacille du charbon observé dans le sang d'animaux malades par Casimir Davaine dès 1850

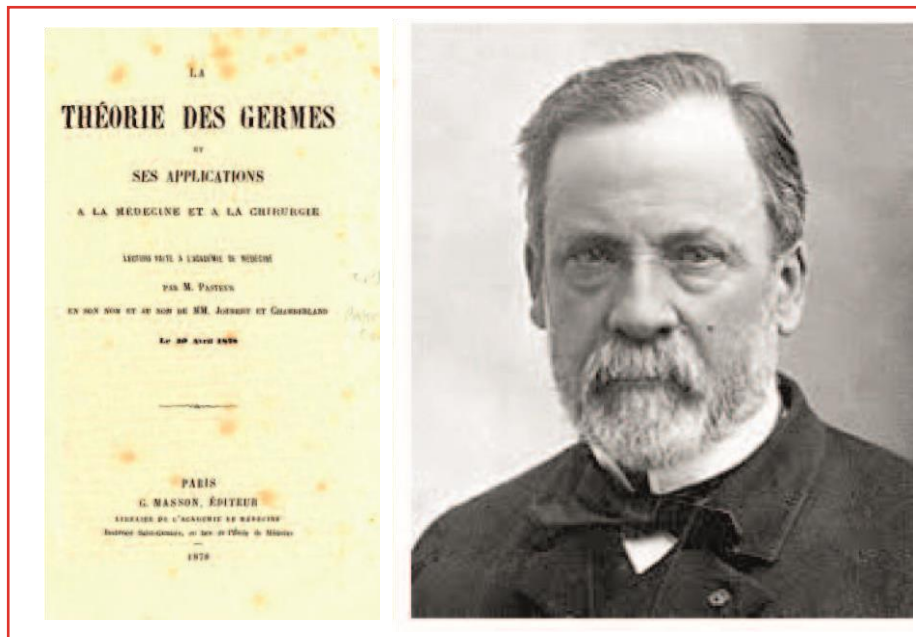
et identifié par Robert Koch en 1874. En 1878, Louis Pasteur propose le concept révolutionnaire de la théorie des germes à l'origine de la contagion et des maladies infectieuses dans une conférence devant l'Académie de médecine, intitulée La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie (Figure 4). Conjointement, Robert Koch définit les prérequis permettant d'établir un lien de causalité entre un micro-organisme et une maladie qu'il est supposé provoquer. Il formule les postulats de Koch-Henlé : (a) le micro-organisme est constamment associé à la maladie et mis en évidence dans les tissus infectés) ; (b) il n'est pas retrouvé dans d'autres maladies ; (c) il peut expérimentalement reproduire la maladie [3, 4].



**Figure 3:**Le rôle des champignons dans les maladies des vers à soie.[1]

**A. Frontispice de l'ouvrage d'Agostino Bassi paru en 1835.**

**B. Ver à soie envahi par un champignon.**



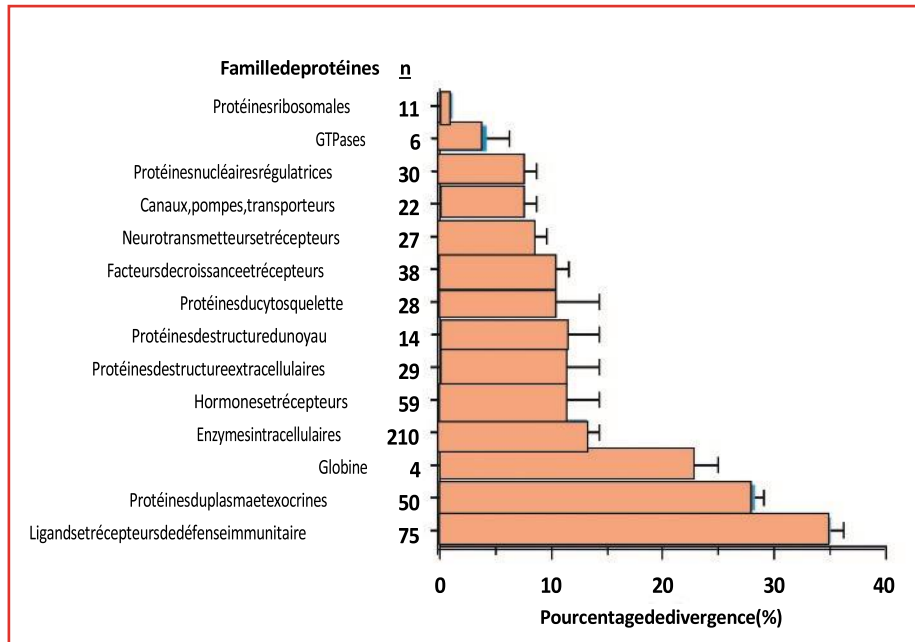
**Figure 4:** La théorie des germes de Louis Pasteur, 1878 .[1]

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, on considère qu'une maladie infectieuse est le résultat d'un conflit entre un agent infectieux (champignons, bactéries, parasites) et son hôte, déclenchant une maladie aiguë ou chronique. Cependant, on s'est rapidement aperçu de l'importance du terrain génétique sur l'expression de la maladie, allant d'une forme inapparente malgré la présence du germe (notion de porteur sain) jusqu'à une symptomatologie aiguë, parfois très grave. De plus, il s'est avéré qu'il était souvent impossible de démontrer le lien de causalité entre un agent infectieux et une maladie, car certains postulats (en particulier le troisième) sont impossibles à mettre en œuvre. Dès lors, on a recours à la notion de risque relatif. Assigner un rôle à un agent infectieux revient à mettre en évidence une forte association entre l'exposition au risque (le microorganisme) et la distribution spatio-temporelle de la maladie.

Ainsi apparaît une conception cohérente des maladies infectieuses. Responsable des mystérieuses et incompréhensibles épidémies atteignant l'ensemble du monde vivant, la contagion est liée à des germes spécifiques (virus, bactéries ou parasites) responsables de maladies stéréotypées. Savoir reconnaître les micro-organismes avec précision (taxonomie) et connaître leurs habitudes (épidémiologie) a permis de prévenir les maladies infectieuses par des mesures d'hygiène et de vaccination.

### **3. Le Parasitisme**

Le parasitisme est la capacité des êtres vivants à vivre au détriment d'autres êtres vivants. Ce phénomène existe probablement depuis les origines de la vie et a été démontré voici au moins 400 millions d'années [5]. Les agents infectieux sont des « parasites » au sens large. Aucune forme de vie, des plus complexes (animaux, plantes...) aux plus simples, n'échappe au processus infectieux qui est une force active lors du phénomène sélection naturelle [6, 7]. En réalité, dans une vision darwinienne, le parasitisme est un processus de co-évolution dynamique entre l'agent infectieux et son hôte, à l'origine du polymorphisme génétique des populations. Il en résulte une sélection des individus les plus résistants qui explique la variabilité de l'expression de la maladie au cours du conflit hôte-agent infectieux. Cela est confirmé par l'analyse comparative des séquences de 615 protéines homologues de mammifères (homme, rongeurs), qui montre un maximum de divergence génétique (à 35 %) pour les protéines impliquées dans les défenses de l'hôte, ce qui est le reflet de la pression de sélection des agents infectieux [8] (Figure 5).



**Figure 5:** Divergence des séquences protéiques de 615 protéines humaines et murines selon leur fonction.[1]

**Tableau I:** Diversité des agents infectieux.[1]

Agents infectieux	Nature	Taille du génome	Nombre de gènes
Eucaryotes	Métazoaires, protozoaires, champignons	10 000-100 000 kb	$< 10^4$ - $10^5$
Procaryotes	Bactéries	1 000-5 000 kb	3 000-4 000
Virus	ADN ou ARN	3-200 kb	1-200
Viroïdes	ARN	300 pb	Non codant
Prion	Protéine	PrP <sup>SC</sup>	<i>pnrp</i>

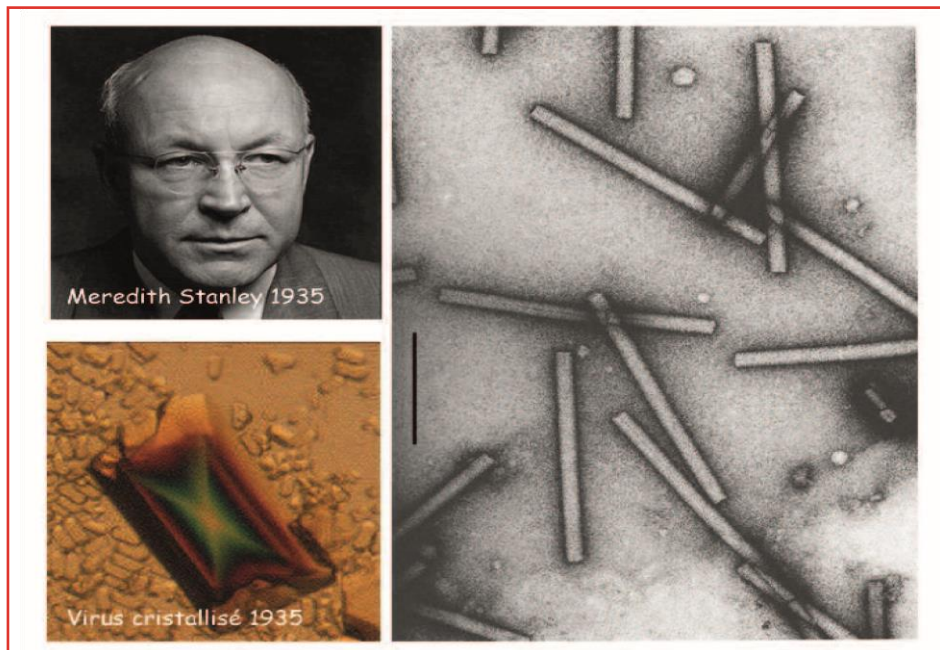
Les agents infectieux ont donc d'abord été définis comme des organismes vivants (généralement microscopiques) entrant en conflit avec d'autres êtres vivants, ce qui déclenche une inflammation. Le conflit peut se terminer par la survie ou la mort. La diversité des agents infectieux est illustrée dans le tableau. Les maladies infectieuses peuvent être induites par des organismes vivants très complexes, par exemple des acariens comme le sarcopte de la gale ou des vers (filaire, tænia, ascaris, oxyure...), par des protozoaires (*Plasmodium*, *Leishmania*, *Trypanosoma*, amibes...), des champignons (dermatophytes, *Aspergillus*, levures, *Candida*...), ou par des bactéries très diverses. Ainsi, les agents infectieux sont des eucaryotes (métazoaires invertébrés, protozoaires et champignons) avec un noyau différencié et un génome souvent de plusieurs milliers de gènes, ou des procaryotes (bactéries) codant en général pour 1 000-4 000 gènes.

#### **4. Découverte Des Virus Et Des Viroïdes**

À l'orée du XX<sup>e</sup> siècle, on n'arrivait pas à mettre en évidence au microscope les germes dans certaines maladies infectieuses comme la rage, la variole, la rougeole, la vaccine... Travaillant sur une maladie infectieuse des plantes, un jeune russe, Dimitri Iwanovski, découvre en 1892 un nouveau type d'agents pathogènes invisibles au microscope optique : les virus. Grâce à une innovation technique, les bougies de porcelaine « dégourdie » de Charles Chamberland, il montre que l'agent de la mosaïque du tabac, qui donne des tâches sur les feuilles, est capable de traverser les bougies de porcelaine, à la différence des bactéries et des champignons qui sont retenus par ce filtre (Figure 6). Ce virus sera purifié sous forme cristalline en 1935 par Wendell Stanley. En 1939, ce sera le premier virus observé au microscope électronique (Figure 7). Ainsi s'ouvrait un monde de particules infectieuses extrêmement diversifiées, à la fois dans leur forme et dans leur structure. Ce sont des parasites strictement intracellulaires et capables de se multiplier au détriment des cellules qu'ils infectent.



**Figure 6:**Découverte du virus de la mosaïque du tabac par Dimitri Ivanowski (1892).[1].

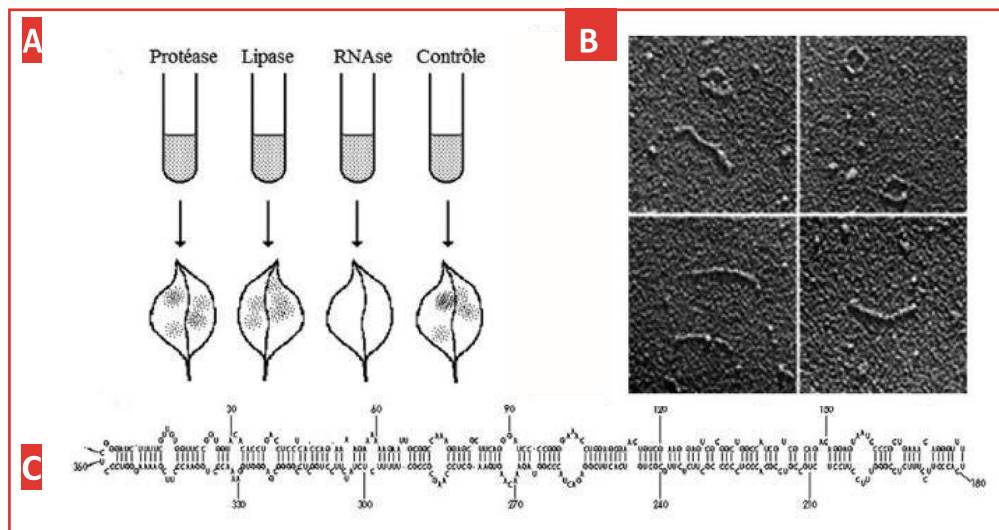


**Figure 7:**Le virus de la mosaïque du tabac étudié par microscopie électronique par Meredith Stanley.[1]

Les virus sont constitués d'un seul acide nucléique (ADN ou ARN) protégé par une coque protéique (ou capsid) de structure icosaédrique ou hélicoïdale et parfois associés à une enveloppe lipidique externe. Leur génome peut comprendre de 1-3 gènes pour les virus les plus simples (virus de l'hépatite, entérovirus ...) jusqu'à une taille de 130 à 375 kb pour les virus pathogènes les plus complexes, tels que les Poxvirus, le virus de la variole codant pour 187 gènes [9]. On a même décrit des virus de très grande taille, les Mimivirus, parasites d'amibes de l'environnement [10]. À titre de comparaison, les plus petites bactéries pathogènes, les mycoplasmes, possèdent un génome d'environ 600 kb. Du point de vue de la sélection naturelle, les virus véhiculent des gènes et permettent un flux d'information génétique entre les cellules et les hôtes infectés. Ils peuvent même s'insérer dans le génome des êtres vivants qu'ils infectent. Les bactéries ont leurs propres virus, les phages, qui peuvent aussi s'intégrer au génome bactérien, enrichissant ainsi leur patrimoine génétique. Ces phages peuvent parfois véhiculer des gènes codant pour les toxines.

En 1971, l'Américain Theodor Diener découvre une nouvelle classe de parasites moléculaires, les viroïdes [11]. Ce sont des agents infectieux uniquement pathogènes pour les plantes ; on en connaît environ 300 chez les végétaux. Leur singularité réside dans le fait qu'ils sont constitués de courts (environ 300 nucléotides) ARN non codants, monocaténares, en épingle et sans capsid (Figure 8). Ces ARN « nus » se répliquent grâce aux polymérases des cellules infectées et possèdent un domaine auto-catalytique de type ribozyme. De très nombreux viroïdes sont à l'origine de maladies infectieuses et de tumeurs chez les plantes, mais il n'existe pas d'équivalent connu chez les animaux[11]. Partant de l'idée que les phénomènes biologiques sont universels, il faut s'attendre à ce que des viroïdes

soient un jour découverts chez les animaux. Ceci est suggéré par la découverte d'un domaine « viroïde » chez un virus humain, le virus d de l'hépatite [12]. Ce très petit virus défectif, satellite du virus de l'hépatite B, est responsable d'une hépatite sévère au cours d'une coinfection avec ce virus. Son ARN monocaténaire de 1 700 nucléotides code une seule protéine qui possède un domaine auto-catalytique de type ribozyme, ressemblant à ceux des viroïdes des plantes [11]. Les viroïdes sont les plus petites et les plus simples molécules répliquatives connues, de véritables fossiles vivants de l'évolution précellulaire dans le monde de l'ARN.

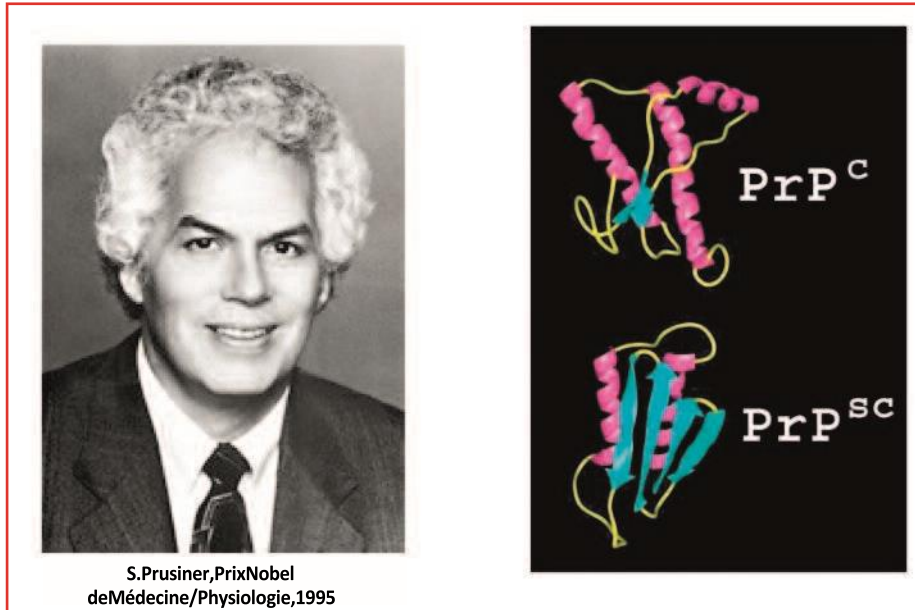


**Figure 8:** Découverte des viroïdes par Theodor Diener en 1971.[1]

**A.** Mise en évidence des viroïdes : les extraits végétaux transmettant la maladie sont traités par des protéases, des lipases ou des RNases : seul le traitement par la RNase abroge la transmission de la maladie.

**B.** Observation au microscope électronique de viroïdes.

**C.** Structure en bâtonnet du viroïde PSTVd (*Potato spindle tuber*), RNA monocaténaire de 360 nucléotides non-codants.



**Figure 9:**Découverte des prions par Stanley Prusiner en 1982.[1]

L'agent infectieux est une protéine cellulaire sensible aux enzymes protéolytiques ( $\text{PrP}^c$ ) qui se déforme en une forme infectieuse, très hydrophobe et insensible aux enzymes protéolytiques ( $\text{PrP}^{sc}$ ). La protéine normale est constituée de 2 feuillets  $\beta$  et de 3  $\alpha$ -hélices et la protéine prion comprend deux  $\alpha$ -hélices et 4 feuillets  $\beta$ .

## 5. Découverte Des Prions

Il existe des maladies du système nerveux central caractérisées par une dégénérescence cérébrale donnant un aspect spongieux au cerveau, avec une remarquable absence de réaction inflammatoire. Ces maladies ont été décrites dès les années 1920 par Hans Creutzfeldt et Alfons Jakob. Il s'agit de démence avec perte cognitive progressive survenant chez des personnes de plus de 65 ans et plus rarement chez les personnes beaucoup plus jeunes dans une forme familiale (> 10 % des cas). Il existe une maladie animale proche, connue depuis 1732, la tremblante du mouton ou *scrapie*, qui évolue par épizootie dans les troupeaux. En

1936, deux vétérinaires français, Jean Cuillé et Paul-Louis Chelle, montrent que la tremblante est en réalité une maladie transmissible. Par inoculation intracérébrale d'extraits de cerveau, on peut la propager d'animal à animal. Par la suite, une vaste épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine apparaîtra en 1985, entraînant en Angleterre la perte de 170 000 vaches en 15 ans.

En 1957, un jeune médecin américain, Carleton Gajdusek, décrit avec Vincent Zigas une singulière démence, le kuru, atteignant des tribus vivant à l'âge de pierre en Papouasie, les Forés. Les lésions du cerveau, montrant une atrophie du cortex avec spongiose sans réponse inflammatoire, ressemblent à celles de la maladie de Creutzfeldt-protéolytiques abrogent la transmission de la maladie. À Jakob [13]. Gajdusek montrera par la suite que cette partie de ces extraits hautement purifiés, il identifie une maladie qui était transmise par le cannibalisme rituel, et qu'une protéine codée par le gène *pnrp* localisé sur le chromosome 20 chez l'homme pouvait la propager par inoculation intracérébrale [14-17]. C'est une protéine transprimates. Ces travaux très originaux seront couronnés par un prix Nobel de physiologie/médecine en 1976. Par la suite, un jeune médecin pédiatre travaillant à San Francisco, Stanley Prusiner, identifiera l'agent infectieux de la protéine normale produite chez tous les êtres humains tremblante du mouton et de la maladie de CreutzfeldtJakob. Il montrera d'abord qu'il peut transmettre la maladie par des extraits protéiques très purifiés provenant de cerveaux d'animaux malades. Ces extraits résistent à haute température, aux irradiations, aux enzymes détruisant les acides nucléiques. Seules les enzymes protéolytiques abrogent la transmission de la maladie. À partir de ces extraits hautement purifiés, il identifie une protéine codée par le gène *pnrp* localisé sur le chromosome 20 chez l'homme [14-17]. C'est une protéine transmembranaire de fonction inconnue, composée de 254 acides

aminés, très abondante dans le tissu cérébral. La protéine infectieuse dite PrP (ou prion) ne diffère de la protéine normale produite chez tous les êtres humains que par sa conformation, c'est-à-dire sa structure tridimensionnelle. L'année suivante, il propose une théorie hérétique : les encéphalopathies spongiformes seraient dues à un agent infectieux de nature protéique, qu'il dénomme PrP ou « *Prion Protein* » [18]. Cette protéine infectieuse est capable de se répliquer sans porter d'information génétique. Le lien de causalité entre la protéine prion et la maladie de Creutzfeldt-Jacob sera établi en montrant que les souris transgéniques pour le gène *pnrp* d'une espèce animale donnée deviennent très sensibles au prion de l'espèce correspondante. De plus, les souris dont le gène *pnrp* a été invalidé (*knock-out*, KO) sont viables et totalement résistantes à l'infection par les prions [19-21].

La présence du gène normal *pnrp* est requise pour l'expression de la maladie. Ces expériences seront récompensées par le prix Nobel de médecine et de physiologie en 1995 (Figure 9).

On pense actuellement que la protéine anormale inoculée ou ingérée en très faibles quantités chez certains individus génétiquement prédisposés, pourrait induire une réaction en chaîne par interaction protéine-protéine et ainsi transformer en prion la protéine native abondante dans certaines cellules telles que les neurones. La barrière d'espèce dépendrait donc de la proximité structurale entre le prion d'une espèce et la protéine correspondante de l'espèce exposée. L'accumulation de prions dans les cellules infectées entraînerait une nécrose neuronale massive et la dégénérescence cérébrale.

Alors que la finalité des maladies infectieuses est la répllication du matériel génétique de l'agent causal, la transmissibilité des encéphalopathies spongiformes s'apparente plus à un empoisonnement ou à une réaction en chaîne sans claire

finalité évolutive. La découverte de ces protéines de structure anormale, provoquant des maladies transmissibles très particulières, sans réaction inflammatoire, pourrait ouvrir un pan nouveau de la pathologie, en suggérant qu'une protéine de configuration anormale peut être associée ou à l'origine d'une maladie. Nous sommes ici à la limite entre maladie génétique et maladie infectieuse puisqu'il existe des formes héréditaires de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou des maladies apparentées qui s'avèrent transmissibles. D'autres maladies ne pourraient-elles pas être liées à de telles déformations protéiques ?

## **6. Parasites Endogènes Et Maladies**

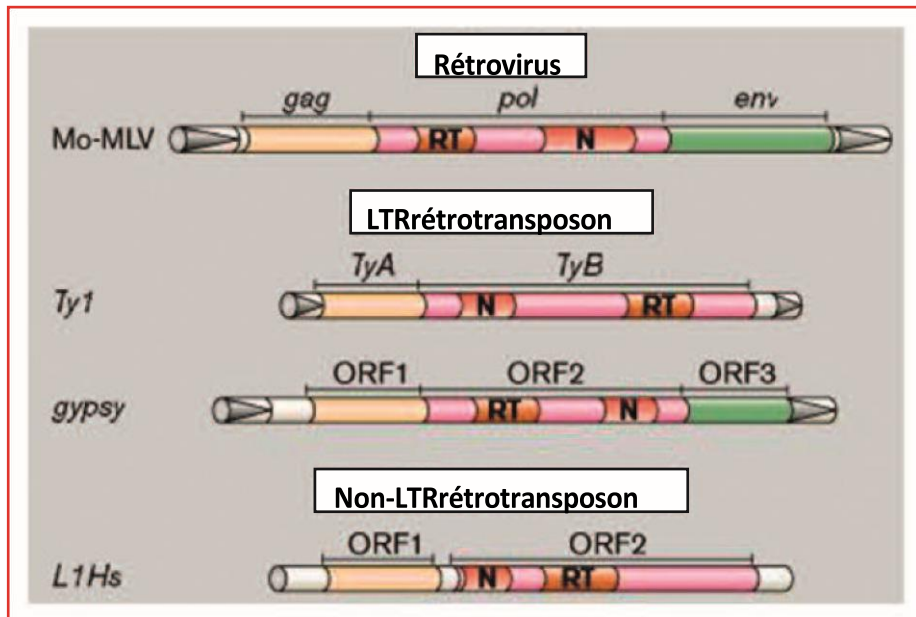
Depuis plus d'un milliard d'années, une symbiose s'est établie entre les bactéries et les cellules eucaryotes aboutissant à la présence de mitochondries et de chloroplastes dans leur cytoplasme. Il s'agit d'un processus infectieux symbiotique. Ces organelles sont des vestiges bactériens retrouvés chez les animaux et les plantes [22-24]. Leur très petit génome d'ADN circulaire code les gènes de la chaîne respiratoire requis pour la respiration et la production de l'énergie cellulaire. La taille du génome des mitochondries humaines est de 16,5 kb codant pour 13 protéines. Des anomalies génétiques de gènes mitochondriaux (en particulier ceux des chaînes respiratoires) entraînent toute une série de maladies génétiques de mieux en mieux caractérisées [25].

Dans les années 1950, André Lwoff découvre que le phénomène de la lysogénie est dû à l'intégration de génomes viraux entiers dans le chromosome des bactéries. Ainsi, le génome des bactéries peut être accru et transformé au cours du temps. Ce fait s'est avéré exact également pour les cellules eucaryotes avec les rétrotransposons ou éléments génétiques mobiles. Le génome humain est constitué de 3,25 milliards de nucléotides, dont seulement 1,5 % codent pour des protéines

(23 000 gènes). Le reste représente 98,5 % de séquences nucléotidiques qui ne codent pas de protéines. Environ 45 % du génome humain est formé d'éléments potentiellement mobiles, principalement des rétrotransposons qui se répartissent en plusieurs catégories. Tout d'abord, il y a des éléments *LINE* (*Long Interspersed Nuclear Element-1*) qui sont des séquences de 6000 à 8000 nucléotides. Il en existe près de 800 000 copies (soit 21 % du génome humain). Ensuite, il y a des séquences répétitives *SINE* (*Short interspersed nuclear elements*), de 100-400 nucléotides, lesquelles représentent environ 13 % de l'ADN génomique. Ces séquences *SINE* comprennent environ 1,5 million de copies, incluant 1 million de copies du rétrotransposon *Alu*. Une autre catégorie est représentée par les rétrovirus endogènes *HERV* (*human endogenous retroviruses*), le plus souvent défectifs (8 % du génome). Ces éléments possèdent le gène *pol* codant la rétrotranscriptase et le gène *gag* qui code pour des protéines de structure. Cependant ils sont dépourvus du gène *env* qui produit la protéine d'enveloppe des rétrovirus [26]. C'est pourquoi ces rétrotransposons sont incapables de se propager de cellule à cellule et ne sont pas infectieux (contrairement aux rétrovirus codant *gag*, *pol*, *env*). Ils pourraient constituer des précurseurs des rétrovirus infectieux [27, 28]. Enfin, il existe des transposons (100-3000 nucléotides) qui n'utilisent pas l'ARN pour se déplacer et occupent 3 % du génome. Les rétrotransposons non-autonomes peuvent parfois être mobilisés de façon aléatoire pour s'insérer dans le génome en utilisant une rétrotranscriptase endogène produite par un petit nombre de rétrotransposons *LINE-1* (une centaine).

Les rétrotransposons retrouvés dans notre génome proviennent des virus (Figure 10). Ce sont des fossiles incrustés dans le patrimoine génétique et transmis par les cellules germinales. Ils sont la trace de multiples guerres où les espèces vivantes se sont affrontées aux virus depuis des millions d'années. Leur

déplacement aléatoire est possible et peut être à l'origine de mutations et de réarrangements génétiques. On sait que cette mobilité s'accroît avec le vieillissement, conjointement à la perte de l'hétérochromatine. Ces mutations peuvent être la source de certaines pathologies, comme des cancers (colique, prostatique, ovarien...) où l'on relève une forte incidence des rétrotranspositions dans les cellules cancéreuses.



**Figure 10:** L'organisation du génome d'un rétrovirus.[1]

(*Moloney murine leukemia virus*, Mo-MLV) avec les trois gènes *gag*, *pol*, *env*, comparativement à celle des rétrotransposons contenant des motifs LTR (*Long Terminal Repeats*) de *Saccharomyces cerevisiae* (*Ty1*), de la drosophile (*gypsy*), et d'un rétrotransposon humain sans LTR (*L1Hs*). Les motifs LTR sont situés aux terminaisons droites et gauches des éléments mobiles (sauf *L1Hs*). Les régions codant la reverse transcriptase (RT) et la nucléase (N) sont indiquées.

Les éléments mobiles pourraient aussi jouer un rôle important dans la genèse de certaines maladies idiopathiques. Ainsi, on a récemment suspecté le rôle d'un rétrovirus endogène dans la genèse du diabète insulino-dépendant [29]. On a aussi

décrit des pathologies « génétiques » liées à des insertions de rétrotransposons endogènes dans certains gènes, tels que ceux codant le facteur VIII (hémophilies), la dystrophine (myopathie de Duchenne), l'anti-oncogène APC (cancer du côlon), l'oncogène Myc (cancer du sein), ou encore la fukutine (*Fukuyama-type congenital dystrophy*)... Ces pathologies génétiques pourraient donc remonter à un événement fondateur, tel que l'insertion d'un rétrotransposon en amont ou à l'intérieur d'un gène de structure important, et pourraient ensuite être transmises à la descendance. Enfin, deux maladies humaines, la maladie de CharcotMarie-Tooth de type 1A et une neuropathie héréditaire, seraient dues à des *crossing-over* inégaux sur le chromosome 17, liées à un élément *mariner* à l'origine de cette recombinaison aberrante [30].

## **II. Le concept des maladies émergentes et des maladies infectieuses au 21<sup>ème</sup> siècle [31]**

Les maladies infectieuses ont joué dans le cours de l'histoire de l'humanité un rôle critique. Ainsi, les épidémies ont probablement changé le cours de l'histoire. La peste d'Athènes a eu un rôle crucial dans l'issue de la guerre du Péloponnèse. La grande peste noire au XV<sup>e</sup> siècle a entraîné une baisse extrêmement significative de la population européenne. Plus récemment la grippe espagnole en 1918 a tué autant de monde que la première guerre mondiale. [31]

L'avènement de l'hygiène, puis des vaccinations et enfin des traitements antimicrobiens ont pu laisser penser pendant un certain temps que le problème des maladies infectieuses était en train d'être réglé. Or, à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, les maladies infectieuses déterminent toujours le tiers des morts à la surface de la terre qui sont probablement la première cause de raccourcissement de la vie, les autres causes de mortalité survenant en général plus tard dans la vie. Par ailleurs, de nouvelles entités infectieuses sont apparues dans le courant du XX<sup>e</sup> siècle qui ont été regroupées sous le nom de maladies émergentes. Cette définition a été donnée par l'Institute of Médecine aux États-Unis afin de recouvrir un ensemble hétéroclite de maladies réellement nouvelles, de maladies nouvellement identifiées ou reconnues ou de maladies déterminées par des microorganismes ayant changé. L'élément essentiel de la réflexion, née de cette fin du XX<sup>e</sup> siècle, est qu'il ne faut jamais perdre de vue que le combat de l'homme et des microorganismes est en évolution permanente, que les microorganismes sont vivants et ont donc à leur disposition des outils d'évolution aussi sophistiqués que les nôtres.[31] Ils font partie d'un écosystème complexe dont les modifications risquent de donner des opportunités à des microorganismes jusque-là inconnus. On peut pour simplifier les choses à l'extrême regrouper en cinq catégories distinctes les risques infectieux parfaitement identifiés nous menaçant dans le début de ce XX<sup>e</sup> siècle. [31]

Premièrement : les infections liées aux microorganismes que l'on croyait contrôlés. D'une manière surprenante à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, une augmentation du nombre de cas identifiés de choléra, de tuberculose, de peste, de typhus et de diphtérie a été constatée. Ces maladies sont toutes susceptibles d'être prévenues par la thérapeutique, la vaccination ou l'hygiène et leurs augmentations témoignent du fait que leur contrôle est lié à l'organisation sociale, et que l'explosion des structures sociales dans le cadre de guerre (en particulier de guerre civile) remet en cause la disparition des grandes épidémies. Dans ce sens l'extension du choléra est tout à fait inquiétante. Il est à noter que les grandes pathologies parasitaires comme le paludisme et les trypanosomiasés semblent aussi s'étendre dans le monde. Ainsi la lutte contre les grandes endémies n'est jamais terminée et il est toujours naïf de croire qu'elles ont perdu leur potentiel de réémergence. [31]

Deuxièmement les infections liées à l'activité de soins ont explosé dans la deuxième partie du XX<sup>e</sup> siècle. On considère par exemple en France qu'il existe 500 000 cas d'infections nosocomiales dont 10 000 sont mortelles.[31] Une grande partie des pathogènes émergents, hépatite B, hépatite C, virus VIH ont été véhiculés par les transfusions, les piqûres ou les auto-inoculations (dans le cadre de la consommation de drogue intraveineuse). La lutte contre ces infections transmises par les soins repose sur le réapprentissage de notion d'hygiène élémentaire tel que le nettoyage des mains, l'isolement des patients et l'utilisation de matériel à usage unique. Toutefois, l'injection de produit d'origine humaine peut toujours permettre à un microorganisme inconnu et donc non détecté de se propager chez les patients. [31]

Le troisième cadre est celui des microorganismes émergents. Les microorganismes sont susceptibles de muter et de présenter de nouvelles formes dont le succès dépendra de la capacité à se multiplier chez les humains et être ensuite transmis d'homme à homme. L'épidémie la mieux décrite est celle du virus du sida. Dans ce cadre, le risque le plus grand est celui de l'apparition d'un nouveau mutant grippal avec un pouvoir pathogène comparable à celui du virus de la grippe espagnole qui aurait une potentialité de propagation spectaculaire du fait de la fréquence des voyages intercontinentaux et de la densité de la population dans les villes, en particulier dans les pays tropicaux. L'évolution des virus des fièvres hémorragiques pourrait devenir préoccupante si leur contagiosité augmentait à l'occasion d'une mutation virale. [31]

Le quatrième point préoccupant, pour lequel la France est particulièrement mal placée, est celui de l'apparition de bactéries multirésistantes. La France est un des premiers pays consommateurs d'antibiotiques en terme de volume et ceci est associé à un niveau de résistance tout à fait exceptionnel. Tout ceci se traduit par le fait que les infections à staphylocoques à l'hôpital sont plus graves en France qu'ailleurs car on y trouve plus de staphylocoques dorés multirésistants. Les pneumocoques y posent plus de problèmes thérapeutiques car ils sont plus résistants.[31] Dans un certain nombre de cas d'infections hospitalières, les bacilles pyocyaniques ne sont plus sensibles qu'à la colimycine. Ceci illustre parfaitement la lutte permanente des microorganismes contre les armes que nous avons mis au point. Sans une gestion rationalisée de nos armes antimicrobiennes la situation risque de devenir incontrôlable. Ceci est très inquiétant car la production de nouvelles familles de molécules à activité antibiotique est très faible et nos capacités récentes se sont surtout déclinées à partir des familles déjà existantes. Des notions biologiques actuelles laissent penser que le nombre de molécules cibles

universelles d'antibiotiques est extrêmement faible et qu'ainsi il sera difficile de renouveler les familles d'antibiotiques que nous aurons gaspillés.[31] Il faut introduire l'idée d'une gestion patrimoniale des antibiotiques jouant sur plusieurs familles ne laissant pas abandonner des classes thérapeutiques entières. C'est ainsi que par exemple la doxycycline reste probablement un des premiers médicaments en terme d'efficacité pour le traitement des pneumonies et que son degré d'utilisation est proche de zéro alors que son cout est inférieur à vingt centimes par comprimé. [31]

Enfin le dernier risque identifié de pathogène émergent est celui lié au bioterrorisme. Les hommes ont depuis longtemps penser a utiliser les microorganismes comme arme mais, naïvement, les démocraties imaginaient être à l'abri de ce problème après la signature du traité de non-prolifération de 1972. En réalité avant les événements du 11 septembre 2001, trois découvertes avaient permis qu'il en soit rien, la première était liée à un accident survenu en Russie en 1979 ayant comporté une centaine de morts ayant succédé à une inhalation de spores de charbon émise d'un centre de recherche militaire. [31]Ceci a permis de constater que l'URSS avait un programme monstrueux de recherche en agent de guerre biologique et que jusqu'à 10 000 personnes avaient été employées dans ce secteur en testant toutes les armes potentielles. La deuxième étape a été au décours de la guerre du Golfe quand les inspecteurs de l'ONU ont découvert des stocks de spores de charbon, des toxines botuliques et de gaz neurotoxique en Irak.[31] Enfin l'attentat de la secte AUM au Japon au gaz satin, a succédé a des tentatives d'infections par Brucella, Coxiella burnetii et la toxine botulique. A la suite du 11 septembre 2001, les attentats à la poudre contenant des spores de charbon ont confirmé la réalité de ce risque. De nombreux microorganismes sont susceptibles d'être utilisés dans cette perspective, les bactéries du charbon, de la Brucellose, de

la fièvre Q, de la tularémie, de la variole, de la peste et des fièvres hémorragiques virales sont les plus traditionnelles. Parmi les agents qui ont réellement été associés à des épisodes de bioterrorisme ou de biocrime, l'ascaridiase, le bacille du charbon, l'agent de la fièvreQ, l'agent de la giardase, le virus VIH, le typhus, les salmonelloses, les shigelloses, le vibron cholérique, les fièvres hémorragiques virales, la fièvre jaune, la peste ont déjà été utilisés et sont susceptibles de l'être à nouveau.[31] Le risque le plus inquiétant pour l'humanité est celui de la variole alors que la lutte contre la variole a été une des plus belles réussites de la lutte de l'humanité tout entière pour éradiquer une maladie gravissime au taux de mortalité élevé. Il apparaît que dans l'ex-URSS ce virus a été militarisé et produit dans des quantités considérables. Une hypothèque qui règne sur le monde et de savoir si certaines de ces ampoules produites en Russie ont fait l'objet d'un trafic auprès de terroristes. Personne ne pouvant actuellement répondre à cette question, la menace pèsera encore long temps sur le sort de l'humanité. [31]

Au total les maladies infectieuses représentent un défi permanent. En effet elles constituent un risque toujours mouvant, en grande partie imprévisible, dont la seule manière efficace de lutter contre et de maintenir le respect des techniques traditionnelles: hygiène (isolement, lavage des mains, précaution dans les soins) usage persistant et développement de la vaccination (l'arrêt de la vaccination en Russie et en Algérie qui a entraîné l'explosion de la diphtérie) usage raisonné des antimicrobiens pour ne pas les galvauder trop tôt. [31]

Par ailleurs, la poursuite dynamique d'une recherche à un niveau significatif est essentielle pour continuer de développer la connaissance et préparer les outils diagnostiques et thérapeutiques de demain. A cet égard les Etats Unis consacrent 50 % de leur budget de recherche à la médecine et 7 % de l'effort national est consacré aux maladies infectieuses. C'est l'équivalent de ce que la France consacre à

l'ensemble de la recherche de médicale (8 %). [31]

Par ailleurs, il faut développer les observatoires afin de détecter les évènements anormaux, l'apparition de nouvelles maladies infectieuses, le contrôle des nouvelles maladies dépendra de la rapidité de la détection des premiers cas. Bien sûr il faut installer ces observatoires en France mais il faut aussi participer au développement de la connaissance dans les pays les plus pauvres. Il y a un danger considérable d'apparition de nouveaux microorganismes dans le reste du monde et la détection trop tardive de ces microorganismes exposerait la population mondiale à des risques considérables. [31]

### III. Données récentes sur la résistance des bactéries aux antibiotiques [32]

Les bactéries ont développé de nombreux mécanismes pour échapper à l'activité des antibiotiques :

- Mutations dans des gènes endogènes ou dans de « vieux » gènes qui conféraient déjà la résistance à certains antibiotiques ;
- Modulation de l'expression de l'information génétique au niveau transcriptionnel ou traductionnel ;
- Facilitation du transfert horizontal d'information génétique entre des genres bactériens Éloignés sur le plan de l'évolution ;
- Conception de systèmes protéiques intègres. [32]

#### 1. La résistance intrinsèque

La résistance intrinsèque, ou à plus proprement parler l'insensibilité, est présente chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce. Cependant, cette résistance est relative. Ceci est le cas, par exemple, pour les entérobactéries qui sont naturellement résistantes à de faibles concentrations de macrolides mais qui, dans certaines conditions, peuvent être Éliminées par ces antibiotiques.[32] De la même façon, en dépit de leur résistance aux aminosides, les infections dues aux *entérocoques-streptocoques* peuvent être traitées par ces antibiotiques associés aux pénicillines. Cependant, la résistance intrinsèque, notamment lorsqu'elle est multiple, peut rendre compte du succès rencontré par certains «nouveaux» pathogènes.[32] L'implantation et la dissémination de *Acinetobacter* et de *Pseudomonas* dans des Ecosystèmes soumis à une forte pression de sélection antibiotique ainsi que l'Emergence progressive en clinique de *Leuconostoc*

*mesenteroides*, *Entérocoques gallinarum* et *E.casseliflavus,flavescens*, *Pediococcus pentosaceus* et de certaines espèces de *Lactobacillus*, qui sont naturellement résistantes aux glycopeptides, reflètent certainement l'adéquation de ces micro-organismes à la «pollution» antibiotique croissante, ceci en dépit de leur faible pathogénicité.[32] Nos connaissances sur la résistance intrinsèque ont évolué récemment : un nombre croissant de résistances apparaissent non pas dues à une imperméabilité «passive» mais à un efflux «actif» des antibiotiques. [32]

## 2. Résistance acquise

### 2.1. Par mutation

Certains des aspects apparemment limitants des mutations pour leur diffusion chez les bactéries peuvent cependant être facilement contournés par les bactéries : rareté, dans la mesure où les populations bactériennes sont souvent importantes; indépendance, sachant qu'elles confèrent fréquemment une résistance croisée aux divers membres d'une famille antibiotique (par exemple, quinolones après mutation dans le gène *gyrA* ; céphalosporines après mutations dans un gène *bla<sub>TEM</sub>* ou *bla<sub>SHV</sub>*) ou qu'elles peuvent survenir séquentiellement comme on atteste la résistance multiple chez *Mycobacterium tuberculosis*; l'instabilité, car elles sont souvent délétères pour l'hôte et fréquemment requises seulement de façon transitoire. [32]

### 2.2. Par transfert horizontal d'ADN

Les bactéries peuvent acquérir de l'ADN étranger principalement par transformation et par conjugaison. La transformation est vraisemblablement limitée au transfert intragénique, étant donné que l'ADN entrant est stabilisé dans la réceptrice par recombinaison homologue. La transformation rend compte de la construction de gènes.[32]



# *Epidémiologie*



# **I. Agents infectieux et principaux germes pathogènes chez l'homme : [33]**

## **1. Différents types d'agents infectieux :**

Ce sont des micro-organismes qui pénètrent dans l'organisme et le parasitent.

- les différents types :

On en connaît actuellement 5 :

- Bactéries : petits organismes microscopiques sensibles aux antibiotiques, d'une taille inférieure à 500 microns, visibles seulement au microscope optique. Ils sont constitués d'une seule cellule et vivent en colonies.
- Virus : organismes ultramicroscopiques, inférieurs au dixième de micron, visibles seulement au microscope électronique. Ils ne peuvent vivre et se multiplier qu'en parasitant une cellule vivante.
- Parasites : organismes vivants qui ne peuvent vivre que dans un organisme dont ils utilisent les structures à leurs profit. Ils peuvent être faits d'une seule cellule comme les amibes ou de nombreuses cellules constituant parfois une structure animale à part entière (vers, ou insectes).
- Champignon : végétal microscopique qui vit à l'état latent et se développe dans un organisme qu'il parasite (dans le sens : vivre aux dépens de...).
- Prions : Derniers nés des agents infectieux. Ce sont des protéines anormales qui entraînent des destructions des tissus qu'ils infectent : maladie de Creutzfeldt-Jacob qui attaque le cerveau (maladie de la vache folle).

## 2. Classification Des Principaux Germes Pathogènes Chez L'homme

### 2.1. Classification des principales bactéries :

Tableau II: principales bactéries pathogènes chez l'homme.[33]

Forme	Gram	Culture	Genre	Espèce	Particularités	
Cocci	Positif	Aérobie	<i>Streptococcus</i>	<i>pyogenes</i> <i>agalactiae</i> <i>dysgalactiae</i> <i>gallolyticus</i> <i>salivarius</i> <i>mitis sanguis</i> <i>oralis</i> <i>mutans</i> <i>pneumoniae</i>	Groupement en chaînettes	
			<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i> <i>epidermidis</i> <i>saprophyticus</i> <i>hominis</i>	Groupement en amas	
			<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i> <i>faecium</i>		
		Anaérobie	<i>Peptostreptococcus sp.</i> <i>Peptococcus sp.</i>			
	Négatif	Aérobie		<i>Neisseria</i>	<i>meningitidis</i> <i>gonorrhoeae</i>	Diplocoque en grain de café Diplocoque en flamme de bougie
				<i>Branhamella</i>	<i>catarrhalis</i>	
				<i>Moraxella</i>	<i>catarrhalis</i>	
		Anaérobie	<i>Veillonella</i>	<i>parvula</i>		

Forme	Gram	Culture	Genre	Espèce/sérotype	Particularités
Bacilles	Positif	Aérobie	<i>Corynebacterium</i>	<i>diphtheriae</i> <i>ulcerans</i>	Anaérobies facultatifs sporulés pour <i>Bacillus</i> sp
			<i>Listeria</i>	<i>monocytogenes</i>	
			<i>Bacillus</i>	<i>anthracis</i> <i>cereus</i>	
			<i>Gardnerella</i>	<i>vaginalis</i>	
			<i>Erysipelothrix</i>	<i>rhusiopathiae</i>	
			<i>Nocardia</i>	<i>asteroides</i>	
		Anaérobies	<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i> <i>botulinum</i> <i>tetani</i> <i>difficile</i>	Sporulés
			<i>Actinomyces</i>	<i>israelii</i>	
			<i>Tropheryma</i>	<i>whipplei</i>	
			<i>Propionibacterium</i>	<i>acnes</i>	
				<i>Lactobacillus</i> sp.	
	Négatif	Aérobie	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	
			<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i> <i>rhinoscleromatis</i>	
			<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae</i>	
			<i>Serratia</i>	<i>marcescens</i>	
			<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	
			<i>Acinetobacter</i>		
			<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	
			<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>	
<i>Shigella</i>			<i>dysenteriae</i> <i>flexnerii</i> <i>boydii</i> <i>sonneii</i>	Famille des Enterobacteriaceae	
<i>Salmonella enterica</i>			<i>typhi</i> <i>paratyphi</i> <i>typhimurium</i> <i>cholerae suis</i> <i>enteritidis</i> <i>arizona, etc.</i>		
<i>Yersinia</i>			<i>pestis</i> <i>enterocolitica</i> <i>pseudo tuberculosis</i>		
<i>Pseudomonas</i> <i>Burkholderia</i>			<i>aeruginosa</i> <i>mallei/pseudomallei</i>	Famille des Pseudomonaceae	



Famille	Genre	Espèce	Particularités
Spirochaetaceae	<i>Treponema</i>	<i>pallidum</i> subsp <i>pertenue</i> <i>pallidum</i> subsp <i>endemicum</i> <i>carateum</i>	Spiralés, mobiles
	<i>Borrelia</i>	<i>recurrentis</i> <i>burgdorferi</i> <i>duttonii</i>	
	<i>Leptospira</i>	<i>Interrogans</i> <i>biflexa</i>	
Mycobacteriaceae	<i>Mycobacterium</i>	<i>tuberculosis</i> <i>bovis</i> <i>africanum</i> <i>leprae</i> <i>xenopi</i> <i>marinum</i> <i>ulcerans</i> <i>avium</i> complex <i>kansasii</i> <i>abcessus</i>	Coloration de Ziehl Neelsen Pousse lente en culture
Rickettsiaceae	<i>Rickettsia</i>	<i>prowasekii</i> <i>conorii</i> <i>typhi</i> <i>africae</i> <i>akari</i> <i>felis</i>	Intracellulaires
	<i>Orientia</i>	<i>tsutsugamushi</i>	
Chlamydiaceae	<i>Chlamydia</i>	<i>trachomatis</i> <i>pneumoniae</i> <i>psittaci</i>	Intracellulaires
Mycoplasmataceae	<i>Mycoplasma</i>	<i>hominis</i> <i>pneumoniae</i> <i>genitalium</i>	Mollicutes sans paroi intracellulaires
	<i>Ureaplasma</i>	<i>urealyticum</i> <i>parvum</i>	
<b>Groupe des bactéries HACCEK à pousse lente et/ou difficile :</b> <i>Haemophilus</i> sp., <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Kingella kingae</i>			

## 2.2. Principaux virus pathogènes chez l'homme

**Tableau III:** principaux virus pathogènes chez l'homme.[33]

Virus à ARN			
Famille	Genre	Espèce	Maladie
Picornaviridae	Entérovirus	<i>Poliovirus 1,2,3,4</i>	Poliomyélite
		<i>Virus Coxsakie A, B</i>	Infections respiratoires Méningite, éruption, myalgies Myocardite, diarrhée
		<i>Echovirus</i>	
		<i>Entérovirus 68-71</i>	
	Hépatovirus	<i>Virus de l'hépatite A</i>	Hépatite
	Rhinovirus	<i>Virus du rhume</i>	Rhino-pharyngite
Caliciviridae	Calicivirus	<i>Norovirus Sapovirus</i>	Diarrhée
Hepeviridae	Hepevirus	<i>Virus de l'hépatite E</i>	Hépatite
Astroviridae	Astrovirus	<i>Astrovirus</i>	Diarrhée
Reoviridae	Rotavirus	<i>Rotavirus humains</i>	Diarrhée
Togaviridae	Rubivirus	<i>Virus de la rubéole</i>	Rubéole
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	<i>Virus influenza A, B, C</i>	Grippe
Paramyxoviridae	Parainflenzavirus	<i>Virus parainfluenza</i>	Infections respiratoires
	Rubulavirus	<i>Virus des oreillons</i>	Oreillons
	Morbillivirus	<i>Virus de la rougeole</i>	Rougeole
	Metapneumovirus	<i>Virus respiratoire syncytial</i>	Infections respiratoires
Rhabdoviridae	Lyssavirus	<i>Virus de la rage</i>	Rage
Coronaviridae	Coronavirus	<i>Coronavirus humains</i>	SRAS, MERS-CoV
Retroviridae	Oncovirus	<i>HTLV-1 et HTLV-2</i>	Hémopathie, neuropathie
	Lentivirus	<i>VIH-1 et VIH-2</i>	SIDA
Deltaviridae	Deltavirus	<i>Virus de l'hépatite D</i>	Hépatite

Alphaviridae	Alphavirus	Virus Chikungunya	Chikungunya
Flaviviridae	Flavivirus	<i>Virus amaril</i> <i>Virus dengue 1, 2, 3, 4</i> <i>Virus de l'encéphalite japonaise</i> <i>Virus Zika</i> <i>Virus de l'hépatite C</i>	Fièvre jaune Dengue Encéphalite Maladie à virus Zika Hépatite
Filoviridae	Filovirus	<i>Virus Marburg</i> <i>Virus Ebola</i>	Fièvre hémorragique Fièvre hémorragique
Arenaviridae	Arenavirus	<i>Virus Lassa</i> <i>Virus Junin</i> <i>Virus Machupo</i> <i>Virus Guanarito</i> <i>Virus Sabia</i>	Fièvre hémorragique

### Virus à ARN

Famille	Genre	Espèce	Maladie
Bunyaviridae	Hantavirus	<i>Virus Hantaan</i> <i>Virus Sin nombre</i>	Fièvre hémorragique avec syndrome rénal Fièvre hémorragique avec pneumopathie Fièvre hémorragique
	Nairovirus	<i>Virus Crimée Congo</i>	Fièvre hémorragique
	Phlebovirus	<i>Virus de la vallée du Rift</i>	Fièvre hémorragique

### Virus à ADN

Famille	Genre	Espèce	Maladie
Parvoviridae	Parvovirus	<i>Erythrovirus B19</i>	Mégalérythème
Papillomaviridae	Papillomavirus	<i>Papillomavirus</i>	Condylomes vénériens, verrues Cancer col utérus, cancer anal
Papovaviridae	Polyomavirus	<i>Virus JC et BK</i>	Encéphalite
Adenoviridae	Mastadenovirus	<i>Adénovirus</i>	Infections ORL, conjonctivite

Hepadnaviridae	Hepadnavirus	<i>Virus de l'hépatite B</i>	Hépatite
Herpesviridae	Sous-famille des alphaherpes virinae		
	Simplex virus	<i>Virus herpès simplex</i>	Herpès cutanéomuqueux, méningite
	Varicellovirus	<i>Virus varicelle zona</i>	Varicelle, zona
	Sous-famille des bêtaherpes virinae		
	CMV	<i>Cytomégalovirus</i>	Cytomégaloviroses
	HHV6	<i>Virus herpès humain de type 6</i>	Éxanthème subit, roséole
	HHV7	<i>Virus herpès humain de type 7</i>	Éxanthème subit
	HHV8	<i>Virus herpès humain de type 8</i>	Maladie de Kaposi, lymphome
	Sous-famille des gammaherpe svirinae		
	EBV	<i>Virus d'Epstein-Barr</i>	Mononucléose infectieuse
Poxviridae	Orthopoxvirus	<i>Virus de la vaccine (animal)</i>	Vaccine
		<i>Virus monkeypox</i>	Monkey pox
		<i>Virus de la variole</i>	Variole
	Parapoxvirus	<i>Virus de l'Orf (animal)</i>	Orf
	Molluscipoxvirus	<i>Virus du molluscum contagiosum</i>	Molluscum contagiosum

### 2.3. principaux parasites pathogènes chez l'homme : Classification :

Tableau IV: principaux parasites pathogènes chez l'homme.[33]

	Embranchement ou classe	Genre	Espèce	Maladie
Protozoaires	Sporozoaires	Plasmodium	<i>falciparum vivax</i> <i>malariae ovale</i> <i>knowlesi</i>	Paludisme
		Toxoplasma	<i>gondii</i>	Toxoplasmose
		Cryptosporidium	<i>parvum</i>	Cryptosporidiose
		Isospora	<i>belli</i>	Isosporose
		Cyclospora	<i>cayetanensis</i>	Cyclosporose
		Sarcocystis	<i>hominis</i> <i>suihominis</i>	Sarcocystose
	Rhizopodes	Entamoeba	<i>histolytica</i>	Amoebose
		Acanthamoeba sp.		Méningite
		Naegleria	<i>fowleri</i>	
	Flagellés	Trypanosoma	<i>gambiense</i> <i>rhodesiense</i> <i>cruzi</i>	Maladie du sommeil Maladie de Chagas
		Leishmania	<i>donovani</i> <i>infantum</i>	Leishmaniose viscérale
			<i>tropica major</i> <i>guyanensis</i> <i>mexicana</i> <i>braziliensis</i>	Leishmaniose cutanée ou cutanéomuqueuse
			Trichomonas	<i>vaginalis</i> <i>intestinalis</i>
		Giardia	<i>duodenalis</i>	Giardiose ...
	Ciliés	Balantidium	<i>coli</i>	Balantidiose
	Microsporidies	Enterocytozoon Encephalitozoon	<i>bieneusi</i> <i>intestinalis</i>	Microsporidiose
		Embranchement ou classe	Genre	Espèce
Helminthes	Nématodes	<i>Trichuris</i>	<i>trichiura</i>	Trichocéphalose

		<i>Enterobius</i>	<i>vermicularis</i>	Oxyurose
		<i>Ascaris</i>	<i>lumbricoides</i>	Ascariodose
		<i>Ancylostoma</i>	<i>duodenale</i>	Ankylostomose
		<i>Necator</i>	<i>americanus</i>	
		<i>Strongyloides</i>	<i>stercoralis</i>	Anguillulose
		<i>Toxocara</i>	<i>canis</i>	Larva migrans
		<i>Ancylostoma</i>	<i>brasiliensis</i>	
		<i>Anisakis</i>	<i>marina</i>	Anisakiose
		<i>Angiostrongylus</i>	<i>cantonensis</i>	Méningite à éosinophiles
		<i>Trichinella</i>	<i>spiralis</i>	Trichinose
		<i>Wuchereria</i>	<i>bancrofti pacifica</i>	Filarioses lymphatiques
		<i>Brugia</i>	<i>malayi</i>	
		<i>Onchocerca</i>	<i>volvulus</i>	Onchocercose
		<i>Loa</i>	<i>loa</i>	Loase
		<i>Dracunculus</i>	<i>medinensis</i>	Dracunculose
	Trématodes	<i>Fasciola</i>	<i>hepatica/gigantica</i>	Distomatoses hépatiques
		<i>Dicrocoelium</i>	<i>dendriticum</i>	Distomatoses hépatobiliaires
		<i>Clonorchis</i>	<i>sinensis</i>	
		<i>Opisthorchis</i>	<i>felineus/viverrini</i>	
		<i>Fasciolopsis</i>	<i>buski</i>	Distomatoses intestinales
		<i>Metagonimus</i>	<i>yokogawai</i>	
		<i>Heterophyes</i>	<i>heterophyes</i>	
		<i>Paragonimus</i>	<i>westermani africanus</i>	Distomatose pulmonaire
		<i>Schistosoma</i>	<i>haematobium</i>	Bilharziose urinaire
			<i>mansoni intercalatum</i>	Bilharziose intestinale
	<i>Schistosoma</i>	<i>japonicum mekongi</i>	Bilharziose artérioveineuse	
	Cestodes	<i>Taenia</i>	<i>saginata solium</i>	Taeniasis intestinal Cysticercose (T. solium)
		<i>Hymenolepis</i>	<i>nana</i>	Hyménolépiose
		<i>Echinococcus</i>	<i>granulosus</i>	Hydatidose
		<i>Diphyllobothrium</i>	<i>latum</i>	Bothriocéphalose
		<i>Multiceps</i>	<i>multiceps</i>	Cénurose

## 2.4. principaux champignons pathogènes:

**Tableau V:** principaux champignons pathogènes. [33] a) mycoses cutanéomuqueuses b) mycoses profondes

<b>Appellations cliniques</b>		<b>Principaux champignons responsables</b>
a : Mycoses superficielles (peau et phanères)		
Teignes du cuir chevelu		<i>Microsporum langeronii</i> <i>Microsporum audouinii</i> , <i>Microsporum canis</i> <i>Microsporum gypseum</i> , <i>Trichophyton violaceum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton schoenleinii</i> <i>Epidermophyton floccosum</i>
Dermatophytes de la peau et de plis		<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton soudanense</i>
Pseudodermatophytose ou scytalidiose		<i>Scytalidium sp.</i>
Onyxis et périonyxis		<i>Trichophyton rubrum</i> <i>Trichophyton mentagrophytes</i> <i>Trichophyton soudanense</i> <i>Trichophyton interdigitale</i> <i>Scytalidium sp.</i> <i>Fusarium sp.</i> ., <i>Candida albicans</i>
Pityriasis versicolor, Pityriasis capitis		<i>Malassezia sp.</i>
Tinea nigra palmaire, plantaire		<i>Hortaea werneckii</i>
Piedra blanche (creux axillaires, plis inguinaux)		<i>Trichosporon ovoides</i> , <i>Trichosporon inkin</i>
B : Mycoses des muqueuses		
Candidoses buccale et péri-buccale		<i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i>
Candidose digestive		<i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i>
Candidose génitale		<i>Candida albicans</i> , <i>Candida sp.</i>
<b>. Classification des principales mycoses profondes et leurs agents responsables</b>		
<b>Appellations cliniques</b>	<b>Principaux champignons responsables</b>	
Mycoses sous-cutanées		
Mycétome fongique	<i>Madurella mycetomatis</i> <i>Leptosphaeria senegalensis</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> , <i>Acremonium sp.</i> <i>Neotestudina rosatii</i>	

Chromomycose	<i>Fonsecaea compacta, Fonsecaea pedrosoi</i> <i>Phialophora verrucosa, Cladosporium carrionii</i>
Sporotrichose	<i>Sporothrix schenckii</i>
Conidiobolomycose Basidiobolomycose	<i>Conidiobolus coronatus Basidiobolus ranarum</i>
Phaeohyphomycoses	Agents de phaeohyphomycoses : <i>Alternaria, Exophiala, etc.</i>
b : Mycoses profondes ou systémiques	
Mycoses à champignons dimorphiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmose à petites levures à grandes levures</li> <li>• Blastomycose</li> <li>• Coccidioidomycose</li> <li>• Paracoccidioidomycose</li> <li>• Penicilliose</li> </ul>	<i>Histoplasma capsulatum var. capsulatum</i> <i>Histoplasma capsulatum var. duboisii</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Talaromyces (ex : Penicillium) marneffeii</i>
Mycoses causées par des champignons opportunistes levuriformes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Candidoses</li> <li>- Cryptococcoses</li> </ul>	<i>Candida albicans, Candida sp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Cryptococcus gattii</i>
Mycoses causées par des champignons opportunistes filamenteux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspergilloses</li> <li>• Hyalohyphomycoses</li> <li>• Phaeohyphomycoses</li> <li>• Mucormycoses</li> </ul>	<i>Aspergillus fumigatus Aspergillus sp.</i> Autres champignons clairs ou hyalins : <i>Acremonium, Chrysosporium,, Scedosporium, Scopulariopsis...</i> Autres champignons : <i>Alternaria, Aureobasidium, Bipolaris, Cladosporium, Drechslera, Exophiala, Phialophora, Wangiella...</i> <i>Mucor, Rhizopus, Rhizomucor, Lichtheimia (ex: Absidia)</i>
Mycoses atypiques : Pneumocystose	<i>Pneumocystis jirovecii</i>

## II. Mécanismes de Transmission des infections : [33]

### 1. Modes de transmission des infections :

- La transmission d'une maladie infectieuse se fait selon deux modes: en milieu de soins (infections nosocomiales) ; en dehors d'un milieu de soins (infections communautaires) .

- L'agent infectieux peut contaminer l'homme à partir de plusieurs réservoirs :
  - milieu naturel : sol (ex : *Clostridium tetani*), eau (ex : *Vibrio cholerae*) ou air (ex : *Histoplasma capsulatum*) ; animal (zoonose, ex : virus de la rage) ou homme (ex : *Myxovirus influenzae*) malade ou porteur sain ; matériel contaminé (ex : VHB) ; sang, produits dérivés du sang ou greffons contaminés (ex : VIH).[33]

### 2. Voies de transmission et mesures de prévention :

- La pénétration de l'agent infectieux dans l'organisme se fait par plusieurs voies (tableau **VII**).

- Un agent infectieux peut utiliser plusieurs voies de transmission. Comme les fièvres hémorragiques africaines qui ont la capacité de se transmettre par contact étroit , par voie aérienne , Trans conjonctivale et parentérale. Elles peuvent être communautaires ou nosocomiales. Elles se caractérisent par une très haute contagiosité ,ce qui justifie des mesures d'isolement, de transport et d'analyse des prélèvements stricts ainsi qu'une protection renforcée du personnel soignant.

- La connaissance du mode de transmission des infections permet de proposer des mesures de protection individuelles et collectives adaptées à la population réceptive. [33]

- Les maladies hautement contagieuses ou à risque d'engendrer des épidémies

nécessitent un signalement aux autorités de santé locales et internationales selon les recommandations du Règlement Sanitaire International (RSI), le but étant la mise en route de mesures de protection collectives. La quarantaine est l'isolement de personnes suspects d'être porteurs d'agents infectieux transmissibles à une population réceptrice. Sa durée est fonction du temps d'incubation propre à la maladie et elle doit respecter les droits des personnes. [33]

• L'isolement « septique » d'un patient (malade, porteur sain ou suspect de contagiosité) vise à éviter qu'il ne transmette l'agent infectieux à des individus non infectés et non porteurs mais réceptifs (tableau VIII). Il est différent de l'isolement « protecteur » qui vise à protéger des patients immunodéprimés de tout agent potentiellement infectieux [33]

**Tableau VIII:** voies de transmission des maladies infectieuses et mesures de prévention.[33]

Voie de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant	Mesures de prévention concernant les malades
<b>Aérienne : aérosols gouttelettes de salive spores</b>	Tuberculose, peste pulmonaire, méningite cérébrospinale, diphtérie, coqueluche, fièvre Q, légionellose, SRAS, rougeole, grippe, varicelle, infection à rhinovirus, adénovirus, EBV, CMV, VRS, Hantavirus ; fièvres hémorragiques, lèpre pneumocystose, aspergillose, cryptococcose, histoplasmosse,	Population : port de masque, hygiène des mains, chimioprophylaxie, vaccination. dépistage des sources de contamination, dépistage et traitement des porteurs, Soignants : hygiène des mains, masques, blouses, lunettes de protection. gants	Eviction. Isolement en chambre individuelle ventilée ou à pression négative. Port de masque jusqu'à l'arrêt de la transmission. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité

	rhinosporidiose.		de soins à risques infectieux ( DASRI ). Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
<b>Digestive</b>	H. pylori, C. difficile, VHA, VHE, astrovirus, calicivirus, coronavirus, virus ECHO et coxsackies ; poliomyélite, amœbose, giardiose, ascaridiose, trichocéphalose, oxyurose, tœniasis, distomatoses, cysticercose, trichinose, , cryptosporidiose, microsporidioses, isosporose. Salmonelloses, shigelloses, infection à Campylobacter sp., choléra, brucellose, botulisme, listériose, E. coli entéropathogènes,	Population : hygiène individuelle et collective pour la préparation et la conservation des aliments, cuisson des aliments, eau potable, tout à l'égout, recherche et traitement des porteurs sains, recherche et éviction des sources de contaminations collectives : production, conservation, distribution, commercialisation. Soignants : port de gants, friction hydro-alcoolique des mains Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.	Eviction. Stérilisation, incinération des excréta et des déchets d'activité de soins à risques infectieux ( DASRI ).
<b>Sexuelle</b>	Syphilis, gonococcie, chlamydioses génitales, mycoplasmoses, chancre mou, donovanose, infection à VIH, HPV, herpès, gale, phtiriose.	Utilisation de préservatifs masculins et féminins, vaccination.	Utilisation de préservatifs jusqu'à la guérison.

Voie de transmission	Exemples de maladies infectieuses	Mesures de prévention concernant la population et/ou le personnel soignant	Mesures de prévention concernant les malades
<b>Verticale (mère-enfant)</b>	Syphilis, bactériémies, rubéole, infection à VHB, VIH, CMV, HSV, parvovirus, listériose, toxoplasmose, maladie de Chagas, paludisme.	immunothérapie, dépistage et traitement précoce chez la femme enceinte. Vaccination des femmes en âge de procréer,	
<b>Parentérale</b>	Syphilis, infections à VHB, VHC, VIH, CMV, fièvres hémorragiques, maladie de Chagas, paludisme.	<i>Soignants : port de gants, mesures spécifiques « fièvres hémorragiques » et « accidents d'exposition au sang (AES) ».</i> Dépistage chez les donneurs de sang et d'organes.	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
<b>Transcutanée, conjonctivale</b>	anguillulose, ankylostomose, bilharzioses, maladie de Chagas, fièvres hémorragiques. Leptospirose	<i>Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques</i> Protection individuelle mécanique ou chimique.	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.
<b>Inoculation</b>	Tétanos, mélioïdose, maladie des griffes du chat, rage, hantaviroses, fièvres hémorragiques ( <i>Filoviridae</i> ), Orf, nodule des trayeurs, sporotrichose, mycétomes, lobomycose, blastomycose.	Traitement précoce des plaies, vaccination post-exposition en cas de morsure par un mammifère (rage). <i>Soignants : mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.</i>	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.

<b>Vectorielle</b>	Peste, rickettsioses, borrélioses, bartonelloses, arboviroses, paludisme, onchocercose, loase, trypanosomose africaine, maladie de Chagas,.	Protection antivectorielle individuelle : moustiquaires, insecticides. Lutte antivectorielle collective.	Isolement des malades des vecteurs de la maladie en zone d'endémie ( moustiquaire ).
<b>Nosocomiale</b>	Infections à entérobactéries, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. difficile</i> , fièvres hémorragiques.	Mesures spécifiques en cas de fièvres hémorragiques.	



*Examens complémentaires*  
*en pathologie infectieuse*



## **I. Intérêts et bases de la prescription médicale [34]**

- L'examen complémentaire n'est que le complément de l'examen clinique.
- On doit toujours répondre à la question : Qu'attend-on de cet examen .
- La réflexion doit précéder et non suivre la demande d'examen.
- La consultation est l'acte médical par excellence : l'examen complémentaire ne vient qu'après.

Le praticien qui exerce seul, loin du support hospitalier, et qui, à travers ses lectures, les séances d'enseignement postuniversitaire qui lui sont proposées, au retour à domicile du malade hospitalisé qui a eu (le courrier l'atteste) de multiples examens complémentaires, a tendance, et c'est normal, à adopter une attitude analogue. La solitude de son exercice professionnel le rend prudent : mieux vaut multiplier les examens pour éviter l'erreur médicale que la société moderne ne lui pardonnerait pas. Mieux vaut « se couvrir ». [34]

L'étudiant, pendant plusieurs années, a vécu la vie hospitalière, a vu tous les jours revenir pour chacun de ses malades les examens complémentaires qu'il a consciencieusement inventoriés, répertoriés, classés, épinglés dans un volumineux dossier qui s'est de jour en jour alourdi. Beaucoup étaient normaux, certains n'étaient pas interprétables ; ceux-là avaient été demandés par qui ? On l'avait oublié. Il a acquis la conviction que tout cela était indispensable, même s'il n'a pas osé demander pourquoi. Et au terme de ses études médicales, il est persuadé (ou presque) de la primauté des examens complémentaires sur l'examen clinique. Quand il voit un malade, il pense déjà au bilan qu'il va demander, avant même que son interrogatoire ne soit terminé.[34]

## **1. Que peut-on attendre des examens complémentaires ?**

Qu'est-ce qu'un examen complémentaire ?

Le terme est simple : il est le complément de l'examen clinique.

Cette vérité est pourtant battue en brèche par l'observation quotidienne. Ne voit-on pas souvent l'avis clinique du plus compétent mis en doute alors qu'on ne discute même pas le résultat d'un laboratoire qu'on ne connaît pas ? Pourquoi ? Sans doute parce que le premier a émis son avis oralement et que le second a transmis un document écrit. Et pourtant...[34]

## 2. Bons motifs d'examens complémentaires

### 2.1. Soins

Devant un malade, trois questions nous sont posées. Qu'a-t-il ? Est-ce grave? Que faut-il faire ? En d'autres termes : diagnostic, pronostic, traitement.

L'examen complémentaire, dans cette optique, doit être demandé dans trois circonstances :

- s'il est nécessaire pour établir le diagnostic, ou du moins les orientations diagnostiques ;
- s'il permet de porter un pronostic ou de dépister une complication qui impliquerait une attitude thérapeutique différente ;
- si l'évolution de la maladie nécessite une surveillance de l'efficacité thérapeutique.[34]

Prenons un exemple de pratique pédiatrique : un enfant a des poussées de fièvre à répétition. Il est vu à l'occasion de l'une d'elles.[34] L'examen clinique est normal, mais le médecin se méfie d'une infection urinaire et demande un examen d'urine (étape diagnostique). Cet examen authentifie l'infection urinaire. Il prévoit une échographie rénale (étape diagnostique avec une composante pronostique : y a-t-il chez cet enfant une malformation des voies urinaires ?). Sa démarche est irréfutable. Des examens ont été demandés. Ils étaient indispensables. Même s'ils ont été répétés et onéreux, ces examens sont la rançon d'une médecine de qualité.[34]

## 2.2. dépistage

### **La pédiatrie est une spécialité de prévention.**

Quand, pour un enfant, le praticien demande une échographie des hanches, une recherche de protéinurie, une audiométrie ou un examen ophtalmologique, il participe au dépistage. il faut se méfier de ces « bilans de santé systématiques » qui comprennent souvent de multiples examens complémentaires. Dans ce type de médecine, l'examen complémentaire doit rester le complément de l'examen clinique. Le bilan de santé, comporte avant tout un interrogatoire et un examen clinique .[34]

## 2.3. Recherche

Indispensable, elle oblige souvent à multiplier les examens complémentaires. Mais il y a de vraies et de fausses recherches.

La vraie, la noble, l'utile recherche est le fait d'équipes soudées, structurées, travaillant avec des protocoles précis, longuement et patiemment discutés ; la clinique y a sa part, comme dans tout domaine de la médecine. [34]

### 3. Mauvais motifs

Les motifs précédemment invoqués ont un objectif précis, qui peut être individuel (cet enfant a-t-il une infection urinaire, ses hanches sont-elles normales ?) ou collectif (bilans de santé, recherche bien conduite). Mais chaque fois que l'objectif d'un examen complémentaire ne peut être précisé, il faut admettre qu'il n'a pas de raison d'être.[34]

Cela dit et ponctuellement, peut-on reprocher à un médecin d'avoir prescrit un examen dont le résultat est normal mais qui aura permis de rassurer les parents, voire le médecin lui-même ?[34]

À cet égard, la médecine hospitalière n'a pas toujours valeur d'exemple. Que d'examens inutiles ! dans une enquête effectuée il y a déjà plusieurs dizaines d'années aux États-Unis, à la Mayo Clinic (qui nous est présentée comme le modèle hospitalier), il s'est avéré que près de 30 % des examens complémentaires effectués n'avaient été vus par personne ! Mais, même si on ne cherche pas à critiquer à tout prix notre médecine hospitalière, une constatation s'impose : arrivent souvent dans les hôpitaux des malades posant des problèmes difficiles ou atteints d'affections complexes. Il est donc inévitable que les examens complémentaires y soient plus nombreux. Dans des situations plus simples, le raisonnement devrait être le même qu'en médecine ambulatoire.[34]

Le praticien ne peut plus prendre exemple sur l'hôpital : le recrutement hospitalier n'est pas représentatif d'une population ; le praticien n'y envoie pas la majorité de ses patients.[34]

#### **4. Examens complémentaires en pédiatrie quotidienne**

Il serait dangereux et présomptueux de proposer une liste d'examens complémentaires pour le médecin de famille et une autre pour le médecin hospitalier. Ce serait renoncer définitivement à toute médecine libérale.[34]

Mais le médecin généraliste ou pédiatre, qui exerce en ville ou à l'hôpital et se trouve confronté aux patients de tous les jours, fait le même type de médecine.[34]

Le nombre d'examens complémentaires dont il a réellement besoin est très limité ; la numération globulaire formule sanguine, la vitesse de sédimentation ou la CRP (protéine C réactive), l'examen cytbactériologique des urines, la recherche de protéinurie et d'hématurie, les radiographies du thorax et du bassin, les tests psychométriques et orthophoniques constituent une batterie d'examens complémentaires qui permettent de régler la majorité des problèmes pédiatriques.[34]

Tout le reste n'est que problème ponctuel : tel enfant a besoin d'une imagerie digestive, tel autre du crâne, celui-ci mérite une échographie rénale, celui-là un électroencéphalogramme, un scanner ou une imagerie par résonance magnétique. Il est des après-midi entiers de consultation d'enfants où aucun examen complémentaire n'est réellement indispensable.[34]

#### **5. Interprétation des résultats**

Tout examen complémentaire mérite discussion, tout examen mérite interprétation.[34]

On nous a toujours appris (et nous l'avons souvent oublié) que lorsque le résultat d'un examen complémentaire était en contradiction avec l'examen clinique, il était indispensable de réfléchir avant de conclure. La critique, la discussion, éventuellement la confrontation sont toujours fécondes.[34]

Mais il y a un autre point qui mérite d'être soulevé, même s'il peut apparaître quelque peu polémique.[34] C'est la qualité du laboratoire et sa compétence pour l'examen demandé, la qualité de l'opérateur pour l'imagerie... C'est pourquoi, dans la mesure du possible, il faut adresser l'enfant à des opérateurs (quelle que soit leur discipline) formés, intéressés et concernés par la pédiatrie.[34]

## 6. Coût des examens

La médecine coute cher, très cher, cela nous est rappelé tous les jours, et les références médicales opposables, les conférences de consensus, les bonnes pratiques médicales, les recommandations des sociétés savantes, de l'Ansm, de la Haute Autorité de Santé... sont des tentatives louables de modérer les ardeurs de chacun dans la boulimie d'examens complémentaires.[34] Le développement des technologies, l'apparition d'examens de plus en plus sophistiqués donnent parfois le vertige. Aussi est-il plus que jamais nécessaire que le praticien complète son information dans ce domaine et réfléchisse à quelques points fondamentaux :

- tout examen a un coût. Il faut que le médecin, lorsqu'il le demande, connaisse ce coût.[34] C'est une discipline à laquelle nous n'avons plus le droit de nous soustraire ;
- les examens complémentaires les plus récents ont souvent pour but de se substituer aux examens que nous demandions autrefois, que nous devons savoir abandonner pour ne pas les additionner ;
- plus que jamais, il faut apprendre à procéder par étapes, à demander dans un premier temps le ou les examens d'orientation qui, s'ils sont normaux, permettent de ne pas aller plus loin ;
- le médecin praticien ne doit pas devenir l'esclave de la technologie et

des examens complémentaires. Ceux-ci sont à son service, lui doit rester le maître d'œuvre.[34]

## **7. Règles d'or**

- un examen complémentaire ne doit être demandé que lorsqu'on est en droit, en fonction de l'orientation clinique, d'en attendre quelque chose, c'est-à-dire une modification de son attitude ;[34]
- le médecin, qui connaît ses limites, doit aussi apprendre à connaître celles de son laboratoire, de son radiologiste, de tous ceux à qui il confie ses patients pour examens complémentaires ;[34]
- il ne peut jamais lui être reproché de n'avoir pas fait effectuer l'examen qui lui aurait permis d'arriver immédiatement à la solution d'un problème complexe ;[34]
- mieux vaut revoir son patient que de pratiquer à l'aveugle des examens souvent inutiles et infiniment plus coûteux pour la société que l'acte médical par excellence qu'est la consultation.[34]

## II. Examens complémentaires non spécifique :

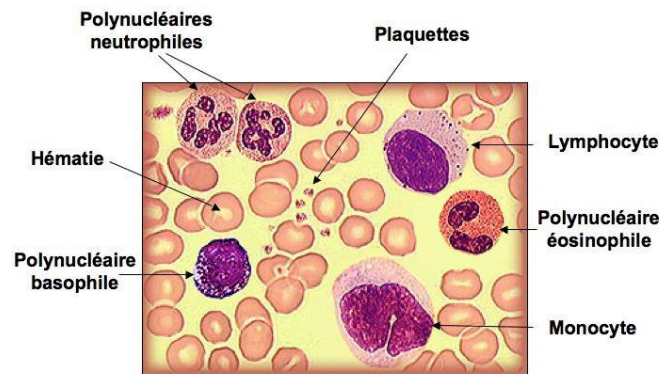
### 1. L'hémogramme ou numération formule sanguine(NFS) . [35]

L'hémogramme est le premier examen biologique utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques. C'est l'examen le plus prescrit en France.[35]

Il est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA.

On peut pratiquer un prélèvement par micro méthode au talon chez le nouveau-né, au bout du doigt chez les patients dont il convient de protéger le capital veineux (chimiothérapie, insuffisance rénale. . .).[35]

L'hémogramme est un examen automatisé. Il a pour but d'apporter des informations quantitatives sur les cellules sanguines mais également des informations qualitatives.[35]



**Figure 11:** Frottis sanguin.[35]

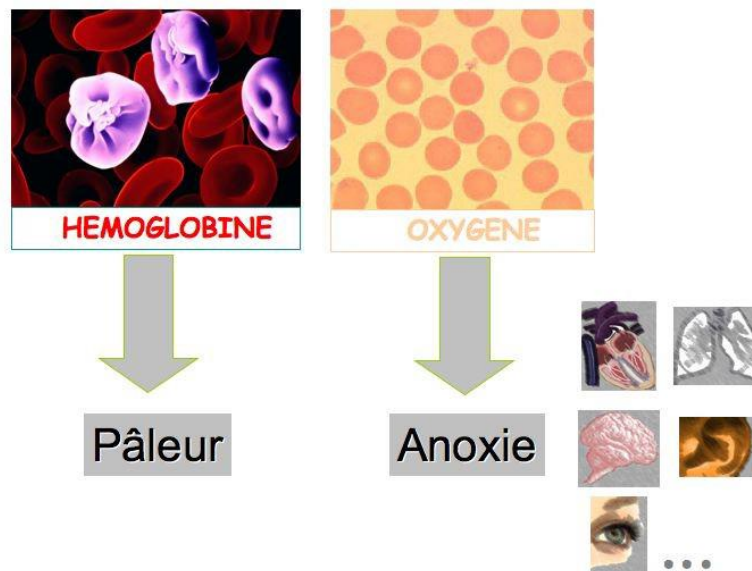
Un frottis sanguin sera réalisé à partir du tube, ou mieux à partir de sang qui n'a pas été mis en contact avec l'anticoagulant. L'identification précise des cellules et de leurs anomalies éventuelles nécessite un frottis sanguin de bonne qualité.[35]

## Les indications de l'hémogramme

Elles sont très nombreuses et difficiles à standardiser.

**Un hémogramme doit être pratiqué devant :** Des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines :

- Syndrome anémique : pâleur et/ou signes d'anoxie (palpitations, dyspnée)
- Syndrome hémorragique aigu, purpura, ecchymoses ou hématomes anormaux.
- Syndrome infectieux inexplicé, persistant, récidivant ou grave.[35]



**Figure 12:** Syndrome anémique.[35]

- Une atteinte de l'état général : asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre au long cours, douleurs osseuses. . .
- Des signes évoquant une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :
  - Érythrose cutanée ou prurit à l'eau,

- Thromboses artérielles ou veineuses,
- Syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie. [35]
- Certaines situations systématiques ou bilans :
  - Grossesse
  - Médecine du travail
  - Médecine de dépistage
  - Bilans pré-opératoires
  - Bilans pré-thérapeutiques
  - Suivis thérapeutiques[35]

Conditions de prescription :

Un hémogramme doit être pratiqué en urgence devant :

- Un état de choc
- Une pâleur intense
- Une angine ulcéro-nécrotique ou résistante aux antibiotiques
- Une fièvre élevée après prise de médicament, surtout après chimiothérapie antimétabolique
- Une fièvre résistante aux antibiotiques
- Un purpura pétéchial avec syndrome hémorragique.[35]

Dans tous les cas :

L'hémogramme doit être pratiqué avant toute thérapeutique pouvant en modifier les données et l'interprétation (fer, vitamine B12, acide folique, transfusion..[35])

## 1.1. Les valeurs normales de l'hémogramme

Elles varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique.

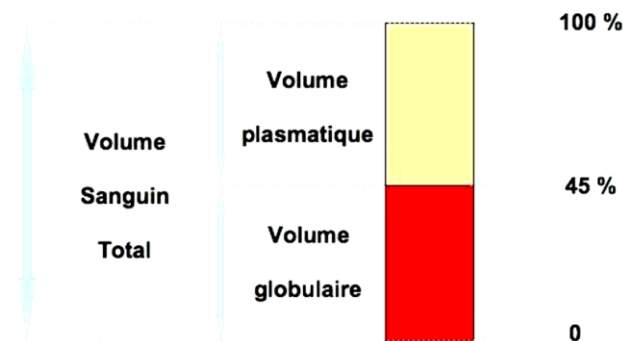
Les laboratoires donnent les résultats du patient, les valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe et au moins une antécédente quand elle existe.

Les valeurs normales données ci-dessous sont des valeurs simplifiées au-delà desquelles une investigation complémentaire doit être entreprise. [35]

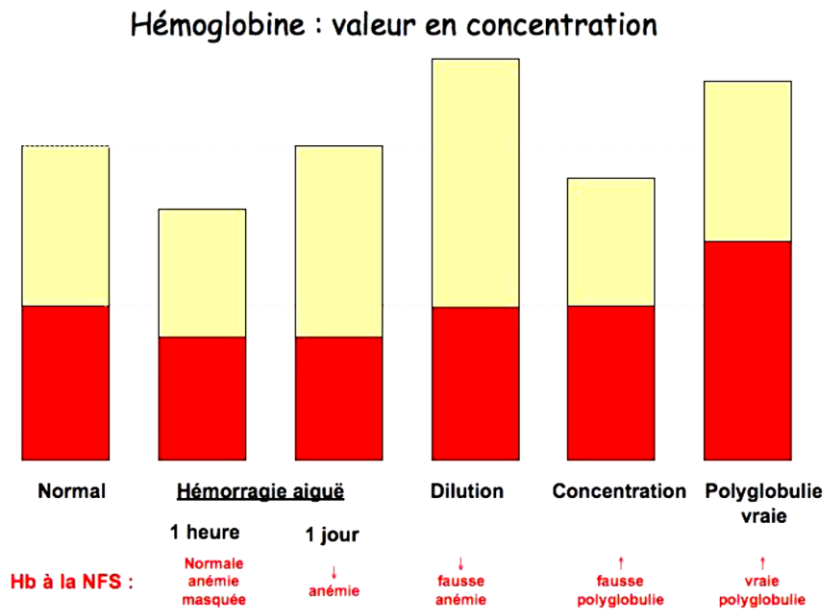
Quelques principes généraux d'interprétation de l'hémogramme peuvent être dégagés :

- Chaque lignée doit être interprétée quantitativement (nombre de cellules en valeur absolue, volumes, indices.. .) et qualitativement (anomalies morphologiques, cellules anormales).
- Les données de l'hémogramme sont des mesures de concentration : la numération cellulaire tient compte à la fois des cellules et du contenant (plasma) (Figures 13 et 14).[35]

### Hémogramme et volumes sanguins : valeurs relatives



**Figure 13:** Hémogramme et volumes sanguins : valeurs relatives.[35]



**Figure 14:** Hémoglobine : valeur en concentration.[35]

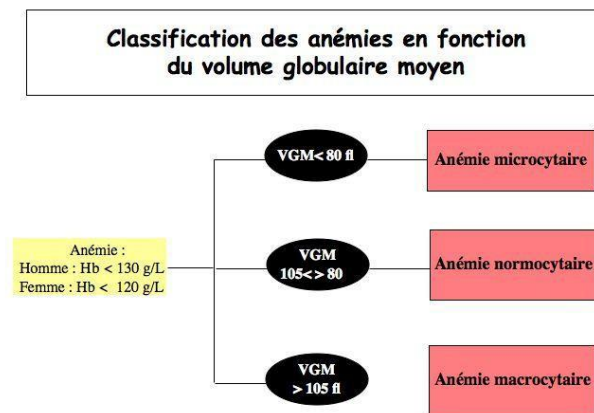
- Une anémie est définie par la diminution de la valeur de l'hémoglobine au-dessous de La normale en fonction de l'âge et du sexe(Figure 15).[35]

**Hémogramme et hématies : regarder en priorité :**

Hb ↓ = ANEMIE :		
	<b>Nouveau né :</b>	<b>140 g/L</b>
	<b>Homme :</b>	<b>130 g/L</b>
	<b>Femme :</b>	<b>120 g/L</b>
<b>V.G.M. : 80 à 105 fl</b>		

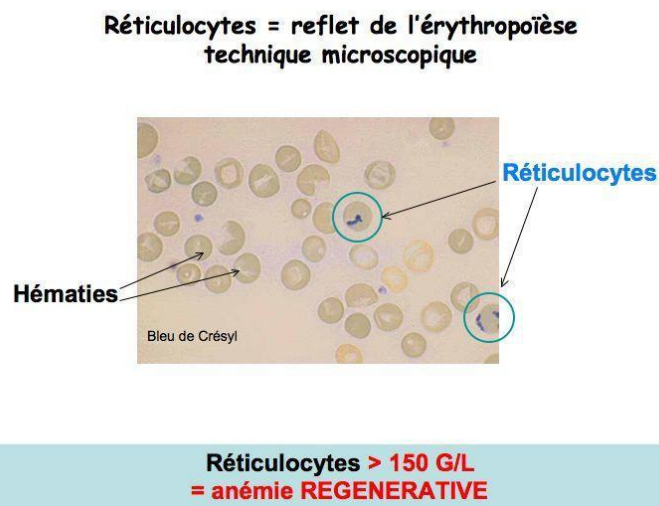
**Figure 15:** Hémogramme et hématies : priorité en fonction de l'âge et du sexe.[35]

Les anémies sont classées en fonction du VGM (Volume Globulaire Moyen) (Figure16).[35]



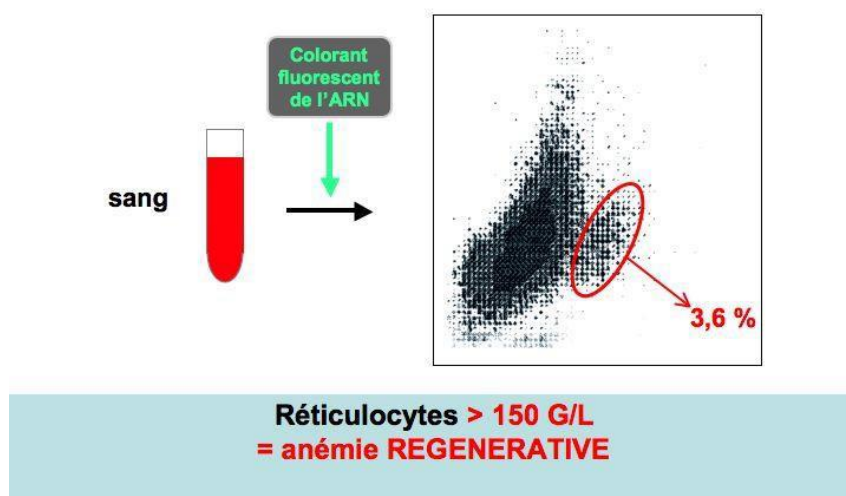
**Figure 16:** Classification des anémies en fonction du volume moyen.[35]

- Toute nouvelle anémie doit s'accompagner de la numération des réticulocytes (non incluse systématiquement dans l'hémogramme et réalisée soit par coloration particulière, soit par cryométrie de flux) (Figures 17 et 18).[35]



**Figure 17:** Réticulocytes = reflet de l'érythropoïèse : Technique microscopique.[35]

Réticulocytes = reflet de l'érythropoïèse  
technique par cytométrie



**Figure 18:** Réticulocytes = reflet de l'érythropoïèse : Technique par cytométrie.[35]

- Les résultats des différents leucocytes sont donnés en pourcentage et en valeur absolue. L'expression en pourcentage n'a pas d'intérêt prise isolément.
- Toute thrombopénie doit être vérifiée sur l'examen du frottis sanguin.[35]

### 1.1.1. Hémoglobine

La limite inférieure de l'hémoglobine (anémie) est la suivante :

- Nouveau-né : 140 g/L
- Homme adulte : 130 g/L
- Femme adulte : 120 g/L
- Femme enceinte (à partir du second trimestre de grossesse) : 105 g/L

N'interviennent donc pas dans la définition d'une anémie, ni le nombre

d'hématies ni l'hématocrite.[35]

Cette mesure d'hémoglobine s'exprimant en concentration, il faut se méfier des « fausses anémies » par hémodilution :

- Physiologique chez la femme enceinte,
- Pathologique lors des hypoprotidémies importantes (par exemple les gammopathies monoclonales), l'insuffisance cardiaque et l'hypersplénisme.[35]

La limite supérieure normale de l'hémoglobine est la suivante :

- Nouveau-né : 230 g/L
- Homme adulte : 170 g/L
- Femme adulte : 160 g/L

Il existe une polyglobulie physiologique chez le nouveau-né avec une hémoglobine variant entre 170 et 180 g/L.

Une hémococoncentration peut augmenter l'hémoglobine (déshydratation, diurétiques).[35]

### **1.1.2. Volume globulaire moyen (VGM)**

Mesuré par les automates, il peut être calculé par le rapport entre le nombre d'hématies et l'hématocrite.

La valeur normale est de 82 à 98 fl.

En pratique on retient les définitions suivantes :

- Microcytose = VGM inférieure à 80 fl.
- Macrocytose = VGM supérieure à 100 fl.
- Normocytose =  $100 < \text{VGM} > 80$ . [35]

### **1.1.3. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)**

La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) correspond à la concentration moyenne en hémoglobine par hématie qui correspond à la valeur d'hémoglobine divisée par hématocrite.[35]

Les valeurs normales sont comprises entre 32 et 36 g/dl ce qui permet de définir :

- CCMH < 32 : Hypochromie
- 36 < CCMH > 32 : Normochrome

Une CCMH > 36 évoque en premier lieu un artifice d'hémogramme lié le plus souvent à la présence d'une agglutinine froide.[35]

### **1.1.4. Teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH)**

La Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine (TGMH) est défini par le poids moyen d'hémoglobine contenu dans une hématie ce qui correspond à l' Hb divisé par le nombre d'hématies.

Les valeurs normales varient entre 27 et 32 pg par cellule.[35]

### **1.1.5. La numération des leucocytes sanguins**

Elle varie selon l'âge :

- A la Naissance : 10 à 26 G/L
- A 3 mois : 6 à 12 G/L
- A 1 an : 6 à 15 G/L
- De 3 à 6 ans : 10 à 15 G/L
- De 10 à 12 ans : 4,5 à 13,5 G/L
- Chez l' adulte : 4 à 10 G/L

Leucocytes (chez l'adulte) :

> 10 G/L = hyperleucocytose

< 4 G/L = leucopénie.[35]

### 1.1.6. La formule leucocytaire

La formule leucocytaire, exprimée en %, n'a aucun intérêt prise isolément.

Il faut privilégier les valeurs absolues.

Les normes de la numération-formule leucocytaire sont les suivantes chez l'adulte

**Tableau IX:** Normes de la numération formule leucocytaire.[35]

LEUCOCYTES	NOMBRE ABSOLU (G/L)
Poly. Neutrophiles	1,5-7
Poly. Eosinophiles	0,05 - 0,5
Poly. Basophiles	0,01 - 0,05
Lymphocytes	1,5-4
Monocytes	0,1 – 1

La numération-formule leucocytaire du nouveau-né donne de façon physiologique des résultats plus élevés pour chaque type de leucocytes :

- Polynucléaires neutrophiles : 6 à 26 G/L
- Lymphocytes : 2 à 11 G/L
- Monocytes : 0,4 à 3,1 G/L.[35]

Au cours du premier mois de la vie il y a une diminution des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. Il s'installe une formule à prédominance lymphocytaire dans le contexte d'une leucocytose totale plus élevée que chez l'adulte jusqu'à 15 G/L).[35]

### **1.1.7. La numération des plaquettes sanguines**

Elle est maintenant incluse dans la demande standard d'un hémogramme et n'a pas besoin d'une demande spécifique.[35]

Plaquettes (quel que soit l'âge et le sexe)

- 150 — 400 G/L = Normale
- < 150 G/L = Thrombopénie
- 400 G/L = Hyperplaquettose (Thrombocytose)

Toute thrombopénie sans signe hémorragique doit faire rechercher une fausse thrombopénie à l'EDTA par agglutination des plaquettes.[35]

## **1.2. Démarche diagnostique en fonction des principales anomalies**

### **1.2.1. Les anomalies qui demandent une prise en charge urgente par un spécialiste**

- Hémoglobine < 60 g/L ou mal tolérée
- Hématocrite > 60 %
- Neutropénie < 0,2 G/L (agranulocytose)
- Thrombopénie < 10 G/L même en l'absence de syndrome hémorragique
- Hyperleucocytose avec cellules immatures > 20 G/L . [35]

### **1.2.2. Les anémies**

En pratique, l'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine à l'hémogramme, après avoir éliminé une fausse anémie par hémodilution.

Les anémies sont classées en fonction du VGM.

Les anémies microcytaires (VGM < 80 fl.) traduisent un trouble de la synthèse de l'hémoglobine.[35]

Les plus fréquentes sont les anémies hyposidérémiques par carence martiale ou inflammation. Elles nécessitent une exploration du métabolisme du fer et une recherche étiologique.[35]

Les anémies macrocytaires (VGM > 100 fl.) évoquent en premier lieu 3 grandes étiologies :

- Éthylisme
- Déficit en vitamine B12 ou en acide folique
- Les syndromes myélodysplasiques. [35]

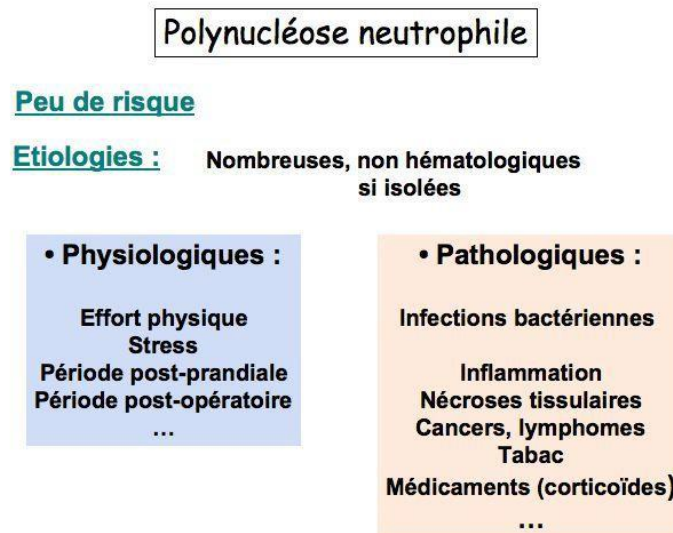
D'autres étiologies seront systématiquement recherchées et faciles à éliminer : régénération médullaire (réticulocytes augmentés), hypothyroïdie (clinique, TSH), hépatopathies autres que l'éthylisme, hémopathies malignes (le plus souvent normocytaires ou peu macrocytaires). [35]

Les anémies normocytaires (VGM entre 80 et 100 fl.) seront séparées en fonction de la numération des réticulocytes :

- Anémie régénérative avec réticulocytes supérieur à 150 G/L : Elles traduisent une régénération médullaire après hémorragie aiguë, hémolyse ou chimiothérapie. [35]
- Anémie régénérative avec réticulocytes inférieur à 150 G/L : Elles traduisent une atteinte centrale et seront explorées par le myélogramme après avoir éliminé systématiquement :
  - Une insuffisance rénale
  - Une pathologie thyroïdienne
  - Une inflammation. [35]

### 1.2.3. Les polynucléoses neutrophiles

Chez l'adulte = PN > 7 G/L



**Figure 19:** Polynucléose neutrophile.[35]

Les polynucléoses neutrophiles isolées (sans anémie, thrombopénie ou myélémie) sont exceptionnellement liées à une hémopathie.[35]

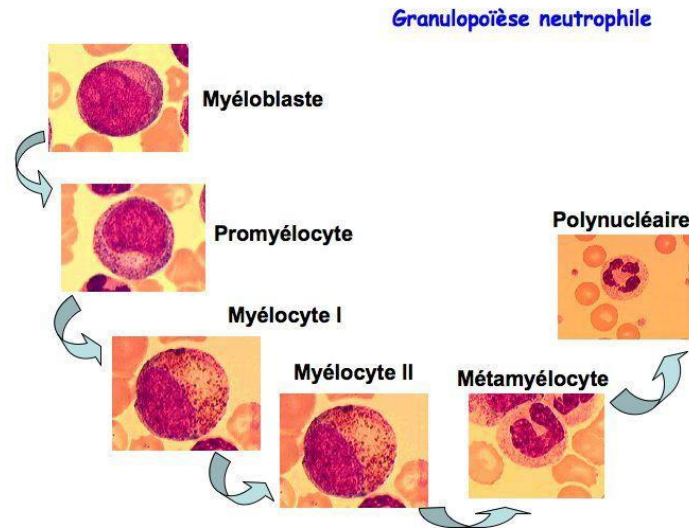
- Les causes physiologiques doivent être éliminées :
  - Effort physique
  - Post-prandiales
  - Grossesse, suites de couches
  - Suites opératoires
  - Nouveau-né. [35]
- Les polynucléoses neutrophiles « d'entraînement », par hyperstimulation de la production médullaire, sont facilement reconnues : hémolyse, traitement par facteur de croissance (G-CSF).. [35]

- Les causes pathologiques
  - Infections bactériennes
  - Tabagisme
  - Maladies inflammatoires
  - Nécroses tissulaires (infarctus, pancréatite)
  - Cancers
  - Lymphomes
  - Médicaments (corticoïdes, lithium)
  - Les infections bactériennes
- généralisées : septicémies,
- Ou localisées : angines, dents, autres infections ORL, infections urinaires, biliaires, ostéomyélites, appendicite...[35]
  - Certaines infections ne s'accompagnent pas de polynucléose neutrophile : ce signe négatif a une bonne valeur d'orientation au cours de la fièvre typhoïde, de la brucellose et de la tuberculose. Les infections virales n'entraînent pas en général de polynucléose neutrophile en dehors d'une surinfection.[35]

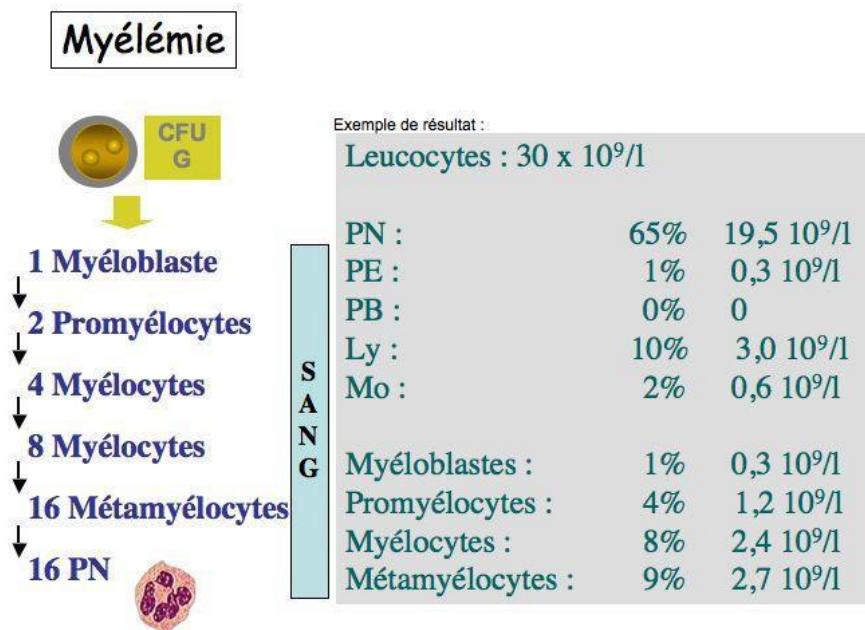
#### 1.2.4. Les myélémies

La myélémie est le passage dans le sang de formes immatures de la lignée granuleuse de la moelle : métamyélocytes, myélocytes et moins souvent promyélocytes.[35]

Une myélémie significative est pathologique.



**Figure 20:** Granulopoïèse neutrophile.[35]



**Figure 21:** Myélémie.[35]

Principales étiologies des myélémies :

- Infections graves (septicémies)
- Métastases ostéomédullaires
- Syndromes myéloprolifératifs
- Régénérations médullaires :
  - Réparations d'hémorragies
  - Anémies hémolytiques
  - Réparation d'insuffisance médullaire (post chimiothérapie par ex.)

L'érythroblastose sanguine (érythroblastémie) correspond au passage dans le sang d'érythroblastes.

L'érythromyélocémie est l'association d'une myélémie et d'une érythroblastose sanguine. [35]

### 1.2.5. Les hyperéosinophilies

**Poly. Éosinophiles > 0,5 x 10 a la puissance 9/l**

Elles sont rarement la traduction d'hémopathies.

Les deux principales étiologies sont parasitaires et allergiques . [35]

### 1.2.6. Les hyperlymphocytoses

**Lymphocytes > 4 G/L chez l'adulte**

**Lymphocytes > 9 G/L chez le nourrisson**

**Lymphocytes >7 G/L chez l'enfant**

Une hyperlymphocytose vraie se définit par une augmentation du nombre absolu de lymphocytes sanguins.[35]

### LYMPHOCYTES dans le sang (NFS)

- Lymphocytes (adultes) : 1 - 4 G/L
- Lymphocytose = petits et  
grands lymphocytes
- Lymphocytose variable selon l'âge
- Morphologies B et T identiques
- Plasmocytes : absents du sang normal

**Figure 22:** Lymphocytes dans le sang (NFS).[35]

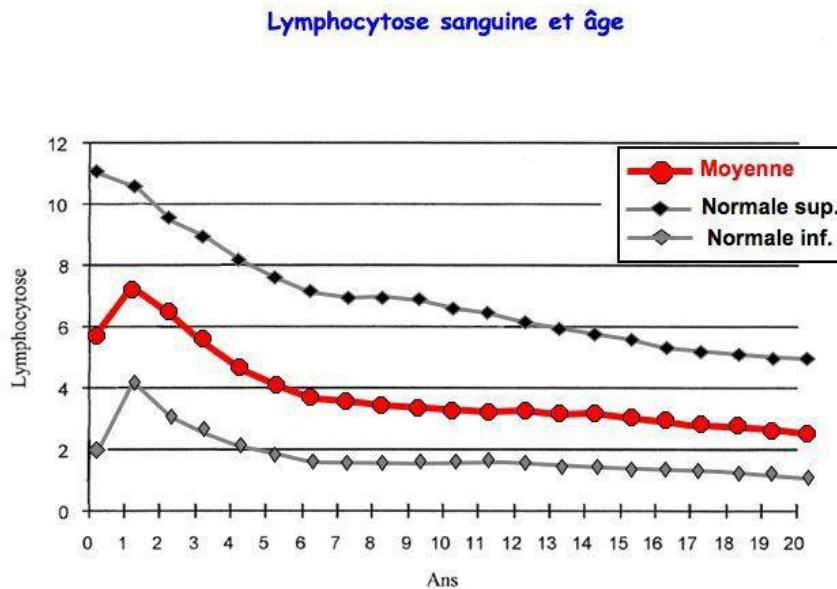
Les causes d'hyperlymphocytose sont très différentes en fonction de l'âge et de la morphologie des cellules lymphocytaires.[35]

### Hyperlymphocytose

- 1** Vérifier les normales selon âge
- 2** Vrais lymphocytes ? LA  
Synd. Mononucléosique
- 3** Enfant : bénin
- 4** Adulte : syndrome lymphoprolifératif : LLC
- 5** Immunophénotypage

**Figure 23:** Hyperlymphocytose.[35]

L'hyperlymphocytose est affirmée par un nombre de lymphocytes sanguins supérieur à la normale : chez l'enfant, cette normale est variable en fonction de l'âge.[35]



**Figure 24:** Lymphocytose sanguine (NFS).[35]

- Les hyperlymphocytoses constituées de cellules morphologiquement normales :
  - Chez l'enfant, elles sont avant tout réactionnelles à une infection et bénignes : coqueluche, viroses.[35]
  - Chez l'adulte, elles évoquent en premier lieu un syndrome lymphoprolifératif surtout après 40 ans. Ce sont des maladies comportant une prolifération clonale de cellules lymphocytaires de type B dans la moelle osseuse et secondairement dans le sang et les organes lymphoïdes (ganglions, rate). Une maladie domine ce groupe : la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).[35]

- Toute hyperlymphocytose chronique nécessite la réalisation d'un immunophénotypage des lymphocytes sanguins. C'est un examen essentiel pour affirmer une leucémie lymphoïde chronique ou orienter vers un autre syndrome lymphoprolifératif.[35]
- L'hyperlymphocytose peut être morphologiquement constituée de cellules anormales. La présence de « grands mononucléaires hyperbasophiles » : cellules polymorphes qui caractérisent un syndrome mononucléosique.[35]

### 1.2.7. Les lymphopénies

#### **Lymphocytes INFÉRIEUR à 1,5 G/L chez l'adulte**

Les étiologies les plus fréquentes sont :

- Les infections bactériennes ou virales (HIV)
- Les cancers / radiothérapie / chimiothérapies / traitements immunosuppresseurs. [35]
- La corticothérapie
- Les maladies auto-immunes (lupus)
- L'insuffisance rénale chronique
- Les déficits immunitaires primitifs
- Les formes idiopathiques. [35]

### 1.2.8. Les monocytoses

Monocytes SUPÉRIEUR à 1 G/L

On sépare :

- Les monocytoses transitoires : elles sont généralement réactionnelles à des pathologies infectieuses ou inflammatoires.
- Les monocytoses chroniques : elles sont généralement liées à une hémopathie maligne qu'il convient d'explorer en milieu spécialisé. [35]

Principales étiologies :

- Monocytoses réactionnelles :
  - Bactériennes :
    - ✓ Tuberculose
    - ✓ Brucellose
    - ✓ Endocardites
    - ✓ Typhoïde
  - Parasitaires
    - ✓ Paludisme
    - ✓ Leishmaniose
  - Cancers
  - Inflammation
  - Nécrose tissulaire
  - Phase de réparation d'une agranulocytose . [35]
- Monocytoses primitives :
  - Syndromes myélomonocytaires chroniques
  - Leucémies aiguës monoblastiques. [35]

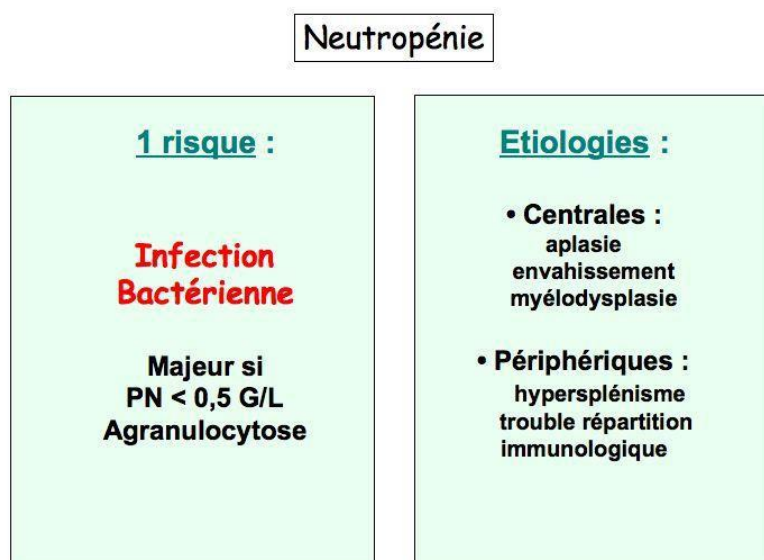
### 1.2.9. Les neutropénies

#### **Poly. Neutrophiles INFÉRIEUR à 1,5 G/L chez l'adulte**

Le risque d'une neutropénie, quelle qu'en soit l'étiologie, est l'infection (bactérienne et mycosique) : il devient majeur au-dessous de 0,5 G/L (Agranulocytose).[35]

Les sujets d'origine africaine (quel que soit l'endroit où ils vivent dans le monde) ont de façon physiologique une valeur normale de polynucléaires neutrophiles plus basses, pouvant aller jusque 1 G/L. [35]

Dans les neutropénies modérées, la notion d'évolution quantitative à plusieurs hémogrammes successifs, sera importante dans la décision d'explorations complémentaires.[35]



**Figure 25:** Neutropénie.[35]

Les neutropénies isolées et transitoires évoquent en premier une étiologie médicamenteuse ou virale.[35]

Les neutropénies isolées, asymptomatiques et fluctuantes, évoquent prioritairement un trouble de margination des polynucléaires neutrophiles.[35]

Les neutropénies d'aggravation progressive ou associées à d'autres anomalies (macrocytose, anémie) doivent faire évoquer une hémopathie et consulter un spécialiste .[35]

Principales étiologies des neutropénies :

- Médicaments
- Hémopathies malignes
- Infections :
  - Typhoïde, brucellose
  - Septicémies graves
  - hépatites virales
- Hypersplénisme
- Autres :
  - trouble de répartition
  - congénitales
  - connectivites
  - radiations ionisantes. [35]

#### **1.2.10. Les Thrombopénies**

Plaquettes inférieure à 150 G/L

- Une cause d'erreur : la fausse thrombopénie à l'EDTA

Une thrombopénie (< 150 G/L), même profonde, sans purpura, peut être un résultat faux lié à l'agglutination des plaquettes en présence de l'EDTA du tube à numération. En l'absence de signe clinique, il faut donc vérifier l'absence d'amas des plaquettes sur le frottis et contrôler la numération sur citrate. [35]

- Thrombopénie et facteurs de risque hémorragique

Il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont supérieures à 50 G/L sauf thrombopathie associée (type insuffisance rénale ou médicament).[35]

Le risque hémorragique spontané d'une thrombopénie périphérique existe et est grave (mortalité d'environ 5 %). [35]

- Intérêt du myélogramme dans l'exploration d'une thrombopénie

Le myélogramme permet d'orienter vers :

- l'origine centrale (mégacaryocytes absents ou dysmorphiques),
- ou périphérique (moelle riche en mégacaryocytes normaux, pas de cellule anormale dans la moelle osseuse).[35]

Les **gestes à éviter** ou à encadrer de précautions (transfusion de plaquettes par exemple en cas de thrombopénie centrale), surtout en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L :

- Injection intramusculaire
- Biopsies percutanées
- Toute intervention chirurgicale
- Ponction lombaire
- Ponction pleurale ou péricardique
- Sports traumatisants .[35]

## 2. Bilan inflammatoire :

La présence ou l'absence d'un syndrome inflammatoire est un élément essentiel du raisonnement médical qui suffit souvent pour faire basculer les hypothèses diagnostiques. C'est aussi un paramètre déterminant pour apprécier l'évolutivité et l'efficacité du traitement des maladies inflammatoires comme la maladie de Horton. [36]

### 2.1. La vitesse de sédimentation et ses limites

On estime habituellement le syndrome inflammatoire par la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) car c'est un examen simple et peu coûteux. Il est sensible car perturbé par de nombreux facteurs. Mais à cause de cela son interprétation est source de difficultés.

#### ▪ **Problème de définition d'une VS normale**

Selon les auteurs, la VS par la méthode de Wintergreen est considérée comme augmentée quand elle est supérieure à 10, 20, 30 ou 40 mm à la première heure [37-41]. Il faut tenir compte de l'âge (la VS augmente avec l'âge [42]) et du sexe (la VS est plus élevée chez la femme). Certains auteurs utilisent des formules empiriques, la plus célèbre est celle de Miller [43] qui définit la limite supérieure de la normale comme l'âge divisé par 2 chez l'homme et l'âge plus 10 divisé par 2 chez la femme. Quatre vingt-dix-huit pour cent des 27 912 adultes testés sont en-dessous de cette limite mais la moyenne de la VS de la population est bien inférieure. D'autres auteurs [39] préfèrent se référer à la moyenne d'une population plus deux écarts types.

- **La VS n'est pas toujours corrélée au syndrome inflammatoire**

La VS explore la capacité des globules rouges à former des rouleaux qui sédimentent plus vite que les cellules isolées. Cette capacité dépend surtout de la concentration plasmatique en macromolécules asymétriques (surtout le fibrinogène) qui neutralisent les charges négatives d'autoréulsion présentes à la surface des hématies. Si on fixe la contribution à cette agrégation du fibrinogène à 10, celle des béta globulines est de 5, des alphas de 2, des gammas de 2 et de l'albumine de 1 [40]. La sédimentation est aussi fonction de la concentration, de la forme, de la taille et de la charge des hématies.

On comprend que des causes qui tiennent au plasma, aux globules rouges ou à des conditions techniques puissent augmenter la VS en l'absence de tout syndrome inflammatoire [37,40] (tableau VII).

L'anémie ou l'hypergammaglobulinémie monoclonale ou polyclonale sont des causes bien connues. D'autres le sont moins ou sont controversées comme le diabète [44] ou l'obésité [45, 46] laquelle, chez quelques patients, pourraient augmenter la VS jusqu'à 50 mm à la première heure, mais cette cause n'est à retenir qu'avec beaucoup de réticence. L'insuffisance rénale peut augmenter la VS au-delà de 90 mm/ h la première heure par élévation du fibrinogène ou d'autres facteurs non identifiés [47]. En revanche, la VS ne semble pas être influencée significativement par l'heure du prélèvement ou la prise d'aliments [40, 48].

A l'inverse une VS normale n'élimine pas un syndrome inflammatoire. Des causes qui tiennent au plasma, aux globules rouges ou à des conditions techniques peuvent empêcher l'augmentation de la VS [36, 40] (tableau VIII). C'est le cas d'une polyglobulie ou d'une cryoglobulinémie. D'autres causes sont moins connues comme les hémoglobinopathies [49] ou controversées comme l'insuffisance cardiaque congestive [50] ou un traitement antiinflammatoire [37, 40].

Dans les cas litigieux pour affirmer ou infirmer un syndrome inflammatoire il faut doser les protéines de la réaction inflammatoire (PRI).

## **2.2. Les protéines de la réaction inflammatoire [ 51-52]**

Ce sont les protéines dont la concentration plasmatique varie d'au moins 25% dans les 5 à 7 jours qui suivent le début d'une inflammation. On les classe selon la cinétique et l'amplitude des variations [53] (tableau IX). La C-réactive protéine (CRP) s'élève très vite dès la sixième heure. Sa concentration est multipliée par 300 ou plus et sa demi-vie est brève, inférieure à 24 heures. Elle est donc très synchrone des processus inflammatoires. C'est le cas aussi de la SAA (sérumamyloïde A) mais son dosage est moins courant. D'autres protéines ont une concentration qui est multipliée par 2 à 4 avec un pic entre le deuxième et le cinquième jour. C'est le cas du fibrinogène, qui contribue directement et fortement à l'accélération de la VS dont les dissociations sont alors attribuables à des anomalies globulaires, c'est aussi le cas de

L'haptoglobine, de l'orosomucoïde (alpha 1 glycoprotéine acide) ou de l'alpha 1 antitrypsine (alpha 1 protéase inhibiteur). D'autres comme la céruloplasmine et la fraction C3 du complément augmentent d'environ 50% et de façon retardée entre le cinquième et le dixième jour. Enfin certaines protéines comme l'albumine, la préalbumine, la transferrine, la fibronectine et l'apoprotéineA1 ont une concentration qui diminue lors de l'inflammation. Ce sont les protéines «négative» de la réaction inflammatoire.

**Tableau X:** Causes d'augmentation de la VS en dehors de l'inflammation.[36]

Grossesse Hypergammaglobulinémie Monoclonale Polyclonale Hypercholestérolémie Diabète Obésité Insuffisance rénale Héparine Estroprogestatifs Perfusion macromolécules	Anémie Macrocytose Température ambiante Excessive Tube incliné Erreur de prélèvements (excès ou manque de citrate) Prélèvement hémolysé
---	--

**Tableau XI:** Causes pouvant empêcher une augmentation de la VS.[36]

Polyglobulie Drépanocytose Microcytose Anisocytose Acanthocytose Sphérocytose  Délai de lecture Tube trop court Basse température de la pièce	Hypofibrinémie Hypohaptoglobulinémie Cryoglobulinémie Hyperviscosité Excès de sels biliaires Leucocytose extrême Insuffisance cardiaque Cachexie Trichinose Corticoïde Dépakine
---	---

**Tableau XII:** Protéine de la réaction inflammatoire.[36]

PRI	PM	Concentration	½ vie (j)	Evolution lors inflammation
C-réactive protéine	118 000	1-10 mg/l	< 1	x505 à 300
Sérum amyloïde A	12 000	1-10 mg/l	< 1	x50 à 1000
Alpha-1-anti chymotrypsine	68 000	0,2-0,5 g/l	2	}
Orosomucoïde	44 000	0,4-0,8 g/l	2-3	}
Alpha-1-antitrypsine	54 000	2-3,5 g/l	4	} x 2 à 4
Haptoglobine	85 à 170 000	0,5 1,5 g/l	4	}
Fibrinogène	340 000	2-4 g/l	4-6	}
Céruleplasmine	135 000	0,2-0,5 g/l	3-5	}x 1,5
Fraction C3 complément	180 000	0,8-1,4 g/l	1	}
Albumine	65 000	35-40 g/l	15-20	↓ ↓
Transferrine	85 000	2-3,5 g/l	8	

D'autres causes que l'inflammation peuvent faire varier la concentration plasmatique de ces protéines en plus ou en moins ce qui complique l'interprétation (tableau X). Le fibrinogène est abaissé dans les coagulations intravasculaires disséminés ou après un traitement corticoïde. L'haptoglobine est diminuée dans les hémolyses. L'orosomucoïde augmente dans l'insuffisance rénale et est abaissé par des médicaments basiques (pénicilline, érythromycine, bêtabloquants, furosémide, cimétidine) ou dans certains cancers. La fraction C3 du complément est augmentée dans les cholestases, mais peut être consommé par des complexes immuns. La transferrine est augmenté dans les carences martiales et abaissée dans les surcharges en fer. Toutes ces protiens d'origine hépatique sont abaissés dans l'insuffisance hépatique. Les estrogènes (grossesse, médicaments, hyper thyroïdien) stimulent la synthèse de la plupart d'entre elles mais diminuent l'orosomucoïde. La dénutrition est l'origine d'une baisse de la paralbumine, de l'albumine et de la transferrine. Les protéines sont diminuées dans les gastroentéropathies par fuites digestives. Dans le syndrome néphrotique la diminution affecte surtout les protiens de faible poids moléculaire (albumine, orosomucoïde) et parallèlement il y a une augmentation des synthèses consécutives et la fuite urinaire massive en albumine. Une concentration basse peut aussi être la conséquence de déficits congénitaux ou de l'absence de certains phénotypes notamment pour l'haptoglobine ou l'alpha 1 anti trypsine. Avec l'âge l'albuminémie diminue, les globulines et certaines PRI notamment le fibrinogène augmentent [54]. En pratique les variations de la CRP ou de l'orosomucoïde chez le sujet âgé sont mineures et ne gênent pas l'interprétation.

**Tableau XIII:** Causes de variation de la concentration des PRI en dehors de L'inflammation.[36]

	<i>Augmentation</i>	<i>Diminution</i>
Fibrinogène		CIVD Corticoïdes
Haptoglobine		Hémolyse
Orosomucoïde	Insuffisance rénale	Médicaments basiques Cancer
C3	Cholestase	
Transferrine	Carence en fer	Surcharge en fer
Insuffisance hépatique		Albumine Transferrine Haptoglobine Toutes
Œstrogène	Céruloplasmine Transferrine Alpha 1 antitrypsine Fibrinogène C3 CRP	Orosomucoïde
Dénutrition		Préalbumine Albumine Transferrine
Gastroentéropathie exsudative		Albumine Transferrine Orosomucoïde
Syndrome néphrotique	Toutes, sauf	Albumine Orosomucoïde
Déficits congénitaux		Haptoglobine Alpha 1 antitrypsine Toutes

Le taux sérique d'une protéine est donc la résultante de tous ces phénomènes.  
Les profils protéiques permettent de mieux les apprécier.

### 2.3. Profil protéique inflammatoire

Il consiste à doser simultanément plusieurs protéines en exprimant les résultats en pourcentage de la valeur normale pour l'âge et le sexe. Comme le préconise Giraudet [55], huit protéines sont habituellement dosées dans l'exploration de l'inflammation. Les immunoglobulines M, G et A sont censées représenter l'immunité humorale. Leur augmentation peut être globale comme dans les pathologies infectieuses, dysimmunitaires ou les maladies hépatiques. Elle peut aussi être sélective, monoclonale ou polyclonale. Ce paramètre sera apprécié par une électrophorèse des protéines et affirmé par une immunoélectrophorèse ou une immunofixation. Les étiologies des augmentations polyclonales sont nombreuses. Elles ont été discutées dans des articles récents [56, 57]. A l'inverse, les immunoglobulines peuvent être diminuées de façon globale comme dans les hémopathies malignes (le myélome à chaîne légère en est un prototype), les traitements immunosuppresseurs ou les entérocolopathies exsudatives. Le déficit peut aussi être sélectif. La fraction C3 du complément est à la frontière des réactions immunitaires humores et des réactions inflammatoires. Elle peut être abaissée par consommation (notamment dans le lupus) ou augmentée comme une PRI de cinétique lente. L'haptoglobine et l'orosomucoïde ont des variations corrélées [55]. Une haptoglobine basse évoque une hémolyse intravasculaire ou intratissulaire. Lors d'une inflammation une haptoglobine moins augmentée que l'orosomucoïde pourrait avoir la même signification ce qui reste à valider. A l'inverse, une orosomucoïde abaissée ou moins augmentée que l'haptoglobine suggère une fuite urinaire, la prise de médicaments basiques, une hypereostrogénie ou une augmentation de l'activité neuraminidase observée dans certains cancers. Albumine et transferrine sont abaissées de façon corrélée dans les inflammations

prolongées. Lorsque la transferrine est augmentée par rapport à l'albumine il faut évoquer une carence martiale ou une hyperestrogénie. On peut aussi intégrer au profil un dosage de la ferritine qui est abaissé dans les carences martiales ou augmenté dans les surcharges martiales (hémochromatose, transfusion itérative...) mais aussi dans les états inflammatoires, les cytolyses hépatiques et les néoplasies [58]. La CRP est augmentée de façon synchrone au processus inflammatoire notamment dans les pathologies bactériennes. L'augmentation peut manquer notamment dans les infections virales ou lors des poussées lupiques [59].

Selon les situations des « miniprofils » comportant deux ou trois protéines comme : CRP, orosomucoïde, haptoglobine peuvent être constitués par exemple pour le suivi d'un syndrome inflammatoire.

Le profil protéique inflammatoire est donc très riche en informations. Il renseigne sur l'intensité et l'ancienneté du syndrome inflammatoire, l'existence ou l'absence d'une réaction immunitaire humorale, l'association d'une fuite urinaire ou digestive, d'une hémolyse, d'une carence martiale ou d'une insuffisance hépatique. Cependant en aucun cas les profils ne donnent un diagnostic. De plus l'interprétation est souvent délicate et nécessite un long apprentissage.

## 2.4. Indications des marqueurs de l'inflammation

Schématiquement plusieurs situations peuvent être individualisées.

*Chez un patient asymptomatique dans un but de dépistage*

Il n'est pas justifié de rechercher un syndrome inflammatoire [40, 57] car même si on en découvre un, il sera bien souvent impossible d'en préciser la cause. Chez plus de 18 000 patients testés par la VS, seuls trois ont tiré un bénéfice d'un diagnostic plus précoce (deux tuberculoses et un cancer colique) [57].

*Exploration d'un symptôme comme des arthralgies ou des céphalées d'apparition récente*

Dans cette situation on fait une VS et un hémogramme pour rechercher une anémie ou une hyperleucocytose. Si la VS est normale et que l'on suspecte fortement une maladie inflammatoire il faut doser une PRI notamment la CRP. L'absence de syndrome inflammatoire a une valeur diagnostique déterminante dans la fibromyalgie et son faux air d'affection rhumatismale, dans le syndrome de fatigue chronique source d'explorations biologiques souvent nombreuses et inutiles et constitue un important élément d'orientation étiologique au cours d'une fièvre [60]. Cependant le syndrome inflammatoire peut manquer dans la plupart des maladies inflammatoires [61]. Si le dosage des PRI montre un syndrome inflammatoire, il faut savoir pourquoi la VS ne s'est pas élevée [61] ce qui peut être important lorsqu'il existe une baisse du fibrinogène par une CIVD ou de l'haptoglobine par une hémolyse. Il faut aussi tenir compte de la latence d'apparition des PRI. La CRP s'élève très vite mais elle n'influence pas la VS, le fibrinogène qui est le principal facteur d'augmentation de la VS ne s'élève que quelques jours après le début de l'inflammation.

### ▪ *Exploration d'une VS élevé*

Le diagnostic est parfois rapide quand il existe une infection évidente ou une maladie inflammatoire connue. Ailleurs il peut être extrêmement difficile en raison de la longueur de la liste étiologique [56, 62]. On fait un hémogramme et une électrophorèse des protéines non pas pour rechercher une hyperalpha-2-globulinémie qui n'apporte rien [41] mais pour mettre en évidence une hypogammaglobulinémie notamment monoclonale. En l'absence d'éléments d'orientation les profils protéiques inflammatoires peuvent être utiles non pas pour faire un diagnostic mais pour caractériser le mieux possible le syndrome inflammatoire.

### ▪ *Surveillance d'une maladie inflammatoire*

La VS suffit dans la majorité des cas. On peut lui reprocher une latence importante qui peut être gênante notamment dans les pathologies infectieuses bactériennes. On peut alors associer le dosage d'une PRI de cinétique rapide comme la CRP qui se normalise bien avant la VS. La CRP est plus fiable que la VS pour apprécier un syndrome inflammatoire chez un patient traité par ciclosporine. La CRP est aussi utile pendant la grossesse et chez les sujets âgés lorsque la VS est à 30 ou 35 mm après 1 heure et que l'on hésite entre une VS normale ou un véritable syndrome inflammatoire. Certains auteurs proposent de doser l'haptoglobine. L'inflammation est sa seule cause d'augmentation. Elle serait plus sensible dans les états inflammatoires chroniques. Il arrive assez souvent que les PRI soient dissociées notamment dans la maladie de Horton, haptoglobine et orosomucoïde restent élevés alors que la CRP est normalisée depuis longtemps. Dans cette situation la conduite à tenir est controversée, certains auteurs conseillent un renforcement thérapeutique [57] alors que d'autres ont continué la diminution en corticoïde selon les données de la CRP sans observer de complication [56, 63].

### III. Examens complémentaires spécifiques : [33]

Techniques résultats et interprétation des prélèvements

#### 1. L'examen cytbactériologique des urines (ECBU)

##### 1.1. Le prélèvement

C est très important de respecter rigoureusement les règles d'antisepsie, de recueil et de conservation afin d'avoir une interprétation correcte de l'examen cytbactériologique des urines (ECBU). [33]

Généralement , il faut éliminer les premières urines et recueillir l'urine du **milieu de jet** dans un flacon stérile (au moins 20 ml) en faisant attention à ne pas toucher le bord supérieur du flacon . La recherche des mycobactéries ou d'oeufs de *Schistosoma haematobium* se fera sur la totalité de la miction du matin, 3 jours de suite.[33]

**Pour les hommes**, le décalottage du gland est nécessaire. Dans les prostatites, le recueil des urines se fait sur le premier jet.[33]

**Chez la femme**, la difficulté est d'éviter la contamination du prélèvement par la flore commensale de l'urètre et de la région génitale externe. Il faut donc rappeler à la patiente l'utilité du lavage des mains puis de faire une toilette soigneuse du méat et de la région vulvaire d'un seul geste de l'avant vers l'arrière avec du savon doux (en rinçant bien) puis avec un antiseptique non moussant (polyvidone iodée gynécologique ou chlorexidine aqueuse) en allant des petites lèvres aux grandes lèvres en s'écartant du méat urinaire. [33]

**Chez un patient sondé**, après lavage simple des mains, le prélèvement peut être fait directement par ponction de la sonde : clamber la sonde au-dessus du site de ponction 10 minutes (mettre une compresse entre le clamp et la sonde pour ne

pas l'abîmer). [33]

**Chez le patient incontinent**, il faut effectuer un sondage intermittent après lavage des mains et recueillir le milieu du jet dans un flacon stérile en faisant attention à ne pas mettre en contact le flacon avec la région génitale. [33]

Dans des circonstances particulières, le prélèvement peut être réalisé par **ponction sus-pubienne** ca consiste à ponctionner directement l'urine dans la vessie à l'aide d'une seringue après désinfection soigneuse .[33]

le flacon doit être fermé hermétiquement, identifié , avec une prescription précisant détaillée de l'heure du prélèvement, la température du patient, son traitement antibiotique et toute information utile (patient sondé...).[33]

Les urines doivent être acheminées rapidement au laboratoire pour éviter la pullulation microbienne. [33]

## 1.2. Analyses biologiques

La réalisation d'un ECBU comporte différentes étapes :

- Un examen macroscopique et microscopique
- l'examen microscopique se définit par le dénombrement des **leucocytes** et des **hématies** ( l'urine contient moins de 1 000 leucocytes ou hématies par ml à l'état physiologique), de cylindres et de microorganismes par **examen direct** et par examen du frottis réalisé à partir des urines et coloré au Gram et une recherche des cristaux . La présence de cellules épithéliales d'origine vaginale est un signe de contamination ;
- la **culture** permet une évaluation quantitative de la bactériurie et un antibiogramme.[33]

## 1.3. Résultats et interprétation

L'interprétation correcte de l'ECBU prend en considération de nombreux paramètres (tableau XI) :[33]

- le **contexte** : terrain particulier (immunodéprimé, patient sondé), existence d'un traitement antibiotique préalable, infection communautaire ou liée aux soins... ;
- la leucocyturie : L'absence de leucocyturie a une bonne valeur prédictive négative (80-90%) sauf chez le patient immunodéprimé (neutropénique, greffé) ou en cas d'infection urinaire débutante ;[33]
- une leucocyturie  $\geq 10^4$ /ml est le témoin d'un processus inflammatoire (chez le patient sondé, la leucocyturie n'est pas contributive). [33]
- La présence d'une fièvre ou de **symptômes** urinaires

- la **nature des micro-organismes isolés** : tous n'ont pas le même niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires (tableau XII) ;
- le **nombre de micro-organismes isolés** (caractère mono- ou pluri-microbien des cultures). [33]
- le taux de la bactériurie (UFC : Unité Formant Colonie) :
  - bactériurie  $< 10^3$  UFC/ml : absence d'infection en l'absence d'antibiothérapie en cours ;
  - bactériurie  $\geq 10^5$  UFC/ml : infection probable ;
  - entre  $10^3$  et  $10^4$  UFC/ml : zone d'incertitude. [33]

Dans les infections liées aux soins, le seuil de la bactériurie est fixé à  $10^3$  UFC/ml chez le patient non sondé et à  $10^5$  UFC/ml chez le patient avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre l'urinaire.

La présence d'une bactériurie sans signe clinique doit faire évoquer une colonisation.[33]

Chez la femme, il n'y a plus de distinction de seuil entre la cystite et la pyélonéphrite.

La présence de signes cliniques associés à une leucocyturie, même si la culture est négative, doit faire évoquer des bactéries de culture lente ou difficile.

L'ECBU est un examen bien codifié dont les deux temps critiques sont :

- le prélèvement trop souvent « victime » de son apparente simplicité ;
- l'interprétation microbiologique qui doit s'appuyer sur de bons arguments décisionnels .[33]

**Tableau XIV:** Interprétation de l'ECBU .[33]

Signes cliniques	Leucocyturie $\geq 10^4/\text{ml}$	Nombre d'espèces	Bactériurie	Commentaire
+	+	$\leq 2$	Infections communautaires $\geq 10^3$ UFC/ml si bactérie de catégorie 1 chez l'homme et la femme et de catégorie 2 chez l'homme uniquement $\geq 10^4$ UFC/ml si bactérie de catégorie 2 chez la femme $\geq 10^5$ UFC/ml si bactérie de catégorie 3 Infections urinaires associées aux soins $\geq 10^3$ UFC/ml chez le patient non sondé $\geq 10^5$ UFC/ml chez le patient sondé	Infections urinaires
+	+		$< 10^3$ UFC/ml	<b>Inflammation</b> sans bactériurie : antibiotique en cours, bactéries de culture lente ou difficile, étiologie non infectieuse
+	-	$\leq 2$	$\geq 10^5$ UFC/ml	<b>Infection urinaire débutante</b> (ECBU à refaire) ou immunodépression
-	Variable	$\geq 1$	$\geq 10^3$ UFC/ml	Contamination ou colonisation
-	-		$< 10^3$ UFC/ml	<b>Absence</b> d'infection urinaire
Variable	Variable	$\geq 3$		<b>Contamination</b> probable : ECBU à refaire

**Tableau XV:** Catégorisations des micro-organismes en fonction de leur niveau d'implication dans l'étiologie des infections urinaires.[33]

Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
<b>Pathogènes</b> systématiquement responsables d'infections urinaires	Pathogènes impliqués dans les infections <b>Nosocomiales</b> où s'il y a des <b>facteurs</b> <b>anatomiques</b> ou iatrogènes favorisants	Pathogènes <b>douteux</b>	Contaminants

Catégorie 1	Catégorie 2	Catégorie 3	Catégorie 4
<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus</i> <i>saprophyticus</i> <i>Salmonella</i> <i>Mycobactéries</i>	<i>Entérobactéries</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i> <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> <i>Corynebacterium</i> <i>urealyticum</i> <i>Haemophilus</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>coagulase négative</i> <i>Streptococcus</i> <i>agalactiae</i> <i>Streptococcus B</i> <i>chez la femme</i> <i>enceinte ou le</i> <i>diabétique</i> <i>Oligella urethralis</i> <i>Aerococcus urinae</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Burkholderia</i> <i>cepacia</i> <i>Stenotrophomonas</i> <i>maltophilia</i> <i>Candida albicans et</i> <i>glabrata</i>	<i>Lactobacillus</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Streptocoques alpha</i> <i>hémolytiques</i> <i>Bacilles corynéformes</i>

## 2. Examen cytbactériologique du liquide céphalorachidien

C'est un examen d'urgence. Les résultats doivent être communiqués au clinicien à chaque stade du diagnostic. [33]

### 2.1. Le prélèvement

Le prélèvement doit être réalisé **avant toute antibiothérapie** ; sauf dans les formes graves (syndrome méningé avec délai de transfert de plusieurs heures ou purpura fulminans ), le traitement antibiotique doit être instauré en urgence avant tout prélèvement.[33]

Des signes de focalisation ou d'hypertension intracrânienne pourront faire discuter l'opportunité d'une tomodensitométrie cérébrale avant le geste ,sans pour autant **retarder** la prise en charge thérapeutique.

L'examen du fond d'œil manque de sensibilité mais peut être pratiqué en l'absence d'autre moyen s'il ne retarde pas la ponction. [33]

La ponction lombaire est effectuée sur un patient assis courbé en avant, ou en décubitus latéral. Après une préparation de type chirurgical, le trocart est inséré dans le cul de sac dural, au niveau de **L4-L5** ou **L5-S1** ; le liquide est ensuite recueilli dans 3 tubes secs stériles numérotés : le premier pour la biochimie, le deuxième pour la cytologie et le troisième la microbiologie. Il faut prélever 2 à 5 ml pour un adulte et 2 ml pour un enfant, chacun des tubes devant contenir au minimum 0,5 ml pour les examens de routine. Le LCR est acheminé par la suite à température ambiante. [33]

## 2.2. Analyses biologiques

Le laboratoire doit être en mesure de donner **en moins d'une heure** les résultats . [33]

Les scores BMS (Bacterial Meningitidis Score), calculés à partir des paramètres cytologiques et biochimiques, permettent d'éliminer avec une bonne confiance le diagnostic de méningite bactérienne.[33]

D'autres examens peuvent s'avérer utiles : lactates dans le LCR et procalcitonine dans le sang. [33]

## 2.3. Résultats et interprétation

**Tableau XVI:** Orientation étiologique des méningites.[33]

	Aspect	Leucocytes/ mm <sup>3</sup>	Formule	Protéinorachie (g/l)	Glycorachie/ glycémie	Compléments	Étiologies
<b>LCR normal</b>	Clair, eau de roche	< 5	Ly	0,15 - 0,45	2 / 3		
<b>Méningite purulente</b>	Trouble à purulent, parfois clair	> 10 souvent > 200	PNN	Augmentée	Diminuée	ED+ (60-97 %) Culture	<i>Méningocoque, pneumocoque</i>  <i>Haemophilus</i>
<b>Méningite virale</b>	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Normale	PCR	<i>Enterovirus, HSV VZV</i>
<b>Méningite tuberculeuse</b>	Clair, aspect dépoli	> 10 souvent 100-500	Ly	Normale ou peu augmentée	Abaissée	Chlorurachie diminuée Ziehl souvent -	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<b>Méningite à <i>Listeria</i></b>	Clair à purulent	> 10	panachée parfois PNN	Augmentée	Normale ou diminuée	ED souvent	<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>LCR hémorragique sans méningite</b>	Rosé à sanglant	1 leucocyte/700 hématies	identique à la formule sanguine	0,01 g/l pour 1 000 hématies	Augmentée	Si ponction traumatique, éclaircissement sur les 3 tubes	Hémorragie méningée Ponction traumatique

## 3. Les hémocultures

C'est à travers l'hémoculture qu'on peut faire le diagnostic d'une bactériémie (ou d'une fongémie). C'est une entité qui recouvre plusieurs situations cliniques allant de la simple bactériémie post-prandiale au sepsis sévère.[33]

### 3.1. Le prélèvement

L'hémoculture est l'ensemencement de sang dans un milieu de culture liquide. Habituellement sont utilisés un flacon aérobie et un flacon anaérobie. [33]

### **3.1.1. Mode de prélèvement**

Il faut éviter la contamination du prélèvement, insister sur le lavage des mains et le port d'un masque et de gants pour le préleveur, le prélèvement se fait par ponction veineuse dans un premier temps , par le flacon anaérobie ou le flacon aérobie. [33] Il est important d'effectuer une désinfection de l'opercule des flacons d'hémoculture et du point de ponction à l'aide d'un antiseptique alcoolique car le recueil du sang à travers un dispositif intravasculaire augmente le risque de contamination.[33]

### **3.1.2. Quantité de sang prélevé**

le volume de sang prélevé conditionne la sensibilité de l'examen. Chez l'adulte Plus que le nombre de flacons, il doit être au minimum de 20 ml (10 ml par flacon). Le volume optimal varie entre 40 à 60 ml . [33]

Chez l'enfant, il sera de l'ordre de quelques ml et adapté en fonction de son poids. [33]

### **3.1.3. Intervalle entre les prélèvements**

les prélèvements multiples (espacés dans le temps, 2 à 3 prélèvements de 2 flacons) ou unique (1 seul prélèvement de 4 à 6 flacons) ont la meme sensibilité . cependant , le risque de contamination augmente si prélèvements sont multiples et l'interprétation est plus difficile .[33]

Le prélèvement unique n'est pas recommandé dans le cadre des endocardites infectieuses (prélever 3 hémocultures sur 24 heures) et les infections liées à un dispositif intravasculaire. La pratique d'un seul prélèvement de deux flacons sur 24 heures est à proscrire.[33]

### **3.1.4. Transport**

Le transport au laboratoire doit être immédiat.

## **3.2. Analyses biologiques**

### **3.2.1. Composition des flacons d'hémoculture**

Dans les flacons, le sang est dilué dans un bouillon de culture (1/5 à 1/10) et contient un anticoagulant (sodium polyanéthol sulfonate) qui supprime l'action des substances inhibitrices du sang (lysozyme, cellules phagocytaires, antibiotiques, complément). Les produits adsorbants que peuvent contenir certains flacons (résines, charbon) limitent l'activité bactéricide du sang et celle des antibiotiques. [33]

### **Choix des conditions de culture**

Les flacons sont incubés en atmosphère anaérobie et aérobie à environ 35 °C pour une durée de 7 jours. [33]. Les automates permettent une détection continue de la croissance et sont plus sensibles et plus rapides. [33]

### **3.2.2. Traitement des flacons positifs**

La coloration de Gram sur le milieu liquide permet d'orienter rapidement l'antibiothérapie, dès qu'un flacon positif est repéré une subculture est réalisée permettant la réalisation d'un antibiogramme le plus rapidement possible. Un antibiogramme peut être réalisé en direct Pour certaines bactéries. Les résultats seront communiqués au clinicien à chaque étape. [33]

### **3.3. Résultats et interprétation**

#### **3.3.1. Nature des bactéries identifiées et signification clinique**

Certains micro-organismes ne posent pas de problème d'interprétation car toujours pathogènes . Il s'agit de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et les autres entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*. Au contraire, les *Bacillus*, les corynébactéries et *Propionibacterium* sont responsables de bactériémies dans moins de 5 % des cas. [33]

#### **3.3.2. Nombre de flacons positifs et signification clinique**

dans un tiers des cas, les contaminants poussent dans les 2 flacons et la moitié des pathogènes dans un seul, raison pour laquelle Il est dangereux de tenir compte du nombre de flacons positifs par hémoculture pour attribuer une signification clinique [33]

#### **3.3.3. Cas des hémocultures polymicrobiennes**

Elles concernent les enfants (10 % des cas) et les patients immunodéprimés (30 % des cas). Dans ces deux cas, toutes les espèces présentes doivent être considérées comme ayant le même potentiel infectieux. [33]

**Tableau XVII:** Interprétation des hémocultures.[33]

Micro-organisme identifié	Nombre de flacons positifs	Nombre total d'hémocultures réalisées	Renseignements cliniques	Signification
Staphylocoques à coagulase négative <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Streptococcus</i> alphahémolytiques <i>Bacillus</i>	1 ou 2 d'une même paire (multiple) 1 (unique) ou 2-3 (unique)	4 à 6 (unique)	Absence	Contamination probable
			Réanimation, Onco-hématologie, cathéter central, infection liée aux soins	Implication à évaluer en fonction de la clinique
		2 (unique) 4-6 (unique)	Quel que soit le contexte	
	2 ou 3 de deux paires différentes > 3 (unique )	4 à 6 (unique )	Quel que soit le contexte	Implication très probable
<i>S. aureus</i> , entérobactéries, pneumocoque et streptocoques βhémolytiques, entérocoques, <i>P. aeruginosa</i> , <i>C. albicans</i> , Anaérobies, <i>Haemophilus</i>	≥ 1	Indifférent ou 6 si unique	Indifférent	Implication très probable

## **4. Examen cytobactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires**

La difficulté existe dans l'obtention d'un prélèvement avec un minimum de contaminants liés à la flore commensale de la salive et de l'oropharynx. son intérêt se présente dans le diagnostic des pneumopathies [33]

### **4.1. Le prélèvement**

#### **4.1.1. Expectoration ou crachat (ECBC)**

5. Il s'agit d'un prélèvement non invasif, facile à réaliser mais le risque de contamination par la flore oropharyngée est important (plus de 50% des cas). d'où l'intérêt de suivre un protocole rigoureux qui consiste à ce que

Le recueil de l'expectoration doit se faire le matin, au réveil, après rinçage bucco-dentaire à l'eau distillée stérile et lors d'un effort de toux. Les crachats sont recueillis dans un récipient stérile. [33]

#### **5.1.1. Aspiration endotrachéale (AET)**

L'aspiration des sécrétions par la sonde d'intubation est une méthode alternative lorsque les méthodes invasives sont contre-indiquées ou impossibles à réaliser. Le risque de contamination par la flore oropharyngée est plus élevé. [33]

#### **5.1.2. Prélèvement distal protégé (PDP) ou Brossage bronchique protégé**

C'est un examen qui limite la contamination par la flore oropharyngée. se fait à l'aide d'une fibroscopie, qui permet de réaliser un prélèvement dirigé au niveau du foyer infectieux et protégé. [33]. Après le prélèvement, l'extrémité est coupée aseptiquement puis placée dans 1 ml de liquide stérile. [33]

### **5.1.3. Lavage broncho-alvéolaire (LBA) et mini lavage ( miniLBA )**

ça consiste à instiller 50 ml de sérum physiologique (à 37 °C) 4 à 6 fois permettant de recueillir entre 20 et 60% de la quantité injectée dans une bronche segmentaire ou sous segmentaire après blocage du bronchofibroscope . [33]

cette technique présente plusieurs avantages : exploration alvéolaire d'un territoire pulmonaire plus important que le PDP, recueil d'une plus grande quantité de sécrétions ainsi absence de risque de contamination par la flore oropharyngée. [33]

Le mini-LBA ou mini-lavage consiste à instiller 20 à 50 ml mais ne permet de recueillir que 2 à 3 ml d'échantillon. [33]

### **5.1.4. Urines**

Elles permettent la recherche des antigènes urinaires de *Streptococcus pneumoniae* et de *Legionella pneumophila* de sérotype 1. [33]

### **5.1.5. Hémocultures**

Elles sont recommandées en cas de pneumopathies graves. [33]

### **5.1.6. Tubage gastrique**

il permet de recueillir les sécrétions trachéales régurgitées durant la nuit, son usage est recommandé pour la recherche de mycobactéries et doit être pratiqué à jeun . [33]

### **5.1.7. Aspiration nasopharyngée postérieure**

Réservée à la recherche de *Chlamydia psittaci* et *Chlamydophila pneumoniae* et de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche. [33]

## **5.2. Analyses biologiques**

### **5.2.1. Examen microscopique**

La coloration de Gram permet de voir des morphologies caractéristiques comme celle des pneumocoques. En cas de suspicion de tuberculose, des colorations particulières peuvent être réalisées (auramine, Ziehl-Neelsen) sur les prélèvements pulmonaires et les tubages gastriques. En mycologie, l'examen microscopique est indispensable et nécessite des colorations particulières (May-Grunwald-Giemsa, Gomori-Grocott).[33]

### 5.2.2. Mise en culture

Elle se fait après une étape de fluidification des sécrétions bronchiques et de dilution pour dénombrer des bactéries présentes dans l'échantillon . [33]

### 5.2.3. Biologie moléculaire (PCR )

Elle est particulièrement utile pour la recherche des virus (*Rhinovirus*, *Coronavirus*, *Metapneumovirus*, *virus influenzae*) et en cas de suspicion de coqueluche. Les tests de diagnostic rapides disponibles pour certains virus (*virus influenzae*, *virus respiratoire syncytial*, *adenovirus*) ont souvent une sensibilité très faible chez l'adulte et le sujet âgé.[33]

## 5.3. Résultats et interprétation

De nombreuses bactéries font partie de la flore commensale de l'oropharynx. Ce sont notamment les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques autres que *S. pneumoniae*, les corynébactéries et les *Neisseria*. [33]

D'autres bactéries, responsables d'infections pleuro-pulmonaires, peuvent coloniser de manière transitoire les voies aériennes supérieures notamment *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* et *Branhamella* (ou *Moraxella*) *catarrhalis*. [33]

Les levures traduisent également sauf exception (oncologie, transplantation pulmonaire) une contamination. Afin de faire la différence entre infection et colonisation, trois éléments sont à prendre en compte :

- **acheminer** et prendre en charge **rapidement** le prélèvement au laboratoire. L'objectif est d'éviter la pullulation des bactéries commensales aux dépens de bactéries fragiles comme *S. pneumoniae* ;[33]

- **éliminer** les prélèvements dont l'examen microscopique montre une **contamination salivaire évidente** (tableau XV) : si l'ECBC ou l'AET sont salivaires, ils ne seront pas mis en culture et un nouveau prélèvement sera refait. [33]

- procéder à une **analyse quantitative** de la flore bactérienne : le seuil de significativité dépend du type de prélèvement (tableau XVI). La présence d'une flore monomorphe est en faveur d'une infection et le nombre d'espèces identifiées ne doit pas dépasser deux.[33]

**En cas de pneumopathie grave**, il est préférable de recueillir les sécrétions pulmonaires au moyen de méthodes invasives mais plus fiables (PDP, LBA).

Si les résultats bactériologiques de première intention s'avèrent négatifs, il faudra rechercher d'**autres étiologies** (virales, parasitaires ou fongiques) ou des bactéries de croissance difficile. [33]

En cas de **pneumopathie atypique**, penser à *Chlamydia psittaci* et *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella* et *Mycoplasma pneumoniae*. [33]

Le diagnostic des infections broncho-pulmonaires doit donc intégrer une analyse qualitative et quantitative des sécrétions broncho-pulmonaires associée à un dialogue avec le clinicien. [33]

**Tableau XVIII:** Interprétation de l'examen microscopique de l'ECBC.[33]

Classes (Murray et Washington)	Cellules par champ (X100)		Interprétation
	Épithéliales	Leucocytes	
1	> 25	< 10	Contamination salivaire : ne pas mettre en culture et refaire le prélèvement
2	> 25	10-25	
3	> 25	> 25	
4	10-25	> 25	Prélèvement acceptable : à mettre en culture
5	< 10	> 25	

## 6. Examen des épanchements pleuraux

Tableau XIX: Seuil de significativité selon le type prélèvement.[33]

Seuil de significativité	Seuil de significativité selon le type prélèvement
Prélèvement	Seuil de significativité
Expectoration	$\geq 10^7/\text{ml}$ 1 à 2 espèces uniquement
AET	$\geq 10^5/\text{ml}$
PDP	$\geq 10^3/\text{ml}$
LBA	$\geq 10^4/\text{ml}$
Mini-LBA	$\geq 10^3/\text{ml}$

La ponction pleurale est exploratrice ou parfois évacuatrice

Elle est effectuée en pleine matité vers la partie inférieure de l'épanchement, soit vers le 5<sup>e</sup> espace intercostal. Les pleurésies parapneumoniques sont des inflammations de la plèvre secondaires à une infection pulmonaire sous-jacente. Elles précèdent l'empyème. Les critères du diagnostic sont : pH > 7,2, glycopleurie > 0,4 g/L, LDH pleurales < 1 000 UI/l, Gram et cultures négatives. Une baisse du pH, de la glycopleurie, une élévation des LDH pleurales signent l'évolution vers l'empyème .[33]

Les agents bactériens responsables des pleurésies purulentes sont : streptocoques oraux, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, anaérobies (*Bacteroides*), *Pseudomonas aeruginosa*. [33]

Dans les pleurésies tuberculeuses, l'examen direct (Ziehl) n'est positif que dans 5 % des cas, la culture dans 20-35 %. La biopsie pleurale offre la meilleure sensibilité (85-90 %). [33]

## 7. Examen cyto bactériologique des liquides d'ascite

L'ascite se définit par l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Un volume de 2,5 L est nécessaire pour qu'elle soit détectable cliniquement . [33]

## 7.1. Le prélèvement

La ponction d'ascite est effectuée sur une ligne reliant l'épine iliaque antéro-supérieure à l'ombilic, à mi-distance de ces deux repères chez un patient en décubitus dorsal. [33]

## 7.2. Analyses biologiques

- Dans un premier temps il faut faire une étude macroscopique, un examen bactériologique direct (Gram), une numération et formule leucocytaire et un dosage des protéines du liquide d'ascite et sanguines avant la mise en culture. [33]
- Dans un deuxième temps il faut doser l'albumine contenu dans le liquide d'ascite et dans le sang ainsi que l'amylase et le cholestérol dans le liquide d'ascite. [33]

## 7.3. Résultats et interprétation

Il faut différencier entre les transsudats (cirrhose, insuffisance cardiaque) et les exsudats caractérisés par un taux de protéines de l'ascite  $> 25$  g/l ou un rapport protéines ascite/sang  $> 0,5$ . Dans l'insuffisance cardiaque, cette règle n'est pas respectée mais la réalité physiologique du transsudat est démontrée par la différence albumine sang-ascite  $> 11$  g/l. [33]

Certains transsudats peuvent s'infecter ( fréquent chez les cirrhotiques ). [33]

Les étiologies des liquides d'ascite sont regroupées dans le tableau

**Tableau XX:** Etiologies des liquides d'ascite .[33]

Pathologie	Macroscopie	Protéines ascitiques ( g/l )	Leucocytes/ mm <sup>3</sup>	Formule	Examens complémentaires
------------	-------------	------------------------------	-----------------------------	---------	-------------------------

<b>Cirrhose</b>	Citrin, trouble, lactescent	< 25	< 250	Variable, cellules mésothéliales	ED + (10 %) culture + (30-50 %)
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Citrin clair	> 25	< 300	Variable, cellules mésothéliales	Albumine sang-ascite > 11 g/l
<b>Infection du liquide d'ascite</b>	Trouble	> 25	-	PNN > 250	ED et culture
<b>Tuberculose péritonéale</b>	Ambré	> 25	> 500	Lymphocytes > 70 %	ED + (5 %) culture + (20 %)
<b>Pancréatite</b>	Ambré, hémorragique	> 25	> 500	PNN > 250, panachée	Amylase > 100 UI/l
<b>Néoplasie</b>	Trouble, hémorragique, chyleux	> 25	Variable	Variable, cellules anormales	Cholestérol ascite > 1,1 mmol/l
<b>Parasitaire</b>	Trouble	> 25	> 500	PNE	Hydatidose, filariose, anguillulose

PNN : polynucléaire neutrophile ; PNE : polynucléaire éosinophile ; ED : examen direct

## 8. Le prélèvement de liquide articulaire

### 8.1. Le prélèvement

Le prélèvement du liquide articulaire est un geste qui nécessite une antisepsie de type chirurgical. [33]

il faut transférer une partie du liquide dans un flacon qui contient de l'héparinate ou du citrate de Na (proscrire l'héparinate de lithium ou l'EDTA) pour éviter la formation d'un coagulum. [33]

La ponction est contre-indiquée en cas d'infection cutanée ou si le patient est sous traitement anticoagulant. [33]

Les prélèvements doivent être acheminés rapidement au laboratoire à température ambiante (dans moins de 2 heures). [33]

## 8.2. Analyses biologiques

Au laboratoire, on réalise une numération des leucocytes avec formule leucocytaire, une numération des hématies, on recherche la présence de microcristaux, puis on effectue un examen bactériologique direct. [33]

## 8.3. Résultats et interprétation

Les liquides mécaniques sont à différencier des liquides inflammatoires, La classification des épanchements articulaires est présentée dans le tableau suivant. [33]

**Tableau XXI:** Classification des épanchements articulaires.[33]

	Macroscopie	Leucocytes/mm <sup>3</sup>	Formule	Autre
<b>Liquide mécanique</b>	Clair à hématique	< 2 000	Panachée	
<b>Arthrite septique</b>	Trouble purulent à	> 20 000 (80 %) > 50 000 (65 %)	PNN > 75 % altéré	ED + (60 %) culture + (80 %)
<b>Arthrite tuberculeuse</b>	Clair à trouble	> 2 000	Variable, souvent lymphocytes	Ziehl + (50 %) culture + (80 %)
<b>Arthrite virale</b>	Clair	> 2 000	Lymphocytes, monocytes	VIH, hépatites, Parvovirus B19, rubéole
<b>Arthrite parasitaire</b>	Trouble	> 2 000	PNE	Microfilaires
<b>Arthrite réactionnelle</b>	Trouble purulent à	2 000 à 60 000	PNN > 75 %	Sérologies, prélèvements génitaux
<b>Arthrite microcristalline</b>	Trouble	> 2 000	PNN > 75 %	Cristaux : urate ou

				pyrophosphate
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	Trouble	2 000 à 20 000	PNN ou lymphocytes et monocytes au début	Facteurs rhumatoïdes

PNN : polynucléaires neutrophiles, PNE : polynucléaires éosinophiles ; ED : examen direct

Les agents bactériens responsables des **des arthrites septiques** sont : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, gonocoque, *Streptococcus pneumoniae* et les entérobactéries.

les agents infectieux responsables des arthrites réactionnelles sont : *Chlamydiae trachomatis*, les mycoplasmes, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* et *Campylobacter*. Les sérologies ne s'appliquent qu'à certains agents (*Chlamydiae*, *Yersinia*, *Campylobacter*). [33]

## 9. Examen cytobactériologique des pus (superficiels et profonds) :

ensemble des suppurations superficielles ou profondes :

- Classe I : la suppuration est localisée dans une zone profonde habituellement stérile. [33]

- Classe II : la suppuration se trouve dans une zone profonde en communication avec une flore commensale interne (abcès fistulisé à la peau). Il peut donc y avoir une contamination par la flore commensale. [33]

- Classe III : la suppuration est cutanée superficielle et ouverte (escarre, brûlure, morsure, plaie...). [33]

### 9.1. Le prélèvement

Les prélèvements les plus performants sont ceux effectués à la **seringue**, les **pièces opératoires** et les **biopsies**. [33]

il faut désinfecter le site, injecter un peu de sérum physiologique en essayant d'en aspirer le maximum, en cas d'inflammation cutanée. [33]

cinq prélèvements chirurgicaux profonds bien documentés sur leur localisation seront faits, en cas d'ostéite [33]

## 9.2. Analyses biologiques

Pour les biopsies, prélèvements profonds ou suspicion d'anaérobies, une mise en culture en anaérobiose sera nécessaire, Le laboratoire peut rendre rapidement le résultat de la coloration de Gram. [33]

## 9.3. Résultats et interprétation

**Tableau XXII:** Bactéries pathogènes en fonction de la nature de la lésion.[33]

Aspect clinique	Bactéries responsables	
Impétigo, érysipèle	<i>Streptococcus pyogenes</i> ,	
Ecthyma	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cellulite		Entérobactéries, <i>Clostridium perfringens</i> , autres anaérobies
Morsures	<i>Pasteurella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Eikenella</i> , anaérobies	
Brûlures	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>	
Abcès, furoncle, folliculite	<i>S. aureus</i>	
Ostéite	<i>S. aureus</i> , staphylocoques à coagulase négative si matériel, streptocoques, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , entérobactéries dont <i>Salmonella</i> (drépanocytaire)	
Abcès hépatique	Amibes, anaérobies, entérobactéries	

## 10. Prélèvements génitaux chez l'homme

### 10.1. Le prélèvement

**urétrite** avec ou sans écoulement, **ulcération génitale** ou infection profonde (**prostatite, épидидymite**). Les prélèvements doivent être effectués le matin, avant toute toilette génitale, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien local ou général. [33]

#### 10.1.1. Le prélèvement urétral

le prélèvement urétral consiste à recueillir une goutte d'écoulement. En l'absence d'écoulement, introduire un écouvillon stérile sur 2 à 3 cm dans l'urètre, après nettoyage du méat urétral, Ce prélèvement est réalisé à distance de toute miction (au moins 6 heures) et après le premier jet d'urine . [33]

#### 10.1.2. Prélèvement d'une ulcération génitale

Nettoyer la lésion à l'aide d'une compresse imbibée d'eau physiologique et la sécher. Selon l'aspect de la lésion, le prélèvement se fera au centre, en bordure ou sur le plancher de la lésion et devra recueillir du matériel cellulaire. [33]

#### 10.1.3. Prélèvement urinaire

Pour le diagnostic de *Chlamydiae* par PCR et dans le cadre des prostatites, il faut recueillir le premier jet d'urine [33]

#### 10.1.4. Prélèvement sanguin

Il permet de réaliser la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL-FTA). il est important de réaliser des sérologies VIH, VHB et VHC et de rechercher le ou les partenaires contaminés. (risque de séronégativité en si le prélèvement est trop précoce).[33]

## 10.2. Analyses biologiques

En moins d'une heure, le laboratoire est en mesure de mettre en évidence la présence de *Trichomonas vaginalis*, de diplocoques à Gram négatif évoquant *Neisseria gonorrhoeae*, des polynucléaires neutrophiles signant l'infection. La recherche d'*Haemophilus ducreyi* et la mise en évidence des corps de Donovan (donovanose) est plus difficile. Des techniques d'immunofluorescence peuvent être utilisées pour *Chlamydia trachomatis* (corps élémentaire), *Treponema pallidum* et HSV 1 et 2. Toutefois, leur sensibilité reste médiocre. L'utilisation du microscope à fond noir permet de voir la morphologie hélicoïdale et le mouvement de rotation caractéristique de *T.[33] pallidum* sur sérosité fraîchement prélevée. Excepté pour *N. gonorrhoeae* et les mycoplasmes, les bactéries des infections génitales ne sont pas ou difficilement cultivables. Des méthodes par PCR permettent un diagnostic rapide de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, HSV 1 et 2.[33]

### 10.3. Résultats et interprétation

**Tableau XXIII:** Les infections uro-génitales.[33]

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
<b>Urétrite aiguë, subaiguë ou chronique</b>	Écoulement urétral purulent ou clair Brûlures mictionnelles	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Absence d'écoulement : écouvillon 1 cm dans l'urètre Premier jet d'urine	ED Culture PCR PCR
		<i>Chlamydia trachomatis</i>	Prélèvement urétral Si écoulement : recueil d'une goutte Si pas d'écoulement : écouvillon alginate 2 à 3 cm dans urètre Premier jet d'urine	PCR
		<i>Trichomonas vaginalis</i>	Prélèvement urétral	ED ++++
		<i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	Si écoulement : prélèvement urétral (PU) avec brosse ou olive Absence d'écoulement : premier jet d'urine	Culture quantitative : PU : 10 <sup>4</sup> /ml Urine : 10 <sup>3</sup> /ml PCR
<b>Ulcération</b>	Chancre indolore	<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR, sérologies
	Chancre mou	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Recueil du pus en bordure de la lésion.	ED ++++
	Micro-ulcération et adénite satellite	<i>C. trachomatis</i> : serovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion.	PCR
	Granulome muqueux	<i>Klebsiella granulomatis</i> (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan)
	Vésicules	Herpes (HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR
<b>Balanite</b>	Erythème, prurit	<i>Candida albicans</i>	Prélèvement de la lésion	ED, Culture
<b>Prostatite aiguë, ou chronique</b>	Douleurs, fièvre, dysurie Infection urinaire récidivante	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> , <i>Escherichia coli</i> , bactéries entériques	Premier jet d'urine	ED Culture PCR
<b>Orchi Epididymite</b>	Douleurs, fièvre, écoulement, inflammation de l'épididyme	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> Anaérobies bactéries entériques	Premier jet d'urine Recueil de l'écoulement urétral si présence	ED Culture PCR

<b>Condylome</b>	Aspect de verrues (pénis, anus)	HPV (types 6,11 et 16)	Biopsie	PCR
------------------	---------------------------------	------------------------	---------	-----

## 11. Prélèvements génitaux chez la femme

### 11.1. Les prélèvements

Le prélèvement génitale doit être effectué avant toute toilette génitale, le matin, avant la première miction et avant tout traitement antimicrobien. [33]

#### Prélèvements cervico-vaginaux

Mettre en place un spéculum stérile non lubrifié et nettoyer soigneusement le col à l'aide d'une compresse stérile montée sur une pince et imbibée d'eau stérile. [33] Utiliser des écouvillons stériles et prélever au niveau de l'endocol (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*), et du cul de sac postérieur (*Trichomonas vaginalis*, vaginose, *Candida*, mycoplasmes). Préciser le site de prélèvement sur chaque écouvillon. Pour la recherche de

*C. trachomatis*, prélever des cellules de l'endocol, utilisant un écouvillon spécial type bactopick ou cytobrush. [33]

#### 11.1.1. Prélèvement vulvaire

Dans le cas où les prélèvements cervico-vaginaux ne peuvent être effectués, le prélèvement vulvaire permet la détection d'agent d'infection génitale mais avec un risque accru de contamination par la flore cutanéomuqueuse de voisinage. [33]

Chez la petite fille, penser à une oxyurose : un scotch-test vulvaire et anal à la recherche d'œufs d'oxyure doit être effectué dès le lever (appliquer un morceau de scotch transparent sur la marge anale et sur l'orifice génital). [33]

#### 11.1.2. Prélèvement d'une ulcération génitale, anale, buccale

Nettoyer la lésion à l'aide d'une gaze imbibée d'eau physiologique et la

sécher. Selon l'aspect de la lésion, le prélèvement se fera au centre, en bordure ou sur le plancher de la lésion et devra recueillir du matériel cellulaire. [33]

### **11.1.3. Dépistage du *Streptococcus agalactiae* chez la femme enceinte**

Pour prévenir le risque d'infection néonatale par le streptocoque B, on effectue un dépistage durant la 34-35<sup>e</sup> semaine de la grossesse. Pour cela, on réalise un simple prélèvement à l'écouvillon, au niveau du tiers vaginal inférieur, sans pose de speculum. [33]

### **11.1.4. Les prélèvements du haut appareil génital**

Les prélèvements obtenus au cours d'un acte chirurgical (ex. sous coelioscopie) sont adressés dans un flacon stérile sans aucun milieu de transport : biopsies de l'endomètre, prélèvements tubo-ovariens... [33]

### **11.1.5. Prélèvement sanguin**

Il permet de réaliser la sérologie de la syphilis (TPHA-VDRL-FTA). Les sérologies *Chlamydiae* ne sont positives que dans les infections génitales hautes. Par ailleurs, la majorité des infections urogénitales étant des infections sexuellement transmissibles, il est important de réaliser des sérologies VIH, VHB et VHC et de rechercher le ou les partenaires contaminés. [33]

## 11.2. Analyses biologiques

En moins d'une heure, le laboratoire est en mesure de mettre en évidence la présence de *Trichomonas vaginalis*, de diplocoques à Gram négatif évoquant *Neisseria gonorrhoeae*, de très nombreux polynucléaires neutrophiles signant l'infection, la présence de « clue cells » spécifique d'une vaginose à *Gardnerella vaginalis*, le déséquilibre de la flore signant une vaginose.[33] La recherche d'*Haemophilus ducreyi* et la mise en évidence des corps de Donovan (donovanose) est plus difficile. Des techniques d'immunofluorescence peuvent être utilisées pour *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum* et HSV 1 et 2. Toutefois, leur sensibilité reste médiocre.[33] L'utilisation du microscope à fond noir permet de voir la morphologie hélicoïdale et le mouvement de rotation caractéristique de *T. pallidum* sur sérosité d'un chancre fraîchement prélevé.[33] Mis à part pour *N. gonorrhoeae* et les mycoplasmes, les bactéries des infections génitales ne sont pas ou difficilement cultivables. Des méthodes par PCR permettent un diagnostic rapide de *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, HSV 1 et 2.[33]

## 11.3. Résultats et interprétation

**Tableau XXIV:** Les infections génitales chez la femme.[33]

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
<b>Vulvite</b>	Erythème vulvaire, prurit vulvaire, écoulement purulent	Staphylocoques, streptocoques, levures, oxyure	Prélèvement vulvaire et vaginal	ED, culture, Scotch test
<b>Vaginose</b>	Écoulement vaginal abondant, érythème, brûlures, prurit vulvo-vaginal,	<i>Gardnerella vaginalis</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Mobiluncus anaérobies</i>	Prélèvement vaginal	Absence de leucocytes. Score de Nugent de 7 à 10 ou grade 3 de

	dysurie, brûlures mictionnelles			Spiegel. Culture quantitative de <i>M. hominis</i> $\geq 10^4$ /ml
<b>Vaginite</b>		<i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> Agents des vaginoses	Prélèvement vaginal	<b>Nombreux leucocytes</b> ED ( <i>T. vaginalis</i> )
<b>Cervicite</b>	Ecoulement vaginal $\pm$ discret Douleurs pelviennes	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydiae trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	Prélèvement au niveau de l'endocol	ED, culture, PCR ( <i>M. genitalium</i> )
<b>Ulcération</b>	Chancre indolore	<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)	Recueil de la sérosité au centre de la lésion	ED, PCR, sérologies
	Chancre mou	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Recueil du pus en bordure de la lésion	ED ++++
	Micro-ulcération et adénite satellite	<i>C. trachomatis</i> : sérovar L1 à L3	Recueil de cellules par grattage de la lésion.	PCR
	Granulome	<i>Klebsiella granulomatis</i> (Donovanose)	Biopsie du tissu granuleux au bord de la lésion	ED ++++ (corps de Donovan)
	Vésicules, brûlures mictionnelles ++	Herpes : HSV-1 et HSV-2)	Recueil de cellules par grattage du plancher de la lésion	IF ou PCR

*Mycoplasma genitalium* n'est détecté que par PCR.

Dans les vaginites à *Candida*, les leucocytes sont peu nombreux.[33]

Infections	Symptômes	Agent	Prélèvement	Diagnostic
------------	-----------	-------	-------------	------------

<b>Inflammation pelvienne</b>	Endométrite Salpingite Abscess tubaire Abscess ovarien Pelvipéritonite	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> Mycoplasmes ( <i>U. urealyticum</i> , <i>M. genitalium</i> et <i>hominis</i> ) anaérobies bacilles à Gram – streptocoques	Prélèvement vaginal Prélèvement endocol Biopsies de l'endomètre Prélèvements tuboovariens	<i>M. hominis</i> <i>U. urealyticum</i> : seuil 10 <sup>4</sup> /ml <i>N. gonorrhoeae</i> : ED, culture, PCR <i>C. trachomatis</i> et <i>M.</i> <i>genitalium</i> : PCR Autres : ED, cultures
<b>Condylome</b>	Exophytique, plat	HPV (6,11,16)	Biopsie	PCR

## 12. Examen bactériologique et parasitologique des selles

Une flore commensale extrêmement variée et abondante est présente dans le tube digestif. Elle se modifie mais persiste souvent même en cas de diarrhée et de prolifération d'une bactérie pathogène. La difficulté sera donc de mettre en évidence une bactérie pathogène au milieu de cette flore.[33]

### 12.1. Le prélèvement

En général, un seul prélèvement est généralement suffisant, pour la parasitologie, du fait de l'excrétion intermittente des œufs ou larves, il est recommandé de réaliser 3 prélèvements avec un intervalle de quelques jours entre les prélèvements. [33]

### 12.2. Analyses biologiques

Le laboratoire est en mesure de fournir rapidement et facilement le résultat de la coloration de Gram qui précise : la présence de leucocytes et d'hématies signant une diarrhée dont le mécanisme est inflammatoire, la présence d'un déséquilibre de la flore entre les Gram + et les Gram – (normalement la flore digestive est représentée par 2/3 de Gram – et 1/3 de Gram +), la présence de morphologies et de mobilités bactériennes caractéristiques (*Vibrio*, *Campylobacter*).[33] L'examen

direct à l'état frais utilisé pour voir la mobilité bactérienne permet la recherche des amibes. Leur diagnostic est difficile et repose en partie sur l'observation d'une mobilité lente qui disparaît vite après émission des selles, qu'il est préférable alors d'émettre au laboratoire.[33]

### 12.3. résultats et interprétation

**Tableau XXV:** Agents pathogènes à suspecter dans les diarrhées en fonction du résultat de l'examen direct.[33]

Aspect au Gram	Mécanisme de la diarrhée	Bactéries	Parasites	Virus
Présence de polynucléaires	Invasive	Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia	Amibes, bilharzies	
	Cytotoxique	<i>Clostridium difficile</i> (50 %)		Rotavirus
Absence de polynucléaire	Cytotonique	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i> , <i>Plesiomonas</i>		
	Malabsorption		Giardia, Cyclospora, Isospora, Cryptosporidium	Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Astrovirus

A l'exception de la bilharziose, les helminthes digestifs sont rarement responsables de diarrhée. On les identifie surtout chez des sujets avec douleurs abdominales sans ou avec amaigrissement, hyperéosinophilie modérée.[33]

## 13. Recherche directe d'agents infectieux dans le sang circulant

## 13.1. Le prélèvement

### 13.1.1. Prélèvement de sang capillaire

réalisé principalement dans le cadre du paludisme . [33]

### 13.1.2. Prélèvement de sang veineux

Il s'effectue par ponction veineuse sur tube contenant un anticoagulant type EDTA.[33]

## 13.2. Analyses biologiques

Les parasites sanguicoles peuvent être mis en évidence tout simplement sur un frottis sanguin tels que ceux réalisés en hématologie pour la détermination des formules leucocytaires. *Plasmodium* sera visible à l'intérieur des hématies, les autres parasites étant extracellulaires.[33]

## 13.3. Résultats et interprétation

Pour le paludisme, les objectifs sont d'effectuer rapidement le diagnostic positif, et de déterminer l' espèce . [33]

Les *Borrelia* responsables des fièvres récurrentes, doivent être recherchées durant les accès fébriles. [33]

Enfin de manière exceptionnelle et dans certains contextes, il est possible d'observer dans le sang :

- *Bartonella bacilliformis* : agent de la maladie de Carrion et de la Verruga péruvienne, transmis par des phlébotomes, ce sont des bactéries intra-érythrocytaires. [33]

- *Babesia* : transmise par des tiques, atteignant principalement les patients splénectomisés, cette protozoose est due à un parasite intraérythrocytaire de morphologie proche de *Plasmodium*, et responsable de très fortes parasitémies (jusqu'à 75 %).[33]
- *Leishmania* : des techniques de cytoconcentration sanguine sont décrites dans les cas de leishmanioses viscérales. Cependant dans ce contexte, les prélèvements de moelle osseuse ou ganglionnaires restent le plus adaptés au diagnostic. [33]

## **IV. Place de l'imagerie Médicale dans le diagnostic de la pathologie infectieuse [64]**

### **1. Processus infectieux**

L'infection entraîne d'abord des modifications inflammatoires non spécifiques avec augmentation de l'eau extracellulaire (œdème) et infiltration de cellules inflammatoires, puis des altérations structurelles du tissu atteint. [64]

L'imagerie médicale n'est pas encore capable en routine de démontrer directement la présence des agents pathogènes, mais peut montrer des signes indirects :

- un œdème (phase initiale), présent dans toute réaction inflammatoire, et non spécifique de l'infection ; [64]
- un abcès formé par les tissus lésés et les cellules dégradées (phase d'état) ;
- des modifications structurelles (phase séquellaire). [64]

Ou bien elle va révéler l'infiltration des cellules inflammatoires (leucocytes) grâce à des traceurs en médecine nucléaire. [64]

#### **1.1. Phase initiale : œdème**

L'œdème peut se résumer à une augmentation de la quantité de l'eau extracellulaire dans les tissus. C'est la première manifestation de l'infection, sans être toutefois spécifique. Plus une technique d'imagerie est efficace pour montrer cet œdème, plus elle est capable de révéler les phases initiales d'infection. [64] On parle de sensibilité : certaines techniques comme l'IRM sont très sensibles pour montrer l'œdème, alors que les radiographies le sont moins.[64]

### **1.1.1. Radiographies**

Les radiographies sont capables de différencier les tissus en les classant selon quatre grandes familles de densité : hydrique (eau, organes pleins, muscles), aérique (air, tissu pulmonaire), grasseuse, et osseuse (ou calcifiée) (voir chapitre Radiographie). [64]

Comme l'eau extracellulaire a par définition une densité hydrique, son augmentation est donc plus facile à détecter dans les tissus ayant une densité de base non hydrique (poumon, os) que dans ceux ayant une densité spontanée proche de l'eau (muscles, foie, rein, etc.).[64] De même, l'eau extracellulaire peut prendre la place du tissu grasseux, qui, s'il n'est pas lui-même un organe à proprement parler, enveloppe et ainsi délimite les autres organes. Le remplacement de la densité de la graisse par celle de l'eau est donc un reflet de la présence d'un œdème dans l'organe adjacent. [64]

Parallèlement, l'œdème entraîne un gonflement des structures atteintes, dont la taille va augmenter. Ainsi, même si les modifications de densité sont discrètes, cette augmentation de taille peut révéler la présence d'un œdème dans le tissu concerné. [64]

### **1.1.2. Infections des tissus mous et des organes pleins**

Les radiographies sont peu sensibles pour la détection de l'œdème dans les tissus mous (muscles, peau) et les organes pleins (foie, rein, etc.). Ainsi, le signe le plus intéressant et le plus facile à détecter est une augmentation de la taille, notamment de l'épaisseur du tissu atteint. Le deuxième signe est l'effacement du tissu grasseux entourant les organes et tissus du fait de la densité hydrique de l'eau extracellulaire. [64]

### 1.1.3. Infection osseuse

Les radiographies montrent une diminution de la densité des os : on parle de **déminéralisation** (figure 26). Cependant, cette déminéralisation apparaît tardivement par rapport au début des manifestations cliniques. Les radiographies sont ainsi peu sensibles pour la détection des infections débutantes.[64]

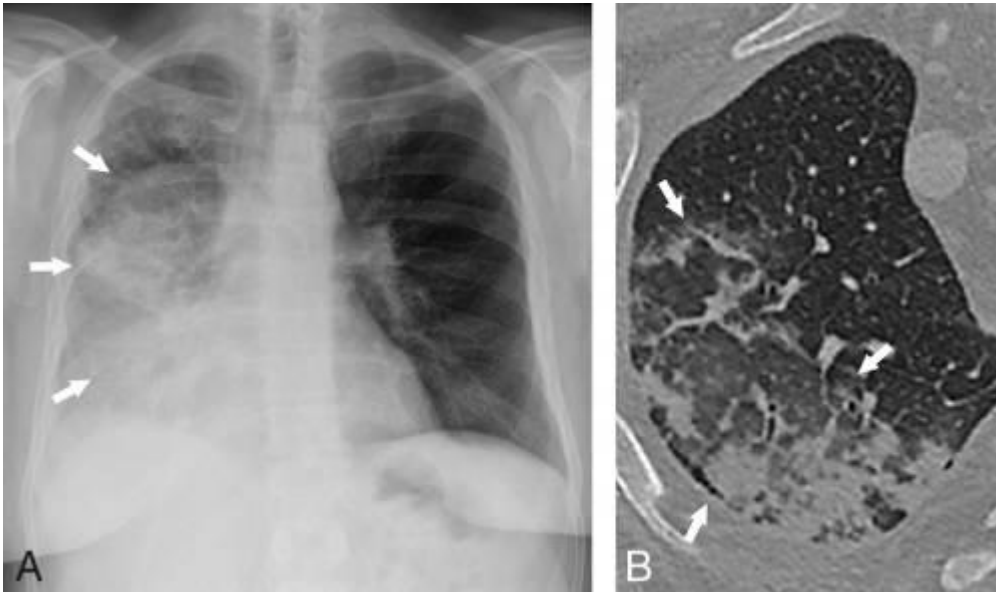


**Figure 26:** Déminéralisation infectieuse du médio-pied en radiographie.[64]

Radiographie oblique du pied droit chez un patient avec une arthrite septique montrant une diminution diffuse de la densité du médio-pied par rapport aux métatarses (flèches) et une mauvaise visualisation des contours des os (perte de définition de l'os cortical). [64]

#### 1.1.4. Infection des tissus pulmonaires

L'infection pulmonaire est de toutes les infections, celle qui est la mieux visible en radiographie car la densité du poumon normal est très basse (aérique, c'est-à-dire proche de celle de l'air). [64] L'œdème et l'infiltrat fibrino-leucocytaire vont remplacer la densité aérique par une densité hydrique, et comme la différence entre les deux densités est importante, l'œdème sera relativement aisé à reconnaître sous forme d'une **opacité** (figure 27A). [64]



**Figure 27:** Pneumopathie infectieuse droite. Radiographie de face (A) et TDM thoracique en coupe axiale (B).[64]

Figure 27: Pneumopathie infectieuse droite. Radiographie de face (A) et TDM thoracique en coupe axiale (B) montrant des opacités parenchymateuses liées au remplissage des alvéoles par l'œdème (flèches). Le contraste spontané entre air et œdème (densité hydrique) permet la visualisation directe des anomalies pulmonaires aussi bien en radiographie qu'en TDM.

### 1.1.5. TDM

La TDM repose sur le même principe que la radiographie, mais elle est plus sensible car il s'agit d'une acquisition en coupes et non en projection : elle peut détecter des modifications de densité plus faibles.[64]

La TDM est notamment supérieure pour voir l'œdème dans les tissus ayant une densité naturelle de type hydrique (organes pleins, muscles, tissus mou, etc.) : l'œdème apparaît alors **hypodense** (figure 28).



**Figure 28:** Appendicite en TDM.[64]

TDM abdominale avec injection de produit de contraste montrant un appendice œdématié, élargi (flèche) avec une infiltration de la graisse adjacente, qui apparaît floue et mal limitée (tête de flèche) .[64]

Dans le poumon, l'œdème apparaît sous forme d'une zone de densité supérieure au parenchyme adjacent mal limitée (figure 27B). Dans les os, l'œdème entraîne une déminéralisation, c'est-à-dire une densité inférieure à celle de l'os adjacent. [64]

### 1.1.6. IRM

L'IRM est l'examen d'imagerie médicale de référence pour la détection des modifications de quantité et de distribution de l'eau. Comme l'IRM est très sensible pour la détection de l'œdème, c'est l'examen non isotopique qui montrera le premier les signes débutants de l'infection (figure 29). Un tissu œdématié a un signal IRM se rapprochant de celui de l'eau (hyposignal T1, hypersignal T2).[64]



**Figure 29:** Infection discovertébrale (spondylodiscite infectieuse). [64]

#### **IRM en coupe sagittale.**

**Infection discovertébrale (spondylodiscite infectieuse).** IRM en coupe sagittale en séquence T1 (A) et T2 (B). L'œdème vertébral leur donne un hyposignal en T1 et un hypersignal T2 (flèches). L'atteinte de deux corps vertébraux adjacents d'un disque avec la présence d'érosions est évocatrice de spondylodiscite infectieuse .[64]

### **1.1.7. Échographie**

Le tissu œdématisé apparaît hypoéchogène . Par ailleurs, l'échographie permet une analyse fonctionnelle directe : l'augmentation de la vascularisation associée à la réaction inflammatoire peut être mise en évidence par le Doppler. [64]

## **1.2. Phase d'état : abcès**

Un abcès est une poche liquidienne néoformée dans un tissu infecté, composée d'agents pathogènes et de leucocytes détruits. L'apparition d'un abcès est la confirmation de la nature infectieuse d'un processus pathologique. [64]

### **1.2.1. Radiographies**

Les radiographies sont limitées à la détection des abcès pulmonaires où ils apparaissent comme des opacités dans le parenchyme pulmonaire. [64]

### **1.2.2. TDM**

La TDM montre une formation généralement arrondie, de densité liquidienne. L'abcès est limité par une couronne inflammatoire. L'injection de produit de contraste rehausse cette couronne très vascularisée alors que le centre liquidien reste inchangé : prise de contraste (ou rehaussement) annulaire ou périphérique, caractéristique de l'abcès. [64]

### **1.2.3. Échographie**

L'abcès des parties molles est reconnu en échographie (s'il n'est pas trop profond) comme une formation arrondie hypoéchogène (noir). [64]

### **1.2.4. IRM**

L'abcès apparaît sous forme d'une lésion arrondie en hyposignal T1 et hypersignal T2 (figure 30). Comme en TDM, l'injection de produit de contraste permet de sensibiliser sa détection : sur une séquence T1 après injection, le centre liquidien reste en hyposignal, alors qu'il existe un rehaussement périphérique.[64]



**Figure 30:** Abcès dans l'espace épidual suite à une spondylodiscite infectieuse en IRM.[64]

**Abcès dans l'espace épidual suite à une spondylodiscite infectieuse en IRM.** Coupe IRM axiale en séquence T1 avec injection de produit de contraste montrant une formation nodulaire avec un centre en hyposignal (cavité liquidienne) et une prise de contraste périphérique en anneau (flèches) typique d'un abcès ; un autre abcès est visible en paravertébral à gauche.[64]

### 1.3. Phase séquellaire : modifications structurelles

Les modifications structurelles sont des altérations des organes liées à l'action destructrice des agents pathogènes, survenant après ou simultanément à l'œdème.[64] Ces modifications sont plus ou moins irréversibles, selon les capacités de récupération des tissus. Les modifications des tissus mous sont ainsi le plus souvent transitoires et d'aggravation progressive (œdème simple puis formation d'un abcès). Elles peuvent néanmoins être définitives dans les tissus à faible capacité de récupération comme les tissus osseux ou cartilagineux. Ainsi ces modifications structurelles sont souvent des séquelles définitives. [64]

#### 1.3.1. Radiographies et TDM

Les modifications structurelles ont le même aspect en radiographie et en TDM, cette dernière est cependant plus performante. [64]

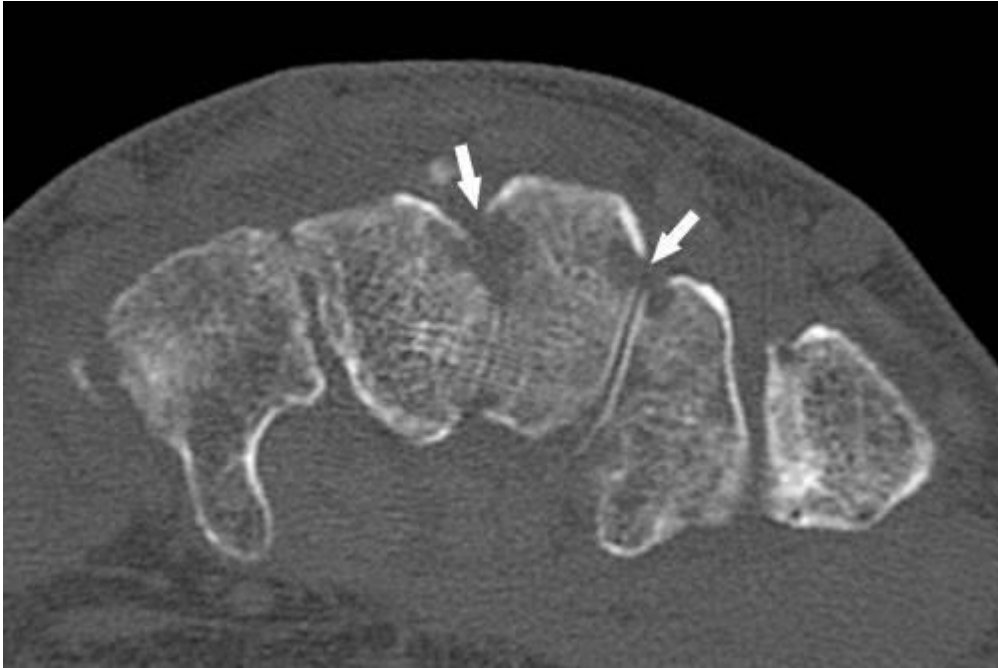
#### 1.3.2. Atteintes osseuses

Les modifications structurelles les plus fréquemment observées en radiographie sont les atteintes osseuses. [64]

Les os infectés apparaissent initialement déminéralisés puis détruits sur une plage plus ou moins grande, on parle d'**ostéolyse**. Ces modifications sont non spécifiques de l'infection et peuvent se voir également dans les atteintes inflammatoires non infectieuses. [64]

Des zones d'os mortifiés sont visibles sur le site infectieux sous la forme de fragments osseux très denses, on parle de « séquestres ». [64]

Dans les infections articulaires, la destruction du cartilage se manifeste par un pincement de l'interligne articulaire. Les ostéolyses autour des interlignes articulaires s'appellent des **érosions**, qui sont des zones de résorption secondaire à une atteinte articulaire (par exemple une arthrite septique) (figure 31). [64]



**Figure 31:** Érosions osseuses en TDM. TDM du poignet (coupe axiale) montrant des ostéolyses focales (flèches) chez un patient avec une arthrite septique.[64]

### 1.3.3. Atteintes pulmonaires

Après une infection, il est fréquent que le poumon ne récupère pas un volume normal. Des adhérences se sont formées dans les lobes et empêchent l'ampliation complète. Des plages de poumon collabé forment ainsi des bandes cicatricielles (**atélectasies** cicatricielles). Des calcifications cicatricielles peuvent être présentes. [64]

### 1.3.4. Atteinte des tissus mous

Les tissus mous, mieux vascularisés, ont une meilleure capacité de récupération que les os et les poumons. Les principales séquelles sont des atrophies parenchymateuses focales ou diffuses, ou des rétractions ou oblitérations de canaux (voies biliaires, tube digestif, etc.). Des calcifications cicatricielles peuvent également être présentes. [64]

### 1.3.5. IRM

Les modifications structurelles visibles en IRM sont de deux types :

- zones d'atrophie et/ou d'adhérence ;
- fibrose (ou sclérose) tissulaire en hyposignal T1 et T2 car la zone séquellaire est déshydratée. [64]

## 1.4. Médecine nucléaire

Parmi les MRP disponibles, certains sont généralistes et montrent la distribution de cellules impliquées dans la composante inflammatoire des processus infectieux : le gallium 67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), historique, le  $^{18}\text{F}$ -FDG, les leucocytes autologues marqués au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou au  $^{111}\text{In}$  et les anticorps antigranulocytaires marqués ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulesomab ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -besilesomab).[64] Quand sa demi-vie le permet (marquage au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et au  $^{111}\text{In}$  en particulier), le recueil de la distribution tardive (24 heures) d'un traceur généraliste reflète plus spécifiquement un processus infectieux évolutif qu'une inflammation non septique : les leucocytes s'accumulent durablement dans un site infecté alors qu'ils ne sont recrutés que transitoirement à l'occasion d'un processus inflammatoire.[64]

D'autres MRP ont une forte spécificité tissulaire et sont utilisés afin de caractériser les conséquences de l'infection sur un tissu : c'est le cas du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP, traceur osseux et du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA, traceur du cortex rénal. [64]

### 1.4.1. MRP généralistes (18F-FDG, leucocytes marqués, 67Ga)

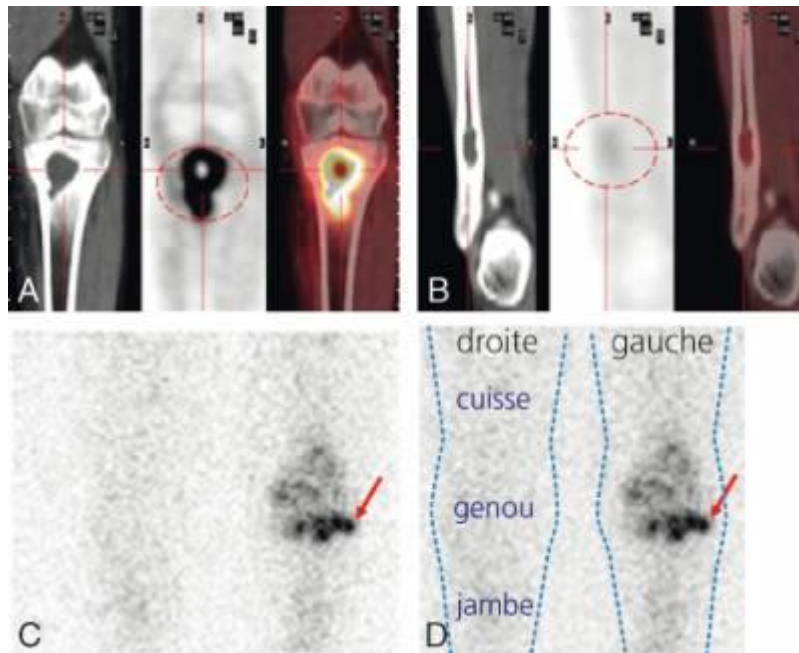
Communs avec l'exploration de l'inflammation, les MRP non spécifiques ont les caractéristiques suivantes :

- le  $^{18}\text{F}$ -FDG traduit l'hypermétabolisme glucosé des cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires ou infectieux ;[64]
- les leucocytes marqués (soit *in vitro*, soit *in vivo* par des anticorps) se distribuent dans les sites de recrutement des cellules de la lignée

blanche;[64]

- le citrate de  $^{67}\text{Ga}$  s'accumule principalement dans les macrophages. [64]

En cas de suspicion clinique ou biologique d'infection évolutive, ces MRP décèlent la mobilisation cellulaire en rapport (figure 32). [64]



**Figure 32:** MRP généralistes. A et B. TEP TDM au 18 F-FDG. Enfant aux antécédents d'ostéomyélite bifocale avec suspicion de reprise évolutive infectieuse osseuse C et D. Scintigraphie aux leucocytes marqués (oxinate d' $^{111}\text{In}$ ) chez un autre patient.[64]

Intense consommation de glucose en périphérie de la lacune osseuse au sein de la métaphyse tibiale supérieure gauche (entourée coupe frontale), signant l'évolutivité de l'ostéomyélite. [64] En revanche, en controlatéral (B), dans le tiers inférieur de la diaphyse fibulaire droite, absence de reprise évolutive dans une lacune osseuse séquellaire (entourée, coupe frontale). [64] **C et D. Scintigraphie aux leucocytes marqués (oxinate d' $^{111}\text{In}$ ) chez un autre patient :** suspicion d'infection sur prothèse totale de genou gauche. [64] Accumulation de leucocytes

marqués en périphérie de la pièce tibiale de la prothèse (flèche, vue antérieure), témoin de l'infection sur matériel.[64]

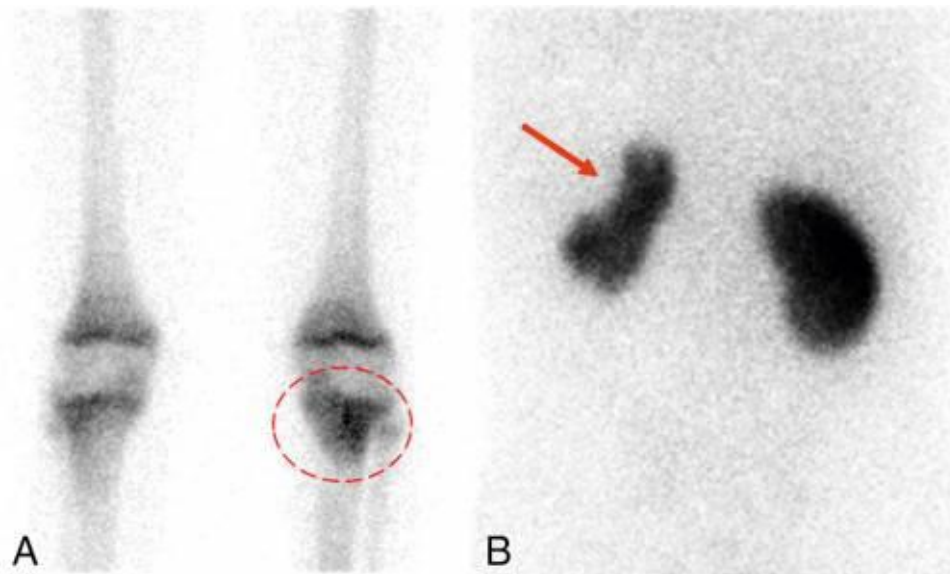
#### **1.4.2. MRP à spécificité tissulaire**

Ces MRP sont particulièrement utilisés dans la recherche d'infections en pédiatrie. [64]

##### **Traceur ostéotrope : $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP**

L'acquisition précoce (cinq minutes après injection) révèle l'hyperhémie des régions infectées, liée à l'inflammation inhérente. [64]

L'acquisition tardive (trois à cinq heures après injection) révèle l'augmentation d'activité des ostéoblastes liée à la reconstruction osseuse qui accompagne la destruction induite par l'infection et caractérise par exemple une ostéomyélite (figure 33A) ou le descellement septique d'une prothèse ostéoarticulaire. Chez l'enfant, l'infection osseuse, d'origine hématogène, touche préférentiellement la métaphyse, très vascularisée. [64]




**Figure 33:** MRP spécifiques. A. Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP. Ostéomyélite tibiale chez un enfant : hyperfixation relative sur la métaphyse tibiale supérieure gauche (entourée, vue antérieure). À noter : la fixation du traceur osseux est également accentuée physiologiquement dans l'ensemble des cartilages de conjugaison. [64]

**A. Scintigraphie osseuse au  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP.** Ostéomyélite tibiale chez un enfant : hyperfixation relative sur la métaphyse tibiale supérieure gauche (entourée, vue antérieure). À noter : la fixation du traceur osseux est également accentuée physiologiquement dans l'ensemble des cartilages de conjugaison.


**B. Scintigraphie rénale au  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA.** Séquelle fonctionnelle de pyélonéphrite : lacune corticale supéro-externe du rein gauche (flèche, vue postérieure).

### 1.4.3. Traceur du cortex rénal : $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA

Trois à six heures après injection de  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, seul le cortex rénal fonctionnel fixe le traceur. Une lacune corticale de fixation suggère donc une infection aiguë ou une séquelle fonctionnelle de pyélonéphrite (figure 33B). [64]



*Apport des tests diagnostique  
rapide (TDR) : intérêt et limites*



Les tests de diagnostic rapide (TDR) sont des dispositifs qui ont été initialement développés pour les recherches de paramètres biochimiques (hormone de grossesse par exemple) et dont les applications se sont diversifiées avec la recherche de toxiques (détection salivaire de stupéfiants), ou d'antigènes viraux et parasitaires, de toxines bactériennes mais également d'anticorps dirigés contre certaines infections virales (sérologie du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH en urgence). Ils ont été développés pour être utilisés là où il n'y a pas de laboratoires spécialisés ou directement, sur le lieu de prise en charge du patient; ils peuvent donc être mis en œuvre au domicile du patient, dans le cabinet médical ou au laboratoire de biologie médicale.

Voire à la gendarmerie, selon les réglementations en usage en fonction du paramètre recherché. Pour autant, les exigences de qualité et les contraintes techniques sont les mêmes quel que soit le domaine d'application.[65,66]

## **I. Principe**

Les tests immunochromatographiques combinent les propriétés immunologiques d'un produit basées sur la reconnaissance anticorps-antigènes et la chromatographie sur un test de diagnostic. Le test se compose d'une membrane de nitrocellulose sur laquelle sont déposés des anticorps monoclonaux, le plus souvent dirigés contre les antigènes recherchés. À une extrémité de la membrane, un composant absorbant est fixé qui permet de créer un flux de migration. À l'autre extrémité, une zone où le conjugué est déposé et la zone de dépôt de l'échantillon située en dessous ou en dessus. Le conjugué est un anticorps monoclonal en général, dirigé contre l'analyse recherchée et sur lequel est fixé un composé (microparticules d'or, microbilles de latex, ...) qui permettra la visualisation de la réaction antigène-anti-corps. Chaque anticorps

de détection est déposé selon une Ligne «test» dont le résultat indiquera la présence ou l'absence de l'analyte, il y a systématiquement, en plus, une Ligne «contrôle» dont le résultat permet la validation d'une bonne migration. Pour qu'il y ait une réaction sur cette zone, l'anticorps fixé sur la membrane au niveau de la « Ligne contrôle» est dirigé contre le conjugué. Après dépôt du prélèvement, l'ajout d'un tampon de migration permet le flux de migration et la remise en solution du conjugué déposé [67]. Un test ne présentant pas de réaction sur la zone contrôle est invalide que la zone test soit marquée ou non. En revanche, le dépôt du conjugué seul sans dépôt d'un échantillon permet d'observer une réaction positive sur la zone contrôle. Les échantillons peuvent être du sang total, du sérum, de l'urine, de la salive... Il existe deux types de tests: ceux détectant des antigènes (paludisme, toxine bactérienne) et ceux détectant des anticorps (VIH, maladie de Chagas). La quantité d'échantillon testée doit respecter les préconisations du fabricant au risque d'une perte de sensibilité si l'échantillon est insuffisant, et de difficulté de lecture si le volume de l'échantillon est trop important (sang total) ou être en défaut de conjugué avec un risque de prozone . [68]

Les tests de diagnostic rapide en parasitologie ont deux applications majeures : la recherche d'antigènes parasitaires, avec la détection d'antigènes plasmodiaux comme aide au diagnostic du paludisme et la détection d'antigène de filaire pour l'aide au diagnostic de la filariose lymphatique. La détection d'anticorps dirigés contre une parasitose par TDR a été développée dans le cas de la trypanosomiase américaine (maladie de Chagas) et de la leishmaniose.

## II. Détection d'antigènes parasitaires

### 1. Paludisme

Le paludisme reste la première endémie parasitaire mondiale malgré des progrès notables dans la lutte contre ce fléau. En 2014, 97 régions tropicales et intertropicales du globe ont été encore considérées comme endémiques [69]. Cinq espèces de *Plasmodium* peuvent être à l'origine d'un accès palustre chez l'homme : *Plasmodium falciparum*, le plus redouté par son caractère létal ; *Plasmodium vivax*, aussi répandu que le précédent et également à l'origine d'accès graves; *Plasmodium ovale* et *Plasmodium malariae*, moins fréquemment observés. La cinquième espèce est *Plasmodium knowlesi*, parasite habituel du singe macaque, récemment diagnostiquée chez l'homme et pouvant occasionner des accès graves. En France métropolitaine, le paludisme est une maladie d'importation, dont le nombre de cas estimés diminue régulièrement depuis 10 ans avec environ 4370 cas annuels en 2014. L'espèce majoritairement diagnostiquée est *P. falciparum*, à l'origine de 5 à 10 décès annuellement [70]. Les départements de Mayotte et de Guyane française sont des zones d'endémie palustre, où les possibilités diagnostiques peuvent être limitées selon la région, ce qui a justifié l'autorisation pour les infirmiers des centres de santé de réaliser des tests de diagnostic rapide pour orienter ou confirmer un diagnostic suspecté cliniquement.

Le paludisme se caractérise par des épisodes fébriles aigus dont les symptômes non spécifiques (fièvre, céphalées, frissons, vomissements) surviennent au plus tôt sept jours après la piqûre infectante, et dans les 2 mois dans la plupart des cas dans le paludisme d'importation [70]. Le diagnostic biologique de confirmation repose toujours sur la mise en évidence microscopique

du parasite sur frottis mince ou goutte épaisse colorés qui permet l'identification de l'espèce en cause et l'évaluation de la charge parasitaire. Les tests de diagnostic rapide (TDR), qui détectent des protéines plasmodiales en 10-20 minutes en moyenne à partir d'une goutte de sang, facilitent ce diagnostic [71]. Ces TDR sont répandus et leur usage recommandé en zone d'endémie, en l'absence de moyens suffisants pour un diagnostic microscopique, permettant un diagnostic parasitologique avant l'administration d'un traitement spécifique, dans l'objectif de limiter l'administration de traitements présomptifs non justifiés. En France, la position des TDR dans le diagnostic du paludisme a été précisée dans la conférence de consensus de 2007 [72] : ils sont complémentaires des techniques microscopiques. Différents tests de diagnostic rapide sont disponibles sur le marché selon les protéines détectées, et leurs formats de présentation.

## **2. TDR pour le diagnostic du paludisme**

Ces tests reposent sur la détection de protéines enzymatiques synthétisées par les *Plasmodiums* par des anti- corps monoclonaux spécifiques des antigènes détectés, immobilisés sur une bandelette. Sur une même bandelette, on peut classiquement rechercher jusqu'à 3 antigènes différents. Le test est réalisé sur un prélèvement de sang total capillaire ou veineux. Le sang total déposé sur le TDR est lysé par l'addition d'un tampon de lyse dont la composition est spécifique au test. Au niveau de la fenêtre réactionnelle, les anticorps monoclonaux conjugués à l'or colloïdal par exemple vont former un complexe antigène- anticorps (Ag- Ac) avec les antigènes s'ils sont présents dans un échantillon testé. Les complexes Ag- Ac migrent le long de la bandelette et seront stoppés par l'anticorps immobilisé. Une bande colorée traduira la fixation du complexe antigène-anticorps.

De nombreux fabricants produisent des TDR pour le paludisme: si les anticorps monoclonaux ont une même origine, en revanche la fabrication des tests (concentration, conjugué, qualité de la nitrocellulose) est propre à chacun. Leur mode de production et leur composition sont diverses selon le ou les antigènes détectés; les présentations des tests sont également variables en termes de dispositif (cassette, bandelette, carte-réactionnelle), d'antigènes détectés, de système de révélation (marquage du conjugué).

### 2.1. Antigènes détectés par les TDR dans le diagnostic du paludisme

Les TDR détectent des protéines synthétisées par les *plasmodiums*, soit spécifiques d'une seule espèce, soit commune à plusieurs espèces (tableau XXIII). Par simplicité, on les désigne sous le terme d'antigènes car elles sont détectées par l'utilisation d'anticorps monoclonaux mais elles n'ont pas toutes des propriétés antigéniques chez l'homme.

**Tableau XXVI:** Protéines plasmodiales associées au diagnostic des différentes espèces de *plasmodium*. [65]

Protéines plasmodiales associées au diagnostic des différentes espèces de <i>Plasmodium</i>			
Espèce de <i>Plasmodium</i>	Antigène commun	Antigène spécifique	Commentaire
<i>P. falciparum</i>	Aldolase, pLDH	PfHRP2	
<i>P. Vivax</i>	Aldolase, pLDH	PvLDH	
<i>P. ovale</i>	Aldolase, pLDH		Sensibilité < 50 %
<i>P. malariae</i>	Aldolase, pLDH		
<i>P. knowlesi</i>	Aldolase, pLDH		Faux positif PvLDH

## 2.2. Protéines pan-plasmodiales

Deux protéines sont détectées selon le TDR : l'aldolase plasmodiale et la pLDH plasmodiale.

Ces deux protéines qui possèdent des propriétés enzymatiques chez le Plasmodium sont produites par les cinq espèces de parasites potentiellement retrouvées chez l'homme.

### 2.2.1. L'aldolase

C'est une enzyme clé du cycle du glucose, commune aux cinq espèces de Plasmodium [73]. Une étude réalisée sur différents isolats de *P. falciparum* et de *P. vivax* a montré que le gène de l'aldolase était hautement conservé au sein de ces deux espèces [74]. L'aldolase est retrouvée dans les membranes des stades schizontes. Il n'a pas été observé de souches non sécrétrices d'aldolase [74].

Cet antigène commun aux cinq espèces de Plasmodium est une cible détectée par certains tests de diagnostic rapide combinée à la recherche de l'antigène PfHPR2. De nombreuses études ont montré sa capacité de détecter *P. falciparum* et *P. vivax* mais sa réactivité est fréquemment en défaut avec *P. ovale* alors que sa sensibilité est modérée dans la détection de *P. malariae* [75].

### 2.2.2. La pLDH : lactate déshydrogénase plasmodiale

La Plasmodium lactate déshydrogénase (pLDH) est une enzyme présente chez tous les Plasmodiums. Cette enzyme qui est la dernière enzyme impliquée dans le cycle du glucose est synthétisée par les stades érythrocytaires asexués et par les gamétocytes. Les isoformes des lactate-déshydrogénases (LDH) plasmodiales peuvent être différenciées des LDH humaines sur leurs épitopes antigéniques ainsi que sur leurs caractéristiques enzymatiques [73]. Cela a été démontré pour *P.*

*falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax* qui synthétisent des isoformes de pLDH avec des épitopes propres à chaque espèce et des épitopes communs aux différentes espèces. Les études génétiques ont montré que le gène de la pLDH était constitué de séquences conservées entre les espèces et de séquences variables entre espèces, voire entre sous-espèces: ces variabilités expliquent l'efficacité variable de la détection de la pLDH selon les espèces pour un même anticorps monoclonal [76]. La pLDH est produite par les parasites viables, par conséquent sa recherche peut être utilisée pour suivre l'efficacité d'un traitement antimalarique.

La détection de la pLDH et/ou selon les tests, d'une isoforme spécifique d'une espèce plasmodiale par l'utilisation d'anti-corps monoclonaux spécifiques est mise à profit dans de nombreux TDR pour le diagnostic du paludisme, associées éventuellement à la détection de la PfHRP2 [67]. L'intérêt étant de permettre le diagnostic des accès palustres dus aux cinq espèces de *Plasmodium* et d'aller jusqu'au diagnostic de ou des espèces en cause par l'emploi d'anticorps spécifiques (*P. vivax*, *P. falciparum*, par exemple).

### **2.3. Protéines spécifiques d'une espèce plasmodiale *Plasmodium falciparum* Histidine Rich Protein 2: PfHRP2 ou HRP2**

Les hématies infectées par *Plasmodium falciparum* synthétisent plusieurs protéines riches en histidine. Au moins trois protéines, dénommées PfHRP1, PfHRP2 et PfHRP3 dans l'ordre de leur découverte, sont produites par les stades sanguins du parasite. PfHRP1 est associé à l'expression des «knobs» à la surface des hématies infectées par une souche de *falciparum* «knobs +» : la protéine est retrouvée dans la membrane des globules rouges au niveau du cytosquelette. Les knobs sont des protubérances de la membrane érythrocytaire impliquées dans la physio- pathologie de l'accès palustre grave. PfHRP2 est exprimée par toutes les

souches «knobs + » et «knobs- » de *P. falciparum*. PfHRP3 a été la dernière protéine découverte [77]. Ces trois protéines semblent jouer un rôle mal connu dans les interactions entre les formes parasitaires érythrocytaires et l'hôte vertébré. PfHRP2 est synthétisée et produite au cours de la croissance parasitaire pendant la totalité du cycle cellulaire de *P. falciparum* par tous les stades asexués et par les gamétocytes jeunes. Elle est exportée dans le cytoplasme érythrocytaire puis dans le milieu extérieur à travers la membrane érythrocytaire. Elle est caractérisée par plusieurs répétitions continues de motifs d'acides aminés dont le nombre est génétiquement déterminé, ainsi la taille de la protéine varie entre les différentes souches de *P. falciparum*. Le rôle exact de la protéine est inconnu mais elle semble agir comme un hème polymérase qui détoxifie l'hème libre en la polymérisant en hémozoïne inactive dans la vacuole digestive du parasite. La protéine PfHRP3 aurait également un rôle dans la formation de l'hémozoïne. PfHRP2 et PfHRP3 ne seraient pas des protéines essentielles à la survie du parasite: des isolats dont les gènes pour l'une ou l'autre des protéines, voire les deux, étaient délétés, ont été décrits en zone d'endémie (Amérique du Sud, Afrique) mettant en défaut les tests basés sur leurs détections [78].

La principale application de la connaissance de PfHRP2 est son utilisation dans le diagnostic du paludisme par détection de l'antigène PfHRP2 avec des tests de diagnostic rapide ou par ELISA. Le premier TDR développé pour la détection de cette protéine était le Parasight puis rapidement de nombreux tests se sont développés. D'autres tests ont été proposés ultérieurement qui associaient la recherche de la PfHRP2 et la détection d'un autre antigène comme l'aldolase tel l'ICT.

### 3. Utilisation des TDR

Les TDR développés pour la détection des antigènes plasmodiaux sont indiqués pour le diagnostic du paludisme en complément des méthodes microscopiques en dehors des zones d'endémie palustre, ou en remplacement quand celles-ci font défaut sur le terrain. Depuis le développement des premiers tests qui détectaient uniquement la PfHRP2, de nombreuses études ont été entreprises pour évaluer les performances de ces tests, sensibilité et spécificité, pour le diagnostic du paludisme selon le contexte épidémiologique. Dans les pays hors zone d'endémie palustre, les études réalisées sur la détection des antigènes plasmodiaux dans les sensibilités comprises entre 96 et 100 % pour la détection de la PfHRP2 et de 84 % pour l'aldolase avec une spécificité de 99 % environ [79]. Les tests détectant la pLDH ont montré des sensibilités comprises entre 79 et 98 % pour des spécificités évaluées entre 98 et 100 %. L'adjonction de la détection de la PfLDH peut être complémentaire et permettre le diagnostic de souches non productrices de PfHRP2 ou répondant partiellement avec les anticorps utilisés.

L'OMS mène depuis plusieurs années des études comparatives des différents réactifs présents sur le marché mondial sur des échantillons calibrés: une détection d'au moins 95% des échantillons avec une parasitémie de 200 parasites/pI (soit une parasitémie de 0,05 % environ) est exigée pour que le test soit jugé compatible avec les exigences du diagnostic [80]. En France, dans le diagnostic du paludisme d'importation, la détection de la PfHRP2 a montré une sensibilité de plus de 98 % pour le diagnostic des accès palustres à *P.falciparum* dans une étude multicentrique quelque soit le réactif considéré ayant le marquage CE [75]. Cependant, ces différentes études confirment que pour un échantillon donné,

un TDR peut être négatif alors que le diagnostic microscopique de l'accès palustre pourra être réalisé par observation de parasites sur goutte épaisse (soit une parasitémie inférieure à 100 p/pl): dans ces cas, la quantité d'HRP2 circulante produite par les parasites, est inférieure au seuil de détection du TDR. Le risque réside sur tout sur l'interprétation qu'un test négatif exclue définitivement un diagnostic de paludisme : en cas de forte suspicion diagnostique, le prélèvement peut être refait dans les 48 heures permettant à la parasitémie d'augmenter et d'atteindre le seuil de détection des tests [72].

D'autres phénomènes peuvent être à l'origine également d'un faux diagnostic négatif comme l'absence totale ou partielle de production d'HRP2 par certains isolats de *P.falciparum*. Dans ce cas, si la protéine PfHRP3 est produite par l'isolat, en raison d'une homologie partielle entre les deux protéines, les anticorps reconnaissant l'HRP2 peuvent également détecter l'HRP3 permettant la détection de cette protéine plasmodiale et poser le diagnostic d'accès palustre à '*falciparum* mais avec une sensibilité moindre, qui peut être à l'origine d'un défaut de détection des parasites en cas de faible charge parasitaire. La variabilité dans la composition en acides aminés des protéines plasmodiales détectées aura également des conséquences dans l'affinité entre les antigènes exprimés par les *Plasmodiums* et les anticorps monoclonaux mis en œuvre dans les réactifs [81]. La détection de la pLDH, voire de la PfLDH est alors recommandée.

À l'opposé, des résultats faussement positifs sont également décrits : d'une part, après un traitement antipalustre bien conduit, la PfHRP2 persiste dans le sang du patient efficacement traité alors que les tests microscopiques sont négatifs traduisant la guérison. Ces tests de diagnostic ne doivent donc pas être utilisés dans le but de suivre l'efficacité thérapeutique de santé malariques: cette

persistance a été décrite jusqu'à 30 jours après le début du traitement [82]. Par ailleurs, des faux positifs ont été observés chez des patients n'ayant pas contracté le paludisme mais chez qui un diagnostic d'infection virale, bactérienne ou de maladie inflammatoire avait été porté [67].

La détection de l'aldolase permet en théorie le diagnostic des accès palustres quelle que soit l'espèce plasmodiale. Pour autant, sa sensibilité est moindre que l'HRP2 pour les infections à *P.falciparum*, et reste modérée pour les autres espèces, entre 40 et 60% [75]. Peu de réactifs sur le marché détectent cette protéine avec un nombre restreint d'études. Son évolution sous traitement n'a pas été étudiée.

L'intérêt de la détection de la pLDH est qu'elle permet le diagnostic de toutes les espèces plasmodiales, dont *P. knowlesi*, et que la possibilité de détection des isoformes spécifiques d'espèces, la PfLDH spécifique de

*P. falciparum* et PvLDH, spécifique de *P. vivax* ouvre la possibilité du diagnostic spécifique de ces deux espèces et éventuellement de leurs associations. Dans le cas des infections à *P.knowlesi*, il y a fréquemment une réaction faussement positive sur la bande PvLDH pour les tests qui permettent cette recherche: ainsi une réaction PvLDH positive avec l'observation de formes microscopiquement en faveur d'une infection par *p. malariae* peut faire évoquer un diagnostic d'accès à *P.knowlesi* si le contexte du séjour est compatible [83].

La disparition de la pLDH sous traitement est également un élément intéressant pour la détection d'une rechute éventuelle.

Malheureusement, son seuil de sensibilité est relativement modéré, de l'ordre de 85 à 95 % pour '*falciparum*, 60 % pour *P. malariae*, et moins de 50 % pour *P. ovale*. Pour *P. vivax*, la détection de la PvLDH montre des sensibilités d'environ 80 %. Ces sensibilités sont de plus variables selon la qualité des réactifs considérés.

De plus, les TDR reposant sur la détection de ces protéines sont sensibles à l'humidité et à la chaleur, imposant des conditions strictes de conservation.

### III. Détection d'antigènes de filaires

#### 1. Diagnostic de la filariose lymphatique

La filariose lymphatique est due à une infection par des nématodes de la famille des Filaridés. *Wuchereria bancrofti* est l'espèce majoritairement responsable (90% des cas), *Brugia malayi*, étant responsable de la plupart des cas restants; *Brugia timori* est responsable de rares cas.

Les vers adultes vivent dans le système lymphatique; ils ont une longévité de 6 à 8 ans et émettent des embryons ou microfilaires qui se retrouvent dans le sang circulant. La parasitose est vectorielle, transmise par des moustiques des genres *Culex*, *Aedes* ou *Anopheles*. Actuellement, alors que plus de 1,4 milliard de personnes dans 73 pays tropicaux et intertropicaux sont menacées par la maladie, on estime que 40 millions d'individus présentent des complications dues à la maladie à type de lymphœdème [84]. Le diagnostic parasitologique repose sur la mise en évidence des microfilaires sur goutte épaisse ou leucoconcentration à partir de sang périphérique prélevé au milieu de la nuit pour la filariose à périodicité nocturne.

#### 2. Utilisation des TDR

Un test de diagnostic rapide est disponible pour la détection des antigènes de *W.bancrofti*: ce test détecte l'antigène des vers adultes et présente l'avantage de pouvoir être réalisé sur des échantillons prélevés à n'importe quel moment de la journée. Ce test a un intérêt diagnostique mais ne permet pas de suivre l'efficacité thérapeutique car l'antigène peut être détecté des mois voire des années chez les patients traités tant que les filaires adultes sont présentes.

Les TDR pour le diagnostic de la filariose ne se conservent que 3 mois à 30 °C mais peuvent être conservés jusqu'à 9 mois s'ils sont stockés à +4°C.

La détection de l'antigène de *W. bancrofti* se fait sur 100 ml de sang total. Un test détectant les anticorps dirigés contre *B.malayi* ou *B.timori* est réalisable à partir de sang total ou de sérum/plasma.

La sensibilité du test détectant les antigènes est de 97% et sa sensibilité est de 100% [85]; ce test est donc recommandé pour le diagnostic de la filariose lymphatique et particulièrement c'est un très bon test d'exclusion.

## IV. TDR appliqués dans la détection des anticorps

Quand on parle de tests de diagnostic rapide, on pense habituellement aux tests antigènes mais il existe également des TDR anticorps; on trouve des TDR anticorps commerciaux pour le diagnostic de la maladie de Chagas et de la leishmaniose ; des données publiées existent concernant un TDR anticorps pour le diagnostic de la bilharziose.

### 1. Maladie de Chagas

La trypanosomose américaine ou maladie de Chagas est une protozoose due à *Trypanosomacruzi*. L'hôte définitif est un mammifère (dont l'homme), le vecteur hôte intermédiaire un insecte de la famille des *Reduviidae* (punaise). Cette maladie est endémique en Amérique du Sud y compris la Guyane française, seule région où existe une transmission vectorielle; c'est une pathologie émergente hors de sa zone d'endémie du fait des migrations de population [86]. L'INVS estime le nombre de personnes atteintes en France métropolitaine à 1500. Les risques posés par cette émergence sont les risques directs pour les patients en raison de l'évolution naturelle de la maladie et des conditions intercurrentes (réactivation en cas de déficit immunitaire), la transmission verticale chez les migrantes en âge de procréer et les risques indirects liés à la transmission par transfusion ou par des greffons. L'existence du risque transfusionnel conduit à la mise en place à partir de 2007 du dépistage pour tous les sujets à risque dans les EFS. Ce dépistage se fait actuellement par une seule méthode de type ELISA. Les recommandations de l'OMS dans son rapport de 2002 restent la base du diagnostic de la maladie de Chagas; elles prévoient une sérologie par deux techniques de principe différent. En pratique, en France métropolitaine en 2015, il est possible d'utiliser une méthode ELISA et l'immunofluorescence indirecte, ou à défaut deux méthodes ELISA: une

avec un antigène natif, l'autre avec un antigène recombinant (au moins 2 épitopes). Compte tenu du faible nombre de demandes et de la codification NABM insuffisante, peu de laboratoires ont mis en routine cette sérologie qui est tout de même disponible sur la base des critères OMS grâce à une convention liant l'AP-HP à l'InVS. Il n'y a pas de technique de référence actuellement disponible pour résoudre les discordances sérologiques.

**Tableau XXVII:** Liste des TDR Chagas existants.[65]

Liste des TDR Chagas existants.					
	Fabricant				
OnSite Chagas Ab Rapid test-Cassette <sup>o</sup>	CTK Biotech (USA)	CE	Sangtotal,sérum,plasma	Chromatographie	
WL check-Chagas	Wiener Lab (Argentine)	CE	Sangtotal,sérum,plasma	Chromatographie	
Instantest Chagas	Silanes (Mexique)		Sérum, plasma	Chromatographie	
Trypanosoma detect Dipstick Test <sup>o</sup>	Inbios International Inc.(USA)		Sang total, serum	Chromatographie	
ChagasQuickTest ChagasStat-Pak <sup>^</sup>	Cypress (Belgique) Chembio (USA)	CE CE	Sang total, sérum Sang total, sérum, plasma	Chromatographie Chromatographie	
Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech (USA)		Sang total, sérum, plasma	Chromatographie	
SD-BiolineChagas	Standard diagnostic (Corée)	CE	Sangtotal,sérum,plasma	Chromatographie	
Simple ChagasWB	Operon (Espagne)	CE	Sangtotal,sérum,plasma	Chromatographie	
Serodia-Chagas <sup>^</sup>	Fujirebio (Japon)		Sérum, plasma	Agglutination	
InmunoComb <sup>o</sup> II	Organics (Israël)		Sérum, plasma	Immuno-enzymologie	Pas vrai TDR Délai de lecture 60 minutes Conservation: 2 °C-8 °C

Le besoin de TDR anticorps Chagas en zone d'endémie, où la majorité des patients vivent dans des environnements biologiquement pauvres, a été souligné par l'OMS. De nombreux réactifs existent, pas toujours marqués CE, ni disponibles en Europe (*tableau XXIV*). Tous ces tests sont fait l'objet d'une évaluation indépendante conduite par MSF avec le soutien de l'OMS à la fois en (Argentine, Brésil, Colombie, Costa Rica et Mexique), et hors (Espagne, France, Japon, USA) zone d'endémie, publiée en 2014. Les résultats obtenus sur plasma sont très insuffisants en matière de sensibilité et de spécificité. Tous ces réactifs doivent être utilisés sur sérum. Si on exclut les réactifs dont les caractéristiques ne répondent pas à la définition d'un TDR (délai de lecture supérieur à 60 minutes, nécessité de chaîne du froid pour la conservation), six réactifs semblent utilisables pour les screening en et hors zone d'endémie (*tableau XXV*). Les résultats doivent toutefois être confirmés par les méthodes classiques. La variabilité génétique des trypanosomes ne semble pas influencer sensiblement ces performances. Cette grande étude MSF/ OMS ne confirme pas certaines données spécifiques publiées par ailleurs donnant des sensibilités et spécificités meilleures pour certains réactifs. Une étude au moins signale (élément non évalué dans l'étude OMS) l'absence de réactions croisées avec la leishmaniose viscérale alors que 27,9 % des cas de paludisme donnaient un faux résultat positif avec un TDR Chagas (88). Enfin on trouve une étude spécifique menée sur les sangs de cordon en zone d'endémie avec le Stat-Pack (89) dont les résultats permettent de considérer ce réactif comme satisfaisant dans cette indication précise en zone d'endémie.

En pratique, en France métropolitaine, la place de ces TDR semble limitée en dehors de cas d'urgence. Pour entrer dans ce cadre les donneurs d'organe (mais il n'y a pas actuellement de recommandation de dépistage en greffe) ou une parturiente à risque venant accoucher au terme d'une grossesse non suivie. Dans tous les autres cas, il n'y a pas de notion d'urgence et les prélèvements peuvent être acheminés vers les laboratoires disposant des moyens sérologiques classiques.

## 2. Leishmaniose viscérale

La leishmaniose viscérale est une pathologie à la fois autochtone et importée. La transmission est assurée par le vecteur hôte intermédiaire, un insecte du genre *Phlebotomus*. Plusieurs espèces de leishmanies peuvent être en cause dont les deux principales sont *Leishmania infantum* et *L. donovani*. Des cas sont également dus à *L. tropica* en Afrique de l'Est et au Proche Orient ainsi qu'à *L. amazonensis* en Amérique du Sud. Dans le sud de la France, le parasite en cause est *L. infantum* dont le réservoir principal est le chien. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite et/ou de son ADN. Dans un contexte clinico-biologique compatible avec le diagnostic (fièvre, splénomégalie, pâleur, pancytopenie), une sérologie positive est un solide argument en faveur du diagnostic. Cette sérologie fait appel à des méthodes classiques (ELISA, IFI, western blot).

**Tableau XXVIII:** Performances des TDR Chagas existants.[65]

Performances des TDR Chagas existants.							
TDRChagas	Fabricant			Résultat sursérum		Résultat s surplasma	
				Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
OnSite Chagas Ab Rapid test-Cassette •	CTK Biotech (USA)	'	CE	92	91	44	100
WL check-Chagas	Wiener Lab (Argentine)	*	CE	91	96	36	100
Instantest Chagas	Silanes (Mexique)			80	77	36	68
Trypanosoma detect Dipstick Test °	Inbios International Inc. (USA)	*		93	95	40	100
Chagas QuickTest	Cypress (Belgique)	*	CE	90	94	44	100
Chagas Stat-Pak*	ChemBio (USA)	'	CE	87	95	44	100
Immu-Sure Chagas	Millennium Biotech (USA)			10	98	52	80
SD-BioLine Chagas	Standard Diagnostic (Corée)		CE	93	96	84	88
Simple Chagas WB	Operon (Espagne)		CE	75	79	88	52
Serodia-Chagas•	Fujirebio (Japon)			96	95	68	100
ImmunoComb• II	Organics (Israël)			97	95	88	100

\* Tests rapides utilisables pour le screening et la surveillance en et hors zone d'endémie . nécessité de confirmation par les méthodes classiques.

De la même façon que pour la trypanosomose américaine, les TDR anticorps ont une importance majeure dans les zones d'endémie des pays en voie de développement dont l'environnement biologique, sur le terrain, est pauvre même si les grands centres disposent de tous les moyens modernes de diagnostic. Les TDR leishmaniose-anticorps sont des tests immunochromatographiques sous forme de cassette ou de bandelette sensibilisée avec un antigène recombinant, soit le rKE16, soit le rK39. Deux références bibliographiques principales, la méta-analyse conduite par F. Chappuis et al [90] et l'évaluation conduite sous l'égide de l'OMS [91] font le point sur l'intérêt de ces réactifs. L'enseignement principal tiré de ces deux


publications est que le choix du reactif doit tenir compte des souches circulantes dans la region consideree,un mauvais choix pouvant entraîner un sous diagnostic considerable (tableauXXVI) .LesTDR sont suffisamment pécifiques pour être considerés comme diagnostiques lors de la définition de cas suspect (2semaines ou plus de fièvre et splénomégalie) est respectée dans le sous continent indien. En Afrique de l'Est et au Brésil en revanche, la sensibilité est au mieux entre 40 et 90% .En France l'utilisation d'un test rapide en première intention sur une suspicion de leishmaniose viscérale à *L.infantum* permet d'avoir rapidement une approche diagnostique qui pourrait reconfirmée secondairement par les méthodes classiques et la mise en évidence du parasite et de son ADN [92].

### 3. Bilharziose


Les bilharzioses représentent un problème de santé publique dans de nombreuses régions du monde. Le *gold standard* du diagnostic est la mise en évidence des œufs du parasite dans les selles ou les urines en fonction de l'espèce en cause. La sensibilité de ces méthodes reste médiocre en particulier si un seul examen direct est pratiqué. Pour les études épidémiologiques,la sérologie est plus adaptée. Les premiers résultats obtenus avec un TDR destiné au diagnostic des bilharzioses à *Schistosoma mansoni* et à *S. haematobium* [93] semblent intéressants d'une part en santé publique pour apprécier la prévalence de la maladie avant de planifier une intervention, et d'autre part en tant que méthode diagnostique dans une population d'enfants d'âge préscolaire chez qui la sensibilité du TDR est identique à celle d'un examen direct unique, même si elle reste inférieure à la pratique d'examens directs répétés (2 examens par filtration des urines ou 4 examens de selles avec concentration de type Kato-Katz). Ces résultats doivent être confirmés sur des études plus larges ; le test n'est actuellement pas disponible en routine.

**Tableau XXIX:** Performances des TDR leishmaniose.[65]

<b>Performances des TDR leishmaniose</b>							
<b>Réactif</b>	<b>AG</b>	<b>Afrique Est</b>		<b>Brésil</b>		<b>SCIndien</b>	
		Sens	Spé	Sens	Spé	Sens	Spé
<b>CrystalKA (Span Diagnostics)</b>	rKE16	36,8 %	98%	61,596	98,4°A	92,8%	
<b>DiaMed-ITLEISH (Bio-Rad)</b>	rK39	87,2 %	96,4 %	92 %	95,6%	98,8°/	97,6 %
<b>Kalazar Detect (InBios)</b>	rK39	67,6 %	90,8%	84,79t	96,896	99,6%	96%
<b>Signal-KA (Span Diagnostics)</b>	rKE16	73,2 %	96,4 %	79,2 %	98,8°A		100 %
<b>OnSite Leishmania Ab rapid Tes (CTK Biotech)</b>	rK39	NA	NA	NA	NA	09,6%	96,8°A
[D'après 26].							



*Place et limites actuelles des méthodes  
complémentaires pour le diagnostic  
des maladies infectieuses dans un laboratoire  
de pathologie*



Les techniques complémentaires en pathologie infectieuse connaissent un développement croissant ces dernières années, consécutivement à l'augmentation des patients immunodéprimés (patients infectés par le virus de l'immuno déficience acquise ou patients traités par des thérapeutiques immunosuppressives), et à l'émergence de nouvelles infections. Certaines maladies infectieuses sont responsables actuellement de pandémie (sida, tuberculose) dont l'évolution est très imprévisible. Ainsi les pandémies «jumelles» constituées par l'infection par VIH et par l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* sont en constante progression, avec l'apparition de formes de résistances aux différents traitements proposés. Certaines de ces infections peuvent être diagnostiquées sur coupes tissulaires ou en cytopathologie, en l'absence notamment de produits biologiques communiqués au laboratoire de microbiologie. La pathologie infectieuse d'importation après des séjours réalisés dans des zones endémiques est en constante progression en France. Le pathologiste peut alors se trouver confronté à devoir faire un diagnostic difficile car inhabituel, et parfois urgent.

Malgré cela, la place de certaines techniques visant à identifier et à caractériser un agent pathogène dans un laboratoire de pathologie est souvent controversée. En effet, ces techniques semblent parfois être réservées aux laboratoires de microbiologie, notamment en l'absence de compétences en biologie moléculaire développées dans un certain nombre de laboratoires de pathologie. Ces techniques peuvent être aussi coûteuses, et leur spécificité et leur sensibilité sont également parfois remises en question. Les demandes sont de plus en plus importantes pour les pathologistes dans le domaine de la pathologie tumorale (augmentation des anticorps à utiliser, développement de la pathologie moléculaire tumorale, protocolisation des comptes rendus)

associées à une démographie de pathologistes décroissante en France ,laisse une place de plus en plus restreinte pour un investissement dans le domaine de la pathologie infectieuse. Quelle que soit la méthode complémentaire envisagée en pathologie infectieuse, celle-ci doit être discutée après une analyse morphologique rigoureuse des lésions, ceci pouvant permettre d'éviter des examens inutiles. Nous décrivons ici, les différentes techniques complémentaires potentiellement utilisable dans un laboratoire de pathologie pour le diagnostic des infections, ainsi que leurs avantages et leurs limites [94]

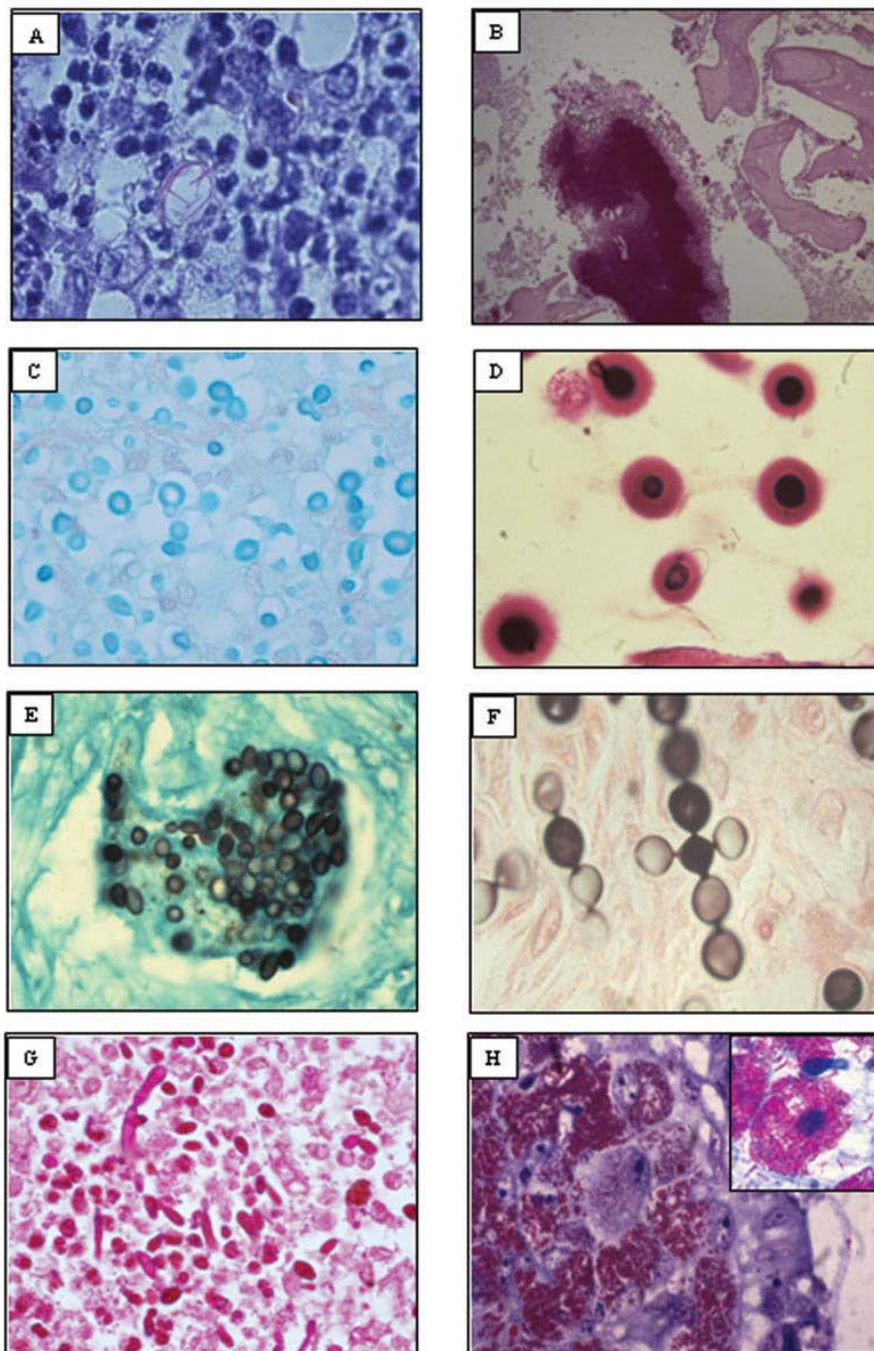


Figure 34:exemples de l'apport des colorations histochimiques.[94]

- A.** Infection à *Nocardiaspp.* (coloration de Ziehl-Neelsen x 800). **E.** Histoplasmose à petites levures (coloration de Gomori-Grocott x 1 000).  
**B.** Actinomycose invasive osseuse (coloration par le PAS x 200). **F.** Lobomycose (coloration de Gomori-Grocott x 1 200).  
**C.** Cryptococcose (coloration par le bleu Alcian x 630). **G.** Candidose pulmonaire (coloration par le PAS x 800).  
**D.** Cryptococcose (coloration par le mucicarmin x 1 100). **H.** Mycobactérieuse non tuberculeuse digestive (coloration de Ziehl-Neelsen x 800, encart x 1 000).

## **1. Les colorations complémentaires les plus utiles en pathologie infectieuse et limites de ces colorations**

Si les colorations histo ou cytochimiques, méthodes simples, rapides et peu coûteuses ont maintenant un champ d'application de plus en plus limité en pathologie tumorale, elles sont encore très utiles au pathologiste dans le domaine du diagnostic des maladies infectieuses [95-101]. Ces colorations histochimiques sont très nombreuses et elles peuvent être en théorie toutes mises en œuvre dans un laboratoire de pathologie. Une revue exhaustive réalisée par Woodset Walker montre les applications potentielles de ces nombreuses colorations pour la détection en histologie ou en cytologie des agents viraux, bactériens, mycotiques ou parasitaires [101]. Cependant, on peut toutefois considérer qu'en pratique quotidienne, les colorations histochimiques et cytochimiques sont plus particulièrement utiles pour le diagnostic des mycoses (coloration de Gomori-Grocott et coloration par l'acide périodique de Schiff), et pour mettre en évidence les mycobactéries (coloration de Ziehl-Neelsen) ou d'autres bactéries (coloration de Gram).[95-101]

En parasitologie, il est parfois important d'utiliser certaines colorations (Giemsa, Ziehl-Neelsen, Warthin-Starry) en particulier pour la détection de certains protozoaires comme les microsporidies. D'une façon générale, on peut dire que ces colorations histochimiques n'ont pas d'indication pour le diagnostic des infections virales.

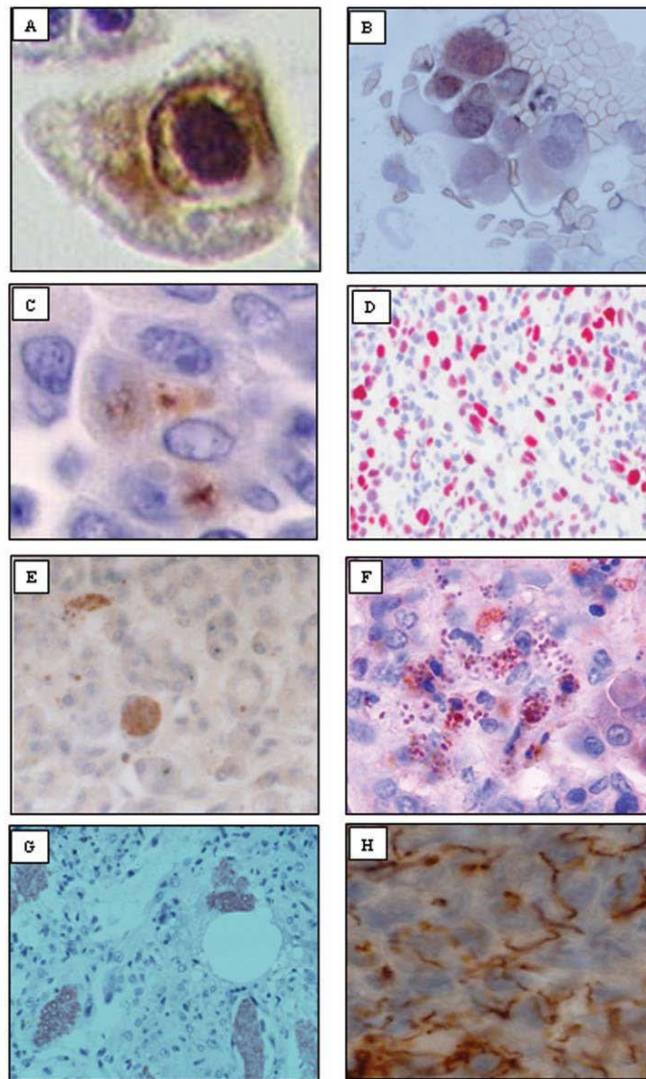
Même si les colorations histochimiques sont classiquement largement réalisées dans les laboratoires de pathologie, leur utilisation par les pathologistes, en particulier par les nouvelles générations de pathologistes, a une nette tendance à diminuer. Ceci est peut-être lié à une méconnaissance progressive

de l'intérêt de ces colorations, et à une perte de compétence du personnel technique lors de la réalisation de certaines colorations comme les colorations de Warthin-Starry, de Brown-Hoops, ou de Brown-Brenn[101]. Si le laboratoire de pathologie ne réalise pas régulièrement ces colorations, il est alors fortement conseillé d'effectuer en parallèle un témoin positif (par exemple en cas de suspicion de tuberculose, il est utile de faire un cas témoin pour la coloration de Ziehl-Neelsen). Ces colorations complémentaires, même si elles sont relativement simples à faire, présentent de grandes variations dans leur sensibilité. Ainsi, il faut souvent un assez grand nombre de pathogènes dans les tissus pour que ces colorations permettent un diagnostic. Cette sensibilité est également variable selon la présence et l'étendue d'une nécrose associée, d'une hyaline ou d'une hyperfixation tissulaire ou cellulaire, et du fixateur utilisé. Par exemple, certains filaments mycotiques (dont les mucorales) sont peu colorés par l'acide périodique de Schiff lorsqu'ils sont présents au sein d'un foyer nécrotique[102]. La spécificité de ces colorations histochimiques est aussi relativement limitée. Si la plupart des agents mycotiques sont colorés par le Gomori-Grocott, certaines bactéries le sont aussi, ce qui peut poser en principe des problèmes d'interprétation pour les mycoses à petites levures. De même, les mycobactéries sont colorées par le Ziehl-Neelsen, mais les *Nocardia*, certaines microsporidies et des bactéries (*Rhodococcus*) sont aussi visibles avec cette coloration.[103]

## 2. L'immunohistochimie en pathologie infectieuse intérêt et limites

L'utilisation d'anticorps sur des coupes déparaffinées ou sur cytologie permet soit de confirmer la présence, soit de mettre en évidence des agents pathogènes lorsqu'ils n'étaient pas ou peu visibles sur les colorations standards [96, 100,104] (figure35). Actuellement ces anticorps sont essentiellement utilisés pour identifier certains agents viraux(en particulier *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barrvirus*, *Herpèsvirus* de type1 ou 2, *Papillomavirus*, virus de l'hépatite B), et plus rarement des agents mycotiques (*Pneumocystis jiroveci*) ou parasitaires (*Toxoplasma gondii*) (69,100,104). Hormis l'anticorps anti *Treponema pallidum*. les anticorps ciblant les agents bactériens sont pas ou peu utilisés dans un laboratoire de pathologie ou bien sont en principe inutiles et d'indication discutable. Si certains anticorps sont commercialisés et largement répandus, d'autres sont produits dans des laboratoires de recherche et/ou accessibles uniquement dans des centres d'expertise en pathologie infectieuse (CDC d'Atlanta ou Institut Pasteur par exemple). Ainsi, certains de ces anticorps sont utilisables sur des coupes déparaffinées, mais ne sont pas commercialisés, ce qui rend leur emploi très confidentiels.[105,106].D'autres anticorps , bien que commercialisés, sont peu utilisés car ils ciblent des infections rarement observées dans un laboratoire de pathologie (anticorps anti-varicelle/zona, anti-virus syncytial respiratoire).On peut ici signaler que la grande majorité de ces anticorps ne sont pas marqués, et sont en principe réservés pour la recherche. Ceci peut donc limiter leur utilisation, à l'heure ou la démarche d'accréditation dans les laboratoires de pathologie impose certainement l'utilisation d'anticorps CE-IVD pour affirmer un diagnostic. Sur le plan pratique, un des freins majeurs à l'utilisation de ces anticorps est la rareté de leur utilisation potentielle dans un

laboratoire de pathologie. En effet, si certains laboratoires possèdent un recrutement orienté vers des patients immunodéprimés (patients VIH positifs, patients ayant bénéficié d'une greffe d'organe), ou sont associés à un centre de maladies infectieuses et tropicales, d'autres sont peu ou pas concernés en principe par des prélèvements pouvant avoir potentiellement une infection. Ainsi, il paraît quasiment impossible pour la grande majorité des laboratoires de pathologie, notamment pour les laboratoires du secteur libéral, de posséder une batterie d'anticorps permettant la mise en évidence d'agents pathogènes. Ces anticorps, dont l'utilisation se périme assez vite, ne seront parfois jamais utilisés, voire au mieux utilisés une seule fois. Il est évident que pour des raisons budgétaires et pratiques, il est donc impossible de les posséder au laboratoire dans la grande majorité des cas. Ceci pose donc la question d'un circuit à mettre en place en cas d'un diagnostic urgent à réaliser, notamment chez un patient immunodéprimé. Il faut avoir la possibilité d'adresser alors ce cas en consultation à un centre d'expertise ayant à sa disposition un panel d'anticorps ciblant les agents pathogènes. Tout comme pour les anticorps utilisés en pathologie tumorale, il convient de pouvoir faire en parallèle, un contrôle témoin négatif et un contrôle témoin positif, ce qui en pratique peut être de réalisation difficile selon l'agent pathogène suspecté. Certains experts nord-américains affichent ainsi cette possibilité de recours au diagnostic, mais l'avis diagnostique est sujet à une facturation non négligeable, et le fait que ces centres se situent aux États-Unis rend aussi le turn around time ou le délai de rendu des résultats certainement trop long en cas d'urgence. Une politique de réflexion doit donc s'engager, en particulier à l'échelon européen, afin d'identifier des laboratoires de pathologie ayant la capacité de réaliser des examens immunohistochimiques avec un très large panel d'anticorps anti-agents pathogènes.



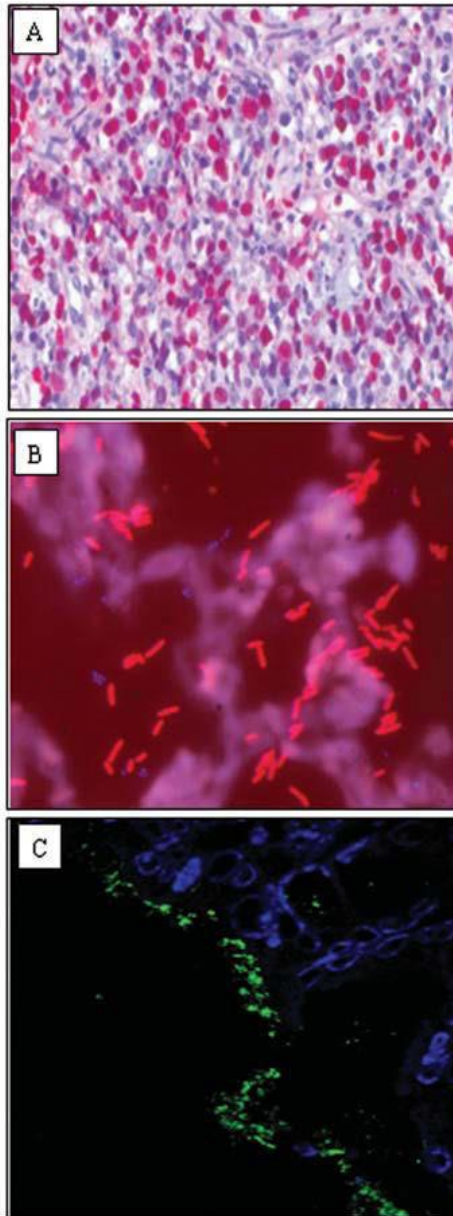
**Figure 35:** exemples de l'apport de l'immunohistochimie pour l'identification des agents pathogènes.[94]

- A.** Infection à Cytomégalovirus (immunohistochimie en immunoperoxydase x 1 500).
- B.** Infection à *Herpes simplex virus* de type 1 (immunohistochimie en immunoperoxydase x 1 100).
- C.** Infection par le virus syncytial respiratoire (immunohistochimie en immunoperoxydase x 1 100).
- D.** Infection par le virus herpes humain de type 8(anticorps LANA 1, immunohistochimie en immunophosphatase x 400).
- E.** Infection par *Toxoplasma gondii* (immunohistochimie en immunoperoxydase x 800).
- F.** Infection par *Leishmania* (immunohistochimie en immunoperoxydase x 800).
- G.** Pneumocystose pulmonaire (immunohistochimie en immunoperoxydase x 320).
- H.** Infection à *Treponema pallidum* (immunohistochimie en immunoperoxydase x 1 100)

### 3. Hybridation in situ et détection des agents pathogènes

L'hybridation in situ (HIS) est une technique qui reste assez coûteuse dans un laboratoire de pathologie, rendant ainsi son utilisation assez rare pour la détection des agents pathogènes. Ainsi les indications sont peu fréquentes en pathologie infectieuse et doivent être bien posées pour que cette technique soit utile au diagnostic. L'indication principale est très certainement la mise en évidence du virus d'Epstein-Barr avec la sonde EBER notamment en cas de suspicion de carcinome du nasopharynx, ou en cas de lymphomes malins (lymphome B des patients immuno- déprimés, certains lymphomes T, ou maladie de Hodgkin par exemple).[107] L'intérêt croissant pour la détection d'une infection à papillomavirus associée à un carcinome de la tête et du cou (en particulier au niveau de l'oropharynx) rend de plus en plus nécessaire de faire une HIS sur ces tumeurs, en particulier avec des sondes ciblant différents génotypes de ce virus. D'autres sondes de détection d'agents viraux sont commercialisées mais leur emploi est actuellement plus exceptionnel (sondes anti-VIH, anti-HHV8, etc.). La mise en évidence des agents mycotiques, des parasites (protozoaires) et des bactéries par HIS est possible mais est très peu développée dans les laboratoires de pathologie [108-111] (*figure 36*). Une telle approche pourrait cependant potentiellement présenter un intérêt pour des prélèvements n'ayant pas été communiqués pour un examen direct et une mise en culture au laboratoire de microbiologie. L'avantage de l'HIS en pathologie est de pouvoir localiser avec précision l'agent pathogène et aussi de pouvoir analyser la réaction tissulaire associée à la présence de ce pathogène, ce que ne permettent pas le plus souvent les techniques de microbiologie. En théorie, presque tous les agents pathogènes pourraient être mis

en évidence par HIS dans un laboratoire de pathologie [112]. Les limites à l'utilisation de l'HIS en pathologie infectieuse sont similaires à celles citées plus haut pour l'immunohistochimie. Il est aussi souvent nécessaire qu'un nombre suffisant de pathogènes soient présents dans les tissus pour permettre leur détection par HIS [112]. Il paraît ainsi impossible, compte tenu des contraintes budgétaires et des applications le plus souvent exceptionnelles, que tous les laboratoires de pathologie puissent posséder les différentes sondes de détection des agents pathogènes.



**Figure 36:** Exemples de l'intérêt de l'hybridation in situ pour l'identification des agents pathogènes.[94]

**A.** Mise en évidence du virus d'Epstein-Barr (sonde EBER x 200).

**B.** Identification d'une infection pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* par une sonde spécifique (fluorescence x 1 100).

**C.** Identification d'une infection colique à *Salmonella typhimurium* par une sonde spécifique (fluorescence x 1 100).

#### **4. Biologie moléculaire (amplification des acides nucléiques par polymérase Chain réaction) en pathologie infectieuse : une utilisation controversée dans les laboratoires de pathologie.**

De multiples publications font état de la possibilité d'appliquer les techniques de (polymerase chain reaction ou PCR) à partir de coupes tissulaires déparaffinées afin d'identifier des agents pathogènes. Ainsi, de nombreux agents pathogènes sont identifiables à partir de tissus fixés en paraffine en appliquant les techniques de PCR, que ce soient des virus, des agents mycotiques, des parasites ou des bactéries [112-115]. Ces techniques de PCR doivent être probablement développées à partir de coupes déparaffinées et non pas à partir de coupes congelées, et ce pour des raisons d'hygiène et de sécurité du personnel du laboratoire de pathologie. Malgré cela, il faut bien admettre que ces techniques sont peu implantées dans les laboratoires de pathologie, notamment en France. Un certain nombre de détracteurs existe en effet dans le monde des pathologistes concernant cette application en pathologie infectieuse, bien qu'un certain nombre de laboratoires européens et nord-américains ait mis au point ces méthodes en pathologie infectieuse, au même titre que pour la pathologie tumorale. La PCR est un outil particulièrement sensible et spécifique pour faire le diagnostic d'une infection en pathologie à condition d'être utilisé avec certaines précautions.

Il est indispensable de corréler les résultats obtenus par cette technique de biologie moléculaire avec la morphologie du même bloc de paraffine ayant servi à faire des copeaux de coupes tissulaires. Une étape de macrodissection (voire de microdissection laser) permet d'optimiser les résultats en délimitant les zones d'intérêt à analyser [116, 117]. Les mêmes contraintes mises en place pour la gestion de la phase préanalytique d'un prélèvement tumoral destiné à la biologie

moléculaire doivent être appliquées [118]. Il est incontournable de changer la lame de rasoir du microtome entre chaque bloc de paraffine, et de réaliser en parallèle des contrôles négatifs (à partir d'un bloc de paraffine vierge) et des contrôles positifs (à partir de blocs tissulaires dans lesquels l'agent pathogène a déjà été isolé). Des inconvénients et des critiques peuvent être émis pour le développement de cette technique en pathologie infectieuse. Certains pathologistes pensent que cette pratique doit être réservée à des biologistes moléculaires et doit être réalisée dans un laboratoire de microbiologie. L'acquisition de nouvelles compétences dans ce domaine par les pathologistes et la mise en place d'un circuit de l'échantillon adapté et d'un secteur de pathologie moléculaire doivent permettre l'implantation de cette méthode dans un laboratoire de pathologie. La distinction entre des antigènes de pathogène encore présents dans les tissus et dégradés et une infection active et évolutive peut être difficile, et impose dans tous les cas une confrontation avec la clinique et avec les lésions histologiques ou cytologiques. Il faut aussi être sûr d'éliminer une contamination en cas de résultat positif. Cette technique a également un coût élevé et elle est encore actuellement (du moins en France) hors nomenclature. Comparativement aux autres méthodes complémentaires (histochimie, immunohistochimie et/ou HIS), la PCR peut prendre plus de temps et selon le niveau d'urgence diagnostique, ceci peut mettre un frein à son développement dans un laboratoire de pathologie. En effet, comme pour la pathologie tumorale, les cliniciens demandent un délai raisonnable de réponse après le prélèvement et le respect d'un «turn around time » relativement court doit être réalisé dans l'intérêt du patient. La PCR sur bloc de tissu inclus en paraffine présente l'avantage de pouvoir détecter plusieurs agents pathogènes à partir d'un même prélèvement et donc de diagnostiquer des coinfections [119]. Finalement cette technique devrait aussi permettre d'optimiser les possibilités du diagnostic

étiologique de certaines inflammations granulomateuses dont la cause reste hypothétique sur les colorations histochimiques. C'est dans ce contexte que de nombreux travaux ont été réalisés dans le but d'identifier *Mycobacterium tuberculosis* au sein des lésions tissulaires incluses en paraffine. Le débat sur l'intérêt de cette approche reste ouvert. La coloration de Ziehl-Neelsen manque de sensibilité, rendant ainsi l'éventualité de faux négatifs fréquente, soit parce que les bacilles sont présents en très faible quantité, soit parce que ces bacilles sont dégradés et fragmentés, et non visibles. C'est ici que la biologie moléculaire peut permettre d'optimiser les possibilités du diagnostic de tuberculose. Il faut aussi souligner la rapidité de la PCR par rapport à la culture des mycobactéries, méthode de référence. Cependant la PCR sur coupes déparaffinées peut être également négative. Ceci peut être lié à la présence d'inhibiteurs de la polymérase présents dans les tissus, à une hyperfixation tissulaire, à une quantité trop faible d'ADN de l'agent pathogène et/ou à sa dégradation, et à une digestion enzymatique insuffisante des tissus.

## **5. La microscopie électronique: quelle place en pathologie infectieuse ?**

La microscopie électronique (ME) a la réputation d'être une méthode difficile (réalisable uniquement par un personnel technique hautement qualifié), fastidieuse, longue, onéreuse, et difficilement accessible. Ainsi les résultats de ME sont souvent donnés plusieurs semaines après le prélèvement, ce qui limite certainement l'intérêt de cette technique dans le cadre de l'offre de soin. Les microscopes électroniques ont progressivement déserté les laboratoires de pathologie et les hôpitaux, faute de personnel (technique et médical) compétent, d'une demande de plus en plus réduite, et de l'absence de prise en charge

budgétaire. La ME permet la détection et l'identification de très nombreux pathogènes [120-122]. Cependant, le champ d'application de la microscopie électronique en pathologie infectieuse est actuellement très restreint dans le cadre du diagnostic. Il faut toutefois rappeler que c'est grâce à la ME que le virus du sida et plus récemment le virus du SRAS ont pu être identifiés à partir de prélèvements tissulaires chez l'homme. Cette technique avait également permis l'identification et la caractérisation d'autres microorganismes en pathologie humaine, comme certaines espèces de protozoaires (*E. bienensis*, *S. intestinalis*), certains champignons ou certaines bactéries (*Bartonella*). Ainsi, la ME est très utile pour le diagnostic des maladies infectieuses émergentes [123-124]. Enfin, c'est probablement pour la mise en évidence des virus, que la ME peut être utile dans le domaine de la pathologie infectieuse [125]. En effet, la morphologie des particules virales résiste bien à une fixation formolée, même prolongée, et les différents virus peuvent être ainsi identifiés dans les tissus et dans les cellules grâce à la taille, la forme, le mode de groupement et la localisation subcellulaire des particules virales.

## **6. Quel futur en pathologie infectieuse pour les autres techniques?**

Comme en pathologie tumorale, le développement de certaines méthodes pourrait trouver une application dans un laboratoire de pathologie dans le futur. Sans être exhaustif, on peut ainsi citer les possibilités d'analyse à haut débit par microarrays par utilisation de puces à ADN permettant l'identification de certains génotypes et aussi d'analyser la réaction tissulaire associée, ou de puces à micro ARN permettant aussi d'identifier certains agents pathogènes et/ou de caractériser la réaction inflammatoire au contact de cet agent pathogène [126-129]. Les techniques de spectrométrie de masse, en particulier

celles permettant de coupler l'analyse à l'imagerie tissulaire (Maldi-TOF-MS), permettent de détecter des agents pathogènes et de les identifier [130]. La technique de pyroséquençage devrait aussi permettre l'identification de certains agents pathogènes au sein des tissus dans un avenir relativement proche [131]. Ces différentes méthodes utilisées dans les laboratoires de recherche pourront peut-être un jour être utilisées par les pathologistes afin d'optimiser le diagnostic des maladies infectieuses. Il conviendra alors évaluer leur coût, leur champ d'application, et le passage à une nomenclature d'actes biologiques.



# *Conclusion*



-les examens complémentaires en pathologie infectieuse connaissent un développement ces dernières années consécutivement à l'émergence de nouvelles infections dont certaines sont responsable actuellement de pandémies.

-un examen complémentaire reste un complément de l'examen clinique, son indication doit être bien réfléchi, la consultation reste l'acte médical par excellence, l'examen complémentaire ne vient qu' après.

-l'infection a une expression biologique et radiologique, la compréhension des règles de prescription et la bonne pratique de chaque examen sont nécessaires pour suivre une bonne démarche diagnostic.

-l' infectiologue est un médecin clinicien assurant la prise en charge des patients atteints d'infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires, notamment les plus complexes et difficiles à traiter et les maladies infectieuses émergentes ;

Il sait diagnostiquer, choisir les explorations complémentaires pertinentes, poser l'indication ou la non-indication d'un traitement anti infectieux selon des critères multiples, assurer la surveillance et la tolérance d'un traitement, il sait identifier les situations d'urgence infectieuse et agir en conséquence ;

Il joue un rôle majeur dans la reconnaissance, l'alerte, la prévention individuelle et collective de la diffusion des maladies transmissibles, son expérience de clinicien lui confère un rôle d'expert dans l'évaluation de l'impact écologique et économique des maladies infectieuses sur l'environnement et la collectivité.



# *Résumés*



## **RESUME**

**Titre :** examens complémentaires en pathologie infectieuse : techniques résultats et interprétation

**Auteur :** Soundous BENNOUR

**Rapporteur :** Pr. Yassine SEKHSOUKH

**Mots-clés :** infection; bilan ; hémogramme; inflammation; laboratoire.

Les examens complémentaires en pathologie infectieuse connaissent un développement ces dernières années, consécutivement à l'augmentation des patients immunodéprimés ainsi qu'à l'émergence de nouvelles infections dont certaines sont responsables actuellement de pandémies.

Ils sont d'ordre biologique, radiologique et nucléaires ; spécifiques et non spécifiques.

L'hémogramme a pour but d'apporter des informations quantitatives et qualitatives sur les cellules sanguines, il doit être prescrit devant des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines, les valeurs normales varient selon l'âge , le sexe et l'origine ethnique .

Le bilan inflammatoire est habituellement estimé par la mesure de la vitesse de sédimentation, il n'y a pas d'intérêt à associer le dosage du fibrinogène qui est souvent redondant, sauf dans les rares cas de syndrome inflammatoire a VS normale ;

La compréhension des règles de prescription et la bonne pratique de chaque examen sont nécessaires pour suivre une bonne démarche diagnostic.

## **ABSTRACT**

**Title:** Additional examinations in infectious Disease: techniques results and interpretation

**Author:** Soundous BENNOUR

**Supervisor:** Pr.Yassine SEKHSOUKH

**Keywords:** infection —hemogram-inflammation –tests- laboratory

Additional tests in infectious pathology are developing dynamically consecutively to the increase of immune suppressed patients and emergence of new infections some of which are currently responsible for pandemics.

They are biological, radiological, nuclear ;specific and non specific

Hemogram is an automated test, it aims to bring qualitative and quantitative informations of blood cells , it must be prescribed in the presence of signs suggestive of the decrease of one or more blood cells , normal values vary depending on age ,sex and ethnicity.

Inflammatory test is usually estimates by the measure of the rate of sedimentation, there is no point in associating the dosage of fibrinogen except in rare cases of inflammatory syndrome with a normal rate of sedimentation.

Specific test are biological, radiological and nuclear , understanding the rules of prescription is required to follow a good diagnostic approach.

Rapid diagnostic tests have the advantage of being quickly achievable, however the possibility of false negative and positive results require an interpretation from trained biologists.

Development of additional tests in pathologic laboratories enabled optimization of diagnostic,therapeutic and prognostic approaches in tumor pathology , most of these methods may have a field of application in infectious pathology , however their potential is remaining little known, what limits their use by the pathologist.





# *Bibliographie*



- [1]. L'évolution du concept d' agent infectieux P. Berche *feuillet de biologie* N 340 –janvier 2018.
- [2]. Penso G. *La conquête du monde invisible : parasites et microbes à travers les siècles*, Roger Dacosta, Paris ; 1981 : 380 pp.
- [3]. Evans AS. *Causation and disease: a chronological journey*. Plenum Medical Book Co., New York ; 1993 : 238 pp .
- [4]. Fredricks DN, Relman DA. *Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulats*. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 18-33.
- [5]. Taylor TN, Remy W, Hass H. *Parasitism in a 400- million-year-old green alga*. *Nature* 1992 ; 357 : 493-4.
- [6]. Ewald PW. *Evolution of infectious disease*. Oxford University Press, Oxford ; 1994 : 298 pp.
- [7]. Berche P. *Mimétisme moléculaire des agents infectieux ou un monde sans pitié*. *Méd Thér* 1996 ; 2 : 235- 43.
- [8]. Murphy PM. *Molecular mimicry and the generation of host defense protein diversity*. *Cell* 1993 ; 72 : 823- 6.
- [9]. Massung RF, Liu LI, Qi J, Knight JC, Yuran TE, Kerlavage AR, et al. *Analysis of the complete genome of smallpox variola major virus strain Bangladesh1975*. *Virology* 1994 ; 201 : 215-40.
- [10]. La Scola B, Audic S, Robert C, Jungang L, de Lamballerie X, Drancourt M, et al. *A giant virus in amoebae*. *Science* 2003 ; 299 : 2033.
- [11]. Diener TO. *The frontier of life: the viroids and viroids-like satellite RNAs*. In *Viroids and Satellites: molecular parasites at the frontier of life*, K. Maramorosch (Ed), CRC Press, Boca Raton ; 1991 : 1-20.
- [12]. Poisson F, Roingard P, Goudeau A. *Le virus de l'hépatite delta : un*

- mode de répllication bien singulier. *Med Sci (Paris)* 1995 ; 11 : 1379-87.
- [13]. Gajdusek C, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of “kuru” in the native population. *N Engl J Med* 1957 ; 257 : 974-8.
- [14]. Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 1984 ; 38 : 127-34.
- [15]. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985 ; 40 : 735-46.
- [16]. Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986 ; 46 : 417-28.
- [17]. Robakis NK, Sawh PR, Wolfe GC, Rubenstein R, Carp RI, Innis MA. Isolation of a cDNA clone encoding the leader peptide of prion protein and expression of the homologous gene in various tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 6377-81.
- [18]. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie. *Science* 1982 ; 216 : 136-44.
- [19]. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993 ; 73 : 1339-47.
- [20]. Hsiao KK, Groth D, Scott M, Yang SL, Serban H, Rapp D, et al. Serial transmission in rodents of neurodegeneration from transgenic mice expressing mutant prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 9126-30.
- [21]. De Armond SJ, Prusiner SB. Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases. *Brain Pathol* 1995 ; 5 : 77-89.

- [22]. Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* 1999 ; 283 : 1476-81.
- [23]. Gray MW. Rickettsia, typhus and the mitochondrial connection. *Nature* 1998 ; 396 : 109-10.
- [24]. Andersson SG, Zomorodipour A, Andersson JO, Sicheritz-Pontén T, Alsmark UC, Podowski RM, et al. The genome sequence of Rickettsia prowazekii and the origin of mitochondria. *Nature* 1998 ; 396 : 133-40.
- [25]. Wallace DC, Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999 ; 283 : 1482-8.
- [26]. Finnegan DJ. Transposable elements: how non-LTR retrotransposons do it. *Curr Biol* 1997 ; 7 : R245-8.
- [27]. Temin HM. Origin of retroviruses from cellular moveable genetic elements. *Cell* 1980 ; 21 : 599-600.  $\mu$
- [28]. Xiong Y, Eickbush T. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. *EMBO J* 1990 ; 9 : 3353-62.
- [29]. Conrad B, Weissmahr RN, Böni J, Arcari R, Schüpbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmune gene in type I diabetes. *Cell* 1997 ; 90 : 303-13.
- [30]. Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Pentao L, Muzny DM, Gibbs RA, et al. A recombination hot spot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a mariner transposon-like element. *Nat Genet* 1996 ; 12 : 288-97.
- [31]. 31-Rooult, D. « Le concept des maladies émergentes et les maladies infectieuses au XXIe siècle ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 24, juin 2003, p. 27s-9s
- [32]. Courvalin, P. « Données récentes sur la résistance des bactéries aux

- antibiotiques ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 24, juin 2003, p. 29s-30s.
- [33]. ePILLY trop maladies infectieuses tropicales ,par le college des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT),editions alinea plus 2016 .
- [34]. De Moulliac, Jérôme Valleteau, et al. *Guide pratique de la consultation en pédiatrie*. Elsevier Masson, 2012.
- [35]. Pr .Gerard socie Pr christian binet ,hemogramme :indications et interpretations,societe francaise d hematologie (sfh)2009-2010
- [36]. De la vitesse de sédimentation au profil inflammatoire JJ Dubost 1, M Soubrier 1, MN Meunier 2, B Sauvezie. *Rev Mdd Interne* (1994) 15,727-733
- [37]. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From Folklore to facts. *Am J Med* 1985;78:1001-9
- [38]. Crawford J, Eye-Boland MK, Cohen HJ. Clinical utility of erythrocyte sedimentation rate and plasma protein analysis in the elderly. *Am J Med* 1987;82:239
- [39]. Shearn MA, Kang IY. Effect of age and sex on the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982; 13:297-8
- [40]. Sox HC, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1982;104:515-23
- [41]. Bartolin R, Bouvenot G, Sermet E, Fieschi M, Delboy C. Que penser de la mesure simultanée de la vitesse de sédimentation de la fibrinémie et de l'alpha-2-globulinémie dans le cadre du syndrome inflammatoire biologique en pratique courante *Paris* 1981 ;57:1424-5

- [42]. Tsouderos Y, Chretien J, Ryckerwaert , de la vitesse de sédimentation globulaire dans une population de 47 205 adultes. Variation avec *Rev Rhum Mal Ostéo-Artic* 1982;49:583-7
- [43]. Miller A, Green M, Robinson D. Simple rule for calculating normal erythrocyte sedimentation rate. *Br Med J* 1983;282:222
- [44]. Elias AN, Domurat E. Erythrocyte sedimentation rate in diabetic patients: relationship to glycosylated hemoglobin and serum proteins. *J Med* 1989;20:297-302
- [45]. Pasulka PS, Bistrain BR, Blackburn GL. Obesity and erythrocyte sedimentation rates. *Ann Intern Med* 1985; 103:304
- [46]. Richter WO, Méhrle W, Schwandt P. Obesity and the erythrocyte sedimentation rate. *Ann Intern Med* 1988; 109:928-9
- [47]. Shusterman N, Morrison G, Singer I, Kimmel P, Kiechle F. Erythrocyte sedimentation rate. *Am J Med* 1982; 80:A22-A72
- [48]. Willemin B, Blicke JF, Brogard JM, Duchene R. Exploration de la réaction inflammatoire. *Ann Mdd Interne* 1990;141:333-9
- [49]. Lawrence C, Fabry ME. Erythrocyte sedimentation rate during steady state and painful crisis in sickle cell anemia. *Am J Med* 1982;81:801-8
- [50]. Haber HL, Leavy JA, Kessler PD, Kukin ML, Gottlieb SS, Packer M. The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ;324:353-8
- [51]. Egard T, Gosset D, Savinel P, Devukler B, Delcambre B. La protéine C réactive. *Sere Hép Paris* 1989;25:237-44
- [52]. Romette J, Di Costanzo-Dufetel J, Charrel M. Le syndrome inflammatoire et les modifications des protéines plasmatiques. *Sere Hép Paris* 1987;23:153-9

- [53]. Kushner I. The phenomenon, Of the acute phase response. In: C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Kushner I, Volanakis JE, Gewurz H; eds. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39-48
- [54]. Caswell M, Pike LA, Bull BS, Stuart J. Effect of patient age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:902-10
- [55]. Frot JC, Hofmann H, Muller F, Benazet MF, Giraudet P. Le concept du profil protéique. *Ann Biol Clin* 1984;42:1-8
- [56]. Dupond JL, Gibey R, Million P, Wazibres de B, Humbert P, Vuitton D. Les nouveaux marqueurs des syndromes inflammatoires. *Concours Mdd* 1992; 114:1207-14
- [57]. Vital-Durand D, Levrat R. Vitesse de sédimentation élevée. In: *Diagnostics difficiles en médecine interne*, vol 1. Paris: Maloine, 1988:139-53
- [58]. Dezier JF, Vernet M. Détermination de la ferritine sérique. Intérêt et limites. *Presse Mdd* 1992;21:1283-2
- [59]. Borg EJ, Horst G, Limburg PC, Van Rijswijk MH, Kallenberg CGR. C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study. *J Rheumatol* 1990;17:1242-8
- [60]. Vinceneux P, Pouchot J, Gaudin H. Relations entre fièvre et vitesse de sédimentation globulaire. *Presse Mdd* 1990; 19:1147-50
- [61]. Dubost J J, Soubrier M, Sauvezie B. Le syndrome inflammatoire manquant. *Presse Med* 1992;21:755-8
- [62]. Vital-Durand D, Rousset H, Bienvenu J, Sibille M. Le syndrome inflammatoire. In: *Diagnostics difficiles en médecine interne*, vol 2. Paris: Maloine, 1990:135-51

- [63]. Paolaggi JB, Chaouat D, Barres D, Hoffmma H, Auquier L étude des variations comparées de la vitesse de sédimentation, de l'haptoglobine et de l'orosomucoside au cours de l'évolution des pseudopolyarthrites rhizomé liques et artérites temporales. Tentative de définition des paramètres biologiques de surveillance de ces affections. *Rev Rhum Mal Ostdo-Artic* 1982;49:413-9
- [64]. Prudhomme, Christophe, et Chantal Jeanmougin. Processus infectieux et hygiène: sciences biologiques et médicales, techniques infirmières : UE 2.5 et 2.10. Maloine, 2011.
- [65]. Apport des tests de diagnostic rapide en parasitologie : intérêt et limites Sandrine Houzée, Luc Paris
- [66]. D'Acremont V, Greub G, Genton B. Tests diagnostiques rapides (TDR) *Rev Méd Suisse* 2011;7(294):984-6.
- [67]. Maltha J, Gillet P, Jacobs J. Malaria rapid diagnostic tests in travelmedicine. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(5):408-15.
- [68]. Gillet P, Scheirlinck A, Stokx J, et al. Prozone in malaria rapid diagnostics tests: how many cases are missed; *Malar J* 2011;10:166.
- [69]. OMS. Rapport 2014 sur le paludisme dans le monde.
- [70]. INVS. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2014. *BEH* 2014;16-17.
- [71]. OMS. Tests diagnostiques rapides du paludisme, 2004.
- [72]. Management and prevention of imported Plasmodium falciparum malaria (Revision 2007 of the 1999 Consensus Conference). Société de pathologie infectieuse de langue française; Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Société française de médecine des Armées; Société française de parasitologie; Société française de pédiatrie; Société

- de médecine des voyages; Société de pathologie exotique; Société de réanimation de langue français *Med Mal Infect* 2008;38(2):68-117.
- [73]. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol. REV*2002 ;15(1):66-78.
- [74]. Lee N, Baker J, Bell D, et al. Assessing the genetic diversity of the aldolase genes of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* and its potential effect on performance of aldolase-detecting rapid diagnostic tests. *J Clin Microbiol* 2006;44(12):4547-9.
- [75]. Houzé S, Boutron I, Marmorat A, et al. Performance of rapid diagnostic tests for imported malaria in clinical practice: results of a national multicenter study. *PLoS One* 2013;8(9):e75486. doi: 10.1371/journal.pone.0075486. eCollection 2013.
- [76]. (11) Talman AM1, Duval L, Legrand E, et al. Evaluation of the intra- and inter-specific genetic variability of *Plasmodium lactate dehydrogenase*. *Malar J* 2007;6:140.
- [77]. (12) Howard RJ, Uni S, Aikawa M, et al. Secretion of a malarial histidine-rich protein (Pf HRP II) from *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Cell Biol* 1986;103(4):1269-77.
- [78]. Gamboa D, Ho MF, Bendezu J, et al. A large proportion of *P. falciparum* isolates in the Amazon region of Peru lack *pfhrp2* and *pfhrp3*: implications for malaria rapid diagnostic tests. *PLoS One* 2010;5(1):e8091 doi: 10.1371/journal.pone.0008091.
- [79]. Marx A1, Pewsner D, Egger M, et al. Meta-analysis: accuracy of rapid tests for malaria in travelers returning from endemic areas. *Ann Intern Med* 2005;142(10):836-46.
- [80]. OMS. Note d'information sur les critères de sélection recommandés pour

- l'acquisition de tests de diagnostic rapide du paludisme. 2014.
- [81]. Cheng Q, Gatton ML, Barnwell J, et al. Plasmodium falciparum parasites lacking histidine-rich protein 2 and 3: a review and recommendations for accurate reporting. *Malar J* 2014;13:283.
- [82]. Murray CK, Gasser RA Jr, Magill AJ, et al. Update on rapid diagnostic testing for malaria. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(1):97-110.
- [83]. Singh B, Daneshvar C. Human infections and detection of Plasmodium knowlesi. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(2):165-84.
- [84]. filariose lymphatique. Aide-mémoire n°102. OMS; Mars 2014.
- [85]. El-Moamly AA1, El-Sweify MA, Hafez MA. Using the AD12-ICT rapid format test to detect Wuchereria bancrofti circulating antigens in comparison to Og4C3-ELISA and nucleopore membrane filtration and microscopy techniques. *Parasitol Res* 2012;111(3):1379-83.
- [86]. World Health Organization. 2010. Control and prevention of Chagas disease in Europe: report of a WHO informal consultation (jointly organized by WHO headquarters and the WHO regional office for Europe) Geneva, Switzerland, 17 to 18 December 2009. WHO/HTM/NTD/IDM/2010.1.
- [87]. Sánchez CCL1, Albajar-Viñas P, Wilkins PP, et al. Comparative evaluation of 11 commercialized rapid diagnostic tests for detecting Trypanosoma cruzi antibodies in serum banks in endemic and nonendemic areas. *J Clin Microbiol* 2014;52(7):2506-12.
- [88]. Flores-Chavez M, Cruz I, Nieto J, et al. Sensitivity and specificity of an operon immunochromatographic test in serum and whole-blood samples for the diagnosis of Trypanosoma cruzi infection in Spain, an area of nonendemicity. *CVI* 2012;(19)9,1353-9.

- [89]. Sosa-Estani S, Gamboa-León MR, Del Cid-Lemus J, et al. Working group. Use of a rapid test on umbilical cord blood to screen for *Trypanosoma cruzi* infection in pregnant women in Argentina, Bolivia, Honduras, and Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79(5):755-9.
- [90]. Chappuis F, Rijal S, Soto A, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ* 2006;333(7571):723. Epub 2006 Aug 1.
- [91]. Cunningham J, Hasker E, Das P, et al. for the WHO/TDR visceral Leishmaniasis laboratory Network. A global comparative evaluation of commercial immunochromatographic rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis. *CID* 2012;55:1312-9.
- [92]. Marty P, Delaunay P, Fissore C, et al. La leishmaniose méditerranéenne due à *Leishmania infantum*. Mise au point. Intérêt des tests de diagnostic *Med Trop* 2007;67:79-85.
- [93]. Coulibaly JT, N’Goran EK, Utzinger J, et al. A new rapid diagnostic test for detection of anti-*Schistosoma mansoni* and anti-*Schistosoma haematobium* antibodies. *Parasites & Vectors* 2013;6:29.
- [94]. Place et limites actuelles des méthodes complémentaires pour le diagnostic des maladies infectieuses dans un laboratoire de pathologie. Paul Hofmana,
- [95]. Atkins KA, Powers CN. The cytopathology of infectious diseases. *Adv Anat Pathol* 2002;9(1):52-64.
- [96]. Braz-Silva PH, Magalhães MH, Hofman V, et al. Usefulness of oral cytopathology in the diagnosis of infectious diseases. *Cytopathology* 2010;21(5):285-99.
- [97]. Gupta E, Bhalla P, Khurana N, et al. Histopathology for the diagnosis of

- infectious diseases. *Indian J Med Microbiol* 2009;27(2):100-6.
- [98]. Hofman P, Huerre M. Cytopathologist's role in detecting and identifying pathogens. *Ann Pathol* 2002;22(4):289-304.
- [99]. Powers CN. Diagnosis of infectious diseases: a cytopathologist's perspective. *Clin Microbiol Rev* 1998;11(2):341-65.
- [100]. Procop GW, Wilson M. Infectious disease pathology. *Clin Infect Dis* 2001;32(11):1589-601.
- [101]. Woods GL, Walker DH. Detection of infection or infectious agents by use of cytologic and histologic stains. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):382-404.
- [102]. Frater JL, Hall GS, Procop GW. Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(3):375-8.
- [103]. Hofman V, Liolos I, Pipeau G, et al. Role of cytology in the diagnosis of *Rhodococcus equi* infection. *Ann Pathol* 2002;22(1):56-9.
- [104]. Eyzaguirre E, Haque AK. Application of immunohistochemistry to infections. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(3):424-31.
- [105]. Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, et al. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whippelii* (the Whipple bacillus) in paraffinembedded tissue. *Am J Clin Pathol* 2002;118(5):742-8.
- [106]. Hofman V, Brousset P, Mougneau E, et al. Immunostaining of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* using monoclonal antibody (19-11) to the *Leishmania* homologue of receptors for activated C-kinase. *Am J Clin Pathol* 2003;120(4):567-74.
- [107]. McNicol AM, Farquharson MA. In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology. *J Pathol* 1997;182(3):250-61

- [108]. Hayden RT, Qian X, Roberts GD, et al. In situ hybridization for the identification of yeastlike organisms in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2001;10(1):15-23.
- [109]. Hayden RT, Qian X, Procop GW, et al. In situ hybridization for the identification of filamentous fungi in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2002;11(2):119-26.
- [110]. Hayden RT, Isotalo PA, Parrett T, et al. In situ hybridization for the differentiation of *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Pseudallescheria* species in tissue section. *Diagn Mol Pathol* 2003;12(1):21-6.
- [111]. Isotalo PA, Qian X, Hayden RT, et al. In situ hybridization for the differentiation of *Actinomyces* and *Nocardia* in tissue sections. *Diagn Mol Pathol* 2009;18(3):183-8.
- [112]. Procop GW. Molecular diagnostics for the detection and characterization of microbial pathogens. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 2):S99-S111.
- [113]. Hofman V, Selva E, Landraud L, et al. Value of PCR amplification from formalin-fixed paraffin-embedded tissues in the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Ann Pathol* 2003;23(3):206-15.
- [114]. Hofman V, Selva E, Musso S, et al. Tuberculosis: a rare and misleading etiology of tongue's ulcer. *Ann Pathol* 2003;23(3):261-5.
- [115]. Ye J, Zhang B, Xu J, et al. Molecular pathology in the lungs of severe acute respiratory syndrome patients. *Am J Pathol* 2007;170(2): 538-45.
- [116]. Lassalle S, Selva E, Hofman V, et al. Sarcoid-like lesions associated with the immune restoration inflammatory syndrome in AIDS: absence of polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas isolated by laser capture microdissection. *Virchows Arch* 2006;449(6):689-96.

- [117]. Selva E, Hofman V, Berto F, et al. The value of polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium tuberculosis* in granulomas isolated by laser capture microdissection. *Pathology* 2004;36(1):77-81.
- [118]. Hofman V, Ilie M, Gavric-Tanga V, et al. Role of the surgical pathology laboratory in the pre-analytical approach of molecular biology techniques. *Ann Pathol* 2010;30(2):85-93.
- [119]. Hofman V, Dhouibi A, Butori C, et al. Usefulness of molecular biology performed with formaldehyde-fixed paraffin embedded tissue for the diagnosis of combined pulmonary invasive mucormycosis and aspergillosis in an immunocompromised patient. *Diagn Pathol* 2010;5:1.
- [120]. Curry A. Electron microscopy and the investigation of new infectious diseases. *Int J Infect Dis* 2003;7(4):251-7.
- [121]. Curry A, Appleton H, Dowsett B. Application of transmission electron microscopy to the clinical study of viral and bacterial infections: present and future. *Micron* 2006;37(2):91-106.
- [122]. Mari M, Hofman V, Butori C, et al. What is new in 2010 for electron microscopy in surgical pathology ; *Ann Pathol* 2010;30(4):263-72.
- [123]. Hazelton PR, Gelderblom HR. Electron microscopy for rapid diagnosis of infectious agents in emergent situations. *Emerg Infect Dis* 2003;9(3):294-303.
- [124]. Hofman P, Lacour JP, Michiels JF, et al. Bacillary angiomatosis and cutaneous cytomegalovirus infections in AIDS: a fortuitous association; *Ann Pathol* 1993;13(3):194-5.
- [125]. Gentile M, Gelderblom HR. Rapid viral diagnosis: role of electron microscopy. *New Microbiol* 2005;28(1):1-12.
- [126]. Hofman P. DNA microarrays. *Nephron Physiol* 2005;99(3):p85-9.

- [127]. Hofman VJ, Moreilhon C, Brest PD, et al. Gene expression profiling in human gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 2007;20(9):974-89.
- [128]. Lin Z, Flemington EK. miRNAs in the pathogenesis of oncogenic human viruses. *Cancer Lett* 2011 Jun 28; 305(2):186-99.
- [129]. Grundhoff A, Sullivan CS. Virus-encoded microRNAs. *Virology* 2011;411(2):325-43.
- [130]. Chaurand P, Caprioli RM. Direct profiling and imaging of peptides and proteins from mammalian cells and tissue sections by mass spectrometry.) *Electrophoresis* 2002;23(18 3125-35.
- [131]. Bao JR, Master RN, Schwab DA, et al. Identification of acidfast bacilli using pyrosequencing analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67(3):234-8.

# Serment

*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.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرقي جاعلا صحة مريض هدي 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 بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم:

سنة : 2021

302

# الفحوص التكميلية في الأمراض التعفنفة: تقنفة، نتائج وتحلف

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانفة فوم : / / 2021/

## من طرف

السفدة سندس بنور  
المزداة فف 10 نونبر 1990 بالرباط

## لنفل شهادة

دكتور فف الطب

الكلمات الأساسية : تعفن؛ التهاب؛ تعداد الدم؛ تقفم؛ مختبر

## أعضاء لجنة التحكفم:

رئفس	السفد مفمون زوهفف
مشرفف	أسناذ فف علم الأطفاء الفففة
عضو	السفد فاسفن سفسوخ
عضو	أسناذ فف علم الأطفاء الفففة
عضو	السفد أحمف كاوزف
عضو	أسناذ فف طب الأطفال
عضو	السفدة مرفمة الشالف
عضو	أسناذة فف علم الأطفاء الفففة
	السفدة سفعة طلال
	أسناذة فف الكفمفاء الففوفة