



HAL
open science

Évaluation de tests de détection rapide des campylobacters et épidémiologie des infections à campylobacter aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux

François Galode

► **To cite this version:**

François Galode. Évaluation de tests de détection rapide des campylobacters et épidémiologie des infections à campylobacter aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245139

HAL Id: dumas-01245139

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245139v1>

Submitted on 16 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

Année 2015

Thèse n°3137

THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
D.E.S de PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 octobre 2015

Par François GALODE

Né le 28 juillet 1987 à Rennes

**EVALUATION DE TESTS DE DETECTION RAPIDE
DES CAMPYLOBACTERS ET EPIDEMIOLOGIE DES
INFECTIONS A CAMPYLOBACTER AUX URGENCES
PEDIATRIQUES DU CHU DE BORDEAUX**

Membres du jury

M. le Professeur Francis MEGRAUD

Président

M. le Professeur Thierry LAMIREAU

Rapporteur

M. le Docteur Jean SARLANGUE

Examineur

M. le Docteur Olivier RICHER

Examineur

M. le Docteur Charles CAZANAVE

Examineur

Mme le Docteur Emilie BESSEDE

Directeur

REMERCIEMENTS

Pr Francis Mégraud,

Je vous remercie de votre intérêt pour ce travail, de m'avoir permis de découvrir le laboratoire de bactériologie et d'avoir pu travailler avec votre équipe. Je suis très honoré que vous ayez accepté de présider cette thèse.

Pr Thierry Lamireau,

Je vous remercie pour vos enseignements et votre confiance. J'ai beaucoup appris à vos côtés durant ce dernier semestre.

Dr Jean Sarlangue,

Merci pour vos enseignements, c'est dans votre service que j'ai appris la rigueur et le travail d'interne à mes premiers pas. Merci de m'avoir donné le goût de l'infectiologie pédiatrique, je vous suis très reconnaissant.

Dr Olivier Richer,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, je suis ravi d'avoir pu travailler à tes côtés, ton expérience et ton dévouement m'ont conforté dans l'intérêt que je porte à cette spécialité.

Dr Charles Cazanave,

C'est un honneur de t'avoir parmi mon jury, le bagad breton n'attend que toi.

Dr Emilie Bessède,

Merci de ton soutien, ta patience et ta disponibilité pour ce travail. Je suis très heureux d'avoir eu l'opportunité de travailler avec toi.

A mon père, à ma mère, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible dans les moments les plus difficiles. Je n'aurais jamais pu achever cette longue aventure sans votre présence rassurante à mes côtés. Je vous dédie cette thèse.

A ma petite sœur, el viento nos llevara...

A mon parrain, mes pensées se tournent vers toi, merci pour tout.

A la dreamteam des bols de lait : Gigi, Brendouille, Juju, Anne-lise, Guigui, Kikichou, Nagui, Fabrichou, Pauline, Sandrine, Xavier, et la petite dernière, Gougoune...encore beaucoup de moments à partager.

A mes compères bretons, depuis nos années juvéniles jusqu'à nos années imbéciles : mon Flo, Nono, Dosolina, Antho, Aurore, Antonin, Marie, Bébert, Etienne, Mathilde... et mon petit Vincent, évidemment.

A mes exilés lyonnais, de ketchup en string bonbon, du rocambolesque au tragique : à mon Kéké, Lénananichon, Johan et Eva.

A mon Ben, ma vieille canaille, à la grosse dondon et son refrain sans fin...

A Marie, Léa, chouchou, Marlène, Fanny, Seb, Arnaud, entre Pau, Bordeaux et Bayonne, l'amitié perdue.

A mes chères et tendres internes de pédiatrie, que j'ai côtoyées et chéries : Jeannette, Célimène, Charlotte, Cycy, Anne, Juliette, Leire, Anaïs, Magaly, Adèle, Laurette... et Florent et Pierre.

A ces rencontres formidables durant mon internat : Lorraine, Clara, Fred, Sabine, Alexandra, Clémence, Carole, Mathieu et bien d'autres.

A mon étoile, ma zazou...on the harvest moon...

A Rosalie.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	7
I- Généralités.....	8
II- Description de Campylobacter	13
A- Epidémiologie	13
B- Manifestations cliniques	19
C- Physiopathologie	23
D- Prévention	26
E- Traitement	27
III- Diagnostic au laboratoire	30
A- Microscopie.....	31
B- Culture.....	31
C- Méthode de détection moléculaire à partir des selles	33
D- Méthode de détection immuno-enzymatique à partir des selles.....	34
E- Sérologie.....	34
F- Etude de la sensibilité aux antibiotiques au laboratoire	35
MATERIELS ET METHODES	36
I- Matériels	37
II- Méthodes	38
A- Schéma de l'étude	38
B- Tests immuno-chromatographiques.....	39
C- Culture.....	40
D- ELISA	40
E- Techniques de biologie moléculaire.....	42
F- Détermination des sensibilités et spécificités des différents tests	43
G- Analyse des données clinico-biologiques	44

RESULTATS	46
I- Analyse clinico-biologique	47
A- Répartition par sexe.....	47
B- Répartition par âge	48
C- Répartition au cours de l'étude	49
D- Terrain.....	49
E- Histoire récente.....	50
F- Symptomatologie clinique	51
G- Antibiothérapie récente	53
H- Marqueurs de l'inflammation	53
I- Résultats bactériologiques et diagnostic	54
J- Antibiothérapie	57
K- Hospitalisation, complications	58
II- Evaluation des performances des différents tests diagnostiques	59
A- Test immuno-chromatographique Meridian	63
B- Test immuno-chromatographique Biosynex	63
C- Test immuno-chromatographique R-biopharm.....	64
D- PCR Quanta Diagnostics	64
E- PCR Roche	65
F- PCR R-biopharm.....	65
G- ELISA Meridian.....	66
H- ELISA R-biopharm	66
I- Interprétation des résultats	67
DISCUSSION	70
CONCLUSION	77
Références	79

Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

APLV : Allergie aux Protéines de Lait de Vache

ARN : Acide Ribonucléique

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CDT : Cytolèthal Distending Toxin

CNR : Centre National de Référence

CRP : C-Reactive Protein

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent Assay

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

ESPID : European Society for Pediatric Infectious Disease

FRET : Fluorescence Resonance Energy Transfer

InVS : Institut national de Veille Sanitaire

MALDI-TOF : Matrix-Associated Laser Desorption Ionisation Time of Flight

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

POIC : Pseudo-Obstruction Intestinale Chronique

Test ICT : Test Immuno-Chromatographique

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

Liste des figures

Figure 1. Consultations journalières aux urgences hospitalières pour gastro-entérite aiguë en France, dans les établissements hospitaliers métropolitains participant à la surveillance, sur les hivers de 2009 à 2012, données InVS au 20 février 2012.

Figure 2. Aspect morphologique des Campylobacters à la coloration de Gram.

Figure 3. Mode de contamination et transmission du Campylobacter.

Figure 4. Mimétisme moléculaire entre GM1 et le lipo-oligosaccharide de *C. jejuni*.

Figure 5. Modèle d'interaction entre *C. jejuni* et les cellules épithéliales intestinales.

Figure 6. Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux fluoroquinolones de 2007 à 2014.

Figure 7. Schéma d'étude de l'analyse diagnostique.

Figure 8. Interprétation du test immuno-chromatographique Meridian.

Figure 9. Répartition par âge des infections à Campylobacter incluses dans l'étude.

Figure 10. Répartition mensuelle des infections à Campylobacter au cours de l'étude.

Figure 11. Analyse des symptômes cliniques dans les groupes positif et négatif à Campylobacter.

Figure 12. Résultats bactériologiques des prélèvements de selles après mise en culture.

Figure 13. Répartition diagnostique de la série.

Figure 14. Sensibilité des différents tests diagnostiques.

Figure 15. Spécificité des différents tests diagnostiques.

Figure 16. VPP des différents tests diagnostiques.

Figure 17. VPN des différents tests diagnostiques.

Figure 18. Algorithme de prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à Campylobacter.

Liste des tableaux

Tableau 1. Fréquence des entéropathogènes responsables de gastro-entérites aiguës chez les enfants européens (0 à 5 ans).

Tableau 2. Répartition des entéropathogènes rencontrés dans les gastro-entérites aiguës en Europe, en fonction de l'âge.

Tableau 3. Analyse univariée des différents facteurs de risque d'infections à *Campylobacter* en France d'après Gallay *et al.*

Tableau 4. Facteurs de virulence de *Campylobacter*.

Tableau 5. Caractéristiques biochimiques des différentes espèces de *Campylobacter*.

Tableau 6. Tableau de contingence.

Tableau 7. Résistance aux antibiotiques des différents *Campylobacter* isolés.

Tableau 8. Résultats des différents tests diagnostiques du groupe positif à *Campylobacter*.

Tableau 9. Résultats des différents tests diagnostiques du groupe négatif à *Campylobacter*.

Tableau 10. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique Meridian

Tableau 11. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique Biosynex®.

Tableau 12. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique R-biopharm®.

Tableau 13. Tableau de contingence de la PCR Quanta Diagnostics

Tableau 14. Tableau de contingence de la PCR Roche.

Tableau 15. Tableau de contingence de la PCR R-biopharm.

Tableau 16. Tableau de contingence du test ELISA Meridian.

Tableau 17. Tableau de contingence du test ELISA R-biopharm.

INTRODUCTION

Les Campylobacters et notamment *Campylobacter jejuni* ont été reconnus comme agents d'infection intestinale suite aux travaux de Butzler en 1972 (1). Les travaux de Skirrow en 1977 ont permis de développer un milieu sélectif, favorisant l'isolement des Campylobacters (2).

L'incidence des infections à Campylobacter a considérablement augmenté ces dernières années et elles sont désormais considérées comme la première cause d'infection digestive bactérienne dans le monde. En France, le nombre d'isolements des Campylobacters excède celui des Salmonelles. Toutes les tranches d'âge sont touchées mais particulièrement les enfants. Ces infections sont également à l'origine d'atteintes extra-intestinales et de complications sévères, notamment chez l'immunodéprimé. Elles peuvent favoriser la survenue de syndromes post-infectieux tels que le syndrome de Guillain Barré ou le syndrome de l'intestin irritable.

A ce jour, la prise en charge des infections à Campylobacter n'est pas optimale. Les recommandations européennes insistent sur l'intérêt inconditionnel d'une antibiothérapie précoce, dans les 3 jours suivant le début des symptômes et ce, afin de diminuer l'intensité et la durée des symptômes mais aussi et surtout de limiter les complications (3). Les limites de la prise en charge pour le clinicien sont conditionnées par le diagnostic et l'identification de la bactérie. Le diagnostic repose sur la culture d'un prélèvement de selles, considérée comme la méthode de référence. L'inconvénient majeur de cette méthode est qu'elle fournit un résultat tardif, dans les 48 à 72 heures suivant le prélèvement, supprimant le plus souvent l'intérêt de l'antibiothérapie qui doit être débutée le plus tôt possible. Par ailleurs, elle sous-estimerait d'environ 35 % la fréquence des infections à Campylobacter (4). D'autres techniques sont également commercialisées, notamment par biologie moléculaire (PCR) ou par test immuno-enzymatique type ELISA.

Désormais, des méthodes de détection rapide des Campylobacters ont été développées. Celles-ci reposent sur l'utilisation de tests immuno-chromatographiques. Ils sont très séduisants dans la mesure où ils permettent l'obtention d'un résultat en 15 minutes. Certaines études rapportent de nombreux cas positifs à ces différents tests avec une culture négative (6–8). Il paraît donc nécessaire de pouvoir évaluer ces nouveaux outils par rapport à différentes techniques, les plus sensibles possibles.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les performances de différents tests immuno-chromatographiques notamment en termes de sensibilité et spécificité. Il est nécessaire de les comparer à la méthode de référence, à savoir la culture, mais aussi à des techniques de biologie moléculaire (PCR) et à des tests immuno-enzymatiques étant donné que certaines études ont rapporté une mauvaise sensibilité de la culture (4). Des résultats probants nous permettraient de définir ces tests comme nouvelle méthode de diagnostic rapide des infections à *Campylobacter*, améliorant de ce fait leur prise en charge.

Dans un autre temps, nous préciserons l'épidémiologie actuelle des infections à *Campylobacter* dans la population pédiatrique au CHU de Bordeaux, afin de caractériser les données clinico-biologiques des enfants reçus aux urgences et pour lesquels une coproculture a été réalisée. Elle permettra également d'évaluer les pratiques professionnelles et l'intérêt de la mise en place de ces nouveaux tests diagnostiques au sein du service des urgences pédiatriques.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I- Généralités

Les diarrhées infectieuses représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité infantile dans le monde. Elles représentent 1,7 milliards de cas annuels et près de trois millions de décès par an dans les pays en développement dont 17 % d'enfants de moins de cinq ans (9). La diarrhée infectieuse est la seconde cause de décès chez l'enfant après les infections pulmonaires (10).

Dans les pays industrialisés, les diarrhées infectieuses représentent la deuxième cause d'admission en milieu hospitalier et la cause la plus fréquente de consultation en pédiatrie. En effet, lors des périodes épidémiques de gastro-entérite virale, le nombre de consultations journalières en France aux urgences hospitalières, est estimée entre 200 et 300 (Figure 1).

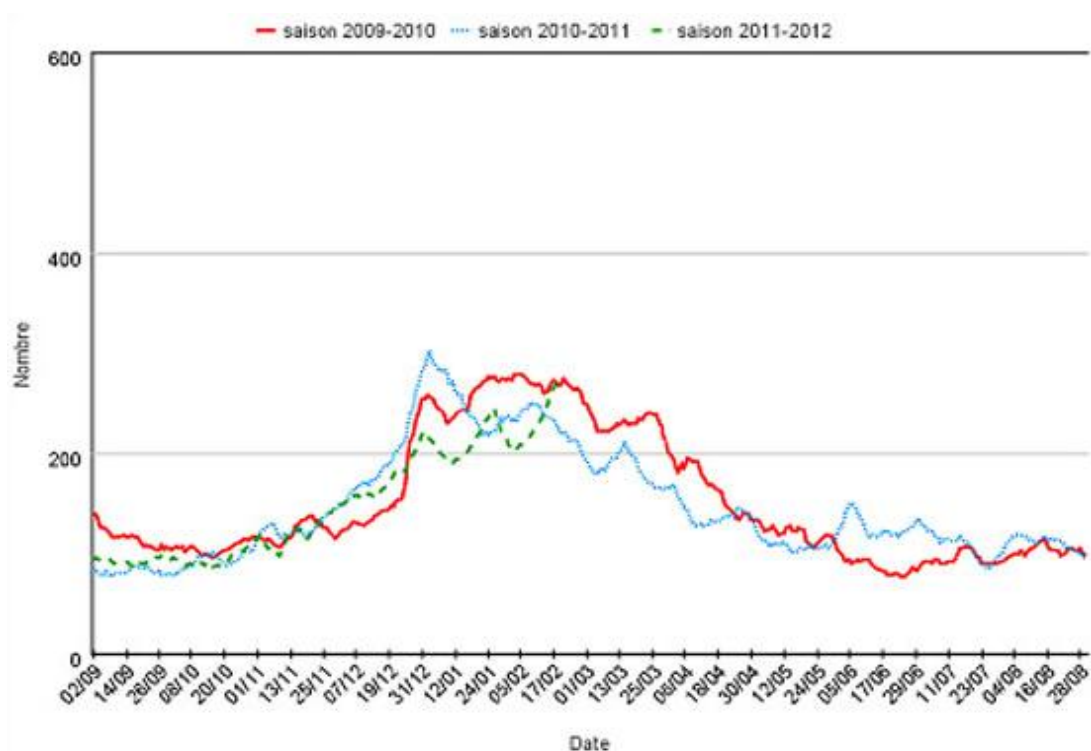


Figure 1. Consultations journalières aux urgences hospitalières pour gastro-entérite aiguë en France, dans les établissements hospitaliers métropolitains participant à la surveillance, sur les hivers de 2009 à 2012, données InVS au 20 février 2012 (11).

Les diarrhées infectieuses de l'enfant sont principalement dues aux Rotavirus. Une récente étude menée par l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) indique qu'ils seraient responsables de 300 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans en France dont 160 000 diarrhées sévères (12). Le nombre annuel de décès engendrés par ces infections est estimé à 9 et elles seraient à l'origine de 138 000 consultations en ville par an, dont 112 000 chez un médecin généraliste et 26 000 chez un pédiatre. Le nombre annuel d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 000 en France (11).

Les gastro-entérites sont plus fréquentes entre octobre et mai avec un pic entre janvier et mars. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une infection virale, avec en chefs de ligne les Rotavirus (10-35%) et les Norovirus (2-20%) avec un pic d'incidence pour les Rotavirus entre janvier et mars (3). Le Tableau 1 présente la fréquence des différents agents infectieux responsables de gastro-entérite infectieuse chez l'enfant de moins de 5 ans. On remarque, qu'après les infections virales à Rotavirus et Norovirus, les *Campylobacters* représentent la première cause de gastro-entérite bactérienne en Europe. Il est également mis en évidence que dans 45 à 60% des cas, aucun pathogène n'a pu être identifié.

Tableau 1. Fréquence des entéropathogènes responsables de gastro-entérites aiguës chez les enfants européens (0 à 5 ans) (3).

Pathogen	Frequency, %
Rotavirus	10–35
Norovirus	2–20
<i>Campylobacter</i>	4–13
Adenovirus	2–10
<i>Salmonella</i>	5–8
EPEC	1–4.5
<i>Yersinia</i>	0.4–3
<i>Giardia</i>	0.9–3
<i>Cryptosporidium</i>	0–3
EAggEC	0–2
<i>Shigella</i>	0.3–1.4
STEC	0–3
ETEC	0–0.5
<i>Entamoeba</i>	0–4
No agent detected	45–60

EPEC = enteropathogenic *Escherichia coli*; EAggEC = enteroaggregative *E coli*; STEC = Shiga toxin-producing *E coli*; ETEC = enterotoxigenic strains of *E coli*.

Les infections bactériennes sont principalement dues à *Campylobacter sp* et *Salmonella spp*. Une récente étude menée entre 2008 et 2012, a permis d'estimer l'incidence et l'impact des infections à Salmonelle et Campylobacter en France. L'étude a été menée par l'InVS et les centres nationaux de références de ces infections. Le nombre de cas par an d'infections à Salmonelle est estimé à 189900, avec un taux d'incidence annuel de 303 cas/100000. Le nombre d'hospitalisations par an est évalué entre 4211 et 4679 et 69 décès par an. Concernant les infections à Campylobacter, l'étude estime le nombre de cas à 661627 par an avec un taux d'incidence annuel de 1054 cas pour 100000, un nombre d'hospitalisation estimé entre 4572 et 5404 par an et 18 décès annuel (13). Ainsi, apparait-il clairement que les Campylobacters sont responsables de 3 fois plus de gastro-entérites bactériennes que les Salmonelles.

En Europe, les parasites sont une cause moins fréquente de diarrhée aiguë chez l'enfant. Ils sont essentiellement retrouvés chez l'enfant immunodéprimé et dans les pays en développement. Les agents pathogènes en cause sont par ordre de fréquence *Cryptosporidium* (0,9-3%) et *Giardia* (0-3%) (3). Il s'agit essentiellement d'endémies pouvant être à l'origine de tableau de dénutrition. *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, et *Entamoeba histolytica* peuvent aussi être à l'origine de diarrhées.

La fréquence des différents agents pathogènes responsables de diarrhées infectieuses est variable en fonction de l'âge de l'enfant (Tableau 2).

Tableau 2. Répartition des entéropathogènes rencontrés dans les gastro-entérites aiguës en Europe, en fonction de l'âge (5).

<1 y	1-4 y	> 5 y
Rotavirus	Rotavirus	<i>Campylobacter</i>
Norovirus	Norovirus	<i>Salmonella</i>
<i>Adenovirus</i>	<i>Adenovirus</i>	Rotavirus
<i>Salmonella</i>	<i>Salmonella</i>	
	<i>Campylobacter</i>	
	<i>Yersinia</i>	

Ainsi, jusqu'à 4 ans, les gastro-entérites aiguës sont essentiellement d'origine virale (Rotavirus, Norovirus, Adenovirus) alors qu'à partir de 5 ans, les infections à *Campylobacter* et *Salmonelle* sont prépondérantes. Les infections à Rotavirus touchent préférentiellement les enfants de 6 à 23 mois alors que les infections à *Campylobacter* concernent les enfants de plus de 5 ans, surtout dans les pays du nord de l'Europe.

En 2007, deux sociétés pédiatriques européennes, l'ESPID (European Society for Pediatric Infectious Diseases) et l'ESPGHAN (European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) ont rédigé des recommandations concernant la prise en charge des gastro-entérites aiguës de l'enfant. Elles visent à réduire les traitements probabilistes inutiles et à mettre en avant l'expérience récente de l'utilisation d'antibiotiques autrefois peu prescrits, comme l'azithromycine et les fluoroquinolones (14).

L'antibiothérapie n'est pas justifiée dans la grande majorité des cas de gastro-entérites chez l'enfant ne présentant pas de pathologies associées. En effet, il s'agit majoritairement d'infections virales, avec le Rotavirus comme principal agent incriminé.

Le traitement des gastro-entérites aiguës de l'enfant repose sur la réhydratation orale. Si celle-ci est impossible, une réhydratation entérale par sonde nasogastrique sera réalisée. Un traitement antiémétique et antidiarrhéique peut être associé (3).

Concernant les diarrhées bactériennes, même sans antibiothérapie adaptée, les symptômes cliniques régressent la plupart du temps en quelques jours et l'agent pathogène est excrété au plus tard en quelques semaines.

L'antibiothérapie dans les gastro-entérites aiguës bactériennes n'est pas une pratique courante, elle est seulement utilisée pour certains pathogènes et dans certaines conditions cliniques (3). Ses objectifs sont : d'améliorer la symptomatologie clinique (durée de la diarrhée, de la fièvre, des vomissements et des douleurs abdominales), de prévenir les complications et d'éradiquer le pathogène pour réduire sa transmission. Les antibiotiques ne sont pas recommandés dans toutes les infections bactériennes car selon les pathogènes, leur action peut être limitée notamment en terme d'efficacité clinique.

L'antibiothérapie est recommandée dans les gastro-entérites à *Shigelle* car elle diminue la durée des symptômes, l'excrétion fécale et donc la transmission du pathogène. Elle permet aussi de diminuer le risque de complications (syndrome hémolytique et urémique) (15).

Dans les gastro-entérites à Salmonelle, l'antibiothérapie permet de diminuer le risque de sepsis et de complications extra-intestinales (16). Elle est indiquée chez les patients immunodéprimés, aspléniques, drépanocytaires, ou les patients sous corticothérapie prolongée et les nouveau-nés et nourrissons de moins de 3 mois. Elle ne permet pas de diminuer la durée des symptômes.

Dans les gastroentérites à Campylobacter, l'antibiothérapie est recommandée dans les formes dysentériques et pour réduire la transmission du pathogène. Elle permet de réduire la symptomatologie seulement si le traitement est institué dans les trois premiers jours du début des symptômes (17).

Une méta analyse en double aveugle contre placebo a montré que le traitement antibiotique diminuait de 1,3 jours la durée des symptômes s'il était débuté dans les 3 jours suivant le début de l'infection (18).

Différentes études ont également mis en évidence que l'antibiothérapie diminuait la durée d'excrétion fécale du Campylobacter et donc sa transmission (18,19). Ces données soulignent l'intérêt d'un diagnostic rapide.

Cependant, il n'a pas été mis en évidence le rôle de l'antibiothérapie dans la prévention du syndrome de Guillain Barré post infectieux.

II- Description de Campylobacter

A- Epidémiologie

1- Taxonomie

Les Campylobacters sont des bacilles à gram négatif incurvés ou spiralés, mobiles qui font partie du groupe des epsilonprotéobactéries, ordre des Campylobacterales. Cet ordre se compose de deux familles : Helicobacteraceae et Campylobacteraceae. Cette dernière comprend trois genres : Campylobacter, Arcobacter et Sulfurospirillum.

Les caractéristiques des epsilonprotéobactéries sont :

- leur morphologie: incurvées et mobiles (Figure 2)

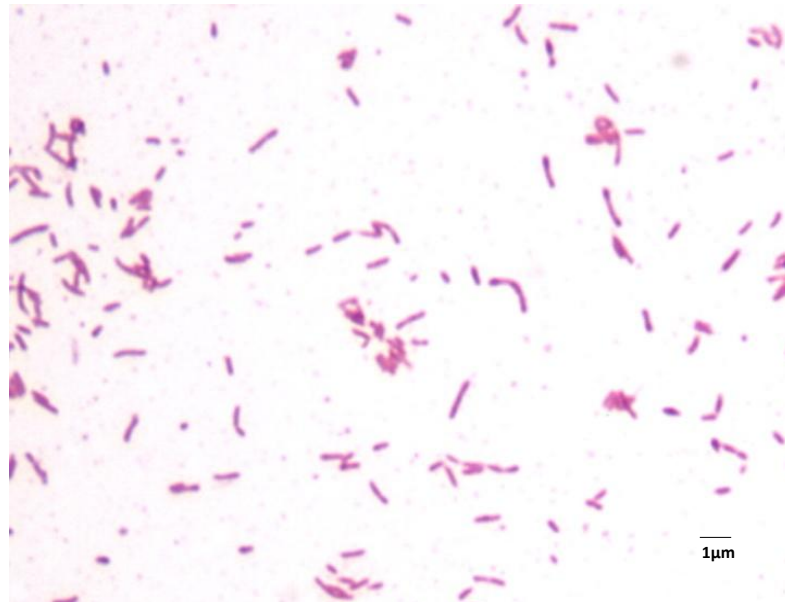


Figure 2. Aspect morphologique des Campylobacter à la coloration de Gram.

Chaque micro organisme mesure entre 1 et 2 µm de long (20).

- leur métabolisme microaérobie et asaccharolytique : ils poussent dans une atmosphère contenant 1 à 15 % d'oxygène et tirent leur énergie des acides aminés et acides gras et non des sucres.
- leur capacité à s'adapter dans le mucus du tube digestif.

Il existe 16 espèces et six sous espèces de *Campylobacter* que l'on peut regrouper en trois catégories :

- les *Campylobacter* thermotolérants parmi lesquels se trouvent les principales espèces pathogènes de l'homme : *C. jejuni* et *C. coli*.
- le groupe « fetus » qui est caractérisé par une température de pousse à 25°C.
- le groupe dit « anaérobie » qui correspond à des bactéries nécessitant un très faible taux d'oxygène pour pousser (1%). Ils sont rarement pathogènes et se retrouvent dans la flore normale de l'homme notamment orale, pour *C. sputorum* et *C. concisus*.

2- Réservoir

L'infection à *Campylobacter* est une zoonose. Le réservoir de *C. jejuni* est constitué essentiellement par le tube digestif des oiseaux, y compris les volailles où ils font partie de la flore saprophyte. Depuis ce réservoir principal, ils ont pu diffuser vers le tube digestif d'autres animaux notamment d'élevage (bovins, ovins), de compagnie (chiens, chats) et de rongeurs (rats, souris) qui peuvent aussi avoir un rôle dans la transmission à l'homme. Ils sont également présents dans les cours d'eau, particulièrement ceux qui sont exposés à l'écoulement agricole et aux effluents de traitement des eaux usées, pouvant être à l'origine d'épidémies. Il existe un réservoir spécifique pour *C. coli*, le tube digestif du porc. Il peut aussi être retrouvé dans la volaille. *C. fetus* est présent chez les animaux d'élevage mais semble rare chez la volaille. *C. upsaliensis* est isolé chez le chien et *C. lari* chez la mouette.

De même, le genre *Arcobacter*, inclus dans la famille des *Campylobacteriaceae*, est de plus en plus décrit. Il est fréquemment isolé chez le bétail et les porcs.

3- Transmission

Elle se fait essentiellement de manière indirecte *via* les aliments ou l'eau. Parmi les aliments, la volaille constitue la source principale d'infection et représenterait environ les deux tiers des cas sporadiques. La figure 3 rend compte du mode de contamination et de la transmission du *Campylobacter*.

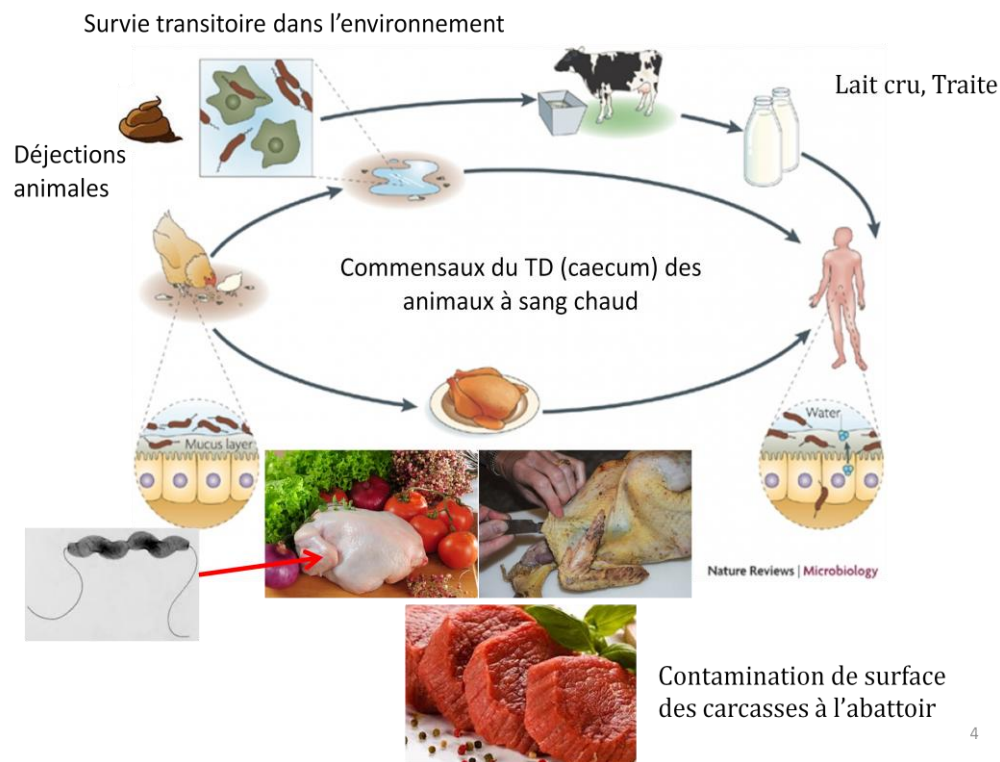


Figure 3. Mode de contamination et transmission du *Campylobacter*.

Une étude cas témoin a été menée en France par l'équipe de Gally *et al* (21). La consommation de viande de bœuf insuffisamment cuite est associée à un risque plus important de développer une infection à *Campylobacter* (OR, 2.0; 95% CI, 1.2–3.4) (Tableau 3).

De même, le fait de manger au restaurant augmente ce risque de manière significative (OR, 1.9; 95% CI, 1.1–3.3) tout comme le fait de manger des légumes crus (OR, 0.4; 95% CI, 0.3–0.9) ou l'utilisation avec manque d'hygiène d'ustensiles de cuisine (OR, 1.7; 95% CI, 1.1–2.6). Un contact avec une personne présentant de la diarrhée semblerait également être un facteur favorisant (OR, 2.5; 95% CI, 1.4–4.4) pour développer une infection à *Campylobacter*.

Tableau 3. Analyse univariée des différents facteurs de risque d'infections à *Campylobacter* en France d'après Gallay *et al.* (21).

Facteurs de risque potentiel	Cas rapportés /total		OR (IC 95%)	p
	Cas	control		
1) Exposition à la volaille				
a) consommation de poulets				
tout type de poulets	105/191	106/177	0,6 (0,4-1,1)	0,1
Au restaurant	14/106	8/110	1,0 (0,3-3,4)	1,0
Achat de viande crue	71/169	90/173	0,6 (0,3-1,0)	0,05 ←
Achat au détail vs emballée ou congelée	32/187	49/202	0,6 (0,3-1,0)	0,06
Insuffisamment cuite	22/134	20/164	0,8 (0,4-1,9)	0,7
b) consommation de volaille	143/201	135/185	0,7 (0,4-1,3)	0,2
2) Exposition à la viande de bœuf				
tout type	123/228	135/233	0,8 (0,5-1,2)	0,2
A l'extérieur	13/260	12/260	1,0 (0,4-2,4)	1,0
Achat chez le boucher, ferme, marché	58/257	75/251	0,6 (0,4-1,0)	0,02 ←
Achat viande crue	102/211	117/217	0,7 (0,5-1,1)	0,1
Achat au détail	67/214	90/222	0,6 (0,4-0,9)	0,02 ←
Insuffisamment cuite	74/234	46/243	2,0 (1,2-3,4)	0,007 ←
Insuffisamment cuite ou hachée	97/250	66/257	2,1 (1,2-3,5)	0,007 ←
3) Exposition à d'autres aliments				
Consommation au restaurant	58/260	34/247	1,9 (1,1-3,3)	0,01 ←
Consommation de viande cuite au barbecue	31/263	25/263	1,3 (0,7-2,5)	0,3
Consommation de poisson ou produits de la mer	159/237	178/230	0,6 (0,3-0,9)	0,01 ←
Consommation de légumes crus	161/252	184/244	0,4 (0,3-0,9)	0,01 ←
Consommation de fruits ou baies	77/234	104/243	0,5 (0,4-0,8)	0,004 ←
Consommation de lait	223/255	228/255	0,7 (0,4-1,4)	0,3
Consommation de fromage	185/263	199/263	0,7 (0,5-1,1)	0,1
Ingestion d'eau du robinet	102/260	100/261	1,1 (0,7-1,6)	0,7
4) Préparation des aliments				
a) préparation de viande ou volaille	50/258	48/253	0,9 (0,5-1,7)	0,7
b) dégustation de viande ou volaille	13/268	10/277	1,8 (0,7-4,9)	0,2
c) manque d'hygiène				
des mains	75/246	52/252	1,6 (1,0-2,3)	0,03 ←
des outils de cuisine	94/248	67/254	1,7 (1,1-2,6)	0,007 ←
des planches à découper	54/244	41/249	1,3 (0,8-2,0)	0,3
5) Contact avec une personne ayant de la diarrhée				
	51/249	26/254	2,5 (1,4-4,4)	0,001 ←
6) Contact avec un animal				
contact avec un animal domestique ou de ferme	201/255	178/247	1,5 (1,0-2,4)	0,06
Contact professionnel avec un animal	60/263	49/263	1,3 (0,8-2,0)	0,2

D'autres produits alimentaires tels que le lait non pasteurisé ou l'eau contaminée peuvent être à l'origine d'épidémies (22). Une contamination des coquillages, à l'origine d'infection humaine est également possible (23). La contamination à partir d'eau de source souillée en amont par des déjections d'oiseaux a aussi été décrite (24).

La contamination directe peut également survenir chez les enfants à partir d'un animal de compagnie (déjections), dans les parcs ou lors d'activités aquatiques récréatives. Par ailleurs, certaines professions sont plus exposées (ferme, abattoirs). Les voyages dans les pays en voie de développement constituent également un facteur favorisant.

La plupart des infections sont sporadiques, ou sous forme de petites épidémies familiales ou survenant dans les restaurants. Cependant, il est possible qu'il s'agisse d'épidémies de grande ampleur où une même souche est présente dans un élevage ou abattoir et est diffusée sur un large territoire *via* des milliers de volailles. Les grandes épidémies sont rattachées à la contamination des réseaux d'adduction d'eau par défaut de chloration. C'est ce qui est arrivé lors de l'épidémie de Gourdon en 2000 (25).

Les toxi-infections alimentaires collectives sont exceptionnelles car les *Campylobacters* ne peuvent pas se multiplier dans les aliments du fait de leurs exigences atmosphériques (microaérobie), de température (multiplication à plus de 30°C) et de leur inhibition par le sel.

4- Incidence

A travers le monde, les infections à *Campylobacter* constitue la première cause d'infection bactérienne d'origine alimentaire. Elle toucherait chaque année 1 % de la population européenne (26) avec un taux de notification (déclarés) estimé à 53 pour 100000 personnes en 2009 (27).

Le taux d'incidence aux Etats-Unis s'élève à 13 pour 100000 personnes par an (28).

Par ailleurs, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rapportait en 2012 une augmentation de 14 % des infections à *Campylobacter jejuni* aux Etats-Unis.

En France, les données du centre national de référence des Campylobacters ne permettent pas de connaître l'incidence exacte car elles correspondent à l'envoi de souches par les laboratoires volontaires qui ne représentent qu'une petite proportion des laboratoires œuvrant sur le territoire national, à la fois de ville et de centres hospitaliers. Cependant, elles permettent de recueillir un certain nombre d'informations épidémiologiques. Les dernières données datent de 2014 et montrent que *C. jejuni* est retrouvé dans 81 % des cas, isolé essentiellement dans les selles (98,7%). En seconde position arrive *C. coli* avec 14,6 % des isolats (98,5 % de selles) puis *C. fetus* dans 1,8 % des cas. Ce dernier a été isolé dans 17,5 % des cas dans le cadre d'une infection systémique (hémoculture positive), expliqué par sa résistance au pouvoir bactéricide du sérum. S'ensuit l'espèce apparentée *Arcobacter butzleri* (1,3 %) puis *Campylobacter lari*. Les autres espèces sont anecdotiques.

La répartition par âge montre une prépondérance chez les enfants car 30 % des souches étaient isolées chez des enfants âgés de 10 ans ou moins.

La situation est différente dans les pays en voie de développement où l'exposition aux Campylobacters est beaucoup plus importante. Les nourrissons sont tous contaminés très tôt après la naissance, mais sont protégés de l'expression clinique par des anticorps présents dans le lait maternel. Les symptômes apparaissent au moment du sevrage (29).

Les infections à Campylobacter peuvent se rencontrer toute l'année mais sont deux fois plus fréquentes durant la période chaude, notamment pour *C. jejuni*, et toucheraient majoritairement les hommes. Ceci peut être en lien avec le changement de régime alimentaire durant cette période de l'année avec notamment la consommation plus importante de fruits et légumes, ou la cuisson de viande au barbecue.

B- Manifestations cliniques

La sémiologie de l'infection à *Campylobacter* est variable selon l'espèce en cause. Les infections à *C. jejuni* et *C. coli* sont essentiellement responsables de manifestations digestives, plus rarement de complications immunologiques, articulaires ou neurologiques.

Les infections à *C. fetus*, très rares, surviennent préférentiellement chez des patients immunodéprimés ou avec des antécédents de diabète ou néoplasie. Les diarrhées sont rares et on constate essentiellement des bactériémies ou des atteintes vasculaires isolées. Il s'agit d'une infection systémique précoce pouvant évoluer vers une méningite ou des atteintes pulmonaire et cardiaque. De rares cas ont été décrits chez le nouveau-né dans la littérature; à partir d'une bactériémie chez une femme enceinte, l'infection peut conduire à un avortement ou à la naissance prématurée d'un nouveau-né infecté (30). Cette espèce, rare chez l'enfant sain peut entraîner chez l'enfant agammaglobulinémique, des bactériémies prolongées ou à rechute.

1- Manifestations digestives

Les premiers signes apparaissent en général après 2 à 7 jours d'incubation. L'infection à *Campylobacter* se manifeste par une diarrhée inflammatoire, des douleurs abdominales avec parfois la présence de sang dans les selles (31). On retrouve également des signes généraux (fièvre, asthénie, myalgies, céphalées), le plus souvent d'intensité moindre que lors des infections à *Salmonella spp* ou *Shigella spp* (32). Les vomissements sont rares car il existe peu d'atteinte gastrique. Le tableau clinique peut parfois prendre l'allure d'une pseudo appendicite, ou s'associer à une adénolymphite mésentérique ou à une iléite terminale.

Tout l'intestin peut être atteint mais dans la plupart des cas, c'est le côlon qui est touché. Les symptômes durent environ une semaine puis sont spontanément résolutifs alors que la bactérie peut persister plusieurs semaines dans les selles. Dans 5 % des cas, les douleurs abdominales peuvent se prolonger plusieurs semaines.

Ces manifestations inflammatoires lorsqu'elles durent, peuvent parfois faire évoquer une maladie de Cröhn ou une rectocolite hémorragique. Les bactériémies à point de départ digestif sont rares et surviennent généralement dans un contexte de dénutrition, d'immunodépression ou de pathologie chronique sous jacente.

Par ailleurs, le *Campylobacter* est impliqué dans le syndrome de l'intestin irritable. La physiopathologie s'explique par une dysrégulation du système neuromusculaire viscéral à l'origine de troubles de la motricité et d'une hypersensibilité digestive favorisée par le stress. Ce syndrome s'installe dans près d'un tiers des cas, au décours d'une gastro-entérite aiguë, le plus souvent bactérienne. Des douleurs abdominales, constipation, diarrhées, évoluent de manière chronique avec une altération importante de la qualité de vie. Il s'agit d'une des pathologies les plus fréquemment rencontrée par le médecin généraliste; sa prévalence varie de 10 à 20 % dans les pays industrialisés (33).

Une étude danoise a mis en évidence qu'une infection à *Salmonelle* ou *Campylobacter* augmente le risque de développer un syndrome de l'intestin irritable dans l'année suivant l'infection avec un risque persistant jusqu'à 15 ans après le début de l'infection (34). Selon une étude britannique, le risque est estimé à 36 % dans les deux ans suivant l'infection (35).

2- Manifestations articulaires

Chez 1 à 5 % des patients infectés par *Campylobacter*, une arthrite réactionnelle peut survenir, particulièrement en cas de prédisposition (sujets HLA B27). Ce tableau débute plusieurs jours ou semaines après l'épisode digestif avec une atteinte oligo-articulaire, asymétrique, intéressant surtout les genoux (36). Il n'existe en général ni fièvre, ni hyperleucocytose et le liquide synovial est stérile. L'évolution est favorable en trois semaines.

3- Manifestations chez l'immunodéprimé

Lors d'une infection à *Campylobacter* chez un patient immunodéprimé, la durée de la fièvre, de la diarrhée et du portage de la bactérie dans les selles est plus longue que chez un patient immunocompétent, et atteint parfois plusieurs mois ou années. Une vingtaine d'observations de patients atteints d'une maladie de Bruton, caractérisée par une agammaglobulinémie et une alymphocytose B, ont été rapportées (37). Ces patients présentant un déficit immunitaire congénital sont plus à risque de développer une bactériémie à *Campylobacter*.

De même, quelques observations isolées d'infections invasives à *Campylobacter* ont été décrites chez des patients atteints de déficits sélectifs en immunoglobulines A (IgA), dont l'incidence est de 1/700 dans la population générale (38).

4- Manifestations neurologiques

L'atteinte neurologique prépondérante est celle du syndrome de Guillain Barré. En effet, une infection à *C. jejuni* a pu être documentée par sérologie ou culture chez 12 à 60% des patients présentant un syndrome de Guillain Barré.

Une étude cas témoin a été réalisée en Angleterre entre 1991 et 2001, retrouvant une association entre *C. jejuni* et le syndrome de Guillain Barré dans 20 % des cas (39). Par ailleurs, le risque de développer cette complication semble augmenter avec l'âge expliquant la faible probabilité de diagnostiquer un syndrome de Guillain Barré chez l'enfant (40).

Il s'agit d'une réaction immunologique par mimétisme moléculaire entre la protéine GM1/GD1A du ganglioside exprimée au niveau du motoneurone axonal périphérique et la partie terminale du lipo-oligosaccharide de *C. jejuni*, à l'origine de la production d'anticorps anti-GM1 et anti-GD1A. La Figure 4 souligne la ressemblance structurale entre le lipo-oligosaccharide de *C. jejuni* et la protéine GM1 du ganglioside (qui possède une unité glucosée supplémentaire). Lors de l'infection par *C. jejuni*, les lymphocytes T « helper » activent les lymphocytes B qui assurent la reconnaissance antigénique au niveau du lipo-oligosaccharide de la bactérie.

Il s'ensuit la production d'anticorps IgG dirigés contre *C. jejuni* et la protéine GM1 du ganglioside situé au niveau du motoneurone axonal périphérique (similarité structurale), à l'origine d'une démyélinisation.

Kuroki *et al.* rapporte dans son étude que chez 83 % des patients présentant un syndrome de Guillain Barré, était retrouvé un sérotype particulier de *C. jejuni*, le sérotype PEN 19 (41). Par ailleurs, Yuki *et al.* objectivait un taux d'anticorps IgG anti-GM1 significativement plus élevé dans le groupe des Campylobacter PEN 19 (42). Ce sujet reste cependant controversé et peu exploré.

Certains cas de syndrome de Miller Fischer caractérisé par une polynévrite, ophtalmoplégie, aréflexie et ataxie cérébelleuse, ont également été reliés à une infection à *C. jejuni* (43).

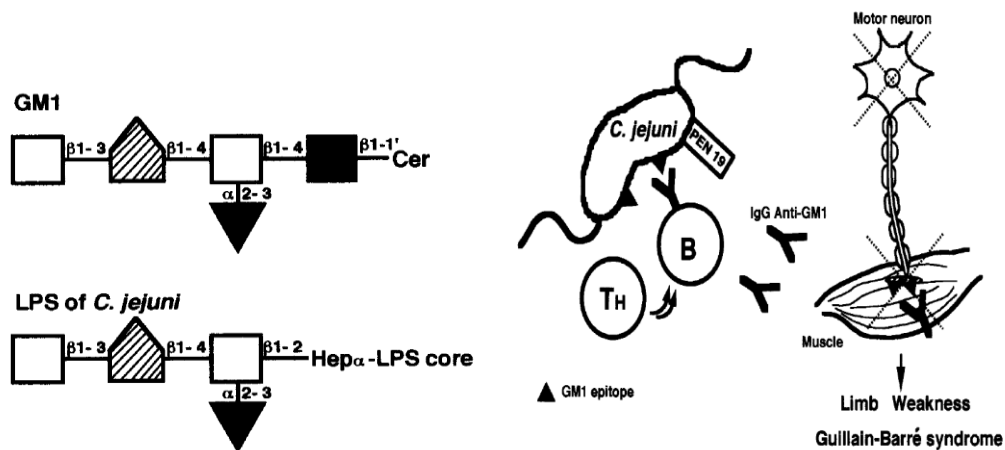


Figure 4. Mimétisme moléculaire entre GM1 et le lipo-oligosaccharide de *C. jejuni* (42).

Cer : ceramide ; □, galactose ; ▨, N-acetylgalactosamine ; ■ glucose;
▼, acide N-acetylneuraminique

C- Physiopathologie

L'adhésion, l'invasion, la production de toxines sont des phénomènes propres à beaucoup d'entéropathogènes. La compréhension des facteurs de virulence des *Campylobacters* est relativement pauvre par rapport aux autres bactéries du tube digestif. En effet, le manque d'informations sur la pathogénèse de *Campylobacter* est lié notamment à la variabilité de virulence entre les souches et à la rareté d'un modèle animal adapté.

Parkhill *et al.* ont décrit la séquence génomique de *C. jejuni* NCTC11168 au début des années 2000, permettant de mettre en évidence que les seuls gènes codant pour des toxines, sont ceux codant la "Cytoléthale Distending Toxin" (CDT) (44). Ce travail a permis de répondre à un certain nombre d'interrogations non résolues quant à sa pathogénèse. Les différents facteurs de virulence connus sont résumés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Facteurs de virulence de *Campylobacter* d'après Crushell *et al.* (45).

Bacterial factors
Motility/chemotaxis
Adhesion
PEB1
CadF
JlpA
MOMP
LOS
CPS
Flagellin
Invasion
Flagellum
pVIR (type IV secretion apparatus)
Cytoléthale distending toxin
Secreted effector proteins (CIA proteins)

MOMP, major outer membrane protein; LOS, lipo-oligosaccharide; CPS, capsular polysaccharide

La CDT est la seule toxine attribuée à *C. jejuni*, identifiée à ce jour. Elle est codée par trois gènes adjacents (A, B, C) qui commandent la synthèse de trois protéines qui forment une holo-toxine (55,56). Cette toxine induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire en G2-M, c'est-à-dire avant la mitose (57). Le rôle de la CDT n'est pas clairement défini *in vivo* (58).

Le flagelle de *C. jejuni* est composé de protéines, *FlaA* et *FlaB*, codées par deux gènes présentant une séquence très proche (46). Des mutations au niveau de *FlaA*, en particulier, diminue la motilité et réduit la capacité de l'organisme à coloniser le tractus gastro-intestinal (46). Le flagelle, en effet, constitue un élément important dans l'invasion des cellules hôtes.

Il a été démontré que *C. jejuni* colonise les cellules épithéliales du côlon (47,48). Il a été suggéré que *C. jejuni* envahissait la cellule hôte par la membrane apicale, mais de façon non efficace selon Monteville *et al.* qui soutient l'idée que la colonisation s'effectue préférentiellement par la membrane basolatérale (49). Le microtubule joue un rôle conséquent dans l'invasion car il améliore la motilité intracellulaire (50).

Un certain nombre d'éléments participant à l'adhérence des Campylobacters ont été identifiés : PEB1 (système de transport ABC) (51), CadF (protéine de liaison à la fibronectine), MOMP (protéine de la membrane externe) (52) et le lipo-oligosaccharide (53). Cependant, très peu de modèles animaux ont pu permettre de préciser ces mécanismes. L'adhérence de *C. jejuni* est un processus en plusieurs étapes intéressant à la fois des interactions récepteurs-adhésines spécifiques mais aussi non spécifiques. Le séquençage du génome de *C. jejuni* a permis d'identifier des gènes à l'origine de la synthèse d'un polysaccharide capsulaire, fondement du sérotype Penner, impliqué dans la virulence de la bactérie (54).

Les pili, la flagelline (59), les protéines de membrane externe et le lipopolysaccharide pourraient jouer le rôle d'adhésine (60,61). L'adhérence prévient l'élimination de la bactérie par le péristaltisme et est un prérequis à l'invasion des cellules épithéliales où la bactérie est protégée par les défenses de l'hôte. L'infection à *C. jejuni* est à l'origine de l'activation d'une réponse immune localisée. Il induit la production d'interleukine 8 qui a un effet pro-inflammatoire au niveau des cellules. *C. jejuni* peut transloquer soit au travers des cellules épithéliales (voie transcellulaire) soit en migrant entre les cellules (voie paracellulaire).

La pénétration de *C. jejuni* peut atteindre les cellules endothéliales des petits vaisseaux pour lesquels il a une affinité. La Figure 5 reprend les différents mécanismes impliqués dans la pathogénèse de *C. jejuni*.

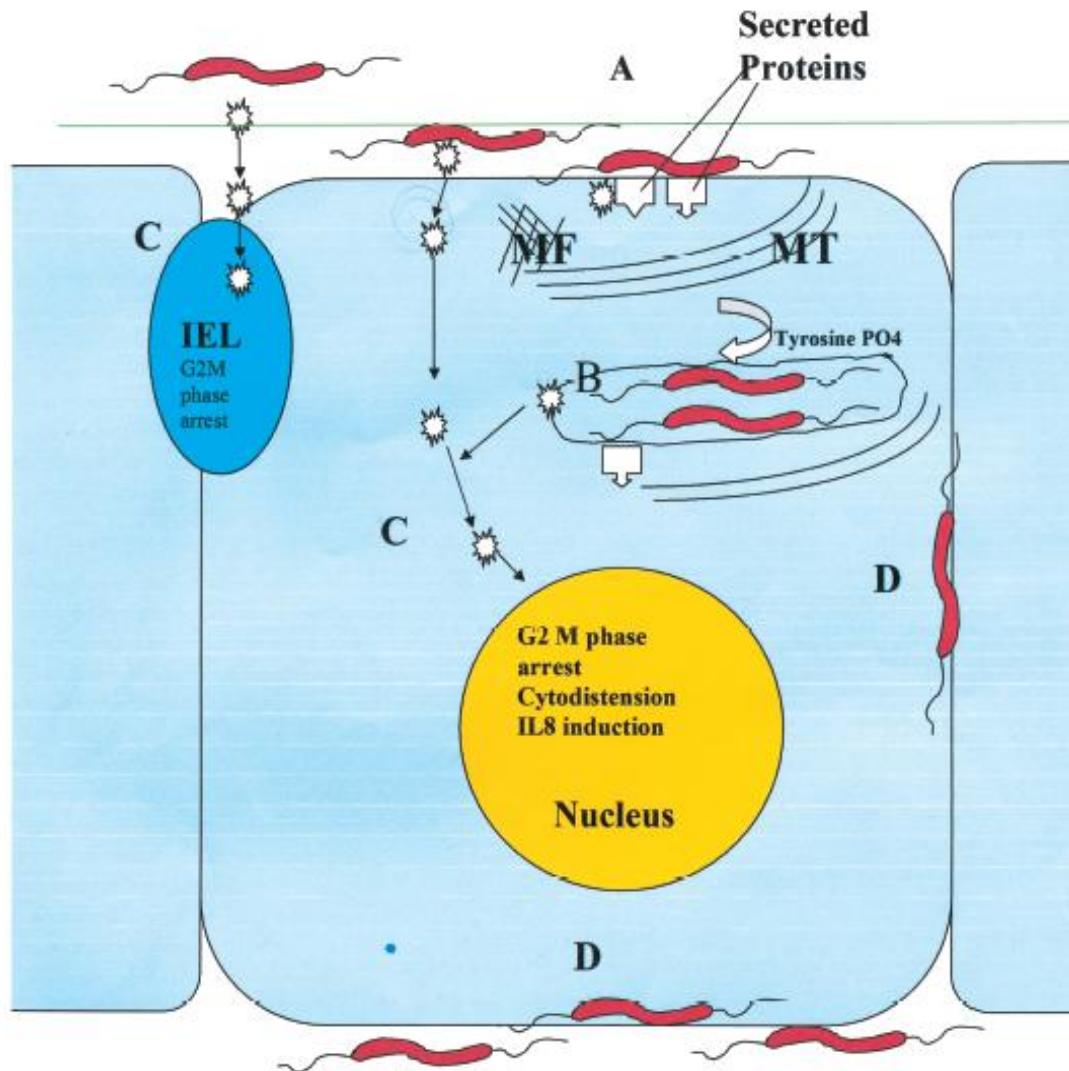


Figure 5. Modèle d'interaction entre *C. jejuni* et les cellules épithéliales intestinales (45)

En A, à travers le mucus, *C. jejuni* s'attache à la surface apicale de la cellule intestinale via une interaction adhésine-récepteur. Les adhésines correspondent au lipo-oligosaccharide, MOMP, polysaccharide capsulaire, CadF, PEB1. Il agit sur le microtubule (MT) de la cellule hôte pour entrer et se déplacer dans la cellule. Les protéines sécrétées par la bactérie permettent de recruter les microtubules et microfilaments (MF). En B, après phosphorylation, la bactérie survie et se réplique dans les vacuoles intracytoplasmiques. En C, la CDT a une activité DNase, induisant l'arrêt du cycle cellulaire, la distension et la production d'interleukine 8. Parallèlement, la CDT agit sur les lymphocytes intraépithéliaux (IEL), induisant l'arrêt du cycle cellulaire. En D, passage paracellulaire de la bactérie à travers les jonctions serrées ou transcytose à travers la membrane basolatérale des entérocytes. ☼, cytolethaldistending toxin (CDT), □, protéines sécrétées.

D- Prévention

La prévention repose essentiellement sur des règles d'hygiène alimentaire, en particulier chez la femme enceinte et les immunodéprimés.

L'OMS a émis des méthodes de prévention (62). Elles reposent sur la mise en œuvre de mesures de lutte à tous les stades de la chaîne alimentaire, de la production agricole à la transformation, à la fabrication et à la préparation des aliments en milieu industriel ou domestique. Dans les pays dépourvus de systèmes satisfaisants d'élimination des eaux usées, les matières fécales et les objets souillés par ces matières doivent être désinfectés avant leur élimination.

Les mesures pour réduire la prévalence de *Campylobacter* chez les volailles comprennent le renforcement de la sécurité biologique en vue d'éviter la transmission de cette bactérie de l'environnement aux troupeaux d'oiseaux dans les fermes. Cette option de lutte contre l'infection n'est praticable que si les oiseaux sont maintenus en milieu fermé.

Les bonnes pratiques d'abattage respectueuses de l'hygiène réduisent la contamination des carcasses par des matières fécales, mais ne garantissent pas l'absence de *Campylobacter* dans la viande et les produits dérivés. L'éducation des employés des abattoirs et des ateliers de production de viande brute à la manipulation hygiénique des aliments est essentielle pour maintenir la contamination à un niveau minimal.

Les méthodes de lutte contre l'infection dans les cuisines domestiques sont similaires à celles appliquées contre d'autres maladies bactériennes d'origine alimentaire. Le principe des « Cinq clefs pour des aliments plus sûrs » élaboré par l'OMS sert de référence pour les programmes éducatifs destinés à former les personnes qui manipulent des aliments et à éduquer les consommateurs. Ces cinq clefs, qui sont particulièrement importantes pour prévenir les toxi-infections alimentaires, sont les suivantes: prendre l'habitude de la propreté, séparer les aliments crus des aliments cuits, faire bien cuire les aliments, maintenir les aliments à bonne température, utiliser de l'eau et des produits sûrs.

Les traitements bactéricides comme le chauffage (cuisson ou pasteurisation, par exemple) ou l'irradiation sont les seules méthodes efficaces pour éliminer le *Campylobacter* des aliments contaminés.

E- Traitement

Du fait du risque septicémique et de complications extra-digestives, la prise en charge des diarrhées à *Campylobacter* justifie un traitement antibiotique précoce, et ce même si l'évolution est le plus souvent favorable.

En association avec une prise en charge symptomatique, un traitement antibiotique doit être débuté dès la phase précoce des signes digestifs et après l'identification de la bactérie du genre *Campylobacter*. Ainsi, il permet de raccourcir la durée des symptômes et prévient les complications; d'où l'intérêt d'un test de diagnostic rapide.

En 2007, les sociétés européennes d'infectiologie et de gastroentérologie pédiatrique, l'ESPID et l'ESPGHAN, ont émis de nouvelles recommandations. Le traitement de première intention repose sur l'utilisation d'un macrolide comme l'azithromycine à la dose de 10mg/kg par jour (maximum 500 mg) pendant 5 jours (14).

Dans les formes systémiques, une bithérapie bactéricide est nécessaire : amoxicilline et acide clavulanique, carbapénème, en association avec un aminoside. La production de β -lactamases par *Campylobacter* explique en grande partie la résistance à l'ampicilline, à l'amoxicilline et à la ticarcilline. L'acide clavulanique restaure l'activité des β -lactamines en inhibant la production de β -lactamases mais a également une activité antibiotique propre sur les *Campylobacters* (63,64,89).

En cas de manifestations chroniques, la notion d'une résistance aux macrolides peut faire envisager le recours à l'association amoxicilline / acide clavulanique voire en fonction de l'âge aux tétracyclines et aux fluoroquinolones. Pour le traitement des formes chroniques ou récidivantes de l'immunodéprimé, l'expérience des auteurs recommande des cures mensuelles d'azithromycine, en plus de la recherche de l'éradication d'une éventuelle source de contamination de l'environnement (32).

Une surveillance de la résistance des *Campylobacter* aux antibiotiques est réalisée en France depuis 1986 par un réseau de laboratoires hospitaliers qui a intégré le centre national de référence à sa création en 1993 et qui a été élargi en 2002 comportant désormais des laboratoires de ville.

Les principales caractéristiques en 2014 sont :

- une stabilité de la résistance aux macrolides, presque nulle pour *C. jejuni* (1%) et 10,2 % pour *C. coli*.
- une diminution de la résistance à l'ampicilline (30,5 %).
- une augmentation de la résistance aux tétracyclines (41 %).
- l'augmentation croissante de la résistance des *Campylobacter* aux quinolones, observée depuis 2007, se poursuit pour atteindre 56,4 % en 2014 (Figure 6).
- une plus forte résistance chez *C. coli* que chez *C. jejuni*.

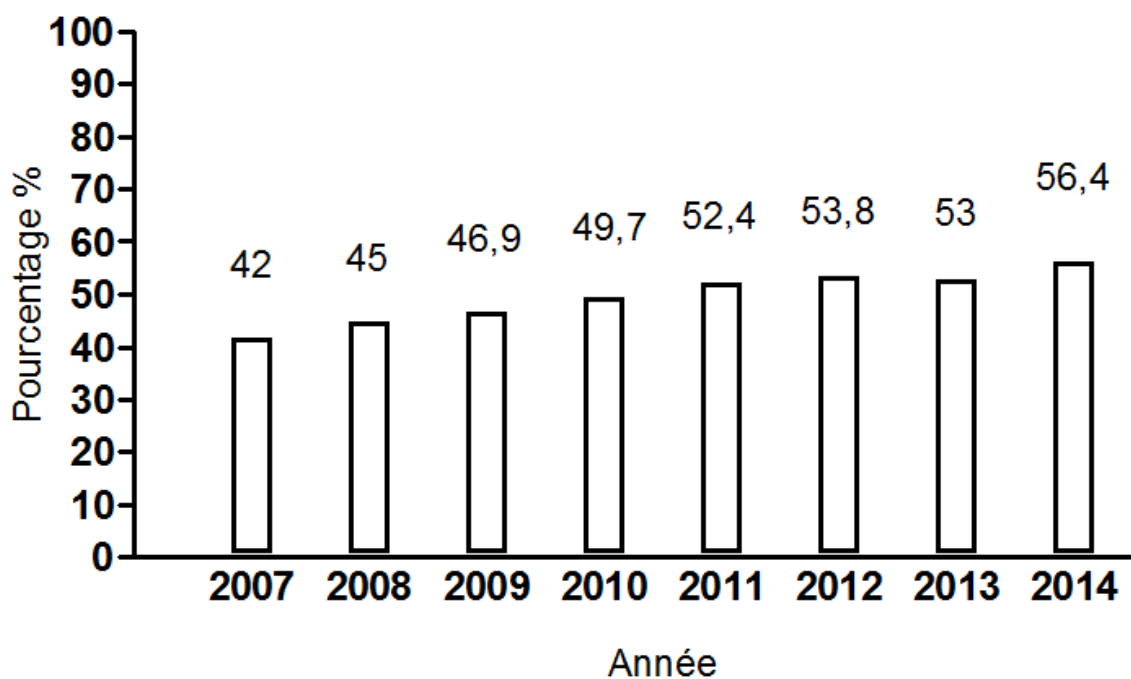


Figure 6. Evolution de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux fluoroquinolones de 2007 à 2014 (5).

L'utilisation en médecine vétérinaire des fluoroquinolones a été incriminée dans la résistance aux antibiotiques, menant à l'interdiction de l'utilisation de l'enrofloxacin (composé proche de la ciprofloxacine) aux Etats-Unis.

La résistance aux antibiotiques est devenue ces dernières années un réel problème de santé publique en France et dans le monde. Elle s'effectue selon différents mécanismes :

- Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN bactérien. Leurs cibles correspondent à deux enzymes, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, qui jouent un rôle dans la réplication, transcription, recombinaison et réparation de l'ADN. Le mécanisme de résistance consiste en la mutation des gènes codant pour ces protéines. En effet, ils sont à l'origine de la synthèse d'une structure enzymatique quaternaire constituée de 2 paires de sous unités appelées GyrA et GyrB (ADN gyrase), ParC et ParE (topoisomérase IV). Pour le *Campylobacter*, la résistance aux quinolones est essentiellement due à une mutation de *gyrA*.
- Les macrolides inhibent la synthèse protéique au niveau du ribosome bactérien en ciblant la sous unité 50S et donc la synthèse d'ARN. La résistance est basée sur la modification du site cible du ribosome par mutation ou méthylation du gène codant pour l'ARN 23S.
- La résistance aux tétracyclines est liée au gène *tet(O)* qui est présent chez *C. jejuni* et *C. coli*. Les tétracyclines se lient aux cations Mg^{2+} pour traverser la membrane bactérienne puis se lient dans le cytoplasme à la sous unité 30S du ribosome et inhibent l'élongation de l'ADN. Le gène *tet(O)*, qui code pour une protéine de protection du ribosome est localisé sur un plasmide. Ce gène *tet(O)* montre un très haut niveau de résistance aux tétracyclines.
- Les aminosides agissent en se liant à la région codant pour la sous unité 30S du ribosome bactérien sur le site A. Ils sont à l'origine d'une interruption de l'élongation de l'ADN en inhibant la translocation de l'ARN du site A vers le site P. La résistance est basée sur une modification enzymatique (acétyltransferase, adényltransferase, phosphotransferase) entraînant une diminution d'affinité des aminosides pour le site A de l'ARN ribosomal.

- Les mécanismes de résistance aux β -lactamines comme l'ampicilline ou d'autres à spectre plus large comme les céphalosporines sont variables et n'ont pas été très clairement définis pour *Campylobacter*. Généralement, à l'exception de quelques carbapénèmes, les *Campylobacter* sont considérés comme résistants aux β -lactamines, notamment les pénicillines. La grande majorité des *Campylobacter jejuni* et *coli* isolés est capable de produire une β -lactamase.

III- Diagnostic au laboratoire

Dans la grande majorité des cas, les *Campylobacters* sont isolés de coproculture. L'envoi de selles pour coproculture doit être réservé aux diarrhées glairo-sanglantes, aux tableaux septiques, aux douleurs abdominales persistantes et récurrentes et au syndrome dysentérique au retour de voyage. Le prélèvement de selles doit se faire dans un récipient stérile en repérant si possible les parties glaireuses, purulentes ou sanglantes. L'échantillon doit être ensemencé immédiatement ou stocké en milieu de transport car les *Campylobacters* sont sensibles à la dessiccation. L'échantillon de selles peut être conservé 24 heures à 4 °C. S'il n'est pas possible de recueillir les selles, un écouvillonnage rectal sera réalisé et mis dans un milieu de transport spécifique type Cary Blair.

La recherche de *Campylobacter* est également réalisée dans les flacons d'hémoculture. L'utilisation de systèmes de détection automatisée a permis d'augmenter le rendement par rapport à la détection à l'œil car ces bactéries troublent peu le milieu de culture.

L'isolement dans d'autres prélèvements (liquide céphalorachidien, liquide articulaire) est possible sur gélose au sang ou chocolat à condition d'incuber les boîtes en atmosphère microaérobie.

A- Microscopie

L'examen d'un frottis de selles est conseillé mais sa sensibilité reste limitée. Après coloration au bleu de méthylène, des polynucléaires peuvent être observés ainsi que des bacilles fins incurvés. Un examen au microscope peut aussi montrer des bactéries extrêmement mobiles dites en « vol de moucheron », proche de ce que l'on observe avec *Vibrio cholerae*.

B- Culture

La culture est la méthode de choix. La condition impérative est d'incuber dans une atmosphère microaérobie soit dans une enceinte microaérobie, soit dans une étuve à débits gazeux réglables, soit dans une jarre avec des sachets générateurs de H₂ et CO₂. Deux possibilités existent pour cultiver sélectivement les Campylobacters : l'utilisation d'un milieu sélectif ou de la méthode de filtration (65,66). Les milieux sélectifs de choix sont les milieux au charbon notamment le milieu de Karmali (67). Le milieu Campyloset de bioMérieux donne également de bons résultats. La filtration doit se faire sur un milieu au sang très frais. En éliminant les antibiotiques, cette technique permet l'isolement de Campylobacter autre que *C. jejuni* et *C. coli*, pour peu que l'incubation soit prolongée 5 à 7 jours au lieu des 2 à 3 jours habituels (68). L'incubation se fera à 37 °C pour tous les milieux. Bien que les Campylobacters les plus fréquents chez l'homme soient thermotolérants et poussent donc à 42°C, il est vivement conseillé d'incuber les milieux à 37°C pour permettre la pousse des Campylobacters non thermotolérants comme *C. fetus*. Les Campylobacters peuvent pousser en 24 heures mais les boîtes restant négatives doivent être incubées au moins 3 jours. Les colonies suspectes sont luisantes et étalées.

L'identification de ces bactéries au niveau du genre Campylobacter est basée sur leur morphologie, la présence d'une oxydase et l'absence d'utilisation des sucres (69–71).

L'identification au niveau de l'espèce nécessite des tests complémentaires (Tableau 5) notamment la catalase, le test à l'hippurate et la réduction des nitrites. La céfalotine et l'acide nalidixique peuvent être ajoutés comme aide à l'identification. Il s'agit d'une méthode par diffusion en milieu gélosé : milieu Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20mg/L de β -NAD. L'inoculum est 0,5 McFarland et l'incubation se fait en atmosphère microaérobie à 35°C.

Les Campylobacters les plus fréquents sont ceux du groupe thermophile, et en particulier *C. jejuni* et *C. coli*. *C. jejuni* est la seule espèce hippurate positif, son identification reste donc facile. Par contre, il est très difficile de différencier un *C. coli* résistant à l'acide nalidixique d'un *C. lari*. *C. fetus* a la particularité de pousser à 25 °C et de ne pas évoluer rapidement vers des formes coccoïdes contrairement aux Campylobacters thermophiles.

L'identification de l'espèce peut être réalisée par spectrométrie de masse MALDI-TOF, par technique moléculaire (réaction de polymérisation en chaîne ou séquençage) ou par les méthodes phénotypiques classiques (galerie ApiCampy, biomérieux, France). L'utilisation de la spectrométrie de masse est rapide (en quelques secondes), simple (système de comparaison de spectres automatique) et a montré d'excellents résultats (72).

La culture sur milieu sélectif reste actuellement la méthode de référence pour détecter une infection à Campylobacter. Cependant, les difficultés de pousse de la bactérie et le délai de résultats (72 heures) sont dommageables, notamment pour débiter une antibiothérapie précoce.

Tableau 5. Caractéristiques biochimiques des différentes espèces de Campylobacter.

	Oxydase	Hydrolyse de l'hippurate	Réduction des nitrites	Catalase
<i>C. jejuni</i>	+	+	+ ou -	+
<i>C. coli</i>	+	-	+	+
<i>C. lari</i>	+	-	+	+
<i>C. fetus</i>	+	-	+	+

C- Méthode de détection moléculaire à partir des selles

Différentes PCR standards ont été développées pour l'identification des *Campylobacter* qui sont aussi utilisables pour une détection directe de ces bactéries dans les selles. Il s'agit d'un examen séduisant mais coûteux. Cependant, avec cette technique, l'antibiogramme ne peut être réalisé. Des amorces ont été définies, qui permettent l'identification de *Campylobacter*. Certaines amorces amplifient des fragments de gènes particuliers : *flaA* (73), *ceuE* (74), le gène de la GTPase (75), l'ARN 16S (76) ou des séquences répétées (77). Au CHU de Bordeaux, ont été utilisées pour l'identification de *C. jejuni* et *C. coli*, des amorces développées par Stonnet (78) qui donnent d'excellents résultats. Plus récemment, il a été mis au point au CNRS une méthode de PCR en temps réel basée sur le principe FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) (79). Cette PCR FRET, ciblée sur le gène *gyrA* permet avec la même sonde d'identifier *C. jejuni* et *C. coli*. De plus, en utilisant les mêmes sondes mais avec d'autres amorces, il est possible de détecter *C. fetus*. Il s'agit d'une méthode rapide, sensible et spécifique.

Campylobacter est présent en grande quantité dans les selles, permettant une meilleure détection de cette bactérie par PCR, à la différence d'*Helicobacter pylori* par exemple. Cependant, cette détection dans les selles reste délicate du fait de la présence d'un grand nombre de complexes polysaccharidiques d'origine végétale, inhibant la Taq polymérase et de fait l'amplification par PCR. Il existe différentes trousse de PCR commercialisées proposant différentes actions sur ces inhibiteurs. Par exemple, la trousse commercialisée par Quanta est considérée comme présentant une meilleure action contre les inhibiteurs de Taq polymérase. La durée de réalisation des techniques de PCR est d'environ 2 heures.

De nouvelles techniques de biologie moléculaire émergent ces dernières années, notamment la réalisation d'une PCR multiplex dans les selles, permettant d'isoler différentes bactéries entéro-invasives sur un même prélèvement.

D- Méthode de détection immuno-enzymatique à partir des selles

Le premier test ELISA a été disponible aux Etats-Unis il y a plus de 10 ans (ProSpecT Campylobacter microplate assay, Alexon-Trend, Ramsey, Minn., EU) et est actuellement disponible en Europe (Oxoid, Dardilly, France). Les autres tests utilisables sont le RidaScreen Campylobacter (R-Biopharm, Darmstadt, Allemagne) et le Premier Campy (Meridian Bioscience, Cincinnati, EU). La durée de réalisation des tests ELISA est d'environ 2 heures.

Des tests unitaires immuno-chromatographiques ont été aussi proposés récemment par Meridian, R-Biopharm ou encore Biosynex. Leur avantage est leur rapidité de réalisation estimée à 15 minutes.

Comme les techniques de biologie moléculaire, les méthodes immuno-enzymatiques se révèlent plus sensibles que la culture mais leur spécificité, notamment celle des tests immuno-chromatographique reste à confirmer (4). En effet, ce test aurait un grand intérêt car il permettrait un criblage rapide et permettrait d'éviter la mise en culture en cas de résultat négatif.

E- Sérologie

La sérologie n'a pas d'intérêt pour détecter les infections entériques à Campylobacter. Elle est en revanche importante à mettre en œuvre pour la détection des syndromes post infectieux notamment le syndrome de Guillain Barré, les manifestations cutanées ou articulaires. Compte tenu de la fréquence d'exposition au Campylobacter, beaucoup de personnes peuvent avoir des anticorps contre ces bactéries, témoins d'une infection ancienne à Campylobacter. Seuls les taux élevés ($>1/20$) doivent être pris en compte. La sérologie peut être réalisée par fixation du complément ou par ELISA.

F- Etude de la sensibilité aux antibiotiques au laboratoire

La méthode préconisée est celle validée par le comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CA-SFM). Les antibiotiques à tester sont : ampicilline, amoxicilline et acide clavulanique, gentamicine, érythromycine, ciprofloxacine et tétracycline. Les souches sont catégorisées comme sensibles, intermédiaires ou résistantes aux différents antibiotiques en fonction des "breakpoints" définis par le CA-SFM.

MATERIELS ET METHODES

I- Matériels

Il s'agit d'une étude prospective transversale diagnostique unicentrique, menée au CHU de Bordeaux entre le 1^{er} avril 2014 et le 30 juin 2015. Toutes les techniques ont été réalisées en insu des autres résultats et des autres techniques.

Tous les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois admis aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux et ayant eu un prélèvement de selles pour coproculture ont été inclus dans l'étude.

De plus, pour l'analyse des performances des tests de détection rapide des *Campylobacters*, ont été inclus tous les patients (population pédiatrique et adulte) admis aux urgences adultes et pédiatriques du CHU de Bordeaux et ayant eu un prélèvement de selles pour coproculture. Il n'existe pas de critères de non inclusion pour l'étude de la fiabilité de ces tests, sauf si un patient refuse d'y participer.

Au total, 107 enfants ont été inclus. L'analyse des données clinico-biologiques a été réalisée sur ces 107 enfants.

L'évaluation des performances des tests de détection rapide des *Campylobacters* a été réalisée sur les selles de 57 enfants et de 24 adultes, soit sur un total de 81 selles.

II- Méthodes

A- Schéma de l'étude

Toutes les selles provenant des urgences, reçues au laboratoire, ont étéensemencées pour la recherche de *Campylobacter* par culture. Parallèlement, 3 tests immuno-chromatographiques ont été réalisés à partir de ces prélèvements, fournis par Meridian, Biosynex et R-biopharm. En cas de positivité d'au moins un des tests, les selles ont été congelées pour la réalisation ultérieure de tests de biologie moléculaire (Quanta, Roche Diagnostics et R-biopharm) et de tests immuno-enzymatiques type ELISA (Meridian et R-biopharm) (Figure 7).

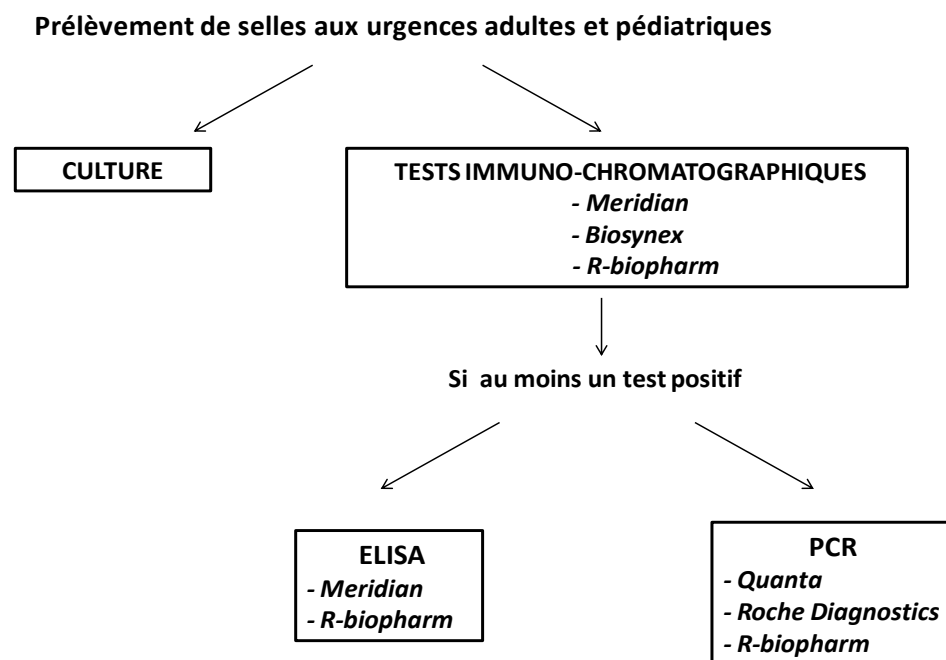


Figure 7. Schéma d'étude de l'analyse diagnostique

Par ailleurs, les selles de 43 patients présentant une coproculture négative et des tests immuno-chromatographiques négatifs ont également été congelées. Une analyse ultérieure de ces selles a été réalisée par les techniques de biologie moléculaire et les tests immuno-enzymatiques (ELISA).

B- Tests immuno-chromatographiques

1- Le test Meridian

Un échantillon de selles solides ou 50 µl de selles liquides ont été mélangés à 1400 µl de diluant dans un tube. Les selles ont été émulsionnées à l'aide d'un bâtonnet applicateur puis vortexées pendant au moins 15 secondes. Une partie du recueil (175 µl) a été transférée dans un tube échantillon prévu à cet effet. Après 20 minutes d'incubation à température ambiante, le résultat a été lu et validé si la bande contrôle était clairement visible. Un résultat positif montrait 2 bandes, alors qu'un résultat négatif ne montrait qu'une seule bande (Figure 8).

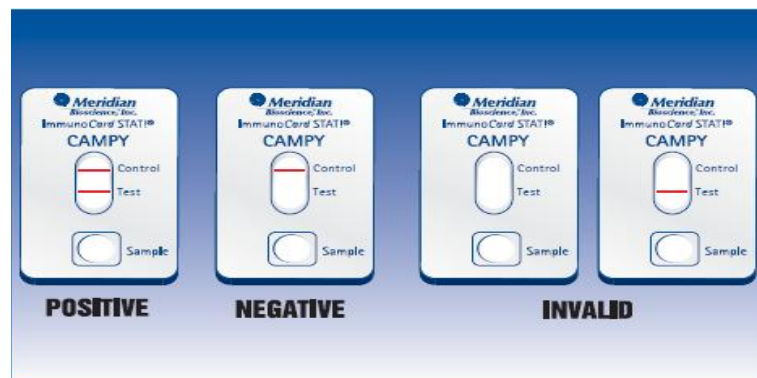


Figure 8. Interprétation du test immuno-chromatographique Meridian

La présence de la bande au niveau de la zone "Control" valide le test. En cas d'absence de cette bande, le résultat du test n'est pas valide. Un résultat positif comporte donc 2 bandes tandis qu'un résultat négatif ne comporte qu'une bande au niveau du "Control".

2- Le test Biosynex

Un échantillon de selles solides ou 100 µl de selles liquides ont été prélevés et déposés dans un flacon unidose avec diluant. Celui-ci a été agité, puis 3 gouttes ont été prélevées et déposées dans le puits échantillon de la cassette. Après 15 minutes, une lecture était possible. Le test était positif si 2 bandes colorées distinctes apparaissaient et négatif s'il y avait apparition d'une seule bande dans le haut de la fenêtre de lecture correspondant la bande contrôle.

3- Le test R-biopharm

Un millilitre de diluant a été placé dans un tube test et associé à 50 µl de selles liquides ou 50 mg de selles solides. L'ensemble a été homogénéisé par vortex puis laissé en sédimentation pendant 5 minutes à température ambiante. Cent cinquante microlitres du surnageant de l'échantillon sédimenté a été prélevé et injecté dans la cassette test. La lecture a été réalisée après 15 minutes. Le test était positif si 2 bandes colorées apparaissaient et négatif si seule la bande contrôle était visible.

C- Culture

La culture a été réalisée sur un milieu de Karmali. L'incubation s'est déroulée à 37°C dans une atmosphère microaérobie. Les espèces ont été identifiées par spectrométrie de masse MALDI-TOF.

D- ELISA

1- Le test Meridian

Cinquante microlitres d'un échantillon de selles ont été déposés dans un tube test contenant 200 µl d'une solution diluente. Le tout a été vortexé pendant 15 secondes. Cent microlitres de selles diluées ont été ensuite déposées dans chaque puits contenant les anticorps monoclonaux spécifiques. Après 60 minutes d'incubation à température ambiante, les puits ont été lavés avec une solution de lavage à 5 reprises puis 2 gouttes de conjugué enzymatique ont été déposées dans chaque puits et incubés pendant 30 minutes à température ambiante. Les puits ont ensuite été lavés à 5 reprises et 2 gouttes de substrat ont été ajoutées. Les puits ont été incubés pendant 10 minutes à température ambiante. Enfin, 2 gouttes de solution d'arrêt ont été déposées dans chaque puits puis l'absorbance a été lue entre 450 et 630 nm.

Un échantillon était considéré comme positif si la lecture spectrophotométrique à double longueur d'onde était supérieure ou égale à 0,100.

2- Le test R-biopharm

Cent microlitres de selles liquides ou 50 à 100 mg de selles solides ont été placées dans un tube test contenant 1 ml de solution diluente, le tout a été secondairement vortexé. Cent microlitres de la solution ont ensuite été déposés dans chaque puits. Cent microlitres d'anticorps conjugués à la biotine ont ensuite été ajoutés. Le tout a été incubé pendant 60 minutes à température ambiante. Les puits ont été lavés par un tampon de lavage à 5 reprises puis 100 µl de conjugué enzymatique ont été déposés dans chaque puits. Ces derniers ont été incubés pendant 30 minutes à température ambiante. Un nouveau lavage a été réalisé à 5 reprises. Cent microlitres de substrat ont ensuite été déposés dans chaque puits et incubés pendant 15 minutes à température ambiante puis tous les puits ont été remplis avec 50 µl d'un réactif d'arrêt. L'extinction a été ensuite mesurée à 450 nm. Un échantillon était considéré comme positif si sa valeur d'extinction était supérieure de plus de 10 % à la valeur seuil calculée (valeur seuil = valeur d'extinction du contrôle négatif + 0,15).

E- Techniques de biologie moléculaire

1- Extraction de l'ADN

L'ADN génomique a été extrait en utilisant le kit d'extraction DiaSorin (Diasorin SA, Dublin, Irlande), en suivant les instructions du fabricant.

2- PCR en temps réel

Trois tests de biologie moléculaire ont été réalisés après une extraction commune :

- Une PCR FRET a été réalisée avec la trousse Mastermix commercialisée par Roche
- Une PCR a été réalisée avec la trousse Mastermix commercialisée par Quanta
- Une PCR multiplex commercialisée par R-biopharm, détectant simultanément les *Campylobacters*, les *Yersinia* et les *Salmonelles*.

Une dénaturation à 95 °C a été réalisée pendant 10 minutes, suivie de 50 cycles d'amplification (95°C pendant 6 secondes, 54°C pendant 12 secondes et 72°C pendant 25 secondes). La fluorescence a été mesurée à 640 nm après chaque cycle. Un programme à 95°C pendant 60 secondes et 38°C pendant 50 secondes à un taux de température de transition de 20°C/seconde et 80°C pendant 0 seconde à un taux de 0,1°C/seconde a été ensuite réalisé, avec enregistrement continu de la fluorescence. L'étape finale a consisté à rafraîchir de 20°C par seconde jusqu'à 40°C pendant 30 secondes.

La PCR avec trousse Quanta et Roche Diagnostics permettent de différencier *C. jejuni* de *C. coli*, à la différence de la PCR avec la trousse R-biopharm. Par ailleurs, la PCR avec trousse Quanta et Roche Diagnostics ont été réalisées après dilution au dixième si le premier résultat était négatif. La dilution au dixième permet de limiter la quantité d'inhibiteurs de polymérase présents dans la solution.

F- Détermination des sensibilités et spécificités des différents tests

Les performances d'un test se mesurent par rapport à une technique de référence, le "gold standard". Les résultats des tests en fonction de la classification des patients en malades et non malades, peuvent être résumés dans un tableau de contingence (Tableau 6).

Tableau 6. Tableau de contingence

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test négatif	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

La validité intrinsèque du test est sa capacité informative à catégoriser les patients. Elle s'exprime en terme de probabilité et par un pourcentage sur un échantillon. Elle est définie par la sensibilité et la spécificité.

La sensibilité est déterminée sur une population dont le statut « malade » est connu grâce au test de référence (coproculture). C'est la probabilité du résultat positif d'un test (T+) chez les sujets porteurs de la maladie (M+) telle qu'elle est définie par le gold standard, appelée également taux de vrais positifs.

$$\text{Sensibilité} = p(T+/M+) = \frac{VP}{VP + FN}$$

La spécificité est déterminée sur une population de patients dont le statut non malade est connu. C'est la probabilité du résultat négatif du test (T-) chez les patients définis comme non malades (M-), appelée également taux de vrais négatifs.

$$\text{Spécificité} = p(T-/M-) = \frac{VN}{VN + FP}$$

La validité extrinsèque du test est assurée par les valeurs prédictives. La valeur prédictive positive (VPP) est la probabilité d'être malade chez les patients présentant un test positif, appelée également taux de faux positifs.

$$VPP = p(M +/T+) = \frac{VP}{VP + FP}$$

La valeur prédictive négative (VPN) est la probabilité de ne pas avoir la maladie chez les patients présentant un test négatif, appelée également taux de faux négatifs.

$$VPN = p(M -/T-) = \frac{VN}{VN + FN}$$

G- Analyse des données clinico-biologiques

Dans la population pédiatrique, une analyse de données a pu être réalisée chez les enfants ayant eu un prélèvement de selles aux urgences dans la période d'étude en répertoriant les données présentes sur DxCare.

Les données démographiques (âge et sexe) ont été analysées. La date de diagnostic a également été répertoriée ; elle correspond à la date à laquelle le prélèvement de selles a été réalisé aux urgences.

Les données cliniques ont été rapportées notamment sur la triade diagnostique : diarrhée sanglante ou non, fièvre, douleurs abdominales, dans les 15 jours précédents le diagnostic. La durée des symptômes a été évaluée. Les symptômes associés ont également été analysés. Nous avons recueilli les antécédents médicaux des patients, la notion d'un voyage récent dans les 3 derniers mois, une éventuelle source de contamination et la présence de cas contact dans l'entourage.

Les données biologiques ont été analysées chez les enfants ayant eu un bilan biologique aux urgences. La numération formule sanguine (NFS) et la CRP ont été collectées afin de déterminer l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique.

Les données bactériologiques, notamment l'identification de bactérie à partir de la coproculture ont été rapportées. L'antibiogramme a été analysé pour évaluer les résistances bactériennes. L'intérêt a été également porté sur l'antibiothérapie récente, dans les 15 jours précédents le diagnostic. La prescription d'antibiotiques aux urgences ou au retour à domicile a été explorée. Enfin, l'influence du résultat des tests immuno-chromatographiques sur la prescription antibiotique a été étudiée.

La nécessité d'une hospitalisation et la survenue de complications post-infectieuses, dans les 3 mois après le diagnostic, ont été analysées.

Enfin, le diagnostic de sortie des urgences de chaque enfant ayant eu une coproculture, a été recensé.

L'analyse statistique a été menée avec le test de Student.

RESULTATS

I- Analyse clinico-biologique

Un patient a été considéré comme porteur d'une infection à Campylobacter si la culture de Campylobacter était positive et/ou en cas de positivité d'au moins un test immuno-enzymatique (ELISA) ET d'au moins un des trois tests de biologie moléculaire (PCR). Au total, 27 enfants remplissaient ces conditions, constituant le groupe positif à Campylobacter.

Quatre vingt enfants ne présentaient pas les critères diagnostiques d'infection à Campylobacter, constituant de ce fait le groupe négatif à Campylobacter. L'analyse clinico-biologique a donc inclus 27 enfants positifs à Campylobacter et 80 enfants négatifs.

A- Répartition par sexe

Les infections à Campylobacter touchaient préférentiellement les enfants de sexe féminin puisque l'on retrouvait 15 filles pour 12 garçons soit un sex ratio de 0,8/1.

Dans le groupe négatif, un prélèvement de selles a été réalisé chez 49 garçons (61,2 %) contre 31 filles (sex ratio=1,5/1).

B- Répartition par âge

Durant cette période d'étude, 27 enfants (77,1 %) de moins de 15 ans et 3 mois ont présenté une infection à *Campylobacter* contre 8 adultes. La médiane d'âge de la série pédiatrique était de 4 ans avec des extrêmes allant de 3 mois à 12 ans et 6 mois (Figure 9).

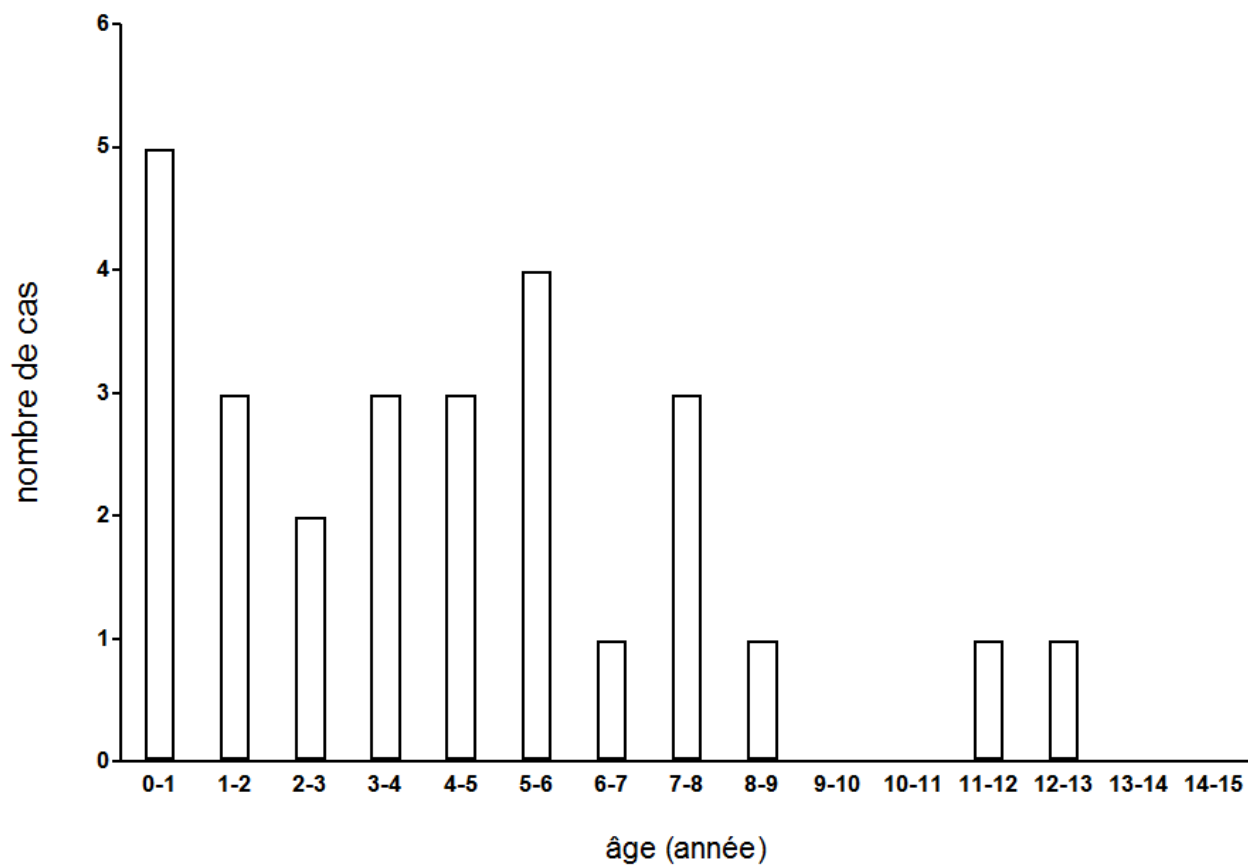


Figure 9. Répartition par âge des infections à *Campylobacter* incluses dans l'étude.

La majorité des enfants présentant une infection à *Campylobacter* étaient âgés de moins de 1 an et trois quart des enfants avaient moins de 6 ans (n=20).

C- Répartition au cours de l'étude

La moitié (n=13) des infections à *Campylobacter* se répartissaient sur les mois d'août, septembre et octobre 2014. Une diminution du nombre de cas au-delà de cette période était constatée avec seulement 4 cas recensés durant la saison hivernale allant de novembre 2014 à février 2015 (Figure 10).

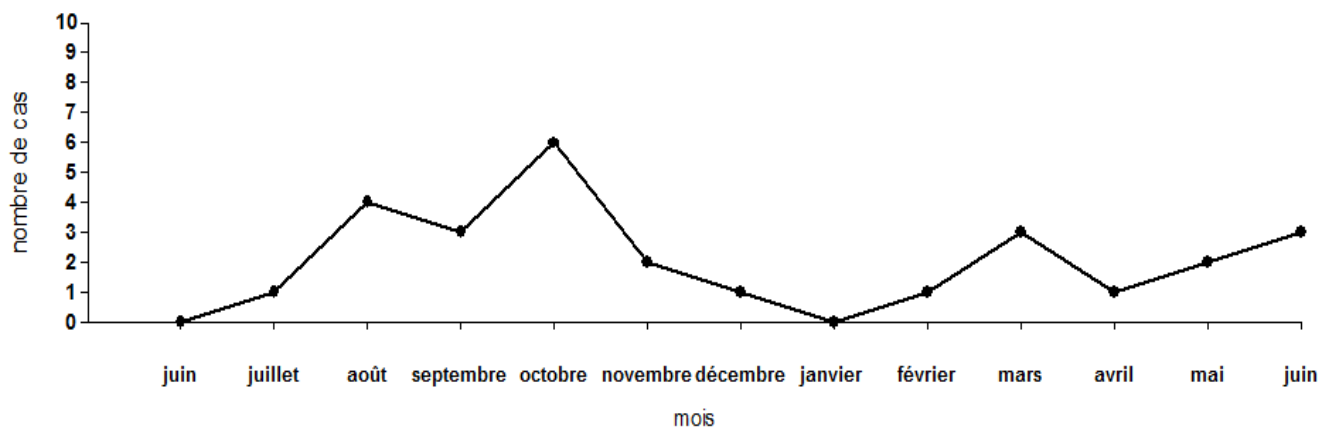


Figure 10. Répartition mensuelle des infections à *Campylobacter* au cours de l'étude.

Un pic saisonnier d'infections à *Campylobacter* a été observé d'août à octobre.

D- Terrain

Tous les enfants ayant présenté une infection à *Campylobacter* étaient indemnes de pathologies chroniques évolutives.

Dans le groupe des enfants ne présentant pas d'infection à *Campylobacter*, 11 % des patients avaient des antécédents de pathologies chroniques, digestifs pour la plupart :

- 2 enfants présentaient une pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) dont un porteur d'une iléostomie
- 2 enfants présentaient une maladie de Hirschprung
- 1 enfant présentait une malformation ano-rectale opérée
- 1 enfant présentait des troubles du comportement alimentaire
- 1 enfant présentait un syndrome de Di Georges, troubles de l'oralité et gastrostomie
- 1 enfant présentait une atrésie des voies biliaires
- 1 enfant présentait un laparoschisis opéré

E- Histoire récente

Seulement 3 enfants rapportaient un voyage récent à l'étranger dans les 15 jours précédant le début des symptômes liés à l'infection à *Campylobacter*. Les pays concernés étaient la République Dominicaine, l'Algérie et le Maroc. Dans le groupe négatif, un voyage dans le dernier mois a été retrouvé chez seulement 5 enfants, en Algérie (n=3), République Dominicaine et Thaïlande.

Dans le groupe positif, deux modes de contamination pouvant être liés à une infection à *Campylobacter* ont été rapportés. Il s'agissait de l'ingestion d'eau croupie dans le premier cas et d'un hot dog dans le second. L'ingestion s'était déroulée dans les 24 heures précédant le début des symptômes. Dans le groupe négatif, aucun mode de contamination pouvant expliquer le tableau clinique n'a été rapporté.

Chez 4 enfants du groupe positif (14,8 %), un cas contact était associé. Il s'agissait du frère (n=2), du père et d'un camarade de classe.

F- Symptomatologie clinique

La présentation clinique typique des infections bactériennes digestives est l'association de trois symptômes majeurs : la diarrhée, le plus souvent sanglante, les douleurs abdominales et la fièvre.

Dans la série, la durée moyenne d'évolution des symptômes avant le diagnostic d'infection à *Campylobacter* était de 3 jours. L'indication d'un prélèvement de selles aux urgences pédiatriques était posée par les médecins hospitaliers en fonction des symptômes cliniques. Sur les 107 enfants ayant eu un prélèvement de selles, 83 d'entre eux (77,5 %) présentaient de la fièvre, 59 (55 %) des douleurs abdominales et 103 (96,2 %) présentaient une diarrhée dont un tiers (33 %), une diarrhée sanglante. Enfin, 48 enfants (44,8%) présentaient des vomissements (Figure 11).

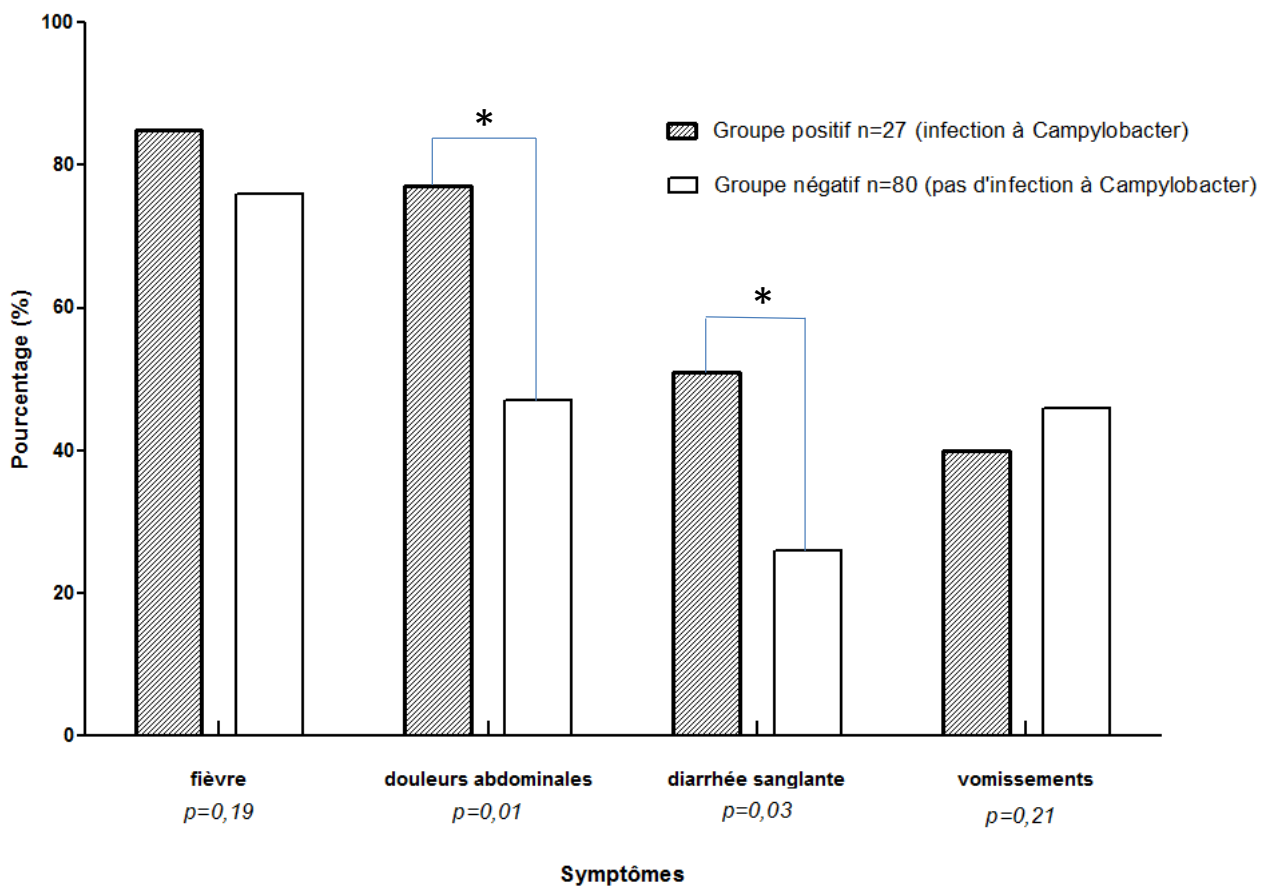


Figure 11. Analyse des symptômes cliniques dans les groupes positif et négatif à *Campylobacter*. * p < 0,05

Hyperthermie

Parmi les enfants présentant une infection à *Campylobacter*, 85,1 % (n=23) avaient de la fièvre dans les 3 jours précédents ou à l'arrivée aux urgences. Dans le groupe des enfants négatifs, 76,2 % des enfants avaient de la fièvre.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,19$).

Diarrhée

Dans le groupe des enfants présentant une infection à *Campylobacter*, tous les patients avaient de la diarrhée. La moitié d'entre eux (51,8 %) présentaient une diarrhée sanglante. Dans le groupe des enfants négatifs, 95 % avaient de la diarrhée dont un quart (n=20) présentaient une diarrhée sanglante.

Il existe une différence significative entre les deux groupes ($p=0,03$) concernant la diarrhée avec présence de sang, plus fréquente dans le groupe des enfants infectés par *Campylobacter*.

Douleurs abdominales

Vingt deux enfants soit 77,7 % des cas du groupe positif à *Campylobacter* présentaient des douleurs abdominales contre 47 % dans le groupe négatif.

Il existe une différence significative entre les deux groupes ($p=0,01$).

Vomissements

Onze enfants (40,7 %) présentaient des vomissements au moment du diagnostic d'infection à *Campylobacter* contre 37 enfants (46,2 %) dans le groupe négatif.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,21$).

Deux enfants présentaient des céphalées dans le groupe positif à *Campylobacter* et 4 enfants dans le groupe négatif.

G- Antibiothérapie récente

Quatre enfants (14,8 %) présentant une infection à *Campylobacter* avaient reçu une antibiothérapie dans les 15 jours précédant la consultation aux urgences pédiatriques. Les antibiotiques étaient : amoxicilline (n=3) et cefpodoxime axetil (n=1).

Dans le groupe négatif, un quart des patients avaient reçu une antibiothérapie préalable : amoxicilline-acide clavulanique (n=5), amoxicilline (n=8), ciprofloxacine (n=1), cefpodoxime axetil (n=1), métronidazole (n=1) et ceftriaxone (n=3).

H- Marqueurs de l'inflammation

Sur les 107 enfants ayant eu un prélèvement de selles aux urgences, 77 (71,9 %) avaient également eu un bilan biologique sanguin ; 12 appartenaient au groupe positif à *Campylobacter* et 55 au groupe négatif.

Les paramètres retenus pour l'évaluation du syndrome inflammatoire étaient :

- la numération formule sanguine (NFS) avec plus particulièrement le nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles
- la CRP

Chez les enfants présentant une infection à *Campylobacter*, 44,4 % (n=12) avaient eu un dosage sanguin de la NFS et de la CRP. Il existait une hyperleucocytose supérieure à 10 G/L dans la moitié des cas (54,6 %) avec des valeurs variant de 6,7 à 16 G/L (moyenne = 10,4, médiane = 10,5). Le taux de polynucléaires variait de 3,3 à 14 G/L (moyenne = 6,8, médiane = 7,1). Le taux de CRP était supérieur à 10 mg/L dans tous les cas avec des valeurs variant de 13 à 151 mg/L (moyenne = 66,2, médiane = 61), témoin d'une inflammation biologique.

Dans le groupe négatif à *Campylobacter*, 56 enfants sur 80 ont eu un bilan biologique (70 %). La CRP moyenne était de 44,6 mg/dL, la médiane était de 45 mg/dL et des extrêmes variant de 0 à 134 (<10 chez 24 enfants). La moyenne et la médiane du taux de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles étaient respectivement de 8,8 et 11,2 et de 6 et 7 G/L.

I- Résultats bactériologiques et diagnostic

Vingt sept enfants ont été inclus dans le groupe positif à *Campylobacter*. Le test diagnostique de référence de ces infections est la culture d'un prélèvement de selles. Vingt cinq enfants présentaient une culture positive à *Campylobacter* soit 23,3 % des enfants ayant eu un prélèvement de selles aux urgences pédiatriques sur la période d'étude. Vingt et un *Campylobacter jejuni* (84 %), 3 *Campylobacter coli* (12 %) et un *Campylobacter fetus* ont été isolés. L'antibiogramme a été réalisé avec six antibiotiques: érythromycine, tétracycline, ampicilline, ciprofloxacine, gentamicine, amoxicilline/acide clavulanique. Les résistances aux antibiotiques sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résistance aux antibiotiques des différents *Campylobacter* isolés.

	<i>C. jejuni</i> n(% résistance) N=21	<i>C. coli</i> n(% résistance) N=3	<i>C. fetus</i> n(% résistance) N=1	Total <i>Campylobacter</i> n(% résistance) N=25
Erythromycine	0	1 (33,3)	0	1 (4)
Tétracycline	8 (38)	2 (66,6)	0	10 (40)
Ampicilline	7 (28)	1 (33,3)	0	8 (32)
Ciprofloxacine	12 (57,1)	3 (100)	0	15 (60)
Gentamicine	0	0	0	0
Amoxicilline- acide clavulanique	0	0	0	0

Il est intéressant de noter la constante résistance des *C. coli* aux fluoroquinolones.

Des hémocultures ont été prélevées chez 4 enfants, toutes négatives. Deux enfants ont été inclus dans le groupe positif devant la positivité d'au moins une technique de biologie moléculaire (PCR en faveur de *Campylobacter jejuni* dans les 2 cas) et au moins un test immuno-enzymatique (test immuno-chromatographique ou ELISA). Tous les autres enfants avaient une culture positive.

Sur les 107 enfants ayant eu un prélèvement de selles aux urgences pédiatriques sur la période définie, 67 (62,6%) avaient une coproculture négative et 40 (37,4 %) présentaient une infection bactérienne digestive avec une coproculture positive. La Figure 12 expose la répartition des gastro-entérites bactériennes en fonction de la bactérie isolée. Vingt cinq Campylobacters (23,3 %) étaient isolés contre 12 Salmonelles (11,2 %) et 3 Yersinia (2,8 %).

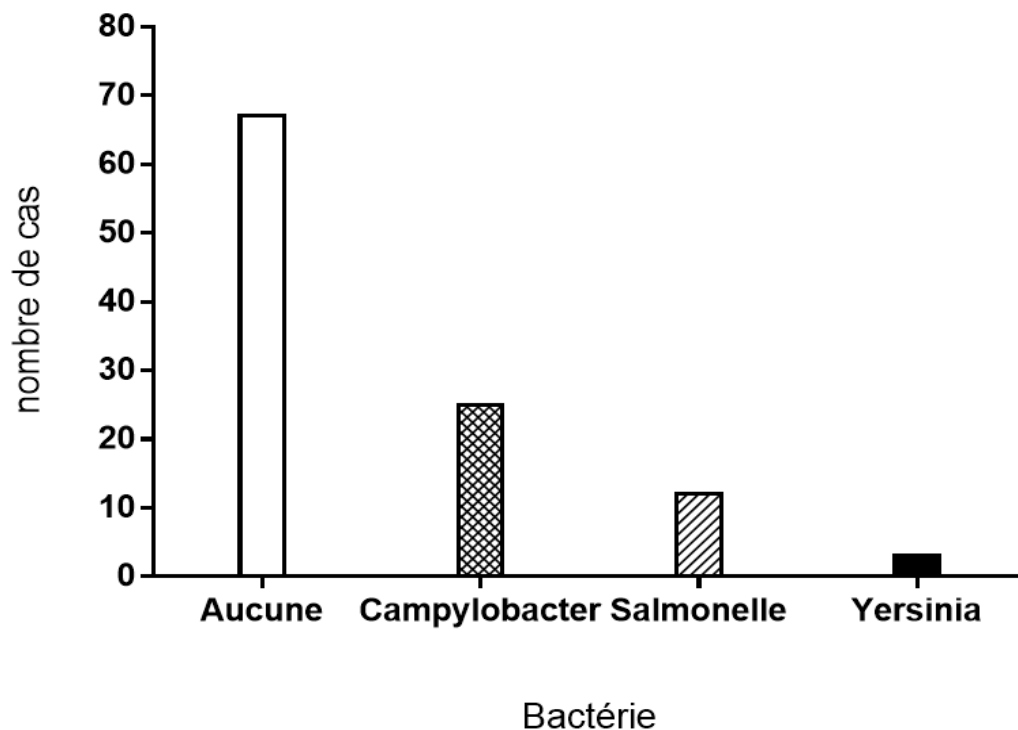


Figure 12. Résultats bactériologiques des prélèvements de selles après mise en culture.

Sur la série de 107 enfants ayant eu un prélèvement de selles, les infections bactériennes digestives représentaient 40,1 % des cas avec en chef de ligne, les infections à *Campylobacter* (25,3 %). Dans plus de la moitié des cas (54,2 %), il s'agissait d'une gastro-entérite virale. Ce dernier diagnostic était porté devant le contexte épidémique, les signes cliniques, l'évolution des symptômes. Le diagnostic était mentionné dans la conclusion de l'observation informatisée de chaque enfant. Seulement 10 enfants avaient également eu un prélèvement virologique des selles isolant un Adénovirus dans la moitié des cas et un Rotavirus dans l'autre moitié. Deux enfants présentaient une allergie aux protéines de lait de vache (APLV), une pneumopathie était retrouvée dans deux cas, deux enfants présentaient une appendicite et un enfant, une pyélonéphrite (Figure 13).

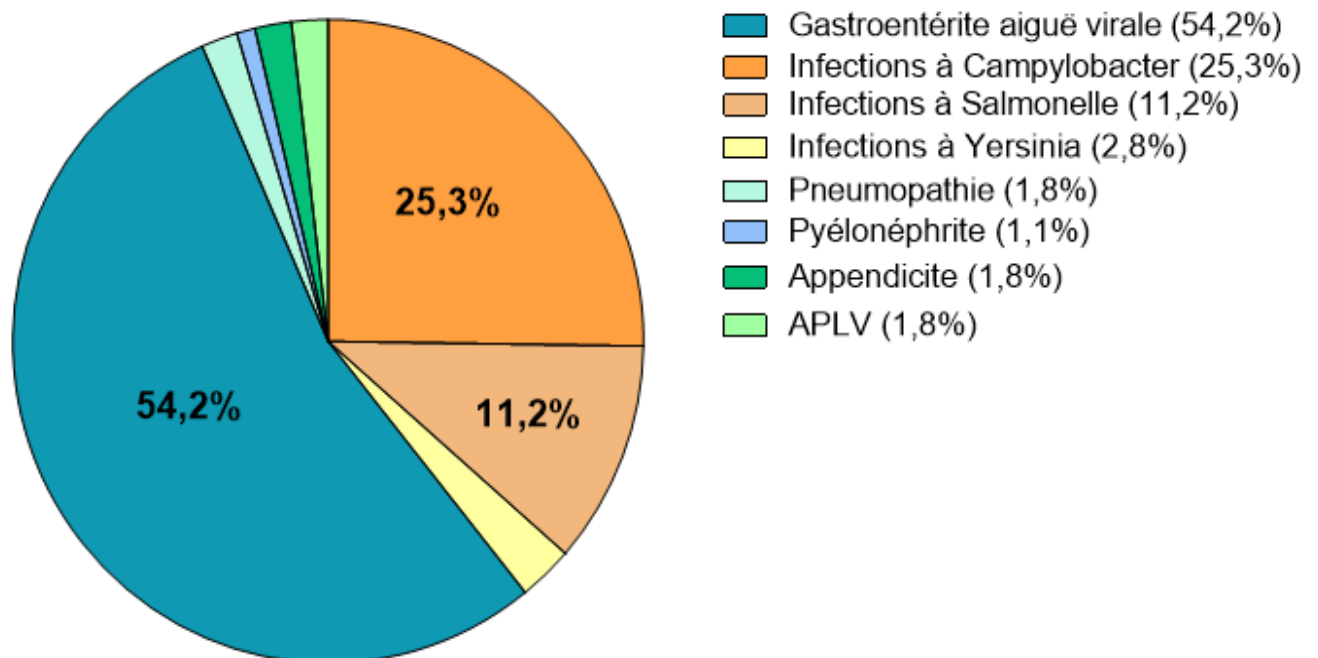


Figure 13. Répartition diagnostique de la série.

J- Antibiothérapie

Vingt enfants (71,4 %) présentant une infection à *Campylobacter* ont reçu une antibiothérapie par macrolides. Pour 19 enfants, il s'agissait de l'azithromycine et un enfant a été traité par clarithromycine. Un enfant a reçu une unique injection de ceftriaxone. Sept enfants n'ont reçu aucune antibiothérapie malgré au moins un test immuno-chromatographique positif et une culture positive dans six cas.

Dans la moitié des cas (n=14), l'antibiothérapie par azithromycine a été débutée après le résultat positif d'au moins un test immuno-chromatographique, communiqué par appel téléphonique au service des urgences pédiatriques. Dans un quart des cas (n=7), l'antibiothérapie a été débutée sans résultat communiqué. Parmi les 8 enfants n'ayant reçu aucune antibiothérapie, 6 d'entre eux n'ont pas été traités du fait de l'absence de communication des résultats des tests immuno-chromatographiques et car l'état clinique ne le justifiait pas. L'enfant présentant une infection à *Campylobacter fetus* n'avait aucun test immuno-chromatographique positif, il n'a donc pas été traité par antibiotiques. De même pour un autre enfant qui présentait une PCR positive à *Campylobacter jejuni* et un test ELISA positif mais une culture et tests immuno-chromatographiques négatifs. Un enfant du groupe négatif mais présentant un test immuno-chromatographique positif a été traité par azithromycine après communication du résultat.

Dans le groupe négatif, près de la moitié (45,6 %) des enfants ont reçu une antibiothérapie. Les 15 enfants présentant une infection bactérienne à *Salmonelle* ou *Yersinia* ont reçu un traitement par azithromycine. Trois d'entre eux avaient reçu préalablement un traitement par ceftriaxone pendant 24 à 72 heures.

Un tiers des enfants (n=18) présentant une gastro-entérite virale ont reçu une antibiothérapie ; 4 enfants ont reçu une bi-antibiothérapie parentérale (ceftriaxone et métronidazole ou céfotaxime et gentamicine), un enfant a reçu une tri-antibiothérapie (ceftriaxone, métronidazole, gentamicine), 7 enfants ont reçu une monothérapie par azithromycine et 4 enfants, une monothérapie par ceftriaxone. Deux enfants ont reçu une monothérapie respectivement par amoxicilline et triméthoprim/sulfaméthoxazole.

K- Hospitalisation, complications

Un tiers des enfants (32,1 %) présentant une infection à *Campylobacter* ont été hospitalisés. La durée moyenne d'hospitalisation était de 2,7 jours.

Un enfant a reconsulté un mois après le diagnostic pour douleurs abdominales persistantes, imputées à *Campylobacter*. Aucune autre nouvelle consultation au CHU de Bordeaux, au décours de l'infection, n'a été rapportée. Aucun syndrome de Guillain Barré n'a été diagnostiqué dans les 3 mois suivant la fin de l'inclusion dans l'étude.

II- Evaluation des performances des différents tests diagnostiques

Le Tableau 8 expose les résultats des différentes techniques diagnostiques utilisées chez les patients présentant une infection à *Campylobacter*. Un cas positif à *Campylobacter* a été défini par une coproculture positive à *Campylobacter* ou par la positivité d'au moins un test immuno-enzymatique (ELISA) ET d'une technique de biologie moléculaire (PCR). Au total, le nombre de cas positif s'élevait à 35. Huit d'entre eux étaient des adultes. Parmi ces 35 patients, 3 présentaient une coproculture négative (P16, P22, P32). P22 et P32 avaient tous les tests positifs sauf la culture tandis que P16 n'avait aucun test ICT positif mais tous les tests ELISA et de biologie moléculaire positifs. Pour ces 3 patients, *C. jejuni* a été détecté par PCR.

Le prélèvement positif à *C. fetus* n'avait aucun test immuno-chromatographique positif (P2). De ce fait, les techniques de biologie moléculaire et ELISA n'ont pas été réalisées pour cette étude.

Certains tests Biosynex n'ont pu être réalisés car les coffrets ont dû être retournés au fabricant. En effet, 9 patients n'ont pu être testés par Biosynex (P1, P13, P15, P16, P17, P22, P23, P27, P32). De même, 3 patients n'ont pas été testés par R-biopharm du fait de l'absence de coffrets sur une période de l'étude (P8, P10, P34). Chez 7 patients (P2, P9, P10, P17, P23, P27, P34), le prélèvement de selles était en quantité insuffisante, ne permettant pas de réaliser l'intégralité des tests.

Deux patients présentant respectivement une culture positive à *C. jejuni* et *C. coli*, n'avaient aucune PCR ni aucun test ELISA positifs (P11, P12).

Tableau 8. Résultats des différents tests diagnostiques du groupe positif à Campylobacter.

	Test ICT Meridian	Test ICT Biosynex	Test ICT R-biopharm	Culture	PCR Quanta	PCR Roche	PCR R-biopharm	ELISA Meridian	ELISA R-biopharm
P1	+	NF	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P2	-	-	-	<i>C. fetus</i>	NF	NF	NF	NF	NF
P3	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	QI	QI	QI	QI	QI
P4	-	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P5	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P6	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P7	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P8	+	+	NF	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P9	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	QI
P10	+	+	NF	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	QI	QI
P11	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	-	-	-	-	-
P12	+	-	+	<i>C. coli</i>	-	-	-	-	-
P13	+	NF	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P14	-	-	-	<i>C. coli</i>	NF	NF	NF	NF	NF
P15	+	NF	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P16	-	NF	-	-	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P17	-	NF	-	<i>C. coli</i>	QI	QI	QI	QI	QI
P18	-	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P19	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P20	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	NF
P21	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P22	+	NF	+	-	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P23	-	NF	+	<i>C. jejuni</i>	QI	QI	QI	QI	QI
P24	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	NF
P25	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	-
P26	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P27	+	NF	+	<i>C. jejuni</i>	QI	QI	QI	QI	QI
P28	-	-	-	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	-	-
P29	-	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	-	+	+	+
P30	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P31	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P32	+	NF	+	-	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P33	+	+	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+
P34	+	-	NF	<i>C. jejuni</i>	QI	QI	QI	QI	QI
P35	+	-	+	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. jejuni</i>	+	+	+

Test ICT : test immuno-chromatographique, + : positif, - : négatif, NF : non fait, QI : quantité

Le Tableau 9 expose les résultats des tests diagnostiques des patients ne présentant pas d'infection à *Campylobacter*. Au total, 46 patients ont été testés dont 30 enfants.

Trois patients avaient uniquement un test immuno-chromatographique positif (N2, N4, N14). Deux patients présentaient seulement un test ELISA positif (N8, N9) et un patient présentaient les deux tests ELISA positifs (N35). Enfin un patient avait deux trousse de PCR positives (Quanta Diagnostics et R-biopharm), en faveur d'un *C. jejuni* (N27).

Trente cinq tests Biosynex et 5 tests R-biopharm n'ont pas pu être réalisés pour les raisons décrites précédemment (retour au fabricant et absence de coffret).

Un patient présentait un test immuno-chromatographique positif, les 3 tests de PCR positives mais les tests ELISA et la culture étaient négatifs (N45). La PCR était en faveur d'un *C. coli*.

Chez 4 patients (N1, N15, N26, N38), le prélèvement de selles était en quantité insuffisante, ne permettant pas de réaliser l'intégralité des tests.

Tableau 9. Résultats des différents tests diagnostiques du groupe négatif à *Campylobacter*.

	Test ICT Meridian	Test ICT Biosynex	Test ICT R-biopharm	Culture	PCR Quanta	PCR Roche	PCR R-biopharm	ELISA Meridian	ELISA R-biopharm
N1	-	NF	-	-	-	-	-	QI	-
N2	+	-	-	-	-	-	-	-	-
N3	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N4	-	NF	+	-	-	-	-	-	-
N5	NF	NF	NF	-	-	-	-	-	-
N6	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N7	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N8	-	NF	-	-	-	-	-	-	+
N9	-	NF	-	-	-	-	-	-	+
N10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N11	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N13	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N14	+	NF	-	-	-	-	-	-	-
N15	-	NF	-	-	-	-	-	QI	QI
N16	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N17	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N18	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N19	-	-	NF	-	-	-	-	-	-
N20	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N21	-	-	NF	-	-	-	-	-	-
N22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N23	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N24	-	-	NF	-	-	-	-	-	-
N25	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N26	-	NF	-	-	-	-	-	QI	QI
N27	-	NF	-	-	<i>C. jejuni</i>	-	+	-	-
N28	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N29	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
N31	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N32	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N33	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N34	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N35	-	NF	-	-	-	-	-	+	+
N36	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N37	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N38	-	NF	-	-	-	-	-	QI	-
N39	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N40	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N41	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N42	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N43	-	NF	-	-	-	-	-	-	-
N44	-	-	NF	-	-	-	-	-	-
N45	-	-	+	-	<i>C. coli</i>	<i>C. coli</i>	+	-	-
N46	-	NF	-	-	-	-	-	-	-

A- Test immuno-chromatographique Meridian

Tableau 10. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique Meridian

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	26	3
Test négatif	9	42

La sensibilité est de 74,2 %, la spécificité est de 93,3 %, la valeur prédictive positive est de 89,6 % et la valeur prédictive négative est de 82,3 %.

B- Test immuno-chromatographique Biosynex

Tableau 11. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique Biosynex

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	10	0
Test négatif	16	11

La sensibilité est de 38,4 %, la spécificité est de 100 %, la valeur prédictive positive est de 100% et la valeur prédictive négative est de 40,7 %.

C- Test immuno-chromatographique R-biopharm

Tableau 12. Tableau de contingence du test immuno-chromatographique R-biopharm

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	27	2
Test négatif	5	39

La sensibilité est de 84,3 %, la spécificité est de 95,1 %, la VPP est de 93,1 % et la VPN est de 88,6 %.

D- PCR Quanta Diagnostics

Tableau 13. Tableau de contingence de la PCR Quanta Diagnostics

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	26	2
Test négatif	2	44

La sensibilité est de 92,8 %, la spécificité est de 95,6 %, la VPP est de 92,8 % et la VPN est de 95,6 %.

E- PCR Roche

Tableau 14. Tableau de contingence de la PCR Roche

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	25	1
Test négatif	3	45

La sensibilité est de 89,2 %, la spécificité est de 97,8 %, la VPP est de 96,1 % et la VPN est de 93,7 %.

F- PCR R-biopharm

Tableau 15. Tableau de contingence de la PCR R-biopharm

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	26	2
Test négatif	2	44

La sensibilité est de 92,8 %, la spécificité est de 95,6 %, la VPP est de 92,8 % et la VPN est de 95,6 %.

G- ELISA Meridian

Tableau 16. Tableau de contingence du test ELISA Meridian

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	24	2
Test négatif	3	40

La sensibilité est de 88,8 %, la spécificité est de 95,2 %, la VPP est de 92,3 % et la VPN est de 93 %.

H- ELISA R-biopharm

Tableau 17. Tableau de contingence du test ELISA R-biopharm

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	20	3
Test négatif	4	41

La sensibilité est de 83,3 %, la spécificité est de 93,1 %, la VPP est de 86,9 % et la VPN est de 91,1 %.

I- Interprétation des résultats

Les Figures 14 à 17 exposent les performances des différents tests diagnostiques en terme de sensibilité, spécificité, VPP et VPN. Le test immuno-chromatographique Biosynex est le test le moins performant du fait d'une sensibilité et VPN inférieures à 50 % malgré une spécificité et VPP optimales (100 %). Le test immuno-chromatographique le plus performant est celui de R-biopharm avec des résultats supérieurs à 80 %. Le test immuno-chromatographique Meridian présente une sensibilité inférieure à 80 % (74,2%) mais une spécificité similaire.

Les trousse de PCR Quanta Diagnostics et R-biopharm ont des performances presque identiques, toutes supérieures à 90 %. Il s'agit des deux tests les plus performants. La trousse Roche présente une sensibilité moindre (89 %) mais une très bonne spécificité et valeur prédictive positive (supérieures à 95 %).

Le test ELISA le plus performant est celui de Meridian avec des performances comprises entre 88 et 96 %.

La sensibilité de la culture est de 91,4 % et sa valeur prédictive négative est de 95,8 %.

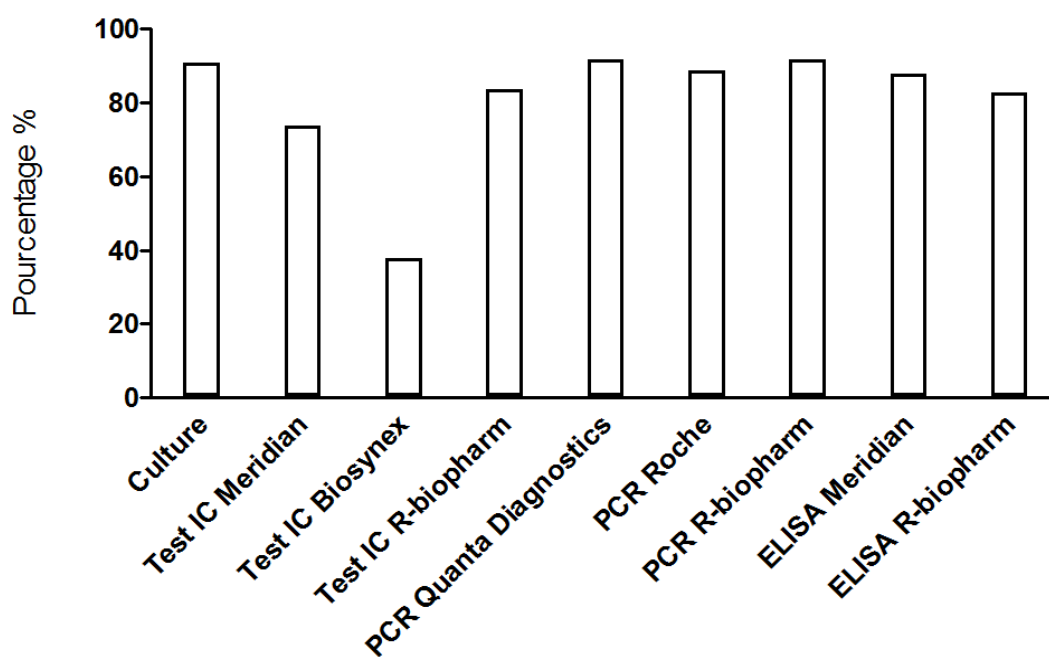


Figure 14. Sensibilité des différents tests diagnostiques

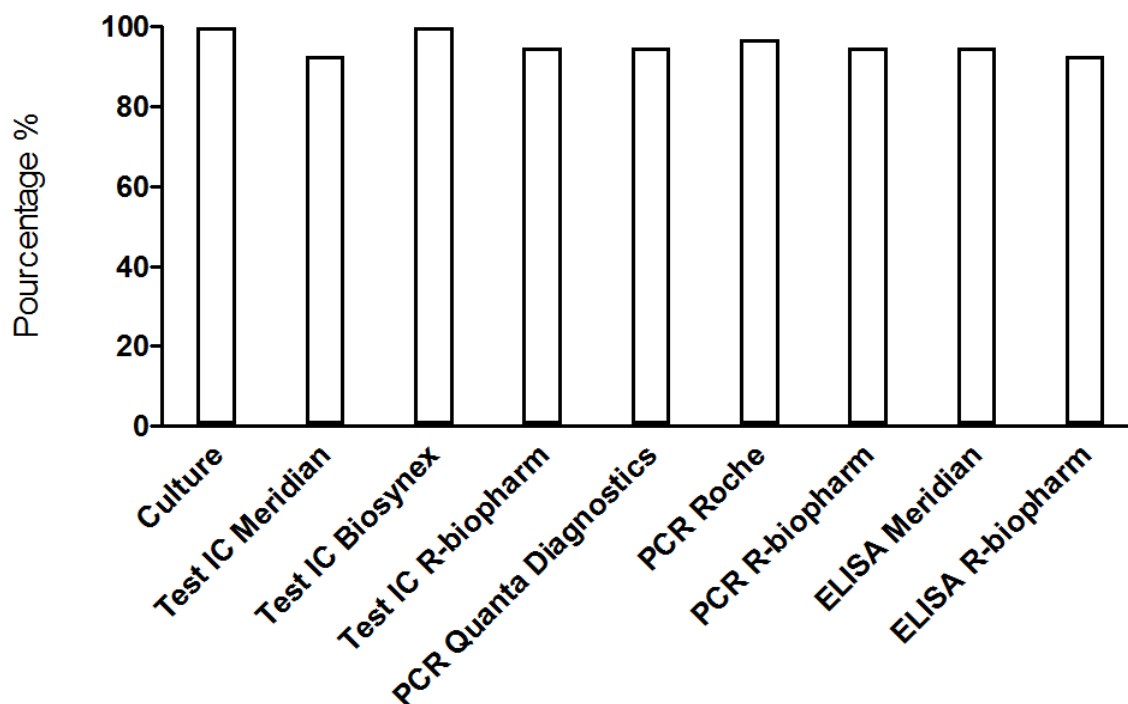


Figure 15. Spécificité des différents tests diagnostiques

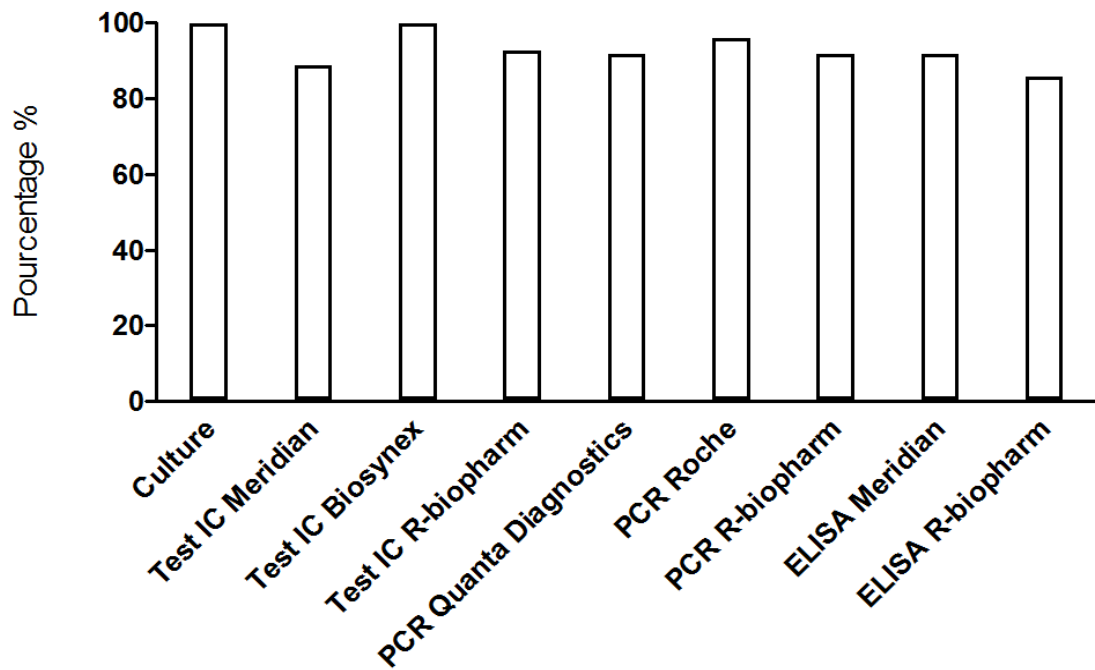


Figure 16. VPP des différents tests diagnostiques

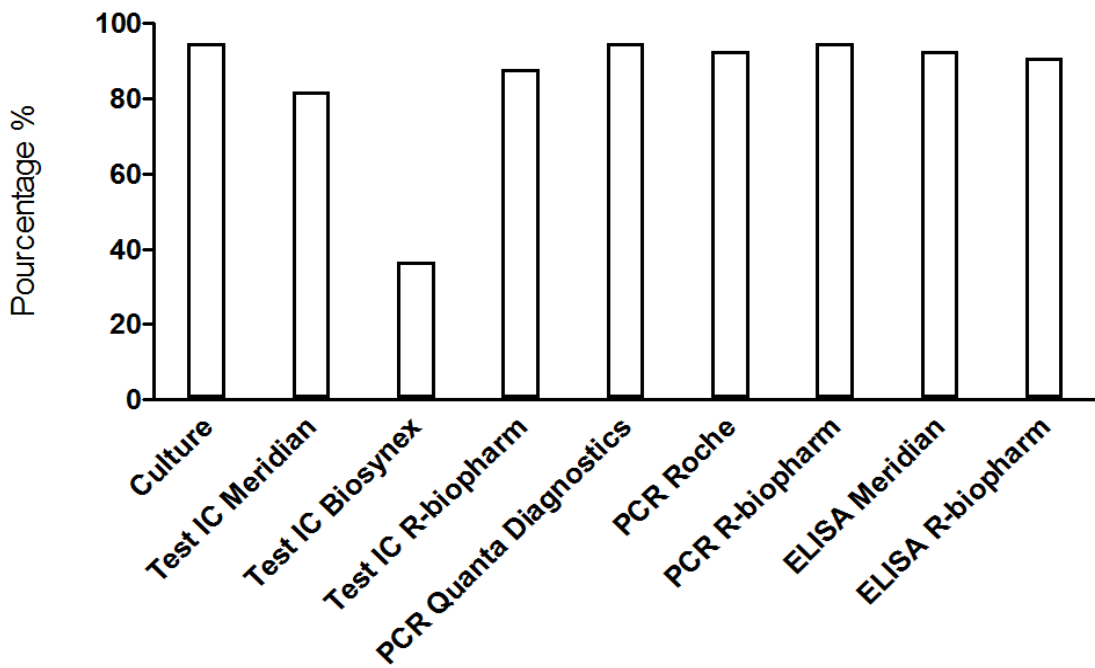


Figure 17. VPN des différents tests diagnostiques

DISCUSSION

L'entérite à *Campylobacter* est désormais reconnue comme la première cause d'infection bactérienne digestive dans le monde, notamment chez les jeunes enfants. Notre étude confirme ces faits puisque 80 % de la population infectée était des enfants (n=27). Les trois quart de la série pédiatrique avaient moins de 6 ans ; l'âge médian était de 4 ans et la moitié des cas étaient répertoriés sur les mois d'août, septembre et octobre 2014. Ces données sont compatibles avec celles du centre national de référence (5).

La fièvre, les douleurs abdominales et la diarrhée composaient la triade clinique du diagnostic d'infection à *Campylobacter* car ces symptômes étaient présents dans respectivement 85,1 %, 77,7 % et 100 % des cas. On notait une différence significative concernant les douleurs abdominales et la diarrhée sanglante dans le groupe infecté par *Campylobacter* par rapport au groupe non infecté. De ce fait, un prélèvement de selles aux urgences doit être réalisé devant ce tableau clinique et d'autant plus quand il existe des douleurs abdominales et une diarrhée sanglante.

Nous avons documenté que 39,2 % des enfants ayant eu un prélèvement de selles aux urgences, présentaient une infection bactérienne digestive. Ceci souligne le bon rendement de la prescription de la coproculture aux urgences pédiatriques. Vingt sept *Campylobacters* ont été isolés dans les selles contre 12 *Salmonelles* et 3 *Yersinia*. Ces résultats confirment la prépondérance des infections à *Campylobacter*, 2,3 fois plus fréquentes que les infections à *Salmonelle*. Ceci est en accord avec les données de Van Cauteren *et al.* qui estime à 528780 le nombre de cas d'infection à *Campylobacter* par an en France, contre 192450 infections à *Salmonelle* (13). *Campylobacter* a été isolé dans les selles chez un quart des enfants de l'étude (25,3 %). Bessède *et al.* avaient isolé en 2011, dans le même centre, seulement 9,5 % de *Campylobacter* dans les selles (4). Cependant, l'étude avait été menée dans tous les services hospitaliers confondus, rendant notre résultat plus proche de la réalité.

L'analyse des facteurs de risque d'infection à *Campylobacter* a été peu contributive dans notre étude. Elle n'a pas permis d'établir un lien entre un voyage récent et une infection à *Campylobacter* du fait d'une cohorte trop faible. En effet, seulement 3 enfants avaient voyagé dans les 15 jours précédents le début des symptômes.

L'infection à *Campylobacter* reste une pathologie peu sévère puisque seulement un tiers des enfants a été hospitalisé. Le syndrome inflammatoire biologique était modéré et n'a pas montré de particularités par rapport aux enfants non infectés par *Campylobacter*.

Les résultats bactériologiques soulignent la prépondérance de *C. jejuni* puisqu'il s'agissait de 84 % des Campylobacters isolés. Seulement 3 enfants étaient infectés par *C. coli* et un enfant par *C. fetus*.

Ces données sont proches de celles du CNR qui isolait en 2014, 80,5% de *C. jejuni*. Seulement 4 enfants ont eu une hémoculture, non contributive. Les bactériémies ont été rapportées dans la littérature chez les patients infectés à *C. fetus*. Dans notre étude, cette espèce a été isolée chez un seul patient qui n'a pas eu d'hémoculture.

Les données du CNR rapportent une augmentation croissante de la résistance de *C. jejuni* et *C. coli* aux fluoroquinolones, pour atteindre 56,4 % en 2014. Dans notre étude, la résistance aux quinolones atteint 60 % pour ces deux espèces. Il faut noter que *C. coli* était résistant dans tous les cas.

Près de trois quart des enfants (71,4 %) présentant une infection à Campylobacter ont reçu un traitement par macrolides, conformément aux recommandations européennes. Les autres patients infectés n'ont reçu aucune antibiothérapie. Chez la moitié des enfants infectés à Campylobacter (14 sur 27 enfants), l'antibiothérapie a été débutée au décours du résultat des tests immuno-chromatographiques, communiqué par téléphone au service des urgences. Il n'a pas été possible de déterminer si c'est le fait d'avoir communiqué le résultat rapidement au clinicien qui a déclenché la prescription d'une antibiothérapie ou non. En effet, il aurait été intéressant de savoir si l'utilisation des tests de détection rapide permettait au clinicien de traiter les patients qui n'auraient pas forcément été traités en l'absence de la réalisation de ces tests. Dans les autres cas, le traitement a été donné sans résultat communiqué par téléphone pour 7 patients et n'a pas été donné dans 7 cas malgré un test de détection rapide positif. Ceci est expliqué par un défaut de communication entre le service de bactériologie et celui des urgences pédiatriques.

Plus de la moitié des patients (53,2 %) ayant eu un prélèvement de selles aux urgences ont reçu une antibiothérapie. La moitié de notre cohorte (53 %) présentaient une gastro-entérite virale. Parmi eux, un tiers avaient reçu des antibiotiques.

Aucune complication notable n'a été répertoriée dans les 3 mois suivant la date de fin d'inclusion dans l'étude. Seulement des douleurs abdominales persistantes ont été rapportées chez un patient.

L'infection à *Campylobacter* est une pathologie fréquente, potentiellement grave, à l'origine d'un nombre non négligeable de consultations pédiatriques. L'objectif de cette étude était d'évaluer des tests de diagnostic rapide et simple à utiliser pour détecter les *Campylobacters* dans les selles et améliorer la prise en charge des patients (80,81). Nous avons évalué les performances de 3 tests immuno-chromatographiques qui ont été comparés à la technique de référence, la culture, mais aussi aux tests de biologie moléculaire (PCR) et aux tests immuno-enzymatiques (ELISA).

Dans cette étude, la sensibilité de la culture a été évaluée à 91,4 % et la VPN à 95,8 %. Ces résultats sont nettement plus performants que ce que décrivait Bessède *et al.*, évaluant la sensibilité de la culture entre 54 et 65 % en fonction de la méthode utilisée (4). Ceci peut s'expliquer par différents arguments. Dans l'étude de Bessède *et al.* aucun milieu de transport adapté type Cary Blair n'avait été utilisé. Cependant, ce milieu a été utilisé chez seulement 3 patients dans notre étude. De plus, l'acheminement des prélèvements a été probablement plus rapide ainsi que leur prise en charge au laboratoire de bactériologie. Enfin, le développement de la spectrométrie de masse MALDI-TOF en 2013 a probablement joué un rôle prépondérant dans l'identification plus aisée des *Campylobacters*.

Deux tests immuno-chromatographiques ont montrés de bons résultats (Meridian et R-biopharm). Les résultats montrent une très bonne spécificité et valeur prédictive positive des 3 tests étudiés, estimées entre 89 et 100 %. Au cours de l'étude, le test Biosynex a donné de nombreux faux négatifs (16 sur 26) présentant une très faible sensibilité et valeur prédictive négative estimées entre 38 et 41 %. Au vu des premières données, le laboratoire a souhaité revoir la formulation du test afin d'augmenter sa sensibilité. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas de nombreux résultats pour le test Biosynex. Le test ICT R-biopharm obtenait les meilleurs résultats avec une sensibilité de 84,3 % et une spécificité de 95,1 %. Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par Gomez-Camarasa *et al.*, qui retrouvait pour ce test une sensibilité de 87 % et une spécificité de 97 % (82). Le test ICT Meridian a présenté une sensibilité de 74,2 % et une spécificité de 93,3 %. En effet, 9 cas étaient des faux négatifs sur 35 patients infectés.

Dans notre étude, la biologie moléculaire était la technique la plus performante. En effet, les trousse de PCR Quanta Diagnostics et R-biopharm ont obtenu des résultats similaires avec une sensibilité et spécificité évaluées respectivement à 92,8 % et 95,6 %.

Seulement 2 cas étaient des faux négatifs sur 28 patients infectés. Un faux négatif supplémentaire était répertorié pour la trousse Roche diminuant de ce fait sa sensibilité à 89,2% malgré une spécificité de 97,8 %. La PCR avec la trousse Quanta présente donc probablement une meilleure action contre les inhibiteurs de la Taq Polymerase comme décrit par le fournisseur, en comparaison à la PCR avec la trousse Roche.

Le test ELISA Meridian est plus performant que celui de R-biopharm avec une sensibilité et une spécificité évaluées respectivement à 88,8 % et 95,2 % contre 83,3 % et 93,1%. Les techniques immuno-enzymatiques par ELISA ont été définies comme méthode de référence de détection des *Campylobacters* dans la transplantation de microbiote fécal. Le principe de cette technique est d'instiller des matières fécales d'un donneur sain dans le tractus gastro-intestinal d'un patient afin de traiter une pathologie spécifique. Les indications actuelles sont les infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Les perspectives thérapeutiques concernent également la prise en charge des colites ulcéreuses idiopathiques, des maladies inflammatoires de l'intestin et du syndrome de l'intestin irritable (85–87). Dans le cadre du bilan pré-transplantation, une détection par technique ELISA est réalisée dans les selles du donneur (88). Notre étude confirme que ces techniques présentent d'excellentes performances. Nous avons obtenu des résultats similaires à ceux décrit par Tolcin *et al.* et Dediste *et al.* (83,84).

Le test immuno-chromatographique R-biopharm présente de bonnes performances, similaires à celles des tests ELISA. Sa sensibilité est étonnement inférieure à celle de la culture (84,3 % contre 91,4 %) et il est moins performant que les techniques de biologie moléculaire. Cependant, il présente les critères pour être défini comme un test de diagnostic rapide pour la détection des *Campylobacters* dans les selles. Il est réalisable en 15 minutes, reproductible, simple d'utilisation et concerne la principale cause d'infection digestive bactérienne dans le monde. Le diagnostic rapide des infections à *Campylobacter* est nécessaire à la prise en charge des patients ; ce test a donc toute sa place dans les laboratoires d'analyse et biologie médicale.

Un réseau de surveillance des *Campylobacter* par les laboratoires d'analyse médicale de ville a été constitué en 2002. Ces laboratoires adressent toutes les souches de *Campylobacter* isolées au centre national de référence.

Une enquête auprès de l'ensemble des laboratoires participant au contrôle national de qualité, relayée par l'AFSSAPS, a été menée en 2009 afin de mieux appréhender l'état de la recherche de ces bactéries et de contribuer à l'amélioration de la représentativité notamment pour les laboratoires privés. Ces derniers ont déclaré rechercher les Campylobacters dans 80 % des cas (essentiellement par culture) contre 96 % pour les laboratoires hospitaliers. De ce fait, le développement des tests immuno-chromatographiques à l'échelle des laboratoires de ville favoriserait d'autant plus le diagnostic précoce de ces infections ainsi que sa prise en charge ambulatoire rapide via le médecin généraliste ou le pédiatre libéral.

A travers la Figure 18, nous proposons un algorithme de prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à Campylobacter.

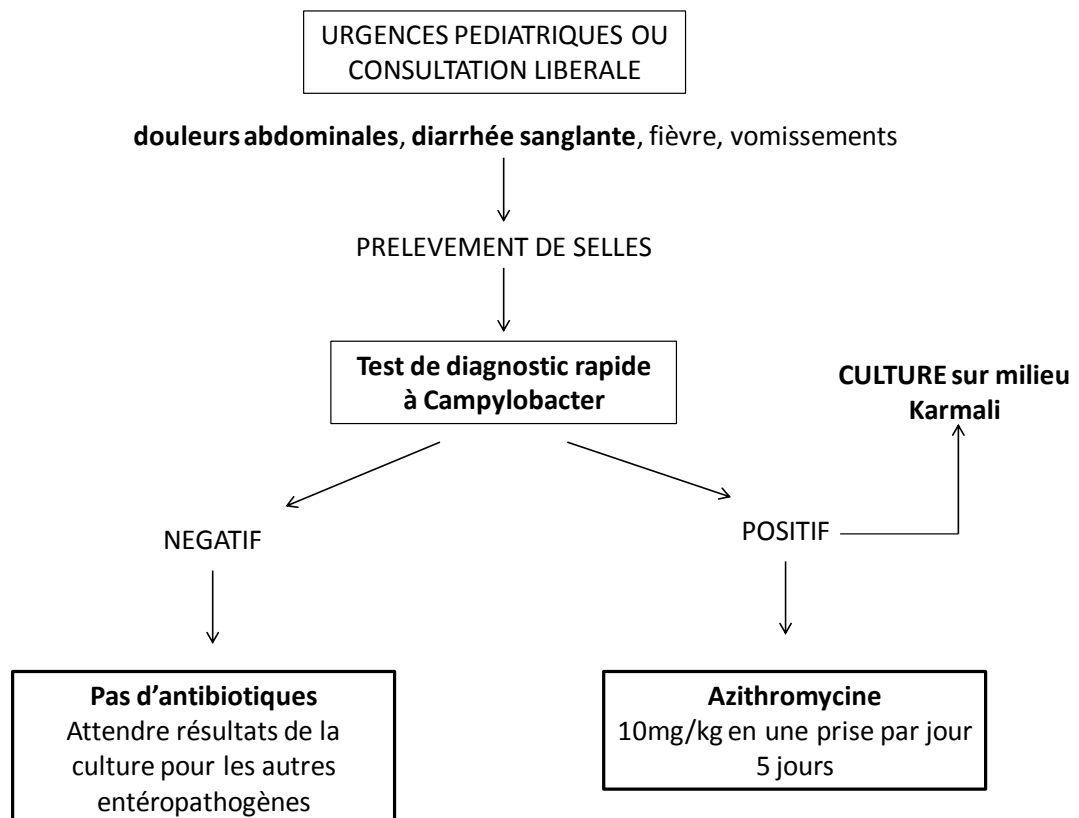


Figure 18. Algorithme diagnostique et thérapeutique des infections à Campylobacter

En appliquant cet algorithme, c'est-à-dire devant un test de détection rapide négatif, sans réaliser la culture à *Campylobacter*, 3 patients n'auraient pas été détectés, dont un présentant une infection à *C. fetus*. En revanche, si seule la culture avait été réalisée, 2 cas dans cette étude n'auraient pas été détectés mais détectés par les tests immuno-chromatographiques.

Les tests immuno-chromatographiques permettraient d'éviter d'ensemencer de manière systématique des géloses Karmali sur les coprocultures à la recherche des *Campylobacters*. Cette technique serait réalisée qu'en cas de positivité de ces tests, afin d'obtenir un antibiogramme et permettre un suivi épidémiologique. Ceci limiterait le temps et le coût de préparation des coprocultures.

CONCLUSION

Notre étude confirme que les infections à *Campylobacter* représentent un motif fréquent de consultations aux urgences pédiatriques. De ce fait, leur prise en charge doit être la plus optimale possible notamment par une antibiothérapie adaptée. Cette dernière doit être donnée précocement afin de diminuer l'intensité des symptômes et limiter des complications sévères.

L'étude des performances de tests immuno-chromatographiques a permis de confirmer leur intérêt notamment pour le test ICT R-biopharm qui présente de bons résultats, proches de ceux de la culture, de la biologie moléculaire et des tests ELISA. Il peut être défini comme une nouvelle méthode de diagnostic rapide des infections à *Campylobacter*. Sa fiabilité et son résultat précoce, en 15 minutes, permet au clinicien d'instaurer une antibiothérapie dans les meilleurs délais et ainsi d'optimiser la prise en charge de ces infections. La mise en culture des selles reste néanmoins indispensable dans la mesure où elle permet d'évaluer l'épidémiologie de *Campylobacter*, en particulier concernant la résistance aux antibiotiques.

Ces nouvelles techniques de diagnostic rapide pourraient se développer en milieu hospitalier mais également dans les laboratoires de ville où la prise en charge ambulatoire de ces infections, souvent sous diagnostiquées, amélioreraient considérablement leur appréhension.

Références

1. Butzler J, Dekeyser P, Detrain M, Dehaen F. Related vibrio in stools. *J Pediatr.* 1973;3(82).
2. Skirrow M. *Campylobacter* enteritis: a new disease. *Br J Med.* 1977;(2).
3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Vecchio A Lo, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1).
4. Bessède E, Delcamp A, Sifré E, Buissonniere A, Mégraud F. New Methods for Detection of *Campylobacters* in Stool Samples in Comparison to Culture. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3).
5. Mégraud F, Lehours P. Rapport annuel d'activité 2014, Centre national de références des *Campylobacter*. *Inst Veille Sanit.* 2014;
6. Martos M, Fernández J, Riazzo C, Marí J. Sensibilidad de tres test inmunocromatográficos para detección de *Campylobacter* y *Salmonella* en heces en comparación con el cultivo. *Rev Esp Quimioter.* 2014;27(2).
7. Granato P, Chen L, Holiday I, Rawling R, Novak-Weekley S. Comparison of Premier CAMPY Enzyme Immunoassay (EIA), ProSpecT *Campylobacter* EIA, and ImmunoCard STAT!® CAMPY Tests with Culture for Laboratory Diagnosis of *Campylobacter* Enteric Infections. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11).
8. Kawatsu K, Kumeda Y, Taguchi M, Yamazaki-Matsune W. Development and Evaluation of Immunochromatographic Assay for Simple and Rapid Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in Human Stool Specimens. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4).
9. Black R, Morris S, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *The Lancet.* 2003;361(9376).

10. Unicef, Organisation mondiale de la Santé. Mettre fin aux décès évitables d'enfants par pneumonie et diarrhée d'ici 2025: le Plan d'action mondial intégré pour prévenir et combattre la pneumonie et la diarrhée. 2013; Disponible sur: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/fr
11. Institut national de Veille Sanitaire. Situation épidémiologique des gastro-entérites aiguës en France. Point au 22 février 2012. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Gastro-enterites-aigues-virales/Donnees-epidemiologiques/Archives/Situation-epidemiologique-des-gastro-enterites-aigues-en-France.-Point-au-22-fevrier-2012](http://www.invs.sante.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies_infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Gastro-enterites-aigues-virales/Donnees-epidemiologiques/Archives/Situation-epidemiologique-des-gastro-enterites-aigues-en-France.-Point-au-22-fevrier-2012)
12. Melliez H, Boelle P, Baron S. Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France. Bull Epidemiol Hebd. 2005;35.
13. Van Cauteren D, De Valk H, Sommen C, King L, Jourdan-Da Silva N, Weill F, et al. Community incidence of non typhoid salmonella and campylobacter, France, 2008-2013. Inst Veille Sanit. 2015;0(0).
14. Gendrel D, Cohen R. Diarrhées bactériennes et antibiotiques: les recommandations européennes. Arch Pédiatrie. 2008;15.
15. Bennish M, Khan W, Begum M, Bridges E. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. Clin Infect Dis. 2006;42(3).
16. Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1999. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001167>
17. Ternhag A, Asikainen T, Giesecke J, Ekdahl K. A Meta-Analysis on the Effects of Antibiotic Treatment on Duration of Symptoms Caused by Infection with Campylobacter Species. Clin Infect Dis. 2007;44(5).

18. Salazar-Lindo E, Sack R, Chea-Woo E, Kay B, Piscoya Z, Leon-Barua R. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr*. 1986;109.
19. Ashkenazi S, Danziger Y, Varsano Y, Peilan J, Mimouni M. Treatment of *Campylobacter* gastroenteritis. *Arch Dis Child*. 1987;62(1).
20. Mahlen S, Clarridge J. Oral Abscess Caused by *Campylobacter rectus*: Case Report and Literature Review. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3).
21. Gallay A, Bousquet V, Siret V, Prouzet-Mauléon V, Valk H, Vaillant V, et al. Risk Factors for Acquiring Sporadic *Campylobacter* Infection in France: Results from a National Case-Control Study. *J Infect Dis*. 2008;197(10).
22. Longenberger AH, Palumbo AJ, Chu AK, Moll ME, Weltman A, Ostroff SM. *Campylobacter jejuni* Infections Associated With Unpasteurized Milk--Multiple States, 2012. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2013;57(2):263-6.
23. Delmas G, Gallay A, Espié E, Haeghebaert S, Pihier N, Weill F. Les toxi-infections alimentaires collectives entre 1996 et 2005. *Bull Epidemiol Hebd*. 2006;
24. Khan I, Hill S, Nowak E, Edge T. Effect of Incubation Temperature on the Detection of Thermophilic *Campylobacter* Species from Freshwater Beaches, Nearby Wastewater Effluents, and Bird Fecal Droppings. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(24).
25. Gallay A, De Valk H, Cournot M, Ladeuil B, Hemery C, Castor C, et al. A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(6).
26. Denny J, Boelaert F, Borck B, Heuer O, Ammon A, Makela P. Zoonotic infections in Europe: trends and figures - a summary of the EFSA-ECDC annual report. *Eurosurveillance*. 2007;12(51).
27. Fraser G, Spiteri G, éditeurs. Annual epidemiological report reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. European Centre for Disease Prevention and Control; 2011.

28. Ailes E, Demma L, Hurd S, Hatch J, Jones T, Vugia D. Continued decline in the incidence of *Campylobacter* infections. FoodNet 1996–2006. Foodborne Pathog Dis. 2008;5.
29. Mégraud F, Boudraa G, Bessaoud K, Bensid S, Dabis f, Soltana R, et al. Incidence of *Campylobacter* infection in infants in western Algeria and the possible protective role of breast feeding. Epidemiol Infect. 1990;105(01).
30. Fujihara N, Takakura S, Saito T, Inuma Y, Ichiyama S. A case of perinatal sepsis by *Campylobacter fetus subsp. fetus* infection successfully treated with carbapenem – case report and literature review. J Infect. 2006;53(5).
31. Gillespie I. Investigating vomiting and/or bloody diarrhoea in *Campylobacter jejuni* infection. J Med Microbiol. 2006;55(6).
32. Lehours P, Aladjidi N, Sarlangue J, Mégraud F. Infections à *Campylobacter* chez l'enfant. Arch Pédiatrie. 2012;19(6).
33. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Boucekkine T, Bigard M-A. TNF antagonists in the treatment of inflammatory bowel disease: Results of a survey of gastroenterologists in the French region of Lorraine. Gastroentérologie Clin Biol. janv 2009;33(1):23-30.
34. Gradel K, Nielsen H, Schønheyder H, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased Short- and Long-Term Risk of Inflammatory Bowel Disease After Salmonella or *Campylobacter* Gastroenteritis. Gastroenterology. 2009;137(2).
35. Spiller R, Garsed K. Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2009;136(6).
36. Ajene A, Walker C, Black R. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, salmonella and *Shigella*-associated reactive arthritis. J Health Popul Nutr. 2013;31(3).
37. Bruele T, Mourad-Baars P, Claas E, Plas R, Kuijper E, Bredius R. *Campylobacter jejuni* bacteremia and *Helicobacter pylori* in a patient with X-linked agammaglobulinemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(11).

38. Winkelstein J, Marino M, Lederman H, Jones S, Sullivan K. X-Linked Agammaglobulinemia: Report on a United States Registry of 201 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(4).
39. Tam C, O'Brien S, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues A. Guillain-Barré Syndrome and Preceding Infection with *Campylobacter*, Influenza and Epstein-Barr Virus in the General Practice Research Database. Montgomery J, éditeur. *Plos ONE*. 2007;2(4).
40. Acheson D, Allos B. *Campylobacter jejuni* infections: update on emerging issues and trends. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8).
41. Kuroki S, Saida T, Nukina M. *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues. *Ann Neurol*. 1993;
42. Yuki N. Molecular mimicry between gangliosides and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis*. 1997;176.
43. Roberts T, Shah A, Graham J, McQueen I. The Miller Fischer syndrome following campylobacter enteritis: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(11).
44. Parkhill J, Wren B, Mungall K, Ketley J, Churcher C, Basham D, et al. The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. *Nature*. 2000;403(6770).
45. Crushell E, Harty S, Sharif F, Bourke B. Enteric *Campylobacter*: Purging Its Secrets? *Pediatr Res*. 2004;55(1).
46. Wassenaar T, Blaser M. Pathophysiology of *Campylobacter jejuni* infections of humans. *Microbes Infect*. 1999;1(12).
47. Wooldridge K, Ketley J. *Campylobacter*-hostcell interactions. *Trends Microbiol*. 1997;5.
48. Kopecko D, Hu L, Zaal K. *Campylobacter jejuni*-microtubule-dependent invasion. *Trends Microbiol*. 2001;9(8).

49. Monteville M, Konkel M. Fibronectin-Facilitated Invasion of T84 Eukaryotic Cells by *Campylobacter jejuni* Occurs Preferentially at the Basolateral Cell Surface. *Infect Immun.* 2002;70(12).
50. Hu L, Kopecko D. *Campylobacter jejuni* 81-176 associates with microtubules and dynein during invasion of human intestinal cells. *Infect Immun.* 1999;67(8).
51. Pei Z, Blaser M. PEB1, the Major Cell-binding Factor of *Campylobacter jejuni*, Is a Homolog of the Binding Component in Gram-negative Nutrient Transport Systems. *J Biol Chem.* 1993;
52. Moser I, Schroeder W, Salnikow J. *Campylobacter jejuni* major outer membrane protein and a 59-kDa protein are involved in binding to fibronectin and INT 407 cell membranes. *FEMS Microbiol Lett.* 1997;157.
53. Fry B, Feng S, Chen Yy, Newell D, Coloe P, Korolik V. The *galE* gene of *Campylobacter jejuni* is involved in lipopolysaccharide synthesis and virulence. *Infect Immun.* 2000;68(5).
54. Karlyshev A, Wren B. Detection and Initial Characterization of Novel Capsular Polysaccharide among Diverse *Campylobacter jejuni* Strains Using Alcian Blue Dye. *J Clin Microbiol.* 2001;39(1).
55. Johnson W, Lior H. A new heat-labile cytolethal distending toxin (CLDT) produced by *Campylobacter spp.* *Microb Pathog.* 1988;4.
56. Lin J, Sahin O, Michel L, Zhang Q. Critical Role of Multidrug Efflux Pump CmeABC in Bile Resistance and In Vivo Colonization of *Campylobacter jejuni*. *Infect Immun.* 2003;71(8).
57. Hickey T, McVeigh A, Scott D, Michielutti R, Bixby A, Carroll S, et al. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immun.* 2000;68(12).
58. Lara-Tejero M, Galán J. Cytolethal distending toxin: limited damage as a strategy to modulate cellular functions. *Trends Microbiol.* 2002;10(3).

59. Thibault P, Logan S, Kelly J, Brisson J, Ewing C, Trust T, et al. Identification of the Carbohydrate Moieties and Glycosylation Motifs in *Campylobacter jejuni* Flagellin. *J Biol Chem.* 2001;276(37).
60. Konkel M, Kim B, Rivera-Amill V, Garvis S. Bacterial secreted proteins are required for the internalization of *Campylobacter jejuni* into cultured mammalian cells. *Mol Microbiol.* 1999;32(4).
61. Marsden G, Li J, Everest P, Lawson A, Ketley J. Creation of a Large Deletion Mutant of *Campylobacter jejuni* Reveals that the Lipooligosaccharide Gene Cluster Is Not Required for Viability. *J Bacteriol.* 2009;191(7).
62. Organisation mondiale de la Santé. *Campylobacter* 2011. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/fr/>
63. Tajada P, Gomez-Graces J, Alos J, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 beta-lactam agents and combinations with beta-lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(8).
64. Griggs D, Peake L, Johnson M, Ghori S, Mott A, Piddock L. -Lactamase-Mediated -Lactam Resistance in *Campylobacter* Species: Prevalence of Cj0299 (blaOXA-61) and Evidence for a Novel -Lactamase in *C. jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8).
65. Mégraud F, Elharrif Z. Isolation of *Campylobacter* species by filtration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1985;4(4).
66. Steele T, McDermott S. The use of membrane filters applied directly to the surface of agar plates for the isolation of *Campylobacter jejuni* from feces. *Pathology (Phila).* 1984;16(3).
67. Karmali M, Simor A, Roscoe M, Fleming P, Smith S, Lane J. Evaluation of a blood-free, charcoal-based, selective medium for the isolation of *Campylobacter* organisms from feces. *J Clin Microbiol.* 1986;23(3).

68. Albert M, Leach A, Asche V, Hennessy J, Penner J. Serotype distribution of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated from hospitalized patients with diarrhea in central Australia. *J Clin Microbiol.* 1992;30(1).
69. Mégraud F. Bacteriologic methods for the diagnosis of *Campylobacter pylori*. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1989;13(1).
70. On S. Identification methods for campylobacters, helicobacters, and related organisms. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3).
71. Ursing J, Lior H, Owen R. Proposal of minimal standards of describing new species of the family Campylobacteraceae. *Int J Syst Bacteriol.* 1994;44(4).
72. Bessède E, Solecki O, Sifré E, Labadi L, Mégraud F. Identification of *Campylobacter* species and related organisms by matrix assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11).
73. Oyofe B, Thornton S, Burr D, Pavlovskis O, Guerry P. Specific detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30(10).
74. Gonzalez I, Grant K, Richardson P, Park S, Collins M. Specific identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by using a PCR test based on the *ceuE* gene encoding a putative virulence determinant. *J Clin Microbiol.* 1997;35(3).
75. Van Doorn L, Giesendorf B, Bax R. Molecular discrimination between *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari* and *Campylobacter upsaliensis* polymerase chain reaction based on a novel putative GTPase gene. *Mol Cell Probes.* 1997;(11).
76. Linton D, Owen R, Stanley J. Rapid identification by PCR of the genus *Campylobacter* and of five *Campylobacter* species enteropathogenic for man and animals. *Res Microbiol.* 1996;(147).

77. Giesendorf B, van Belkum A, Koeken A, Stegeman H. Development of species-specific DNA probes for *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, and *Campylobacter lari* by polymerase chain reaction fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 1993;31(6).
78. Stonnet V, Guesdon J. *Campylobacter jejuni*: Specific oligonucleotides and DNA probes for use in polymerase chain reaction-based diagnosis. *FEMS Microbiol Lett*. 1993;
79. Ménard A, Dachet F, Prouzet-Mauleon V, Oleastro M, Mégraud F. Development of a real-time fluorescence resonance energy transfer PCR to identify the main pathogenic *Campylobacter spp.* *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(4).
80. Calciati E, Lafuente S, De Simó M, Balfagon P, Bartolomé R, Caylà J. A *Campylobacter* outbreak in a Barcelona school. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2012;30(5).
81. Floch P, Goret J, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. Evaluation of the positive predictive value of a rapid Immunochromatographic test to detect *Campylobacter* in stools. *Gut Pathog*. 2012;4(1).
82. Gómez-Camarasa C, Gutiérrez-Fernández J, Rodríguez-Granger J, Sampedro-Martínez A, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí J. Evaluation of the rapid RIDAQUICK *Campylobacter*® test in a general hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(2).
83. Tolcin R, LaSalvia M, Kirkley B, Vetter E, Cockerill F, Procop G. Evaluation of the Alexon-Trend ProSpecT*Campylobacter* Microplate Assay. *J Clin Microbiol*. 2000;38(10).
84. Dediste A, Vandenberg O, Vlaes L, Ebraert A, Douat N. Evaluation of the ProSpecT Microplate Assay for detection of *Campylobacter*: a routine laboratory perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9(11).
85. Khoruts A, Sadowsky M, Hamilton M. Development of Fecal Microbiota Transplantation Suitable for Mainstream Medicine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2).
86. Anderson J, Edney R, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(6).

87. Damman C, Miller S, Surawicz C, Zisman T. The Microbiome and Inflammatory Bowel Disease: Is There a Therapeutic Role for Fecal Microbiota Transplantation? *Am J Gastroenterol.* 2012;(107).
88. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P. Fecal microbiota transplantation for treatment of relapsing *Clostridium difficile* infection : guidelines for clinical practice. *Hépatogastro Oncol Dig.* 2015;22(4).
89. Mégraud F, Gavinet A. Susceptibility of enteric pathogens to amoxicillin and clavulanate-potentiated amoxicillin. *Chimioterapia.* 1987;6(2).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RESUME :

Les infections à *Campylobacter* représentent la première cause d'infection digestive bactérienne dans le monde. Elles touchent préférentiellement les enfants. Les recommandations actuelles insistent sur la nécessité d'une antibiothérapie précoce afin de diminuer l'intensité et la durée des symptômes et de limiter les complications. La méthode diagnostique de référence est la culture d'un prélèvement de selles. Cependant, elle sous-estimerait de 35 % les infections à *Campylobacter* et ne rendant un résultat qu'en 48 à 72 heures.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer de nouveaux tests diagnostiques par immuno-chromatographie, permettant un résultat très précoce afin d'optimiser au mieux la prise en charge. Une analyse épidémiologique a également été menée aux urgences pédiatriques. L'étude s'est déroulée entre le 1^{er} avril 2014 et le 30 juin 2015 au CHU de Bordeaux.

Trente cinq patients présentant une infection à *Campylobacter* ont été étudiés. Les performances de 3 tests immuno-chromatographiques ont été comparées à la méthode de référence mais aussi à la biologie moléculaire (PCR) et tests immuno-enzymatiques (ELISA). Les résultats montrent que le test immuno-chromatographique R-biopharm obtient les meilleurs résultats avec une sensibilité de 84,3 % et une spécificité de 95,1 %. Il pourrait être défini comme une nouvelle méthode de diagnostic rapide des infections à *Campylobacter*.

DISCIPLINE : PEDIATRIE

MOTS-CLES : *Campylobacter*, test immuno-chromatographique, culture, épidémiologie, population pédiatrique.

CNR des infections à *Campylobacters* et *Hélicobacters*

Université de Bordeaux. Site Carreire

Laboratoire de Bactériologie