



HAL
open science

Étude descriptive des infections aéroportées (bactériennes et virales) : réémergence de la tuberculose dans la population mondiale

Béatrice de Sousa Chaveca

► **To cite this version:**

Béatrice de Sousa Chaveca. Étude descriptive des infections aéroportées (bactériennes et virales) : réémergence de la tuberculose dans la population mondiale. Sciences pharmaceutiques. 1996. dumas-01761651

HAL Id: dumas-01761651

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01761651>

Submitted on 9 Apr 2018

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire



D 115 017990 4

RSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE I

U.F.R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1996

N° d'ORDRE : 7029

ETUDE DESCRIPTIVE DES INFECTIONS AEROPORTEES

(BACTERIENNES ET VIRALES) :

REEMERGENCE DE LA TUBERCULOSE DANS LA POPULATION MONDIALE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mlle DE SOUSA CHAVECA Béatrice

[Données à caractère
personnel]

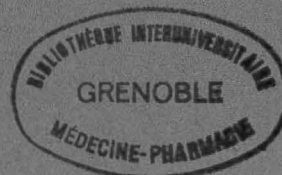
Cette thèse sera soutenue publiquement le 12 Septembre 1996

Devant : Monsieur le professeur E. DROUET, Président du Jury

M. J. CROIZE

Mme S. SPINDOLA

M. Y. SION



Résumé

Les sécrétions respiratoires d'un patient ayant une infection du tractus respiratoire peuvent être suspendues dans l'air suite à une toux, un éternuement, un crachat..., sous formes de petites gouttelettes. Celles-ci s'évaporent et on obtient de petits éléments nucléaires ou " droplet nuclei " qui vont se disperser à l'intérieur d'un espace clos, d'une pièce, d'un immeuble. La transmission interhumaine aéroportée est un phénomène qui est limitée aux atmosphères confinées dans lesquelles la concentration microbienne est importante.

Les infections provoquées par ces " polluants aériens " atteignent les personnes les plus faibles et les plus démunies de la société. On voit ainsi émerger des épidémies dans certaines communautés d'individus, notamment les lieux surpeuplés comme les hôtels et les centres pour SDF, les avions, les bars, les prisons, les hôpitaux, les centres accueillants les personnes HIV positif. Endémique et préoccupante depuis des temps reculés, la tuberculose semblait avoir été vaincue dans les pays industrialisés grâce aux mesures de prévention (vaccination, développement de l'hygiène...) et à l'action efficace de l'antibiothérapie. Depuis environ 1985, plusieurs facteurs sont venus contrarier l'évolution favorable de l'endémie tuberculeuse. Ces facteurs sont : l'épidémie d'infection dû au VIH, l'augmentation de fréquence des souches résistantes, les problèmes socio-économiques. Ces différents facteurs ont fait que la tuberculose est de nouveau un problème à prendre en compte. Nous avons procédé à une description exhaustive de ces germes aéroportés. Parmi ceux-ci, certains posent des problèmes de santé publique évidents : les bactéries du genre *Legionella*, *Mycobacterium* sont responsables d'épidémies importantes, il s'est avéré que la plupart des infections virales ont une porte d'entrée aérienne et que la promiscuité augmente le risque de contamination. Un contrôle rapide de ces infections devient indispensable pour lutter contre leur propagation. Pour ce faire, ont été développées des techniques moléculaires de détection et d'amplification (culture rapide, sonde à ADN, amplification par PCR), mais également des techniques d'épidémiologie moléculaire (RFLP). L'application de ces technologies modernes va sans doute contribuer à (i) une meilleure compréhension de la pathogénie d'infection et de maladie, (ii) un diagnostic plus rapide , (iii) une identification des souches résistantes. Il semble inévitable que la tuberculose restera un problème majeur de santé publique pour les années à venir, surtout pour les pays ayant le plus de difficulté économique et pour lesquels ce problème est secondaire.

SOMMAIRE

1- I^o PARTIE : INTRODUCTION.....	10
2- II^o PARTIE : TRANSMISSION.....	11
2-1- CHAPITRE 1 : TRANSMISSION AÉROPORTÉE.....	11
2-1-1- Introduction.....	11
2-1-2- Les micro-organismes comme bioaérosols.....	12
2-1-3- Les autres bioaérosols.....	13
2-1-4- Seuils de protection sanitaire, normes suggérées ou lignes directrices.....	14
2-2- CHAPITRE 2 : ENVAHISSEMENT DE L'ORGANISME PAR VOIE AÉRIENNE.....	15
2-2-1- Systèmes de défenses respiratoires.....	15
2-2-1-1- Appareil muco-ciliaire.....	15
2-2-1-2- Les macrophages.....	16
2-2-1-3- Formations lymphoïdes pulmonaires.....	16
2-2-2- Le mécanisme bactérien d'invasion des voies respiratoires.....	17
2-2-2-1- Particularité des bactéries du genre <i>Legionella</i>	17
2-2-2-2- Particularité des mycobactéries.....	17
2-2-3- Facteurs diminuant l'efficacité des mécanismes de défense.....	18
2-2-3-1- Le tabagisme.....	18
2-2-3-2- Particules irritantes en suspension dans l'atmosphère.....	18
2-2-3-3- L'alcool.....	18
2-3- CHAPITRE 3 : LES FACTEURS DE CONTAMINATION.....	19
2-3-1- Les conditions environnementales.....	19
2-3-1-1- Variation de la concentration bactérienne en fonction du vent (sa vitesse, sa direction...), la stabilité atmosphérique, du jour et de la nuit.....	19
2-3-1-2- Le vent (vitesse, direction).....	19
2-3-1-3- Le moment de la journée.....	19
2-3-1-4- Les autres facteurs.....	19
2-3-1-4-1- Température et humidité relative.....	19
2-3-1-4-2- Les radiations solaires.....	19
2-3-1-4-3- L'air polluant.....	20
2-3-1-4-4- La pluie.....	20
2-3-1-4-5- Les charges électrostatiques.....	20
2-3-1-4-6- Les saisons.....	20
2-3-2- Les propriétés physiques.....	20
3- III^o PARTIE : DESCRIPTION DES MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉS.....	21

3-1- CHAPITRE 1 : LES VIRUS	21
3-1-1- <i>Orthomyxovirus</i> : les virus grippaux	21
3-1-1-1- Structure des virus.....	21
3-1-1-2- Multiplication des virus	22
3-1-1-2-1- Premier temps :	22
3-1-1-2-2- Deuxième temps :	23
3-1-1-3- Signes cliniques de la grippe	23
3-1-1-4- Epidémiologie.....	24
3-1-1-5- Diagnostic virologique.....	24
3-1-1-6- Pathogénie.....	24
3-1-1-7- Traitement et prévention	24
3-1-2- <i>Paramyxovirus</i>	24
3-1-2-1- Structures des virus	24
3-1-2-2- Multiplication des virus	25
3-1-2-3- Le Virus <i>Para-influenza</i>	26
3-1-2-3-1- Porte d'entrée.....	26
3-1-2-3-2- Epidémiologie.....	26
3-1-2-3-3- Signes cliniques.....	26
3-1-2-3-4- Diagnostic	26
3-1-2-3-5- Prévention	26
3-1-2-4- Le virus respiratoire syncytial (VRS).....	26
3-1-2-4-1- Signes cliniques.....	26
3-1-2-4-2- Facteurs de risque pour l'infection à VRS.....	27
3-1-2-4-3- Immunité et physiopathologie.....	27
3-1-2-4-4- Epidémiologie.....	27
3-1-2-4-5- Diagnostic	27
3-1-2-4-6- Prévention	27
3-1-2-5- Pathogénie du VRS et du virus <i>Para-influenza</i>	28
3-1-2-6- Le virus <i>Ourlien</i>	28
3-1-2-6-1- Signes cliniques.....	28
3-1-2-6-2- Physiopathogénie.....	29
3-1-2-6-3- Epidémiologie.....	29
3-1-2-6-4- Diagnostic.....	29
3-1-2-6-5- Prévention	29
3-1-2-7- Le virus de la rougeole.....	29
3-1-2-7-1- Signes cliniques.....	29
3-1-2-7-1-1- Dans un premier temps :	29
3-1-2-7-1-2- Dans un deuxième temps :	30
3-1-2-7-1-3- Les complications.....	30
3-1-2-7-2- Physiopathogénie.....	30
3-1-2-7-3- Epidémiologie.....	30
3-1-2-7-4- Diagnostic.....	30
3-1-2-7-5- Prévention	30
3-1-3- <i>Arenavirus</i>	31
3-1-3-1- Caractéristiques.....	31
3-1-3-2- Réplication	31
3-1-3-3- Maladies développées	31
3-1-3-4- Epidémiologie de <i>Lassa</i>	31
3-1-3-5- La transmission	31
3-1-3-6- La pathogénie.....	31
3-1-3-7- Diagnostic.....	32
3-1-3-8- Traitement et prévention	32

3-1-4- <i>Filovirus</i>	32
3-1-4-1- Epidémiologie.....	32
3-1-4-2- Caractéristiques.....	32
3-1-4-3- Signes cliniques	32
3-1-4-3-1- Dans un premier temps	32
3-1-4-3-2- Dans un deuxième temps.....	32
3-1-4-3-3- Dans un troisième temps	33
3-1-4-3-4- Evolution.....	33
3-1-4-4- Diagnostic	33
3-1-4-5- Traitement et prévention	33
3-1-5- Les autres virus	34
3-1-5-1- <i>Adenovirus</i>	34
3-1-5-2- <i>Picornavirus</i> (Rhinovirus).....	35
3-1-5-3- <i>Togavirus</i> (virus de la rubéole)	36
3-1-5-4- <i>Reovirus</i> (rotavirus, orthoréovirus)	37
3-1-5-5- <i>Coronavirus</i>	38
3-1-5-6- <i>Poxvirus</i> (virus de la variole)	39
3-1-5-7- <i>Parvovirus</i>	40
3-1-5-8- <i>Papovavirus</i> (polyomavirus).....	41
3-1-5-9- Virus de la varicelle et du Zona (VZV).....	42
3-2- CHAPITRE 2 : LES ENDOTOXINES	43
3-2-1- Structure du LPS	43
3-2-2- Propriétés biologiques.....	44
3-2-2-1- Propriétés immunologiques	44
3-2-2-2- Effets toxiques.....	45
3-2-2-2-1- Le choc toxique	47
3-2-2-2-1-1- Action sur les phagocytes	47
3-2-2-2-1-2- Action sur les systèmes de la coagulation et du complément.....	47
3-2-3- Propriétés physiques	48
3-3- CHAPITRE 3 : LES BACTÉRIES	48
3-3-1- <i>Legionella</i>	48
3-3-1-1- Découverte de <i>Legionella pneumophila</i>	48
3-3-1-1-1- Incidence.....	49
3-3-1-1-2- Transmission	49
3-3-1-1-3- Facteurs de risque.....	49
3-3-1-1-4- Facteurs physico-chimiques favorables à la survie et à la multiplication de <i>Legionella</i>	49
3-3-1-2- Caractères bactériologiques	49
3-3-1-2-1- Les différents espèces de <i>Legionella</i> et leur pouvoir pathogène	49
3-3-1-2-2- Caractères bactériologiques et biochimiques	49
3-3-1-2-3- Caractères culturels.....	49
3-3-1-2-4- Structure antigénique.....	50
3-3-1-3- Pathologies infectieuses due à <i>Legionella pneumophila</i>	50
3-3-1-3-1- La maladie des légionnaires	50
3-3-1-3-2- La fièvre de PONTIAC.....	50
3-3-1-3-3- La légionellose des immunodéprimés	50
3-3-1-3-4- Formes inhabituelles des légionelloses	51
3-3-1-4- Pathogénie.....	51
3-3-1-5- Diagnostic	51
3-3-1-5-1- Le diagnostic bactériologique ou diagnostic direct	51
3-3-1-5-2- Le diagnostic sérologique ou diagnostic indirect	52

3-3-1-6- Traitement de <i>Legionella pneumophila</i>	52
3-3-2- Les mycobactéries	52
3-3-3- Les autres bactéries aéroportées	52
3-4- CHAPITRE 4 : LES AUTRES MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉS	53
3-4-1- Les algues	53
3-4-2- Les sources fongiques	53
3-4-3- Les protozoaires	53
4- IV^e PARTIE : LES MYCOBACTERIES	54
4-1- CHAPITRE 1 : CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES MYCOBACTÉRIES	54
4-1-1- Principaux caractères bactériologiques des mycobactéries	54
4-1-1-1- Composition particulière de la paroi	54
4-1-2- Croissance des principales mycobactéries et maladies associées	54
4-1-3- Les bacilles de la tuberculose	54
4-1-3-1- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	54
4-1-3-2- <i>Mycobacterium bovis</i>	55
4-1-3-3- <i>Mycobacterium africanum</i>	55
4-1-3-4- <i>Mycobacterium microti</i>	55
4-1-4- La pathogénie	55
4-1-5- Signes cliniques de la tuberculose	55
4-1-5-1- Rappel sur la transmission	55
4-1-5-2- Présentation clinique	55
4-1-5-2-1- La primo-infection	56
4-1-5-2-2- La dissémination secondaire	56
4-1-5-2-3- Miliaries ou granulies	56
4-1-5-2-4- Pneumonie et broncho-pneumonie tuberculeuse	57
4-1-5-2-5- Pleurésies et pneumothorax	57
4-1-5-2-6- Tuberculose chronique	57
4-1-5-2-7- Histoire d'une tuberculose non traitée, dans l'organisme humain	58
4-1-6- Diagnostic	59
4-1-6-1- Méthodes conventionnelles pour le diagnostic de tuberculose	59
4-1-6-1-1- L'examen direct	59
4-1-6-1-2- La culture	59
4-1-6-1-3- L'identification	59
4-1-6-1-4- Les réactions tuberculiques	60
4-1-6-2- Les nouvelles techniques	60
4-1-6-2-1- Les nouvelles techniques de cultures	60
4-1-6-2-2- Polymerase Chain Reaction (PCR)	60
4-1-6-2-3- Les tests de sensibilité aux antibacillaires	60
4-1-7- Les mycobactéries atypiques	60
4-1-7-1- Morphologie	60
4-1-7-2- Classification des mycobactéries atypiques	60
4-1-7-3- Signes cliniques d'infection à mycobactérie atypique	61
4-1-7-4- Diagnostic	61
4-1-7-4-1- Direct	61
4-1-7-4-2- Tests permettant de différencier les mycobactéries atypiques	61
4-1-7-4-3- Nouvelles techniques	61
4-1-8- <i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	61
4-1-8-1- Signes cliniques	62
4-1-8-2- Mode de transmission	62

4-1-8-3- Source de l'infection.....	62
4-1-9- Les infections à <i>Mycobacterium bovis</i>	62
4-2- CHAPITRE 2 : TUBERCULOSE : ÉTAT D'URGENCE.....	63
4-2-1- Au niveau mondial.....	64
4-2-1-1- Tendance à long terme.....	64
4-2-2- Les pays en voie de développement, l'Amérique latine et la Chine.....	64
4-2-3- Les pays d'Europe de l'Est.....	65
4-2-4- Les États Unis d'Amérique.....	67
4-2-5- L'Europe Occidentale.....	67
4-2-6- La France.....	68
4-2-6-1- Disparités géographiques.....	69
4-2-6-2- Le problème : sous estimation de la réalité.....	70
4-2-7- Influence de l'âge, du sexe, de l'origine sur la tuberculose.....	70
4-2-8- Les derniers résultats.....	72
4-3- CHAPITRE 3 : LES CAUSES D'ÉMERGENCE.....	73
4-3-1- Les problèmes socio-économiques.....	73
4-3-1-1- Importance de la nourriture.....	73
4-3-1-2- Manque de personnel spécialisé.....	73
4-3-1-3- Le secteur privé.....	74
4-3-1-4- Le manque d'approvisionnement médicamenteux.....	74
4-3-1-5- L'explosion démographique.....	74
4-3-1-6- L'alcoolisme.....	74
4-3-1-7- Les bouleversements politiques.....	75
4-3-1-7-1- Les guerres.....	75
4-3-1-7-2- Les problèmes d'exposition à la radioactivité.....	75
4-3-1-8- Relâchement des mesures de contrôle.....	75
4-3-1-9- La crise économique.....	76
4-3-1-9-1- Les carences socio-économiques.....	76
4-3-1-9-2- Taux d'incidence de la tuberculose en France en 1993.....	78
4-3-2- Tuberculose et SIDA : le couple maudit.....	78
4-3-2-1- Situation dans différents pays.....	79
4-3-2-1-1- En Amérique Latine.....	79
4-3-2-1-2- A Madagascar.....	79
4-3-2-1-3- En Asie.....	79
4-3-2-1-4- En Europe de l'Est et Ex URSS.....	79
4-3-2-1-5- Aux États Unis d'Amérique.....	80
4-3-2-1-6- En France.....	80
4-3-2-1-7- Le continent Africain.....	80
4-3-2-1-8- Dans le monde.....	81
4-3-2-1-9- Perspective.....	81
4-3-2-2- Mécanisme.....	81
4-3-2-3- Influence de l'un sur l'autre : interaction entre les infections à VIH et à <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	82
4-3-2-3-1- Influence du VIH sur <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	82
4-3-2-3-2- Influence de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> sur le VIH.....	82
4-3-2-4- Répartition du type de tuberculose.....	82
4-3-2-5- Les problèmes de traitement.....	82
4-3-2-6- Conclusion.....	83
4-3-2-7- Autres causes d'immunodépression.....	83
4-3-3- Tuberculose et résistance.....	83
4-3-3-1- Les différents types de résistance.....	83

4-3-3-1-1- La résistance acquise ou résistance secondaire.....	83
4-3-3-1-2- La résistance primaire.....	84
4-3-3-2- Quelques chiffres.....	84
4-3-3-2-1- Aux Etats Unis d'Amérique.....	84
4-3-3-2-2- En France.....	84
4-3-3-2-3- Dans le reste du monde.....	84
4-3-3-2-4- Résistance primaire et secondaire.....	84
4-3-3-2-4-1- La résistance primaire, aux Etats Unis d'Amérique.....	84
4-3-3-2-4-2- En France, la résistance primaire et secondaire.....	85
4-3-3-2-4-3- La résistance primaire en France et aux Etats Unis d'Amérique.....	85
4-3-3-2-4-4- La résistance secondaire à New York (Avril 1991) et à Paris (Pitié-salpêtrière).....	85
4-3-3-3- La tuberculose résistante et l'infection VIH.....	85
4-3-3-4- Caractéristiques démographiques.....	86
4-3-3-5- Facteurs entraînant l'émergence de tuberculose résistante.....	86

5- V^e PARTIE : MOYEN DE LUTTE : PRÉVENTION, REMÈDE, CONTRÔLE DES INFECTIONS AÉROPORTÉES DANS CHAQUE COMMUNAUTÉ..... 87

5-1- CHAPITRE 1 : LES SOURCES DE MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉES.....	87
5-1-1- Les sources externes.....	87
5-1-1-1- L'agriculture.....	87
5-1-1-2- Les réservoirs hôtes et le sol.....	87
5-1-1-3- Application biotechnologique.....	87
5-1-1-4- Le traitement des eaux usées municipales.....	87
5-1-2- Sources internes.....	87
5-1-2-1- Les systèmes d'air manuels.....	88
5-1-2-1-1- Les systèmes portatifs.....	88
5-1-2-1-2- Les systèmes d'évaporation rafraîchissants.....	88
5-1-2-1-3- Systèmes d'air conditionné.....	88
5-1-2-2- Matériaux et mobiliers à l'intérieur des immeubles.....	88
5-1-2-3- Les occupants.....	88
5-2- CHAPITRE 2 : LES DIFFÉRENTES COMMUNAUTÉS.....	90
5-2-1- Les contamineurs potentiels sont par ordre décroissant de risque pour l'entourage.....	90
5-2-2- Les sujets contacts par ordre décroissant de risque d'être contaminés.....	90
5-2-3- Les lieux de contact entre les sujets contamineurs et les sujets contacts très réceptifs.....	90
5-2-4- Le syndrome des immeubles malsains (SBS).....	91
5-2-4-1- Introduction.....	91
5-2-4-2- Les différents symptômes engendrés.....	91
5-2-4-3- Facteurs intervenants dans le SBS.....	91
5-2-5- Les écoles.....	92
5-2-5-1- Quelques chiffres concernant la tuberculose.....	92
5-2-5-2- Inégalité face à la maladie.....	93
5-2-5-2-1- Les plus jeunes sont les plus touchés.....	93
5-2-5-2-2- Inégalité en fonction de l'ethnie.....	93
5-2-5-3- Exemples de différentes épidémies dans le monde.....	93
5-2-5-3-1- Aux Etats Unis d'Amérique, en Mai 1987.....	94
5-2-5-3-2- En Italie.....	94
5-2-5-3-3- Autres épidémies.....	94
5-2-6- Les abris pour personnes sans domicile fixe (SDF).....	94
5-2-6-1- Définition de SDF.....	95
5-2-6-2- Quelques chiffres.....	95

5-2-6-3- Les facteurs de risque dans ces abris	95
5-2-6-3-1- Ceux dus aux lieux proprement dits	95
5-2-6-3-2- Ceux dus aux personnes qui fréquentent ces lieux	95
5-2-7- Les lieux d'incarcération : la tuberculose dans les prisons : le fléau oublié	96
5-2-7-1- Quelques chiffres	96
5-2-7-2- Le profil des détenus	97
5-2-7-3- Les facteurs favorisant la transmission de la tuberculose en prisons	97
5-2-7-4- 7-4- Raisons de la progression rapide de la tuberculose en prison	97
5-2-8- Les avions	98
5-2-9- Un bar de quartier	98
5-2-10- Les chauffe-eaux	99
5-2-11- Une fontaine décorative	99
5-2-12- Au niveau de bateaux	99
5-2-13- Les cabinets dentaires	99
5-2-14- Infection nosocomiale : Fléau des temps modernes	100
5-2-14-1- Définition de " l'infection nosocomiale "	100
5-2-14-2- Les différentes façons d'acquérir une infection nosocomiale	100
5-2-14-2-1- Endoscopes, bronchoscopes, tubes endotrachéales	101
5-2-14-2-2- Transmission de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> pendant une autopsie	101
5-2-14-2-3- Quelques chiffres	102
5-2-14-2-4- Facteurs facilitant la transmission nosocomiale de tuberculose	103
5-2-14-2-4-1- Facteurs physiques	103
5-2-14-2-4-2- Autres facteurs	104
5-2-14-3- Les virus comme cause d'infection nosocomiale	104
5-2-14-4- Infections nosocomiales à <i>Legionella</i>	105
5-2-14-4-1- Quelques chiffres, en France	105
5-2-14-5- Les conséquences d'infection nosocomiale	106
5-3- CHAPITRE 3 : LES OUTILS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION	107
5-3-1- Les mesures d'hygiène	107
5-3-1-1- La ventilation et la pression des chambres	107
5-3-1-2- L'isolement	107
5-3-1-2-1- Critères de choix des mesures d'isolement	108
5-3-1-2-1-1- Evaluer le cas contagieux et ses caractéristiques	108
5-3-1-2-1-2- Evaluer l'environnement	108
5-3-1-2-1-3- Évaluer le type de contact entre le cas et son entourage	108
5-3-1-3- La lumière Ultra Violette	109
5-3-1-4- Les masques	109
5-3-1-4-1- Les simples masques de visites ou de soin	109
5-3-1-4-2- Les masques chirurgicaux à 4 attaches	109
5-3-1-4-3- Les masques anti-projection	110
5-3-1-4-4- Les masques particulaires (HEPA)	110
5-3-1-4-5- Les systèmes d'isolement respiratoire complets	110
5-3-1-4-6- Éléments d'évaluation d'un masque	110
5-3-1-5- L'assainissement de l'air	111
5-3-1-5-1- Les procédés chimiques	111
5-3-1-5-2- Les procédés physiques	111
5-3-1-5-3- Autres moyens	111
5-3-1-6- Désinfection du matériel	111
5-3-1-6-1- Traitement préliminaire	111
5-3-1-6-2- Le nettoyage	111
5-3-1-6-3- Désinfection ou stérilisation	112
5-3-1-6-4- Le stockage	112

5-3-2- La chimioprophylaxie de la tuberculose.....	112
5-3-2-1- Chez l'enfant.....	112
5-3-2-2- Chez l'adulte.....	112
5-3-3- L'immunoprophylaxie	113
5-3-3-1- La vaccination : B.C.G. (Bacille Calmette Guérin).....	113
5-3-3-1-1- Au plan individuel	113
5-3-3-1-2- Au plan collectif.....	113
5-3-3-1-3- Reste objet à discussion	113
5-3-3-1-4- Evaluation économique de diverses stratégies vaccinales par le B.C.G.	114
5-3-3-2- Les tests tuberculiniques	114
5-3-4- Les marqueurs épidémiologiques.....	115
5-3-4-1- Méthodes actuelles d'analyse.....	116
5-3-4-1-1- La méthode classique.....	116
5-3-4-1-2- Deuxième méthode	116
5-3-4-1-3- Troisième méthode.....	116
5-3-4-2- Prévention d'infection aéroportée par PCR : Exemple d'infection à CMV	116
5-4- CHAPITRE 4 : SURVEILLANCE ET DÉPISTAGE	117
5-4-1- Le dépistage	117
5-4-1-1- La technique.....	118
5-4-2- Surveillance.....	119
5-4-2-1- La déclaration obligatoire (DO)	119
5-4-2-2- Etude de la sensibilité des souches de BK aux antibiotiques	119
5-4-2-3- Les enfants	119
5-4-2-4- Enquêtes complémentaires souhaitables.....	119
5-4-2-5- Surveillance du personnel de soins	120
5-4-2-5-1- Un examen d'embauche de référence	120
5-4-2-5-2- Une surveillance régulière : Surveillance de l'IDR.....	120
5-4-2-5-3- Conduite à tenir	120
5-4-2-5-3-1- Services où le risque est faible	120
5-4-2-5-3-2- Services à forte prévalence de tuberculose et/ou réalisant des techniques à risque.....	120
5-4-2-5-3-3- Moyens	120
5-5- CHAPITRE 5 : PRÉVENTION DANS LES DIFFÉRENTES COMMUNAUTÉS	121
5-5-1- SDF et abris pour SDF	121
5-5-1-1- Approches passives.....	121
5-5-1-2- Approches actives.....	121
5-5-1-3- Cas rapportés	121
5-5-1-4- Cas retenus.....	122
5-5-1-5- Le traitement	122
5-5-1-6- La prévention	122
5-5-2- Autres communautés	122
5-5-2-1- Dans les maisons particulières	122
5-5-2-2- Dans les services publics (ex : la poste).....	123
5-5-3- Tuberculose et VIH	123
5-5-3-1- Le traitement	123
5-5-3-2- La prévention	123
5-5-4- Les prisons	124
5-5-5- Les avions	124
5-5-6- Les écoles.....	125
5-6- CHAPITRE 6 : PRÉVENTION POUR LE COMPLEXE <i>MYCOBACTERIUM AVIUM</i> (MAC)	125

5-7- CHAPITRE 7 : PRÉVENTION, SURVEILLANCE DES <i>LEGIONELLA</i>	126
5-7-1- Prévention hospitalière	126
5-7-1-1- Au niveau des systèmes d'humidification de l'air ambiant	126
5-7-1-2- Au niveau des tours de refroidissement	126
5-7-1-3- Au niveau des réseaux de distribution	126
5-7-1-3-1- Elévation de température	126
5-7-1-3-2- Un système de chloration permanent	127
5-7-1-3-3- Autres méthodes	127
5-7-1-3-3-1- Les systèmes de chauffage instantané	127
5-7-1-3-3-2- Les rayons Ultra Violetes	127
5-7-1-3-3-3- Les ions métalliques	127
5-7-1-3-3-4- Que faire en l'absence d'une désinfection fiable des réseaux ?	127
5-7-2- Prévention dans les unités dentaires	128
5-8- CHAPITRE 8 : PRÉVENTION CONTRE LES VIRUS <i>EBOLA</i> , <i>LASSA</i>	128
5-9- CHAPITRE 9 : PRÉVENTION DU VRS	128
5-10- CHAPITRE 10 : EXEMPLE DE SOLUTION DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT	129
5-10-1- En Guinée	129
5-10-2- En Tanzanie	129
5-11- CHAPITRE 11 : FINANCEMENT DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE	129
5-12- CHAPITRE 12 : PERSPECTIVES	130
5-13- CHAPITRE 13 : LES MOYENS DE LUTTE	130
6- CONCLUSION	131
7- ANNEXES	133
8- BIBLIOGRAPHIE	153



1- I^e PARTIE : INTRODUCTION

L'air que nous respirons est peuplé de différents micro-organismes tels que bactéries, virus, micromycètes, protozoaires.

Ces " polluants " biologiques sont aéroportés, c'est-à-dire qu'ils sont présents dans l'air et qu'ils vont là où les flux d'air les entraînent.

Ces micro-organismes sont donc capables de pénétrer dans le corps humain par les poumon et d'avoir ainsi une influence sur la santé et le confort des individus.

Les infections provoquées par ces " polluants " atteignent les personnes les plus faibles et les plus démunies de la société. On voit ainsi émerger des épidémies dans certaines communautés d'individus, notamment les lieux surpeuplés comme les hôtels et les centres pour SDF, les avions, les bars, les prisons, les hôpitaux, les centres accueillants les personnes HIV positifs.

Dans un premier temps, nous ferons le recensement des différents virus et bactéries.

Dans un deuxième temps, nous insisterons sur le problème de la résurgence de la tuberculose dans le monde depuis le début des années quatre vingt. Les facteurs responsables de cette réémergence seront décrits, mais également les causes et les conséquences d'un traitement de la tuberculose mal suivi, c'est-à-dire les problèmes de multi-résistance médicamenteuses.

Puis, nous verrons quels sont les moyens de lutte contre ces infection aéroportées, avec les différentes formes de prévention existant à l'heure actuelle dans les principales communautés en cause, et aussi les moyens de surveillance.

Dans ce travail, tous les " polluants " aéroportés ne seront pas étudiés, seul seront abordés les bactéries et les virus.

2- II^e PARTIE : TRANSMISSION

2-1- CHAPITRE 1 : TRANSMISSION AÉROPORTÉE

2-1-1-Introduction

Les sécrétions respiratoires d'un patient ayant une infection respiratoire :

- contaminent les surfaces environnantes
- sont suspendus dans l'air après :

- la toux
- l'éternuement
- les crachats
- le reniflement
- le chant
- la parole (surtout lorsque les consonnes f, p, t et s sont utilisées (115), (134))

Tous ces actes respiratoires vont entraîner l'expiration d'air qui est riche en fines gouttelettes de mucus contenant des micro-organismes (FLÜGGE) .

Dans un éternuement , 20 000 gouttelettes sont produites et beaucoup d'autres peuvent contenir des particules infectieuses (bactéries , virus) .

DISPERSION DE GOUTTELETTES SUITE A UN VIOLENT ÉTERNUEMENT (91)



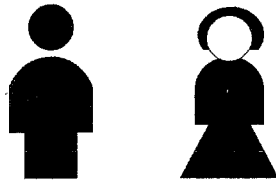
Figure 1 : D'après les auteurs PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

Un nombre plus petit de micro-organismes (une centaine) sont expulsés de la bouche , de la gorge , du larynx et des poumons pendant la toux (quinte , tuberculose) .

Ces gouttelettes peuvent se dissoudre et les micro-organismes vont former le noyau des gouttelettes , les " droplet nuclei " (80), (115) qui vont rester en suspension pendant plusieurs heures et peuvent être inhalés par d'autres personnes .

Ces petites gouttelettes sont responsables de la propagation épidémique de beaucoup d'infection du tractus respiratoire (la tuberculose , la grippe , la rougeole ...)

PROPAGATION RESPIRATOIRE OU SALIVARE (non réellement contrôlable)



L'étude de la transmission aéroporté est l'aérobiologie (133) , elle étudie la dispersion et la survie des bioaérosols et l'impact de ceux-ci sur la biosphère .

Aérobiologie inclue l'étude des organismes pathogènes , les opportunistes et les non pathogènes .

Des opinions sur l'importance des infections aéroportées ont divergé pendant des siècles , allant d'extrême croyance à d'extrême incrédulité :

- au 2 ° siècle GALEN (115) pensait déjà que l'air était responsable d'infections respiratoire .

- alors que CHAPIN , en 1910 après une enquête , concluait qu'il n'y avait pas de facteurs appréciables qui prouvait que l'air était responsable de la plupart des maladies contagieuses communes . Mais Chapin faisait une exception pour la tuberculose .

Les gouttelettes qui contaminent l'air ont des caractéristiques différentes .

2-1-2-Les micro-organismes comme bioaérosols

Un bioaérosol est une suspension de micro-organismes , de produits microbiens , et/ou de pollen dans l'air .

Les micro-organismes aéroportés sont :

- des bactéries
- des virus
- des champignons
- des parasites
- des algues

Les micro-organismes suspendus comme bioaérosol constituant une simple unité d'organisme (une cellule , une spore) ou un groupe de plusieurs organismes .

Ces micro-organismes peuvent se trouver sous forme de gouttelettes liquides ou sèche (noyau de gouttelettes , après dessèchements des gouttelettes) (133) .

La taille des gouttelettes dans l'air varie :

- les simples spores de champignons sont les plus grands des micro-organismes des bioaérosols mesurant entre 3 et 30 micron de diamètre .

- les virus sont les plus petits , ils ont un diamètre inférieur à 0,1 micron .

- les cellules bactériennes simples mesurent environ 1 micron de diamètre

- les kystes amibiens eux sont inférieurs à 15 micron de diamètre

Les micro-organismes sont souvent suspendus en bouquet de cellules . Ces bouquets entraînent une variation de taille au niveau des gouttelettes . Cette variation est importante car les plus grandes gouttelettes ont moins de chances de parcourir de longues distances par rapport aux petites gouttelettes , mais leur survie peut être prolongée , car les cellules étant en position centrales sont protégées par les cellules périphériques . De même ,

les gouttelettes contenant du liquide à l'intérieur de leur espace microscopique ou entre les cellules les environnantes , peut également offrir une protection contre le stress environnemental .

2-1-3-Les autres bioaérosols

On trouve également des fragments de cellules microbiologiques (segments de cellules , flagelles , matériel génétique , endotoxines) et les métabolismes produits (toxines , composés volatils organiques) ayant un rôle de bioaérosol .

Ces différents types de bioaérosols peuvent affecter le revêtement d'un récipient , un mouchoir , des mains sales , et peuvent être déposés dans les parties supérieures du tractus respiratoire si les gouttelettes sont inhalées par d'autres individus .

En fait , les petites gouttelettes ont un rôle important dans la transmission d'infections aéroportée , contrairement aux plus grandes qui ne sont qu'une extension de la notion de contact direct (115) et qui peuvent être bloqué dans la muqueuse nasale.

D'après Wells (115), les gouttelettes une fois évaporée, il ne reste que le noyau des gouttelettes, ce noyau est si petit (1 à 3 micron) que leur tendance à se déposer est négligeable. Ils sont portés par les courants d'air, ils vont là où l'air va.

Les organismes du noyau des gouttelettes restent aéroportés et donc potentiellement infectieux jusqu'à leur mort. Quand ils sont inhalés, ils sont déposés dans le tractus respiratoire supérieur et les poumons.

Il a été démontré que les petites gouttelettes étaient principalement responsables de la propagation épidémique d'infection du tractus respiratoire, mais cela n'enlève pas la possibilité aux grandes gouttelettes de transmettre des infections du tractus respiratoire.

Dans le milieu des années cinquante, une étude était installée à Baltimore pour démontrer la théorie des noyaux des gouttelettes de Wells (115). Cette étude portait sur la transmission de la tuberculose, de l'homme à des cochons, également une étude fut faite au niveau d'un vaisseau naval, mais cette fois la transmission était d'homme à homme.

D'autres études pour démontrer la théorie de Wells furent exécutées, mais là, les micro-organismes aéroportés étaient des virus (virus de la rougeole pour l'étude menée par Wells et sa femme, et le virus Asian influenza par Mc LEAN) (115).

Rq : Les infections respiratoires se propagent rapidement quand les gens se regroupent dans des endroits confinés, par exemple les écoles, les bureaux ...

2-1-4-Seuils de protection sanitaire, normes suggérées ou lignes directrices (41)

Il est communément admis que l'air que nous respirons et à plus forte raison celui qui environne des produits sensibles ou des malades doit être le moins possible contaminé.

Des propositions de lignes directrices admissibles en micro-organismes dans l'air ont été proposées afin d'établir un seuil de protection sanitaire acceptable pour les occupants. Ces normes ont été modifiées au cours des années et varient considérablement d'un groupe de chercheur à l'autre (cf. tableau 1).

Pays	Lignes directrices proposées
Royaume Uni (1980)	10^{10} colonies/m ³ d'air
Etats Unis d'Amérique (1986) (NIOSH)	entre 800 et 1000 colonies/m ³ d'air
Etats Unis d'Amérique (1987)(ACGIH)	10 000 colonies/m ³ d'air >75 coloniess/m ³ d'air de la même espece demande un examen plus approfondi
Etats Unis d'Amérique (1989)(ACGIH)	Concentration intérieure < à celles extérieures

Tableau 1

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

2-2- CHAPITRE 2 : ENVAHISSEMENT DE L'ORGANISME PAR VOIE AÉRIENNE

2-2-1-Systèmes de défenses respiratoires

Plusieurs mécanismes ont pour fonction d'arrêter la progression des poussières, des aérosols et des micro-organismes dans les voies respiratoires. L'appareil muco-ciliaire, les macrophages et les formations lymphoïdes pulmonaires sont les trois éléments fondamentaux de ce système d'épuration.

2-2-1-1-Appareil muco-ciliaire

Tapissant tout l'appareil respiratoire, du nez jusqu'aux alvéoles pulmonaires, l'appareil muco-ciliaire est le système d'épuration mécanique (83) .

APPAREIL MUCO-CILIAIRE

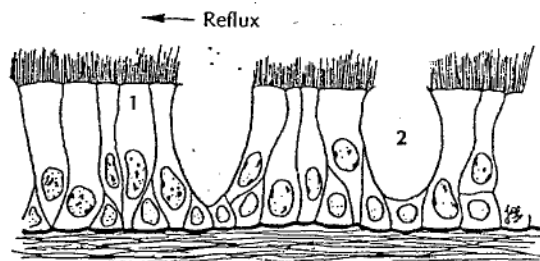


Figure 2 : D'après les auteurs Mc CLUSKEY R., SANDIN R., GREENE J. (83)

La muqueuse des voies aériennes est composée d'un épithélium ayant deux types de cellules :

- les premières sont des cellules ciliées. Le battement perpétuel de leurs cils produit un effet de vague qui crée un mouvement de reflux vers l'extérieur.
- les deuxièmes sont des cellules qui sécrètent un mucus qui s'étale en une mince pellicule continue sur toute la surface de l'épithélium. Ce mucus va emprisonner les particules étrangères.

Cet appareil d'épuration permet l'élimination d'environ cinquante millions de particules quotidiennement inspirées.

A son arrivée dans les alvéoles pulmonaires, l'air est débarrassé de toutes les particules dont le diamètre est supérieur à 0,5 micromètre.

Les particules ayant un diamètre inférieur à 0,5 micromètre sont rejetées à l'expiration suivante.

Les particules ayant un diamètre compris entre 0,5 et 0,3 micromètre sont détruites par les macrophages.

EPURATION DE L'AIR PAR LES MACROPHAGES

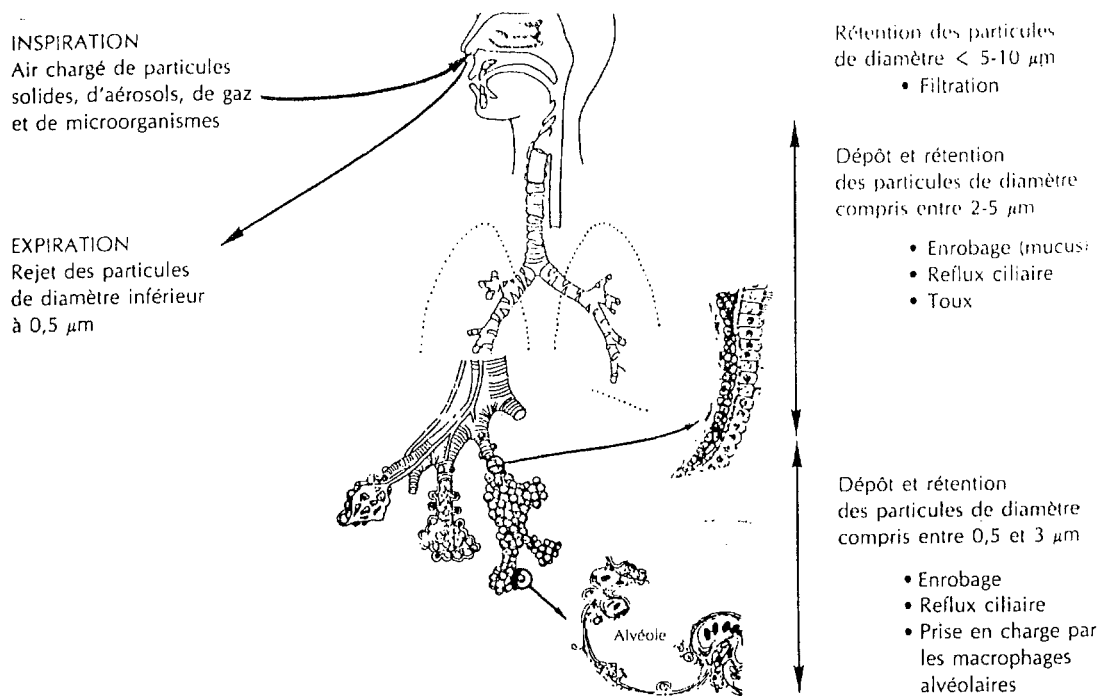


Figure 3 : D'après les auteurs BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M. (4)

A mesure qu'il progresse dans les voies respiratoires, l'air est progressivement débarrassé des particules qu'il contient. L'appareil muco-ciliaire permet l'élimination des particules de diamètre supérieur à 3 μm . Dans les alvéoles pulmonaires, les macrophages phagocytent les particules de diamètre inférieur à 3 μm .

2-2-1-2-Les macrophages

Les macrophages alvéolaires ou cellules à poussières sont capables d'ingérer et de détruire les corps étrangers qui ont atteint les alvéoles pulmonaires. Il y a environ 1,5 à 2 milliards de macrophages alvéolaires, on en compte environ 5 par alvéole. Ils ont un rôle important dans les premières étapes de la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Quand les particules étrangères sont très nombreuses, un certain nombre d'entre elles traversent la muqueuse et passent dans le tissu interstitiel. De là, elles sont transportées par le système lymphatique avant d'être éliminées dans les ganglions lymphatiques;

2-2-1-3-Formations lymphoïdes pulmonaires

La présence de nombreuses formations lymphoïdes dans la région pulmonaire témoigne de l'importance de sa participation dans l'élimination des plus petites particules. En contact avec l'épithélium pulmonaire, ces masses lymphoïdes sont disposées de manière à éliminer les particules inhalées.

En plus de la phagocytose, il y a des réactions immunitaires locales qui ont une grande importance et qui sont assurées par les lymphocytes T et B.

Les lymphocytes T sont responsables de réactions immunitaires à médiation cellulaire, ils interviennent de façon prépondérante dans la défense contre *Mycobacterium tuberculosis*.

Les lymphocytes B situés dans les régions supérieures de l'appareil respiratoire sécrètent des immunoglobulines et principalement des Ig A.

Ces Ig A - assurent la neutralisation des virus

- préviennent l'adhérence des bactéries à la surface des cellules épithéliales
- favorisent l'agglutination des bactéries

Dans les voies respiratoires inférieures, on trouve également des Ig G et des Ig M témoin d'une réponse immunitaire locale.

Ces deux types d'Ig jouent un rôle dans :

- la neutralisation des toxines et des virus
- l'activation du complément.

On rencontre également dans la région broncho-alvéolaire des substances qui ont un rôle dans l'immunité non spécifique, comme

- l'interféron
- le lysozyme
- le complément

2-2-2-Le mécanisme bactérien d'invasion des voies respiratoires

Les bactéries sont inhalées sous forme d'aérosols, de très fines gouttelettes contenant quelques bactéries.

Lorsque leur taille est suffisamment petite, les bactéries vont gagner les espaces aériens distaux. Du fait de la répartition du flux aérien, les bactéries se déposent dans les alvéoles pulmonaires. A ce niveau, les bactéries sont phagocytées par les macrophages alvéolaires ou elles vont se multiplier.

La destruction des macrophages alvéolaires et la prolifération des bactéries entraînent une pneumonie aiguë disséminée, caractérisée par une alvéolite purulente avec afflux de nombreux polynucléaires et macrophages enserrés dans un réseaux fibrineux.

Cette inflammation aiguë s'y accompagne plus ou moins d'hémorragie intra-alvéolaire et d'une extension rétrograde de l'infection. Cette alvéolite purulente s'accompagne d'une réaction inflammatoire dans le tissu interstitiel oedématisé et infiltré de nombreuses cellules.

2-2-2-1-Particularité des bactéries du genre *Legionella*

Au niveau des Legionelles, l'infection reste habituellement confinée au tissu pulmonaire, mais une diffusion hématogène est possible et on peut retrouver les Legionelles dans :

- le sang
- les organes du système réticulo-endothéliale (foie, rate, ganglions lymphatiques)
- des localisations métastatiques, en dehors de ces organes sont possibles mais rares.

Remarque sur la virulence de *Legionella pneumophila* :

Legionella pneumophila est une bactérie à multiplication intracellulaire facultative qui peut échapper aux défenses de l'hôte en parasitant les monocytes et les macrophages dans lesquels elle survit. Les polynucléaires semblent incapables de la détruire. Les bactéries sont dans des vacuoles de phagocytoses ou elles se multiplient et semblent capables d'inhiber la fusion phagolysosomiale.

2-2-2-2-Particularité des mycobactéries

Les mycobactéries, une fois phagocytée, et après avoir entraîné une alvéolite, et avant l'instauration de l'immunité spécifique, les bactéries peuvent disséminer par voie lymphatique dans les ganglions régionaux (hile, médiastin) puis atteindre de nombreux organes par voie hématogène après avoir transité par le canal thoracique :

- reins
- ganglions lymphatique
- épiphyses des os longs
- corps vertébraux

- système nerveux central
- les champs pulmonaires apico-dorsaux ou le développement des bacilles serait favorisé par la tension accrue en oxygène.

Les bactéries en faible nombres, prolifèrent librement dans ces foyers métastatiques jusqu'à l'apparition de l'immunité spécifique.

En cas de doses infectante massive ou d'infections survenant sur des terrains déficients on peut observer une évolution rapide des foyers infectieux avec éventuellement une dissémination sanguine (miliaire du jeune enfant).

Dans ces infections sévères, il n'existe qu'une réaction inflammatoire non spécifique, peu ou pas efficace.

Enfin, un foyer quiescent, pulmonaire ou extra-pulmonaire, peut évoluer pour son propre compte (ex : tuberculose rénale) ou être à l'origine d'une généralisation hémotogène de l'infection (ex : miliaire du sujet âgé) lors d'une diminution des défenses immunitaires.

2-2-3-Facteurs diminuants l'efficacité des mécanismes de défense

Il faut environ 300 litres d'air par jour à un individu pour assurer les activités métaboliques cellulaires. Nous respirons la plupart du temps un air chargé de poussières , de particules solides, d'aérosols, de gaz toxiques et de divers organismes.

Parmi les substances reconnues pour affecter nos défenses naturelles, on note :

- l'alcool
- la fumée du tabac
- le dioxyde de carbone
- le dioxyde de soufre
- l'ozone
- les poussières inorganiques

2-2-3-1-Le tabagisme

Il est reconnu pour perturber et diminuer le fonctionnement du système d'épuration de l'appareil respiratoire.

La fumée du tabac est un aérosol chargé de plusieurs millions de particules. Cet apport supplémentaire entraîne un surcroît de travail pour le système muco-ciliaire, alors que certains composants inhalés provoquent des modifications histologiques. Chez les gros fumeurs, on observe des transformations cellulaires (métaphasies) au niveau de l'épithélium. Ces cellules deviennent pavimenteuses et perdent leurs cils vibratiles. Également perturbations de l'activité des cellules à mucus. Elles ont tendance à s'hypertrophier et augmentent leur sécrétion de mucus. Ce mucus encombre la région bronch-alvéolaire et provoque les expectorations de la bronchite chronique.

2-2-3-2-Particules irritantes en suspension dans l'atmosphère

Ex : la silice

La silice entraîne une maladie professionnelle : la silicose.

Ces particules ne sont pas éliminées et entraînent une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires et stimulent l'activité des lysosomes contenus dans ces macrophages. Libérés dans le milieu, ces enzymes lysosomiales sont à l'origine d'une chaîne de réactions entraînant la fibrose du tissu pulmonaire.

2-2-3-3-L'alcool

Il diminue l'activité ciliaire et affaiblit le pouvoir bactéricide des macrophages, ce qui favorise le développement des infections respiratoires.

2-3- CHAPITRE 3 : LES FACTEURS DE CONTAMINATION

Le transport dans l'air de micro-organismes est déterminé par les caractéristiques aérodynamiques des organismes dans les bioaérosols et les conditions actuelles environnementales.

2-3-1-Les conditions environnementales

2-3-1-1-Variation de la concentration bactérienne en fonction du vent (sa vitesse, sa direction...), la stabilité atmosphérique, du jour et de la nuit.

Des concentrations bactériennes aéroportées temporelles et des conditions météorologiques étaient mesurées au dessus d'un champ de semence d'herbe dans la vallée de la Rivière, Oregon (Etats Unis d'Amérique) pendant l'été 1993 (81).

Au cours de cette étude, il a été constaté que la concentration bactérienne variait au cours de la journée.

Le nombre de bactéries dans l'atmosphère était fonction de la vitesse du vent, de la stabilité atmosphérique et du moment de la journée.

2-3-1-2-Le vent (vitesse, direction)

Cette étude est faite au niveau d'un champ qui se situe en bord de mer. Lorsque le vent vient de la mer, celui-ci est " propre " microbiologiquement, donc il n'y aura pas d'augmentation du nombre de bactéries au dessus du champ.

Par contre, lorsque les vents sont convectifs (ils sont dus à la chaleur du sol de la vallée), la concentration bactérienne est importante, car ils soulèvent les bactéries déposées sur le sol.

En ce qui concerne la vitesse du vent, plus elle est élevée et plus elle dilue le flux bactérien, ce qui empêche la stagnation.

2-3-1-3-Le moment de la journée

On note que le flux bactérien est plus important le jour par rapport à la nuit. Ceci est dû au fait que pendant la journée, les bactéries aéroportées sont bloquées sous la couche d'inversion thermique, ce qui entraîne leur accumulation.

Cette enquête de B. Lighthart et B.T. Shaffer (81) nous permet d'observer que les conditions météorologiques telles que le vent, ont un rôle important sur la concentration bactérienne aéroportée.

Il existe d'autres facteurs météorologiques qui interviennent.

2-3-1-4-Les autres facteurs

2-3-1-4-1- Température et humidité relative (133)

La survie des bactéries et des virus aéroportés est affectée par les températures de l'air et l'humidité relative.

Généralement, la mort des cellules bactériennes se rencontre lors des premières 0,7 à 1 seconde après que les bactéries soient aerosolisées. Cette presque mort instantanée est le résultat d'une évaporation rapide de l'eau associé aux gouttelettes aéroportées à des températures élevées et une humidité relative basse.

Cependant, une humidité de 60 à 80 % peut aussi être associée à un faible taux de survivant de bactéries aéroportées.

En ce qui concerne les virus aéroportés, le taux de survivant est inversement proportionnel à la température de l'air et l'inactivation est rapide pour des valeurs moyennes d'humidité relative.

2-3-1-4-2- Les radiations solaires (133)

Les radiations ultra violettes à 250-260 nm sont vivement antiseptiques, elles entraînent une mutation de l'ADN bactérien et une inactivation des virus.

Les pigments caroténoïdes jaune, orange et rouge aident à prévenir la formation de singlet d'oxygène causé par la lumière visible, donc les organismes ayant ces pigments sont plus résistants.

Les radiations des rayons X et Gamma peuvent causer des cassures de l'ADN au hasard, inactivant les enzymes microbiennes et altérant la perméabilité de la membrane bactérienne. Les rayons X inactiveraient également les virus.

2-3-1-4-3- L'air polluant (133)

L'ozone a montré une activité anti-bactérienne. Les effets toxiques sont diminués lorsque l'humidité relative est élevée.

Le dioxyde de sulfure entraîne une inactivation des virus aéroportés. Le dioxyde de nitrogène est aussi impliqué dans l'inactivation des virus aéroportés.

2-3-1-4-4- La pluie (133)

L'étude des gouttelettes de pluie montre que l'impact de ces gouttelettes sur des bactéries supérieures à 2 µm ne possèdent aucune énergie pour générer des bioaérosols de bactérie. Par contre, si le diamètre est supérieure à 2 µm alors, les gouttelettes causeraient la suspension d'organismes.

2-3-1-4-5- Les charges électrostatiques (133)

Les charges électrostatiques positives de la surface des plantes pendant les conditions ensoleillées aident à la dispersion car elles repoussent les charges négatives des micro-organismes, les gardant suspendu dans l'air.

2-3-1-4-6- Les saisons (81)

La distribution annuelle des bactéries dans l'atmosphère était mesurée à Moscou (au sommet d'un immeuble) et à Montréal.

Au cours de ces études, les mesures montraient une concentration minimum en hiver, maximum en été et, un plateau au printemps. Le plateau du printemps était attribué au lavage des bactéries dans l'atmosphère par les pluies du printemps et le maximum de l'été était dû à la chaleur, la sécheresse et le temps poussiéreux.

2-3-2- Les propriétés physiques

La retombée des bioaérosols de l'air est influencée par la taille, la densité, la forme des micro-organismes (133), (100).

Le degré pour lequel les différentes conditions environnementales influence la survie des micro-organismes dans les aérosols dépend fortement du type de micro-organismes et du temps qu'il a passé dans l'aérosol.

Les bactéries gram négatives survivent le mieux à de basses températures et à une humidité relative élevée. La sensibilité des bactéries gram négatives à l'oxygène dépend des espèces en cause (139).

En ce qui concerne les virus, ceux ayant une membrane lipidique sont plus stables que ceux sans, dans les aérosols.

Les virus qui ont des lipides survivent le mieux à une humidité relative inférieure à 50 %, alors que les virus sans sont plus stables à une humidité relative supérieure à 50 %.

3- III^e PARTIE : DESCRIPTION DES MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉS

3-1- CHAPITRE 1 : LES VIRUS

3-1-1- *Orthomyxovirus* : les virus grippaux

Les virus de cette famille ont tous une affinité pour les mucoprotéines. Ils peuvent se fixer sur les récepteurs mucoprotéiques des cellules épithéliales et des hématies.

Cette famille de virus comprend un genre : *Influenza virus*. Il est divisé en trois types : A, B, C.

Dans le type A, il existe : - le type A humain impliqué dans la grippe

- le type A animal voisin, responsable d'infections respiratoires animales telles que la grippe du cheval, la grippe du porc, la peste aviaire.

Les types B et C sont strictement humains.

Les épidémies les plus spectaculaires de grippe sont dues au virus *Influenza* de type A chez qui l'on observe les modifications antigéniques les plus marquées. Le virus *Influenza* B, moins instable antigéniquement, donnent des épidémies restreintes.

Le virus *Influenza* C est rarement impliqué dans la grippe, l'infection se limitant généralement à l'arbre respiratoire supérieur, il ne donne qu'une maladie bénigne.

3-1-1-1-Structure des virus

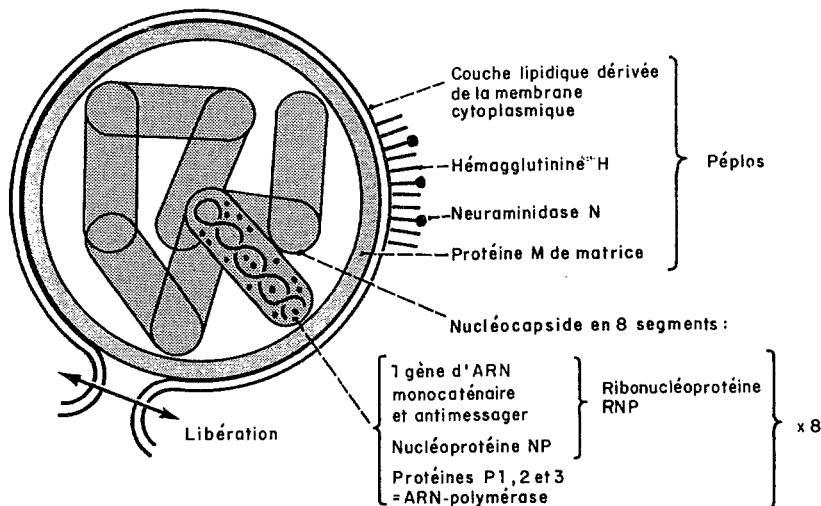


Figure 4 : Schéma d'un virus *Influenza*, d'après les auteurs HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H. (61)

Caractéristiques du virus *Influenza*

Acide nucléique	ARN monocaténaire divisé en 8 fragments correspondant chacun à un gène, de polarité négative
Capside	tubulaire
Symétrie	hélicoïdale
Spicules	hémagglutinine (H), neuraminidase (N)
Péplos	positif

Les virus *Influenza* ont leur capside pelotonnée sous une enveloppe membranaire ou péplos, dérivé ici de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte, et hérissé de spicules.

Les virus *Influenza*, comme tout virus à péplos, sont fragiles, rapidement inactivés dans le milieu extérieur et également Pr. les solvants des lipides (ex : éther, chloroforme).

Pour la même raison, ils ne sont pas retrouvés dans les selles et sont transmis seulement par contact interhumain rapproché, respiratoire : inhalation de microgoutelettes respiratoires projetées par les sujets infectés.

3-1-1-2-Multiplication des virus

3-1-1-2-1- Premier temps :

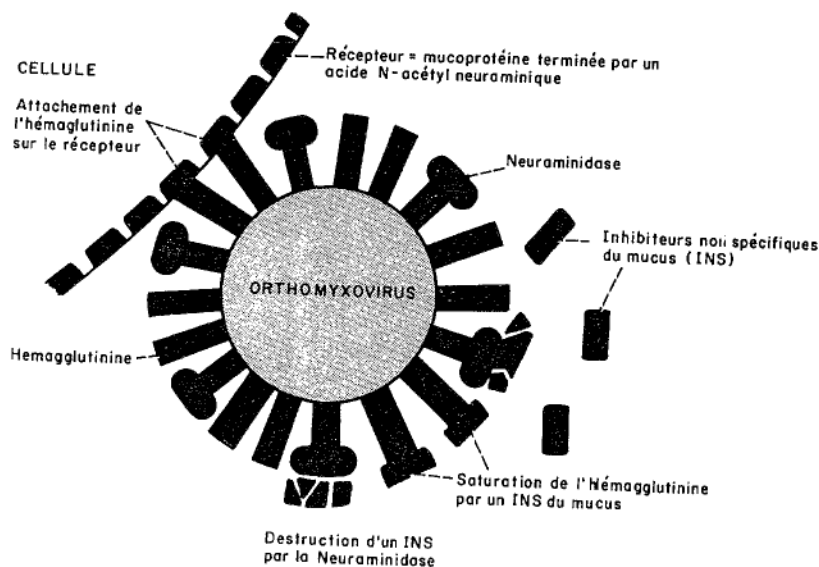


Figure 5 : Attachement du virus sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte par les spicules d'hémagglutinine, d'après les auteurs HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H. (61)

3-1-1-2-2- Deuxième temps :

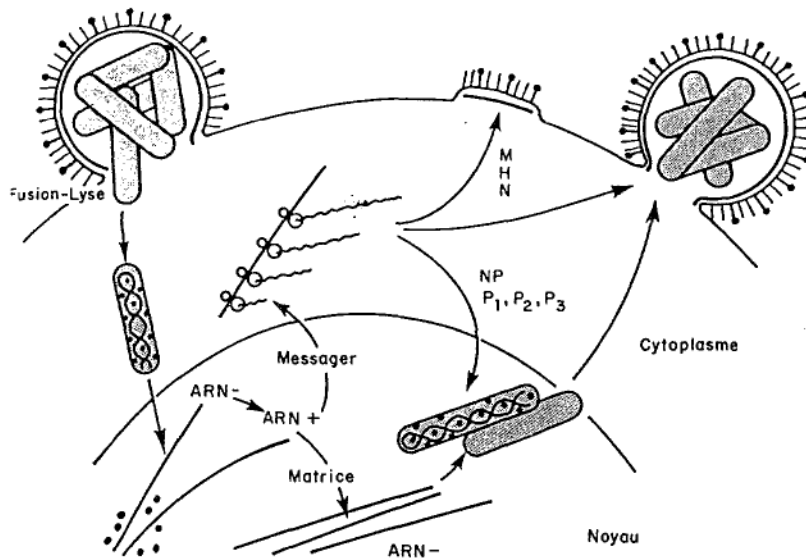


Figure 6 : Réplication et libération des virus de la surface des cellules par l'intermédiaire des spicules de neuramidase (N) (61)

3-1-1-3-Signes cliniques de la grippe

Le temps d'incubation est de 1 à 2 jours. Le début est brutal avec

- une température de 40 °C pendant trois jours, puis elle diminue
- céphalées
- douleurs oculaires
- arthralgie, myalgie
- toux sèche
- douleurs rétrosternales

- Les complications

- Syndrome de REYE : encéphalopathie très grave
- polyradiculonévrite
- pneumonie par surinfection
- importantes chez - les insuffisants cardiaques
 - les insuffisants respiratoires chroniques
 - les personnes âgées

Elle survient surtout l'hiver, et touche en majorité les jeunes enfants assez réceptifs.

3-1-1-4-Epidémiologie

Les épidémies surviennent l'hiver, dans les deux hémisphères et ont de tout temps frappé par leur soudaineté. Les grandes épidémies naissent avec les nouveaux sous types A en Asie centrale. Dans une région donnée, il suffit de six semaines pour toucher tous les sujets réceptifs, en raison probablement du mode de transmission direct, respiratoire du virus, et de la courte incubation de la maladie.

C'est chez les jeunes enfants que l'incidence de l'infection est la plus élevée. Un excès d'hospitalisation en pédiatrie pour crises convulsives hyperpyrétiques avec épistaxis traduit souvent le développement d'une épidémie de grippe.

Les collectivités de jeunes enfants fonctionnent comme des relais amplifiant la diffusion du virus dans la population.

- La porte d'entrée

Elle est respiratoire et le virus se fixe sur les cellules épithéliales des muqueuses nasales, pharyngées et bronchiques.

3-1-1-5-Diagnostic virologique

Le prélèvement peut se faire par écouvillonnage nasal. Le tube est rapidement transporté au laboratoire dans de la glace. L'inoculation du virus se fait soit sur un oeuf de poule, soit sur des cellules rénales de singe, soit sur cellules MDCK.

La détection de l'antigène virale se fait par immunofluorescence.

Le sérodiagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation d'anticorps.

3-1-1-6-Pathogénie

Les cytokines contribuent aux symptômes et à l'infection bactérienne secondaire.

3-1-1-7-Traitement et prévention

L'amantadine est utilisée en curatif et en préventif

Un vaccin à virus tués contenant des types A et B est utilisé en prévention chez les personnes sensibles. Les différents types A et B contenu dans le vaccin changent chaque année.

3-1-2-Paramyxovirus

3-1-2-1-Structures des virus

Acide nucléique	ARN monocaténaire, segmenté, de polarité négative
Capside	tubulaire
Symétrie	hélicoïdale
péplos	positif, dérivé de la membrane cytoplasmique
Les différents virus	<ul style="list-style-type: none">- <i>Para-influenza</i> de 1 à 4- <i>Ourlien</i>- de la maladie de Newcastle- Virus de la rougeole- Virus de la peste bovine- VRS

3-1-2-2-Multiplication des virus (4)

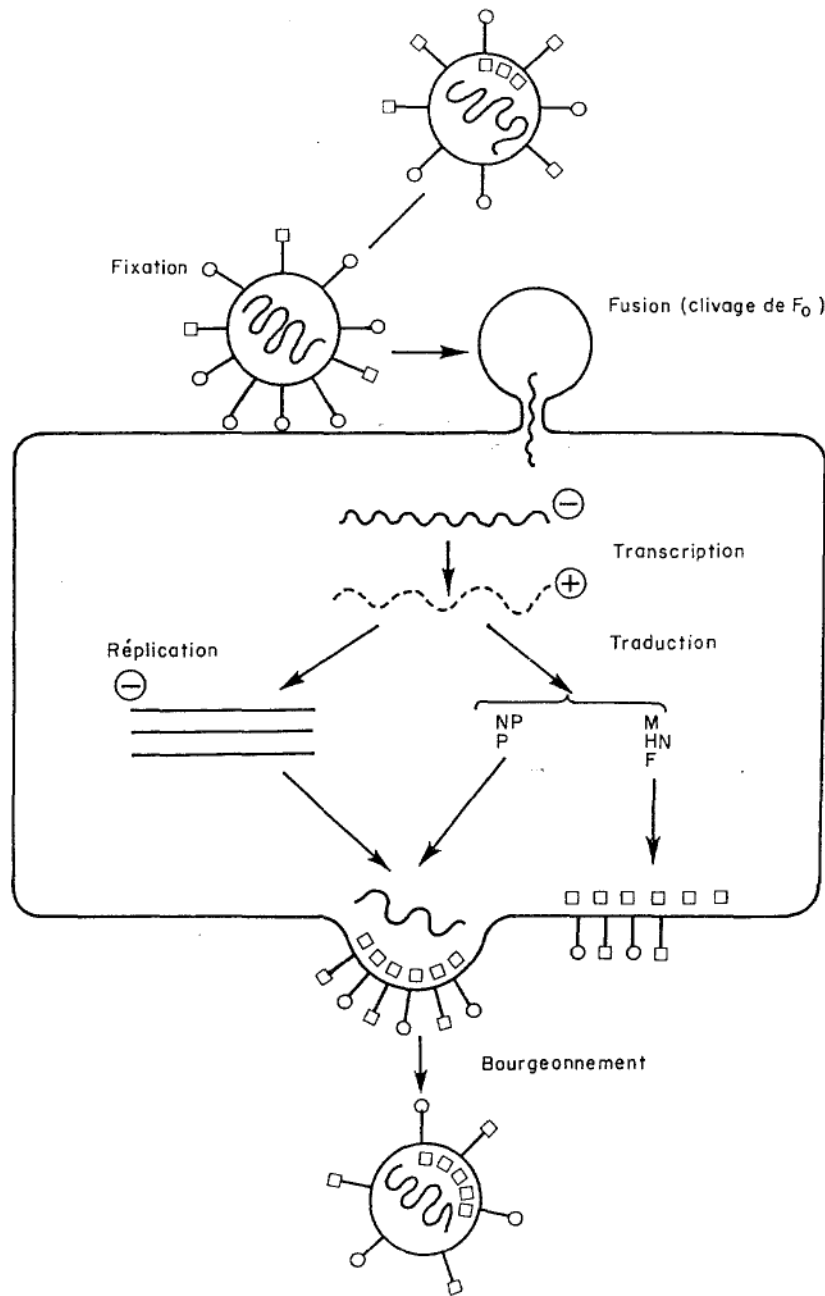


Figure 7 : D'après les auteurs BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M. (4)

3-1-2-3-Le Virus *Para-influenza*

Ils sont responsables d'infections respiratoires humaines, notamment de laryngites, bronchiolites et pneumopathie chez les jeunes enfants. Ces atteintes pulmonaires et bronchiques sont dues principalement au type 3, le plus fréquent.

3-1-2-3-1- Porte d'entrée

Les virus pénètrent par voie aérienne. L'infection peut se propager aux bronches et aux poumons, surtout chez les enfants; dans tous les cas, il s'agit d'une infection localisée.

3-1-2-3-2- Epidémiologie

Les infections sévissent durant les saisons froides. Mais, le type 3 lui, intervient toute l'année, même en été. Les enfants, surtout ceux qui vivent en collectivité, sont le réservoir des virus, les disséminant par les sécrétions respiratoires.

3-1-2-3-3- Signes cliniques

La période d'incubation est de 3 à 6 jours

Les principales manifestations cliniques sont :

- le " common cold "
- bronchiolite
- pneumonie

3-1-2-3-4- Diagnostic

Le prélèvement naso-pharyngé permet un diagnostic rapide par immunofluorescence sur les cellules des sécrétions respiratoires et l'isolement du virus par inoculation à des cultures cellulaires.

Remarque : en l'absence d'isolement viral, on ne fait avec certitude que le diagnostic d'infection à virus *Para-influenza* sans précision de type.

3-1-2-3-5- Prévention

Il n'existe ni vaccin, ni traitement préventif.

3-1-2-4-Le virus respiratoire syncytial (VRS)

C'est la principale cause des broncho-pneumopathies aiguës du nourrisson.

Les infections à VRS sont très fréquentes chez les enfants. Il s'agit souvent de la primo-infection de l'enfant par ce virus qui a en général une expression clinique et une évolution rapidement favorable.

Le virus a été isolé en 1957 dans des infections respiratoires de l'enfant par CHANOCK.

Ce virus présente des caractères originaux au niveau de ses spicules, car celle-ci n'ont pas d'hémagglutinine, de neuramidase, ni d'hémolysine.

3-1-2-4-1- Signes cliniques

Le temps d'incubation est de 2 à 4 jours.

- Chez l'adulte et l'enfant en âge scolaire, le VRS entraîne une banale inflammation des voies aériennes supérieures.

- Chez le nourrisson, et parfois aussi chez le sujet âgé, la maladie s'étend aux voies respiratoires inférieures, entraînant des tableaux plus dramatiques :

- laryngite
- bronchite
- bronchiolite aiguë dyspnéisante
- broncho-pneumopathie
- otite aiguë chez le jeune enfant

Remarque : - la bronchoilite est la forme habituelle de l'infection chez le nourrisson.

- 1 à 5 % des nourrissons infectés par le VRS doivent être hospitalisés pour une insuffisance respiratoire grave nécessitant une oxygénothérapie voire une assistance respiratoire.

3-1-2-4-2- Facteurs de risque pour l'infection à VRS

- Les prématurés
- Les bronchodysplasies
- les cardiopathies
- Les immunodépressions
- Le mode d'allaitement (artificiel)
- l'absence d'anticorps neutralisants maternels transmis

3-1-2-4-3- Immunité et physiopathologie

Il s'agit d'une infection localisée de l'arbre respiratoire, après pénétration du virus par l'oeil, le nez et la bouche. La protection contre la réinfection repose sur les Ig A sécrétoires présentes sur la muqueuse respiratoire et dont le titre diminue rapidement après l'épisode aigu.

3-1-2-4-4- Epidémiologie

Ce virus sévit tous les ans sous forme d'une épidémie brève (2-3 mois) pendant les saisons froides.

Remarque : L'importance de l'épidémie, sa date d'apparition, la gravité des atteintes et le VRS en cause varient selon les régions.

La maladie, dans ses formes majeures, atteint surtout les enfants dans les six premiers mois de la vie, et est à l'origine de très nombreuses hospitalisations dans les services de pédiatrie.

3-1-2-4-5- Diagnostic

Etant donné qu'une infection à VRS peut se compliquer à court terme d'insuffisance respiratoire aiguë pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et à long terme d'une évolution vers l'asthme, le diagnostic doit être rapide :

- le dosage des anticorps a peu d'intérêt
- mise en évidence des antigènes viraux dans les sécrétions nasales par immunofluorescence (méthode plus sensible que la culture) ou par des méthodes immunoenzymatiques
- l'isolement du virus ne permet pas un diagnostic rapide

3-1-2-4-6- Prévention

On se trouve démunis devant l'infection à VRS, Il existe un vaccin à virus inactivé, mais un enfant vacciné, lors d'une infection ultérieure par le VRS risque de faire une maladie encore plus sévère, par le biais d'une réaction de type allergique vis-à-vis des composants viraux.

Il existe également des vaccins atténués mais ceux-ci sont peu efficaces

L'administration d'immunoglobulines en intraveineux, riches en anticorps neutralisants prévient l'infection à VRS ou en diminue la gravité chez les nourrissons à risque.

3-1-2-5-Pathogénie du VRS et du virus *Para-influenza* (91)

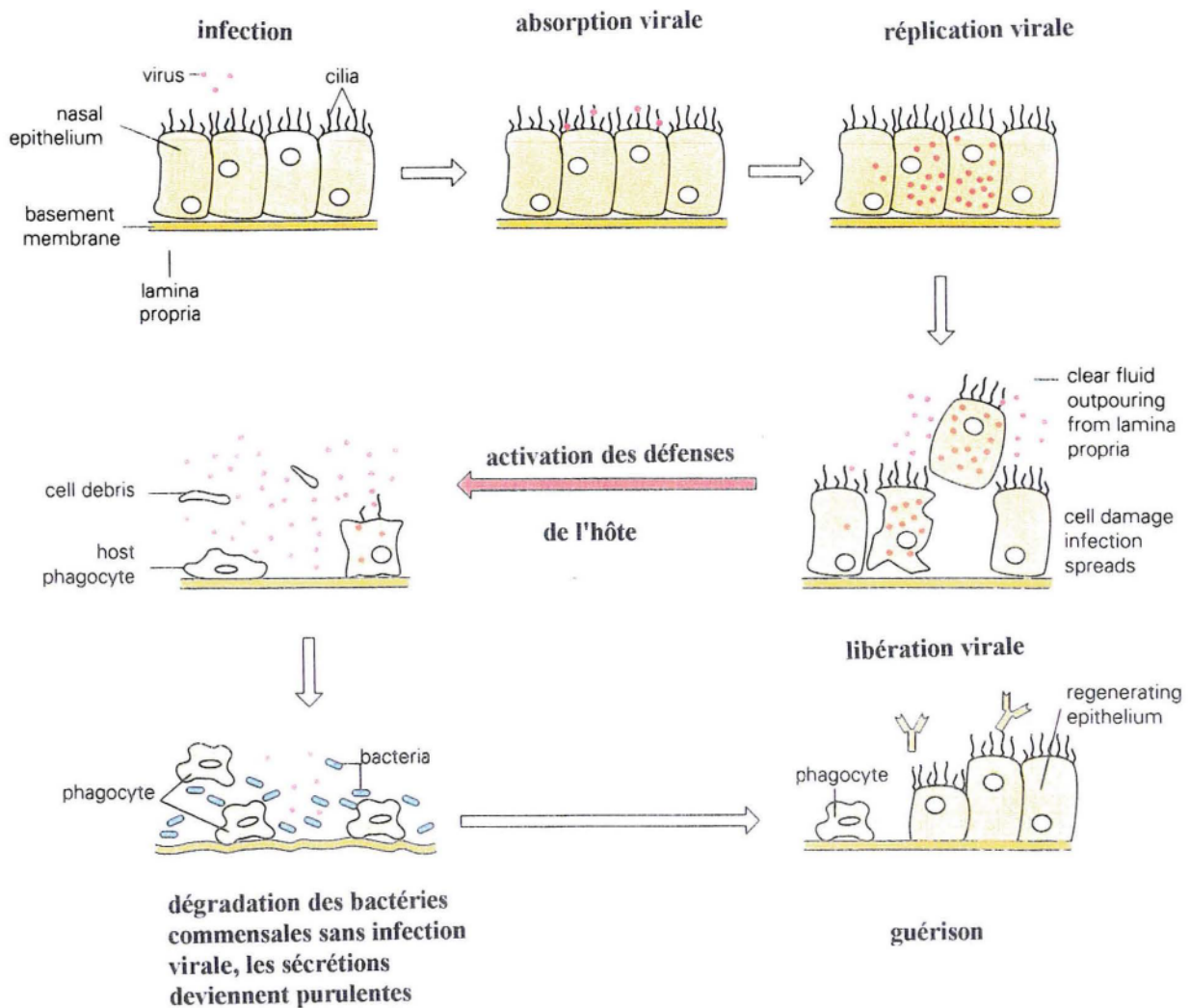


Figure 8 : La pathogénie du rhume, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-2-6-Le virus *Ourlien*

Il n'existe qu'un type antigénique qui présente des réactions croisées avec le virus *Para-influenza*

3-1-2-6-1- Signes cliniques

Dans un tiers des cas, l'infection est inapparente

Le temps d'incubation est de 18 à 21 jours.

Les principaux signes sont :

- parotidite parfois unilatérale au tout début de la maladie
- fièvre
- méningite ou méningoencéphalite
- orchite (plus fréquente après la puberté)
- ovarite
- pancréatite

3-1-2-6-2- Physiopathogénie

Le virus contenu dans les sécrétions salivaires est transmis par voie aérienne puis se multiplie dans l'épithélium du pharynx et dans les ganglions lymphatiques cervicaux.

Les organes cibles infectés sont :

- les glandes salivaires
- les méninges
- les testicules
- les ovaires
- le pancréas

Le virus est excrété dans la salive et dans les urines.

3-1-2-6-3- Epidémiologie

La maladie existe toute l'année, avec un maximum en hiver et au printemps. Les enfants malades ou infectés de façon inapparente sont les réservoirs du virus et le transmettent par des gouttelettes de salive.

Les individus les plus exposés sont :

- les autres enfants
- les adultes non immunisés

3-1-2-6-4- Diagnostic

Dans la forme typique de la maladie, on se contente d'un diagnostic clinique.

Des prélèvements de salive, urines, LCR doivent être précoces pour isoler le virus. Puis on inocule le prélèvement à des cultures de cellules rénales de singe. A partir de ces cellules inoculées, on détecte de façon précoce la multiplication du virus par immunofluorescence.

3-1-2-6-5- Prévention

Depuis 1967, il existe un vaccin atténué (souche Jeryl Lynn). Ce vaccin confère une immunité dans 95 % des cas.

Il existe aussi un vaccin inactivé, efficace mais donnant une protection moins durable.

Des gamma globulines, chers, ont été proposés chez l'homme adulte non immunisé : l'efficacité reste à démontrer.

3-1-2-7-Le virus de la rougeole

C'est un morbillivirus qui n'a qu'un seul type antigénique.

Les hôtes naturels sont l'homme et le singe captif.

3-1-2-7-1- Signes cliniques

C'est une maladie très contagieuse, elle est le plus souvent bénigne chez nous, mais elle peut entraîner de graves complications, et elle est très sévère dans les pays du tiers monde (surtout en Afrique) ou elle est une cause majeure de mortalité infantile.

Le temps d'incubation est de 10 à 14 jours.

3-1-2-7-1-1- Dans un premier temps :

- catarrhe occulo-nasal
- toux

- fièvre souvent élevée
- signe de Koplik

3-1-2-7-1-2- Dans un deuxième temps :

- exanthème maculo-papuleux
- immunodépression transitoire
- leucopénie

3-1-2-7-1-3- Les complications

Elles sont fréquentes :

- laryngite
- otites
- broncho-pneumonies
- pneumonies à cellules géantes : que chez les enfants fragiles, les enfants immunodéprimés.
- encéphalomyélite (1/1000 cas)
- panencéphalite sclérosante subaiguë : c'est une encéphalopathie dégénérative (1/1 000 000 cas), elle est toujours mortelle, et à prédominance masculine.

3-1-2-7-2- Physiopathogénie

Le virus est véhiculé en aérosol par les gouttelettes des sécrétions respiratoires, infecte l'oeil et la muqueuse des voies respiratoires supérieures.

Le virus se réplique dans l'épithélium du nasopharynx, oreille moyenne et poumons, interfèrent avec les défenses de l'hôte.

3-1-2-7-3- Epidémiologie

On note des poussées épidémiques saisonnières, en hiver surtout. Elle touche en général les collectivités, les grandes concentrations humaines qui fournissent les conditions optimales pour la transmission du virus.

Dans les pays pauvres et surpeuplés, l'infection survient dans les premières années de la vie.

Dans les pays riches, en raison d'une meilleure hygiène, d'une promiscuité moindre et des progrès de la vaccination, l'infection a lieu plus tardivement dans l'enfance, touchant même les adolescents et les jeunes adultes.

3-1-2-7-4- Diagnostic

Dans les formes typiques, le diagnostic clinique suffit.

Dans les formes atypiques, on effectue un diagnostic virologique, qui est rapide par immunofluorescence sur des cellules de l'expectoration et des sécrétions nasales.

L'isolement du virus se fait à partir des sécrétions naso-pharyngées, de prélèvements des conjonctives, du sang, des urines, après inoculation à des cellules de rein de singe.

3-1-2-7-5- Prévention

Il existe les gamma globulines ordinaires à donner dans les trois jours qui suivent une exposition au virus : ceci est efficace mais transitoire.

Il existe un vaccin atténué (souche de Schwarz) : il donne d'excellent résultat.

À l'heure actuelle il n'y a pas de traitement antiviral disponible.

3-1-3-Arenavirus

3-1-3-1-Caractéristiques

Acide nucléique	ARN monocaténaire, fragmenté, de polarité négative
Capside	tubulaire
Symétrie	hélicoïdale
Enveloppe	positif
Taille et morphologie	50 à 300 nm

3-1-3-2-Réplication

La RNA polymérase RNA dépendante produit un brin d'ARN positif, lequel est traduit pour former une nucléoprotéine et deux glycoprotéines.

La maturation se fait par bourgeonnement et il n'y a pas d'effet cytopathique sur la cellule.

3-1-3-3-Maladies développées

On note deux grandes classes de maladies :

- le CML : virus de la chorioméningite lymphocytaire : cela ressemble à un syndrome grippal, c'est une méningite à liquide claire.

- les fièvres hémorragiques :

- elles sont dues aux virus *Junin*, *Machupo*, en ce qui concerne l'Amérique du sud

- elles sont dues au virus *Lassa* pour le continent Africain.

3-1-3-4-Epidémiologie de *Lassa*

On note 30 % de décès chez les adultes hospitalisés pour ces fièvres, en Afrique de l'ouest.

Aux Etats Unis d'Amérique, tous les membres d'une équipe chirurgicale moururent peu de temps après avoir effectué une césarienne à une femme enceinte qui s'était présentée aux urgences pour un hémorragie.

En 1985, 9 sujets britanniques atteints de la fièvre *Lassa* sont rentrés en Grande Bretagne, en voyageant sur un vol régulier et sans précaution particulière, alors que la transmission aéroportée du virus est connue.

D'après le professeur A. Fisch (46), si une épidémie atteignant une ville desservie par un aéroport international, la situation serait catastrophique, avec le risque de dissémination de l'infection lors d'escales par des voyageurs en périodes d'incubation.

La question est de savoir quel prix les gouvernements sont prêts à payer pour tenter de nous protéger des virus.

3-1-3-5-La transmission

Le cas primaire résulte probablement d'une contamination des aliments par les urines de rongeurs (rat).

La transmission interhumaine se fait par contact avec :

- | | |
|--|------------|
| <ul style="list-style-type: none">- les urines- les fèces- les vomissements- la salive- le sang- des particules en suspension | de malades |
|--|------------|

3-1-3-6-La pathogénie

L'hôte naturel est infecté *in utero* ou néonatalement, et le virus reste dans tous les tissus au cours de la vie. Chez l'hôte humain, le virus se propage de façon systématique par réplication générale ou locale.

3-1-3-7-Diagnostic

L'isolement du virus se fait à partir de sang, de prélèvement de gorge, d'urine, de LCR.

Le diagnostic se fait par détection d'anticorps spécifique (par immunofluorescence, ELISA, fixation du complément).

3-1-3-8-Traitement et prévention

On utilise la ribavarine en thérapie

A l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin disponibles.

3-1-4- *Filovirus*

3-1-4-1-Epidémiologie

Ce sont des virus qui sont responsables de fièvres hémorragiques graves.

Ils sont originaires d'Afrique, mais des épidémies par importation menacent les pays tempérés.

En 1967, éclatait des épidémies de fièvre hémorragique parmi le personnel d'un laboratoire à Marbourg, Francfort et Belgrade. Tous avaient été approvisionnés en singe vervets du même lot, capturés en Ouganda. Ce virus fût alors appelé : virus de Marbourg. Les singes ne sont pas les hôtes naturels, et la source ultime de l'infection est encore inconnue

Le virus *Ebola* a été reconnu en 1976 au cours de deux épidémies centrées chacune sur un hôpital africain rural, celui de MARIDI au Soudan et celui de YAMBOUKOU au Zaïre.

Depuis, d'autres manifestations de ce virus ont été enregistré, notamment :

- en 1989 (46) aux Etats Unis d'Amérique à Reston (en Virginie) ou le virus était originaire de singe venant des Philippines
- en 1992, en Italie (Sienne)
- en Novembre 1994 (45), en Côte d'Ivoire ou une éthologiste Suisse fût atteinte suite à l'autopsie d'un chimpanzé.

3-1-4-2-Caractéristiques

Acide nucléique	ARN monocaténaire de polarité probablement négative
Symétrie	hélicoïdale
Péplos	positif, dérivé de la membrane cytoplasmique et couvert de spicules

Ces deux virus se présentent sous l'aspect de longs filaments.

Des conformations bizarres, branchées, circulaires, des renflements latéraux ou terminaux, des diverticules ont fait douter quelques temps de leur nature virale.

Ces virus sont fragiles dans le milieu extérieur.

3-1-4-3-Signes cliniques

Le temps d'incubation moyen est d'une semaine. Après incubation, les symptômes apparaissent

3-1-4-3-1- Dans un premier temps

- céphalées
- douleurs diffuses

3-1-4-3-2- Dans un deuxième temps

- fièvre
- diarrhée
- souvent des conjonctivites

3-1-4-3-3- Dans un troisième temps

- signes biologiques d'hépatite
- rash maculo-papuleux
- parfois symptômes de pancréatite

3-1-4-3-4- Evolution

- hématoméses
- melæna en rapport avec un syndrome de CIVD (Coagulation Intra Vasculaire Disséminée)

3-1-4-4-Diagnostic

Les prélèvements pour la recherche de virus portent sur le sang, les urines. S'il y a décès, on effectue une biopsie hépatique.

Les études virologiques ne peuvent être menées que dans des laboratoires de haute sécurité classés P 4, comme il en existe par exemple aux Etats Unis d'Amérique (le CDC).

3-1-4-5-Traitement et prévention

Il n'y a pas de traitement spécifique ni de vaccin et ceci pour les deux virus. On peut seulement effectuer un traitement symptomatique, par exemple en luttant contre la diarrhée.

3-1-5-2-Picornavirus (Rhinovirus)

Acide nucléique	ARN monocaténaire non segmenté, de polarité positif
Capside	icosaédrique
Symétrie	cubique
Enveloppe	négative
Taille et morphologie	
Réplication	Le virus est lié aux cellules par des molécules récepteurs ICAM-1. Le sens positif de l'ARN agit comme ARNm, lequel est traduit en une simple polyprotéine clivée par une protéase codée par le virus. ARN et capsid sont assemblés dans le cytoplasme pour former des nucleocapsides, lesquelles sont libérées lors de la mort de la cellule
Maladies développées	- céphalées - inflammation des voies aériennes supérieures avec rhinorrhée profuse, toux, perte de l'odorat - pas de fièvre
Transmission	- aérienne par des gouttelettes de sécrétions naso-pharyngées en aérosol - il peut être transmis par les mains
Pathogénie	il se réplique dans le tractus respiratoire supérieur
Diagnostic	isolé après inoculation de prélèvements nasaux dans des fibroblastes humains en culture
Traitement et prévention	pas de traitement spécifiques, pas de vaccin traitement curatif : inhalation d'air chaud (42 °C) qui inhibe la multiplication au niveau de la muqueuse respiratoire

Tableau 3 : Caractéristiques des *Picornavirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-3-*Togavirus* (virus de la rubéole)

Acide nucléique	ARN
Capside	icosaédrique
Symétrie	cubique
Enveloppe	positif
Taille et morphologie	60 à 70 nm
Réplication	Le brin positif d'ARN est traduit. La RNA polymérase RNA dépendante réplique le génome viral en dirigeant la formation du brin modèle négatif. Après assemblage, le virus sort de la cellule, bourgeonnant de la membrane plasmique.
Maladies développées	- infection de l'enfant et de l'adulte : éruption maculopapuleuse avec adénopathie, fièvre, arthralgie. Les complications sont : arthrite, encéphalite, purpura thrombopénique - rubéole congénitale : malformations et foetopathies (infection des organes déjà formée, infection qui au delà de la naissance - le temps d'incubation est de 14 à 21 jours
Transmission	- virus fragile, contamination direct par des gouttelettes respiratoires - atteint surtout les petits enfants (4 à 9 ans) à la crèche, à l'école
Pathogénie	L'infection initiale <i>via</i> le tractus respiratoire ne cause pas de lésion détectables. Le virus se propage au niveau des noeuds lymphatiques et du sang, se multipliant dans le tractus respiratoire, le placenta et le fœtus.
Diagnostic	Le virus peut être isolé dans une culture de cellules et un anticorps IgM spécifique indique une infection récente.
Traitement et prévention	- il existe un vaccin à virus atténué il n'y a pas de thérapie antivirale

Tableau 4 : Caractéristiques des *Togavirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-4-*Reovirus* (rotavirus, orthoréovirus)

Acide nucléique	ARN bicaténaire, segmenté
Capside	icosaédrique, double
Symétrie	cubique
Enveloppe	négative
Taille et morphologie	75 nm
Réplication	Une RNA polymérase RNA dépendante synthétise des ARNm, lesquels synthétisent des protéines dont une de celles ci est une RNA polymérase qui va synthétiser un brin négatif d'ARN viral. Des brins positifs sont formés et le virus assemblé est libéré par lyse cellulaire.
Maladies développées	pour l'orthoréovirus, elle varie en fonction du sérotype : - type 3 : encéphalite aiguë fébrile - type 1 : infection non mortelle, en général, maladie diarrhéique surtout chez les enfants, et quelquefois des symptômes respiratoires
Transmission	- pour l'orthoréovirus : propagation oro-fécale et respiratoire - pour le rotavirus : propagation oro-fécale
Pathogénie	- pour l'orthoréovirus : il entre par le tractus gastro-intestinal ou respiratoire, et se propage au tissu lymphoïde local - pour le rotavirus : infection des entérocytes et pas de propagation au tissu plus profond

Tableau 5 : Caractéristiques des *Reovirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-5-Coronavirus

Acide nucléique	ARN monocaténaire, de polarité positif
Capside	tubulaire
Symétrie	hélicoïdale
Enveloppe	positif
Taille et morphologie	80 à 160 nm
Réplication	La RNA polymérase RNA dépendante produit un brin d'ARN négatif, lequel agit comme modèle pour de nouveaux brins positifs. La nucléocapside bourgeoine dans le réticulum endoplasmique duquel ils sont libérés par exocytose.
Maladies développées	- rhume - gastro-entérite
Transmission	gouttelettes respiratoires
Pathogénie	réplication dans les cellules du tractus respiratoire supérieur. La croissance est maximale à 33-35°C
Diagnostic	- par des tests anticorps - par isolement du virus, mais ceci n'est pas fait en routine
Traitement et prévention	il n'existe ni vaccin, ni d'antiviraux

Tableau 6 : Caractéristiques des *Coronavirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-6-Poxvirus (virus de la variole)

Acide nucléique	ADN bicaténaire
Capside	complexe
Symétrie	indéterminée
Enveloppe	positif
Taille et morphologie	200 à 300 nm
Réplication	Elle a lieu dans le cytoplasme (ceci est différent des autres virus à ADN) et la RNA polymérase DNA dépendante virale est utilisée pour synthétiser l'ARNm. Les transcrits sont traduits directement en protéine. Après être assemblés, les virions infectieux sont libérés quand les cellules se désintègrent ; certains d'entre eux acquièrent une enveloppe dans l'appareil de Golgi.
Maladies développées	<ul style="list-style-type: none"> - éruption cutanéomuqueuse caractéristique (macules puis papule puis vésicule puis pustule puis croûte puis cicatrice) - énanthèmes des muqueuses (surtout de la muqueuse buccale) - dans les formes les plus sévères il y a des hémorragies avec CIVD, mais également on note des formes hypertrophiques
Transmission	<ul style="list-style-type: none"> - par des gouttelettes respiratoires de la salive, des lésions cutanées ou des muqueuses - maladie strictement humaine - virus très résistant
Pathogénie	L'infection est généralement initiée au niveau de la peau avec une réplication locale pour former des vésicules riches en virus, et la propagation est limitée aux nodules lymphatiques locaux. Également infection par le tractus respiratoire et aussi par le sang pour causer de sévères maladies avec des lésions muqueuses et cutanées disséminées
Diagnostic	recherche de virus ou d'antigènes viraux dans les lésions, dans le sang, dans la salive. Ni les méthodes de culture des cellules pour l'isolement des virus, ni les tests anticorps sont disponibles en routine.
Traitement et prévention	la vaccination était la principale méthode utilisée pour éradiquer la variole mais elle n'est plus maintenant nécessaire.

Tableau 7 : Caractéristiques des *Poxvirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-7-Parvovirus

Acide nucléique	ADN
Capside	icosaedrique
Symétrie	cubique
Enveloppe	négatif
Taille et morphologie	22 nm
Réplication	cette famille contient : - le parvovirus humain B 19 (1 sérotype) - les virus adéno-associés (4 sérotypes) La réplication a lieu dans le noyau. La réplication de l'ADN virale a lieu seulement quand la réplication de l'ADN cellulaire a lieu, pendant la phase S du cycle cellulaire.
Maladies développées	- le <i>Parvovirus</i> B 19 entraîne des maladies bénignes. Un épisode aplasique peut avoir lieu chez ceux ayant une anémie. On note une artériopathie chez les adultes infectés, une infection intra-utérine peut résulter de la mort foetale. - les virus adéno-associés (AAV, vecteur de thérapie génique) n'entraînent pas de maladie.
Transmission	elle se fait par des gouttelettes respiratoires aéroportées
Pathogénie	le virus se propage par le tractus respiratoire et peut infecter les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse;
Diagnostic	il se fait par détection d'anticorps IgM spécifique des parvovirus ou par détection de séquences d'acide nucléiques virales.
Traitement et prévention	il n'y a pas de traitement spécifique ni de vaccin

Tableau 8 : Caractéristiques des *Parvovirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-8-Papovavirus (polyomavirus)

Acide nucléique	ADN circulaire
Capside	icosaédrique
Symétrie	cubique
Enveloppe	négative
Taille et morphologie	45-55 nm
Réplication	Le virus s'attache aux cellules épithéliales par des récepteurs inconnus ; l'ARNm est transcrit dans le noyau par une transcriptase cellulaire. Tôt, les gènes produits initient la réplication de l'ADN viral, sa transcription, sa transformation ; les gènes produits sont des protéines structurales. Cette famille inclue les papillomavirus (65 types) et les polyovirus (2 types). Ces virus persistent sous forme latente et peuvent être réactivés.
Maladies développées	- les polyomavirus, lors d'une infection primaire peut causer une maladie respiratoire supérieure. Chez les immunocompromis, ces virus peuvent causer une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)
Transmission	Ils sont transmis par gouttelettes du tractus respiratoire supérieur et se localise et peut être par contact avec de l'urine infectée.
Pathogénie	Ces virus se propagent de tractus respiratoire supérieur lisent dans l'épithélium tubulaire des reins ou dans les oligodendrocytes pour causer la PML
Diagnostic	- les méthodes sérologiques ne sont pas satisfaisantes - les particules virales sont visibles par microscope électronique - la culture des virus est difficile - dans les laboratoires spécialisés, les antigènes viraux ou les séquences d'ADN viraux peuvent être testés
Traitement et prévention	il n'y a pas d'antiviraux efficace. Des vaccins sont disponibles.

Tableau 9 : Caractéristiques des *Papovavirus*, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-1-5-9-Virus de la varicelle et du Zona (VZV)

Acide nucléique	ADN
Capside	icosaédrique
Symétrie	complexe
Enveloppe	positive
Taille et morphologie	180-200 nm
Réplication	Le virus s'attache à des récepteurs spécifiques de la cellule et entre par fusion de l'enveloppe avec la membrane plasmique. L'ADN viral est transcrit dans le noyau par la RNA polymérase cellulaire. Une fois répliquée, le virus est transporté à travers le cytoplasme et libéré par phagocytose. Le cycle de réplication dure environ 36 h. Généralement, les virus persistent longtemps dans le corps, souvent à l'état latent, et peuvent être réactivés.
Maladies développées	VZV : HHV3 : varicelle, zona
Transmission	le VZV se transmet par les gouttelettes respiratoires, mais aussi par fluide vésiculaire.
Pathogénie	le VZV entraîne des infections respiratoires. La propagation est systématique au niveau cutané. Il y a réactivation (zona)
Diagnostic	- l'isolement du virus se fait dans des cellules multinuclées - dosage du titre d'anticorps
Traitement et prévention	- acyclovir - VZIG (globuline immune varicelle- zona) est utilisé pour prévenir la maladie quand des personnes immunocompromises sont exposées à l'infection. - il n'y a pas de vaccin disponible pour les herpes virus

Tableau 10 : Caractéristiques des virus de la varicelle et du Zona, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

3-2- CHAPITRE 2 : LES ENDOTOXINES

L'endotoxine est un élément constitutif de la paroi de toutes les bactéries gram négatif.

L'endotoxine est en fait un lipopolysaccharide. Ce complexe macromoléculaire de nature glucido-lipido-proteique représente l'antigène somatique ou antigène O des bactéries de souches lisses. Toutefois les mutants rugueux de ces souches contiennent aussi une endotoxine de structure plus simple, mais avec une toxicité comparable.

Après qu'elles soient aéroportées, les bactéries sont très sensibles et le taux de survivant dans l'air est bas.

Une fois morte, les endotoxines alors libérées, deviennent une source potentielle de contamination aérienne.

3-2-1-Structure du LPS

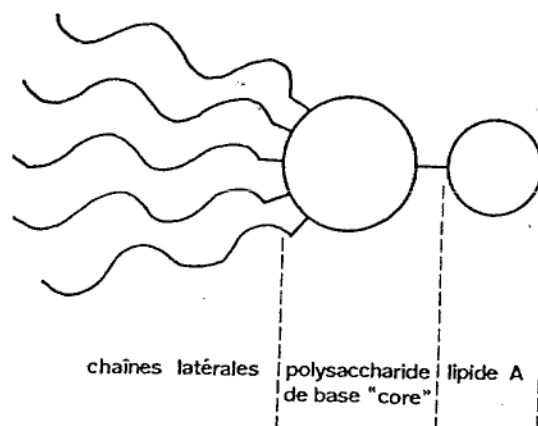


Figure 9 : Schéma du LPS, d'après les auteurs LE MINOR L., VERON M. (80)

Le lipopolysaccharide possède un noyau commun : CORE, celui-ci est formé de différents sucres unis à des acides aminés, à des heptanes phosphates.

Sur ce CORE sont branchés des chaînes latérales de différents oses. Ce sont des chaînes qui donne la spécificité sérologique aux antigènes : l'antigène varie selon l'enchaînement, la structure spatiale, les oses...

De l'autre côté, le CORE est rattaché au lipide A par un trisaccharide, le céto-3-désoxyoctonate ou KDO. Ce lipide A est toxique et donne de forte fièvre (il est pyrogène) entre autre;

Comme les LPS sont composés essentiellement de deux parties, un complexe polysaccharidique et une partie lipidique, il en résulte que la molécule ou l'agrégat moléculaire possède des propriétés amphipatiques (contenant des groupements polaires hydrophiles et des groupements apolaires hydrophobes), ce qui influence leur structure.

Les filaments du LPS ont une structure trilamellaire comprenant deux couches de polysaccharides, avec des lipides apolaires occupant la zone interne.

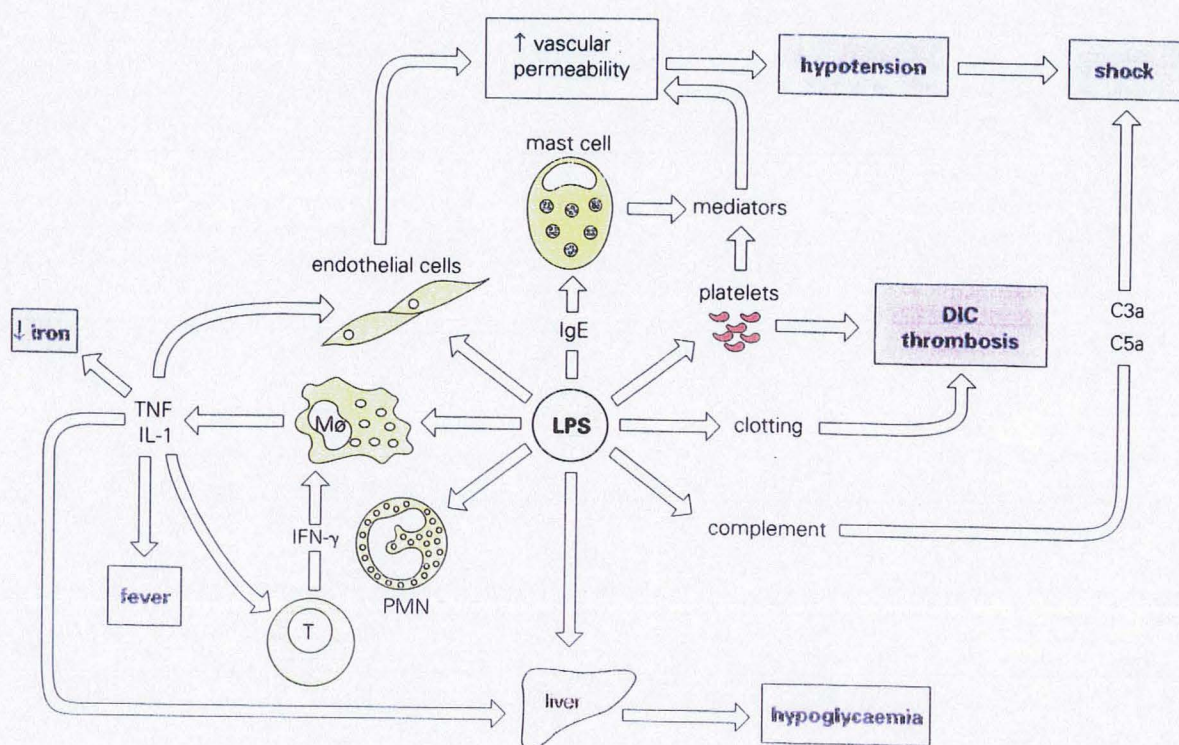
Remarque : il existe des bactéries qui ont perdu leurs chaînes latérales. Elles ont subi une mutation qui leur a fait perdre le gène de synthèse des chaînes latérales. Elles ont ainsi perdu beaucoup du pouvoir pathogène, et perdu leur spécificité sérologique : ce sont les formes R (rugueuse, les formes de départ étant les formes S (lisse)).

3-2-2-Propriétés biologiques

Les endotoxines, provenant de bactéries lisses ou rugueuses, sont donc des antigènes qui portent des déterminants antigéniques différents, mais qui possèdent tous de très nombreuses propriétés biologiques en plus de leur toxicité;

LES PRINCIPALES ACTIVITÉS DU LPS

Figure 10 : Les principales activités du LPS. Les endotoxines bactériennes activent presque tous les mécanismes immuns. D'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)



3-2-2-1-Propriétés immunologiques

L'immunisation par les endotoxines entraîne la formation d'anticorps qui sont capables d'agglutiner et d'opsoniser les bactéries homologues. Ces anticorps anti-endotoxiques sont spécifiques, mais il existe des relations croisées nombreuses étant donné qu'un même facteur peut exister dans plusieurs sérotypes. Ces anticorps spécifiques précipitent les LPS, mais ne neutralisent pas leurs effets toxiques.

Les caractères de la réponse immunologique aux endotoxines les distinguent des autres antigènes. La réponse se traduit par une synthèse prolongée d'Ig M, parfois en l'absence totale de cellule T, et que l'intensité des réponses (primaires et secondaires) est la même chez la souris athymique et chez les témoins normaux.

La structure caractéristique des molécules de LPS, qui présentent des déterminants antigéniques disposés de manière répétitive, peut être responsable de cet effet en permettant des liaisons multiples avec les récepteurs

cellulaires. Le LPS est un immunogène puissant induisant, à très faible dose, une réponse primaire chez le lapin.

Remarque : le lipide A peut aussi provoquer la formation d'anticorps spécifique, si des bactéries ont été hydrolysées pour éliminer le KDO.

L'endotoxine entraîne une réactivation d'hypersensibilité immédiate. Par contre, les réactions d'hypersensibilité retardée ne s'observent que rarement.

La structure caractéristique des molécules de LAPS, qui présentent des déterminants antigéniques disposés de manière répétitive, peut être responsable de cet effet en permettant des multiples avec les récepteurs cellulaires. Le LPS est un immunogène puissant induisant à très faibles doses une réponse primaire chez le lapin.

Remarque : le lipide A peut aussi provoquer la formation d'anticorps spécifique, si des bactéries ont été hydrolysées pour éliminer le KDO.

L'endotoxine entraîne une réactivation d'hypersensibilité immédiate. Par contre, les réactions d'hypersensibilité retardé ne s'observent que rarement.

Remarque : un rôle protecteur des anticorps anti-endotoxine a pu être établi mais seulement vis-à-vis d'un petit nombre d'infection.

3-2-2-2-Effets toxiques

Il n'y a pas d'effet toxiques tant que les endotoxines ne diffusent pas, c'est-à-dire tant que les bactéries sont vivantes ; elles sont libérées seulement lors de la lyse de la cellule bactérienne.

A faible dose, lors d'infections légères, les endotoxines causent des symptômes peu spécifiques :

- céphalées
- fièvre
- malaise

En revanche, lors d'infections graves (septicémies à bacille gram négatif) les endotoxines provoquent un syndrome particulier, le choc toxique.

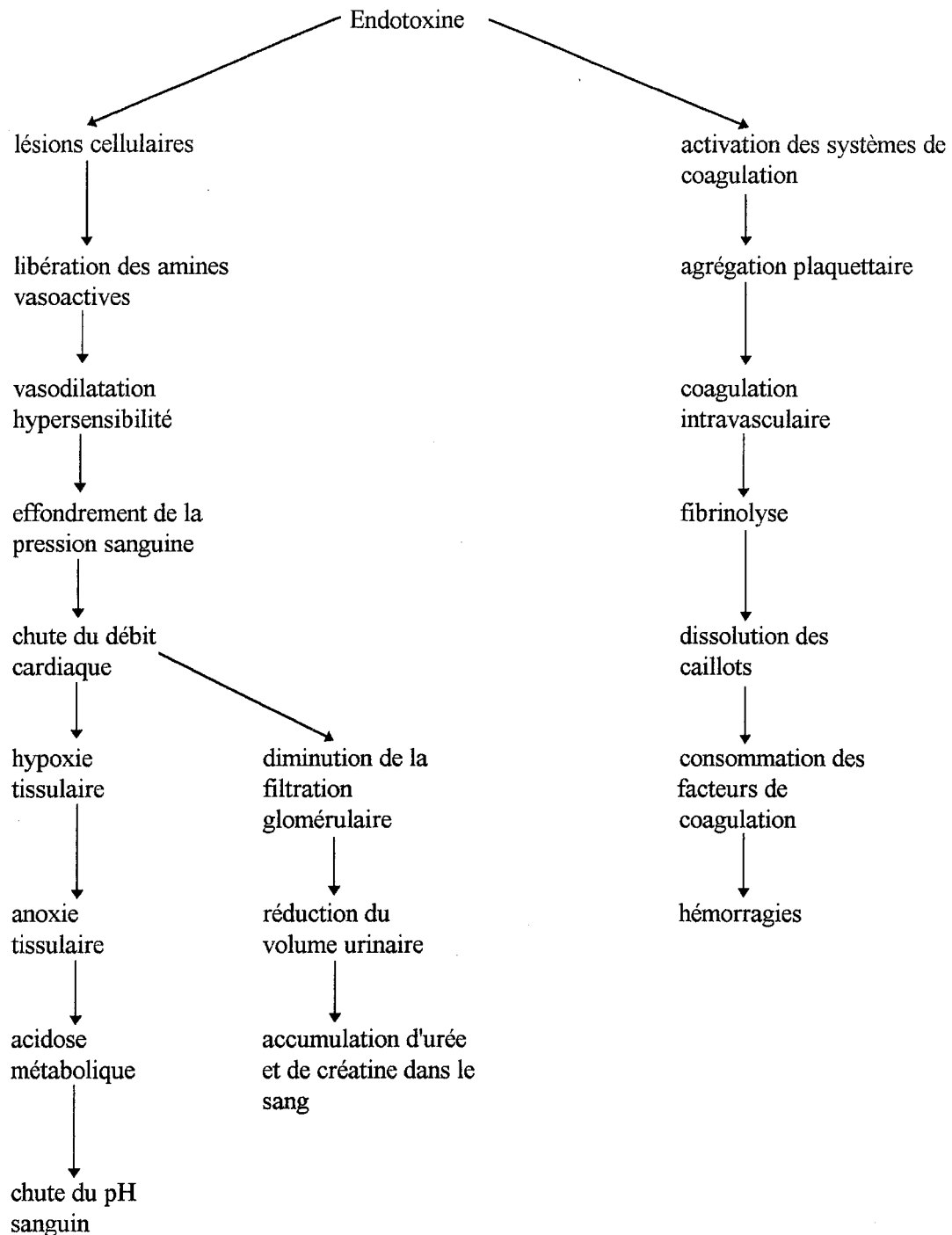


Figure 11 : Le choc toxique

Causé surtout par les endotoxines, le choc toxique est principalement caractérisé par une chute de pression sanguine causée par la libération d'amines vasoactives. Les conséquences de la chute de pression sont multiples : diminution du débit cardiaque, acidose métabolique, anoxie et arrêt de la filtration glomérulaire. De plus, ce syndrome est accompagné de troubles de la coagulation. D'après l'auteur REGNAULT J.P. (112)

Effets du choc	Remarques
Troubles vasomoteurs	ils sont dus aux amines vasoactives (histamine, sérotonine...) libérés par suite des lésions. Ces amines par vasodilatation entraîne une hypotension et une hypovolémie, qui provoquent la chute du débit cardiaque
Hypoxie Anoxie	la chute du débit cardiaque, une diminution de la quantité d'oxygène ou arrêt de l'approvisionnement en oxygène.
Acidose	les cellules privées d'oxygène rejettent des acides organiques dans le sang et l'excès d'ions H ⁺ ne peut être absorbé par les tampons sanguins
Oligurie Anurie	la chute du débit cardiaque entraîne la diminution ou l'arrêt de la filtration glomérulaire, ralentissant ou stoppant la production urinaire
CIVD*	elles activent le facteur de Hageman et provoquent l'excrétion des facteurs de coagulation des plaquettes. CIVD surtout dans les petits vaisseaux et capillaires
Fibrinolyse	sous l'action de la fibrinolyse les caillots formés sont détruits
Hémorragie	comme la coagulation se poursuit sous l'action des endotoxines, les facteurs de coagulation sont rapidement consommés. Leur disparition cause une hémorragie
Activation et consommation du complément	elles activent le fragment C3 du complément. Le complément activé détruit les membranes cellulaires.
Leucopénie	diminution des globules blancs
Fièvre	sous l'action des facteurs pyrogènes libérés par les globules blancs

*CIVD : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

Tableau 11 : Effets des endotoxines, d'après l'auteur REGNAULT J.P. (112)

3-2-2-2-1- Le choc toxique

Une fois le LPS libéré de la bactérie, celui-ci se fixe à des récepteurs (de nature inconnue) de la membrane cytoplasmique et se trouve ainsi endocyté par les cellules cibles.

3-2-2-2-1-1- Action sur les phagocytes

La fixation et l'endocytose du LPS par les phagocytes entraînent la synthèse et la libération par ces cellules de petites molécules protéiques pyrogènes de poids moléculaire 10 à 20 kDa, surtout à partir des cellules de Küppfer du foie et des granulocytes.

La fixation du LPS entraîne la libération du contenu lysosomal des phagocytes vers l'extérieur de la cellule. Ainsi, sont relargués dans le sang :

- des protéases qui dégradent les protéines du complément et des enzymes qui sont responsables des lésions tissulaires.
- des protéines cationiques qui stimulent la libération d'histamine par les mastocytes et stabilise le thrombus de fibrine.
- des médiateurs vasoactifs de la réaction inflammatoire. Ces médiateurs ont un rôle important dans la génération du choc septique par vasodilatation du système vasculaire périphérique.

3-2-2-2-1-2- Action sur les systèmes de la coagulation et du complément

Le LPS entraîne la libération du contenu granulaire des plaquettes qui s'agrègent dans les capillaires et libèrent le facteur III. Cela entraîne une thrombose capillaire avec des troubles importants de la perméabilité de ces vaisseaux par relargage d'enzymes, d'amines vasoactives et de prostaglandines.

Le LPS active également le facteur XII, ce qui va déclencher la cascade des enzymes de la coagulation. La fibrine qui va résulter de cette cascade obstrue les capillaires sanguins.

Lors de septicémies à gram négatif, on observe une baisse importante du taux sanguin de complément. Celui-ci peut être directement activé par le LPS, par la voie alterne (lipide A) et par la voie classique, après fixation des anticorps sur les chaînes polyosidiques. Cela entraîne une libération massive de produits de dégradation du complément qui participent à la réaction inflammatoire. Les complexes LPS-compléments ont également des effets sur de multiples cellules (plaquettes, mastocytes) avec libération d'histamine et d'autres médiateurs.

3-2-3-Propriétés physiques

Propriétés des endotoxines	
Origine	bactéries gram négatif (seulement)
Nature chimique	complexe lipopolysaccharide de la paroi
Dénaturation par la chaleur	non résistant à la température de l'autoclave (thermostable) (**)
Formation d'anatoxines	non
Neutralisation par les anatoxines	non
Mode d'action	généralement peu spécifique les effets sont variés fort pouvoir pyrogène syndrome de choc réactions d'hypersensibilité agissent sans infection bactérienne préalable

(**) la composition chimique des endotoxines les rend thermostables ; elles ne peuvent donc pas être dénaturés par la chaleur ni être transformés en anatoxines.

Tableau 12 : Propriétés physiques des endotoxines, d'après l'auteur REGNAULT J.P. (112)

3-3- CHAPITRE 3 : LES BACTÉRIES

3-3-1-*Legionella*

3-3-1-1-Découverte de *Legionella pneumophila*

En 1976, à Philadelphie se déroulait à l'hôtel Bellevue-Statford le 58^e congrès de l'American legion. Parmi les participants, il y en eu un certain nombre qui furent frappés par une forme de pneumonie foudroyante inconnue. Cette brusque épidémie si mystérieuse déclencha, de la part des autorités sanitaires une enquête de très grande ampleur pour découvrir la cause de cette maladie. Au cours de cette épidémie, on parla même de guerre bactériologique et l'hôtel fut rasé. Après un an de recherche Mac DADE et son équipe isolèrent l'agent responsable : *Legionella pneumophila*.

Ce genre est très répandu dans l'environnement, en particulier dans les eaux des lacs et des rivières, mais également présent dans le sol (à distance des rivières), puisque l'analyse épidémiologique des cas de légionellose a souvent mis en cause l'air à proximité de travaux de terrassement.

De nos jours, ce germe est couramment retrouvé dans les réseaux de distribution d'eau, surtout quand elle est chaude et stagnante.

En 1976, ce fut la première épidémie de *Legionella pneumophila*, celle-ci avait été provoquée par des aérosols provenant des systèmes de climatisation contaminés de l'hôtel.

3-3-1-1-1- Incidence

En France, le centre national de référence pour les légionelles recensait en 1992, 400 à 500 cas avec une létalité de 10 %.

3-3-1-1-2- Transmission

Elle se fait par inhalation d'aérosols infectieux ou instillation ou contact direct avec du matériel rincé avec de l'eau contaminé. L'aspiration directe à partir de la flore oropharyngée a été suspectée, de même que la contamination par voie digestive. L'existence de portage sain et la contagion interhumaine n'ont encore jamais été documentées.

Les aérosols sont constitués de petites particules d'eau et des bactéries en suspension. L'aérosol n'est infectieux que si le diamètre des particules d'eau est inférieur ou égal à 5 micromètre. Legionelle pneumophila peut survivre 2 heures dans un aérosol dont l'humidité relative est de 65 % ; les souches virulentes survivent mieux que les autres.

3-3-1-1-3- Facteurs de risque (61) (39)

- l'âge : moyenne de 50 ans
- le sexe : masculin
- le tabagisme
- l'éthylisme
- les traitements immunosuppresseurs
- les maladies sous-jacentes (cancer, diabète...)
- exposition plus ou moins prolongée ou fréquente à des sources de contamination (voyage, hôtels climatisés, centre de loisirs ou de soins, ...)

3-3-1-1-4- Facteurs physico-chimiques favorables à la survie et à la multiplication de *Legionella* (39)

- la température de l'eau (plutôt chaude : 35-45°C)
- la présence de dépôts organiques et d'autres micro-organismes (cyanobactéries, amibes libres, ...)
- la nature des constituants du réseau sources d'éléments minéraux stimulant leur croissance (fer, zinc, aluminium)
- tout élément du circuit responsable d'une stagnation de l'eau (réservoirs, bacs de condensation, espaces morts ou éléments obstruants d'un réseau).

3-3-1-2- Caractères bactériologiques

Dans le genre *Legionella* sont rassemblés 39 espèces différentes de *Legionella* correspondant à 59 sérogroupe antigéniquement distincts.

3-3-1-2-1- Les différents espèces de *Legionella* et leur pouvoir pathogène

voir annexe B1

3-3-1-2-2- Caractères bactériologiques et biochimiques

voir annexe B2

3-3-1-2-3- Caractères cultureux

voir annexe B3

3-3-1-2-4- Structure antigénique

Sur la membrane externe, ont une activité antigénique :

- le lipopolysaccharide (LPS)
- la protéine majeure (MOMP)
- d'autres antigènes protéiques

La structure du lipopolysaccharide est identique à celles des autres bactéries gram négatif, mais la composition chimique est différente. Chez *Legionella pneumophila*, le LPS contient des sucres, une forte proportion d'acide gras ramifié et peu d'acide gras hydroxylé.

La protéine de membrane externe est présente chez tous les sérogroupes de *Legionella pneumophila* et serait spécifique de cette espèce.

D'autres antigènes protéiques ont été mis en évidence (ex : Ag 52-62 kDa). Au niveau des flagelles, il existe une activité antigénique qui semble commune à l'ensemble des espèces du genre *Legionella*.

3-3-1-3-Pathologies infectieuses due à *Legionella pneumophila*

Legionella pneumophila est responsable de trois grands types de maladies (4) :

3-3-1-3-1- La maladie des légionnaires

Après une incubation de 8 à 10 jours, début brutal de la maladie avec comme symptôme :

- céphalée
- malaise
- myalgie
- fièvre modéré et frissons

Deux jours plus tard, la phase d'état apparaît avec une fièvre qui atteint 40°C et parfois plus, avec une bradycardie relative.

Puis, apparition de signes respiratoires avec :

- toux sèche
- polypnée
- douleurs thoraciques
- râles crépitants disséminés, infiltrats diffus des deux poumons
- signes neurologiques sans méningite
- signes digestifs

3-3-1-3-2- La fièvre de PONTIAC

L'incubation dure environ 36 h. Au bout de 36 h, apparaît :

- une fièvre à 39-40°C, frissons
- tachycardie
- myalgie
- toux sèche
- quelques signes respiratoires
- pas de lésions pulmonaires

3-3-1-3-3- La légionellose des immunodéprimés

Il se produit une pneumopathie atypique aiguë, souvent mortelle, évoluant la plupart du temps vers la formation vers la formation d'abcès.

3-3-1-3-4- Formes inhabituelles des légionelloses

Intensité- Gravité	Localisations extrapulmonaire
<ul style="list-style-type: none">- Formes inapparentes- Formes bénignes :<ul style="list-style-type: none">- atteinte rénale- formes fébriles pures- fièvre de Pontiac- Abscesses pulmonaires- Rechutes- Réinfections- Infections mixtes et associées- Infections graves chez les immunodéprimés	<ul style="list-style-type: none">- Atteintes hématologiques- Atteintes neurologiques (***)- Myocardite, péricardite, endocardite- Atteintes musculaires, rhabdomyolyse- Infection et éruption cutanée- Localisations digestives- Rétinite, sinusite

(***) : les atteintes neurologiques concernent 50% des malades : signes d'encéphalites dans 30% des cas avec notamment des troubles cérébraux.

Tableau 13 : Les formes inhabituelles des légionelloses

3-3-1-4-Pathogénie

Une fois que les bacilles ont envahi les voies respiratoires, ils se dirigent vers les alvéoles pulmonaires. A ce niveau, les bacilles vont se multiplier dans les macrophages alvéolaires, et causent une destruction des macrophages. Les *Legionella* restent au niveau des alvéoles sauf dans les cas de malades immunodéprimés ou elles sont retrouvées dans le sang, les ganglions et au niveau d'autres organes (foie, rate).

3-3-1-5-Diagnostic (39)

3-3-1-5-1- Le diagnostic bactériologique ou diagnostic direct

Il est basé sur la culture et l'identification.

Le prélèvement doit être fait le plus rapidement possible, on prélève les crachats, ou au niveau tachéobronchique (LBA, biopsie pulmonaire).

Le germe n'est pas facile à voir après une coloration au gram et nécessite pour sa visualisation une technique d'imprégnation argentique.

Egalement mise en évidence par :

- immunofluorescence direct
- utilisation de sonde nucléique
- détection par amplification génique
- isolement après mise en culture des prélèvements
- recherche d'antigène soluble

L'identification et la différenciation des colonies de *Legionella* repose sur l'étude de :

- leurs caractères :
 - cultureux
 - biochimiques
 - antigéniques
- des acides gras ramifiés structuraux de la paroi

3-3-1-5-2- Le diagnostic sérologique ou diagnostic indirect

Les anticorps spécifiques (Ig A, Ig G et IgM) apparaissent le plus souvent deux semaines après le début clinique.

On effectue le titrage des anticorps par immunofluorescence indirect. Il faut faire ce titrage sur deux sérums prélevés à 2-3 semaines d'intervalle, et il y a légionellose si on note une seroconversion.

On peut également pratiquer la méthode de microagglutination rapide qui est plus spécifique que l'immunofluorescence indirect, et également la méthode d'ELISA.

3-3-1-6-Traitement de *Legionella pneumophila*

Il se fait par

- Erythromycine (il peut être combiné avec la rifampicine ou la ciprofloxacine)
- il n'y a pas de vaccin disponible.

3-3-2- Les mycobatéries

L'étude de ces bactéries sera faite plus loin, dans la quatrième partie

3-3-3- Les autres bactéries aéroportées

Elles sont présentées et étudiées en annexe A.

3-4- CHAPITRE 4 : LES AUTRES MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉS

3-4-1-Les algues

Dans des environnements particuliers, des algues ont été isolés de l'air (13), ce sont des algues :

- vertes , *Chlorella* et *Chlorococcum*
- bleu-verte : *Schizothrix* et *Anabena*

3-4-2-Les sources fongiques

Les champignons isolés de l'air les plus communs sont :

- *Cladosporium*
- *Aspergillus*
- *Alternaria*
- *Penicillium*
- *Monilia*

Remarque : les spores de champignons toxigènes produisent des mycotoxines qui entraînent des effets néfastes sévères sur la santé humaine.

Exemple : les aflatoxines produites par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* sont de puissants carcinogènes hépatiques.

3-4-3-Les protozoaires

Parmi les protozoaires, les amibes libres font parties des micro-organismes aéroportés. On les retrouve dans les eaux chauffées de façon naturels et artificiels (les lacs ...) mais également dans les réservoirs mal entretenus de système de climatisation et leur humidification.

Comme amibe libre, on trouve :

- *Nægleria fowleri*
- *Acanthamoeba polyphaga*

4- **IV^e PARTIE : LES MYCOBACTERIES**

UN PATHOGENE EXEMPLAIRE : *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

4-1- **CHAPITRE 1 : CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES MYCOBACTÉRIES**

Dans les pays occidentaux, on assiste actuellement à une nouvelle épidémie de tuberculose : après avoir atteint son apogée au début du 19^e siècle, cette affection avait décliné à un rythme exponentiel puis constant. Le bas niveau d'incidence observé dans les pays industrialisés et l'efficacité des traitements antibiotiques donnait l'impression que l'éradication de la maladie était inéluctable à brève échéance.

Pourtant, depuis quelques années, la réalité ne confirme pas ces prédictions. Le déclin de la maladie semble avoir brusquement pris fin dans de nombreux pays, au niveau mondial, la tuberculose demeure la première cause de mortalité due à un agent infectieux unique.

Le fait d'avoir diminué la durée du traitement par chimiothérapie, l'émergence du VIH et enfin celle des germes multiresistants, sont à l'origine d'un regain d'intérêt sans précédent pour cette maladie.

4-1-1-Principaux caractères bactériologiques des mycobactéries

Elles se présentent comme des bacilles droits ou légèrement incurvés de 1 à 10 micromètre de long et 0,2 à 0,6 micromètre de larges, immobiles, incapables de former des spores, conidies et capsules.

La croissance, parfois filamenteuse ou en forme de mycélium, donne lieu à la formation d'éléments bacillaires ou coccidies.

La composition particulière de la paroi ne permet pas leur coloration par la méthode de gram, mais leur confère une acido-alcoolo-résistance, mise en évidence par des techniques de coloration spécialement développées, dérivées de la méthode originale de Ziehl-Neelsen (39).

4-1-1-1-Composition particulière de la paroi

Les mycobactéries synthétisent des lipides particuliers : les acides mycoliques. Ce sont des acides gras à longue chaîne carbonée, alpha-ramifiés, bêta-hydroxylés ; ils sont le support moléculaire de l'acido-alcoolo-résistance. Ces acides mycoliques sont liés au peptidoglycane par l'intermédiaire de polysaccharide, et ils constituent une barrière hydrophobe tout autour de la cellule. Ils constituent une barrière physique prévenant ainsi l'action décolorante des acides et des alcools (39).

4-1-2-Croissance des principales mycobactéries et maladies associées

Les mycobactéries poussent plus lentement que beaucoup d'autres bactéries, et le genre peut être divisé en deux groupes.

En ce qui concerne les différentes mycobactéries et les maladies qu'elles entraînent, les informations se situent au niveau de l'annexe C1.

4-1-3-Les bacilles de la tuberculose

Il existe plusieurs bacilles qui vont entraîner la tuberculose, ils sont 4, mais seulement 3 sont pathogènes pour l'homme.

4-1-3-1-*Mycobacterium tuberculosis*

L'homme est le réservoir majeur de cette bactérie.

Mycobacterium tuberculosis se dispose dans des conditions de culture particulière, sous de groupement par 3

Au microscope électronique, on peut voir qu'au delà de la membrane cytoplasmique de *Mycobacterium tuberculosis*, il y a 4 couches différentes :

- une couche interne, épaisse, opaque et rigide qui correspond au peptidoglycane
- puis 3 couches dont les 2 plus internes contiennent des éléments ayant l'apparence de cordage de plus en plus denses, et enchevêtrés à mesure que l'on se rapproche de la surface de la bactérie.

4-1-3-2-*Mycobacterium bovis*

Il entraîne des lésions tuberculeuses pulmonaires chez les bovins et également des lésions des glandes mammaires avec passage du bacille dans le lait. De nos jours, la contamination des enfants par ingestion de lait cru est très rare dans les pays industrialisés, car tout bovin ayant une intradermo-réaction tuberculique positive doit être également abattu.

Chez l'homme, *Mycobacterium bovis* était considéré comme principalement responsable d'infections extra-pulmonaires, suite à l'ingestion d'aliments contaminés, mais l'homme peut également s'infecter par inhalation de particules infectées présentes, entre autre, dans les étables (39).

4-1-3-3-*Mycobacterium africanum*

Il est responsable de 20 à 80 % des tuberculoses humaines rencontrées en Afrique noire. On peut également rencontrer cette bactérie en Europe chez les sujets africains ou non (39).

4-1-3-4-*Mycobacterium microti*

Il est non pathogène pour l'homme.

4-1-4-La pathogénie (91)

Quand les particules sont inhalées, seules les particules contenant une à trois bactéries sont susceptibles d'être infectieuses. Si les bacilles sont associés à un support ou sont plus nombreux, la " grande " taille de la particule inhalée fait que celle-ci est arrêtée au niveau de la surface muqueuse du naso-pharynx ou de l'arbre trachéo-bronchique. Elle est alors éliminée avec le mucus par les cils tapissant la muqueuse bronchique. Vers le pharynx où elle est déglutée.

E ou les quelques bacilles inhalés et présents au niveau des alvéoles pulmonaires sont phagocytés par les macrophages alvéolaires. Intervient alors la virulence du bacille ; par virulence du bacille on entend la capacité de la bactérie à se multiplier dans les macrophages et à résister à leur activité bactéricide (87).

Cette multiplication lente et inexorable ne peut être arrêtée que par une réaction immunitaire spécifique T-dépendante, qui n'est détectée chez l'homme que 6 à 14 semaines après l'infection. Les cellules T sensibilisées libèrent des lymphokines qui activent les macrophages et augmentent leur pouvoir à détruire les mycobactéries. De façon secondaire, la tuberculose peut être due à la réactivation de bacilles qui jusqu'ici " dormaient " dans les macrophages.

Cette réactivation résulte de malnutrition, d'infection (ex : VIH), de corticothérapie... Cette réactivation a lieu le plus souvent au niveau de l'apex des poumons. Ce site est plus hautement oxygéné et permet au mycobactérie de se multiplier plus rapidement pour produire des lésions nécrotiques caséeuses lesquelles débordent dans d'autres sites des poumons.

4-1-5-Signes cliniques de la tuberculose

4-1-5-1-Rappel sur la transmission

La tuberculose est transmise par 3 voies :

- inhalation de gouttelettes nucléaires infectieuses, contenant *Mycobacterium tuberculosis*
- ingestion d'aliments contaminés (le lait)
- inoculation direct, ayant lieu au niveau du personnel de soins, des hôpitaux, cliniques...

La voie respiratoire est la principale voie dans le monde , surtout dans les pays qui pasteurise le lait.

4-1-5-2-Présentation clinique

La tuberculose active peut se développer de trois façons :

- chez les personnes qui ont une infection latente, dans certaines conditions, la tuberculose peut se réactiver

- une infection aiguë peut progresser immédiatement en maladie active.

Dans le schéma classique de tuberculose, il est acquis que la localisation du foyer de primo-infection peut être n'importe quel territoire pulmonaire (87), (89) atteint le plus souvent (80-90 % des cas) les sommets pulmonaires et/ou les segments supérieurs des lobes inférieurs (87).

4-1-5-2-1- La primo-infection

Elle peut avoir une simple traduction histologique et immunologique (virage de l'épreuve cutanée à la tuberculine)? On parle alors de primo-infection simple ou latente.

Elle peut, en revanche s'accompagner +/- rapidement de signes cliniques et/ou radiologiques, on parle alors de primo-infection patente (51), c'est-à-dire du premier stade de la tuberculose-maladie.

Au foyer pulmonaire, siège de la multiplication initiale des bacilles, est associé un ganglion satellite drainant le territoire pulmonaire correspondant. L'augmentation de la taille de ce ganglion peut entraîner par la compression locale d'une grosse bronche, voire de la trachée, des troubles majeurs de ventilation (87). Un tableau clinique peut être secondaire à un envahissement de la paroi bronchique à partir du ganglion, par la nécrose caséuse de celui-ci (87), (39), (51), avec une fistulisation, ce qui est une complication relativement fréquente de la primo-infection.

Ce ganglion est formé de :

- cellules épithéliales
- cellules géantes
- lymphocytes

La fistule est rarement à l'origine d'un accident aigu, mais on note une dyspnée brutale qui correspond à l'irruption massive de pus caséux dans la bronche avec toux qui entraîne ou non le rejet de fragment de caseum.

En général; la fistule est latente, et est observé lors d'une fibroscopie, et le plus souvent, de façon spontanée mais surtout sous l'action d'antibiotiques, de l'importance de la destruction de la paroi bronchique (ex : sténose cicatricielle au niveau de la fistule), +/- associé en amont à une dilatation bronchique.

Ces lésions sont irréversibles et fréquemment surinfectées par des bactéries pyrogènes. Si ces lésions sont localisées et à l'origine d'infections bronchiques, à répétition, alors il faudrait discuter d'une chirurgie de cette lésion.

Heureusement, ces lésions sont rares, en général, les ganglions de la primo-infection cicatrisent et subissent une calcification qui ne contient plus de bactéries vivantes mais éventuellement des corps bactériens qui peuvent être à l'origine d'hémoptysie par irritation de la paroi bronchique.

4-1-5-2-2- La dissémination secondaire

Cette dissémination se fait par voie sanguine. Elle est secondaire à l'ouverture d'un foyer caséux dans un vaisseau.

De façon plus fréquente, un drainage par la voie lymphatique d'un ganglion infecté (contenant du pus tuberculeux riche en bacilles) entraîne l'infection de la circulation d'embols infectieux riches en bacilles.

Quelque soit le mécanisme, cette dissémination par voie sanguine de bacille est à l'origine des granulies et des pleurésies, ainsi que des méningites et des localisations osseuses ou rénales ou à d'autres séreuses (articulation, péricarde...)

4-1-5-2-3- Miliaries ou granulies

Au cours d'une tuberculose miliaire ou granule, le malade peut présenter seulement une fièvre prolongée persistante, évoquant une typhoïde, sans autre signe.

Au bout de quelques jours, les signes pulmonaires aigus sont patents. La dyspnée est très intense avec orthopnée et cyanose. Il n'y a pas d'expectoration et pas de bacilles décelables, à l'examen direct.

La radiographie pratiquée à ce stade montre que les poumons sont criblés de micronodules très nombreux.

Les lésions histologiques correspondent à de multiples et minuscules îlots d'alvéoles avec quelques minuscules foyers de caseum, un début de formation de follicules associé à une fibrose.

C'est l'inflammation autour de ces multiples foyers, l'exsudat inflammatoire qui peut oblitérer tout le parenchyme pulmonaire et conduire à l'asphyxie.

L'évolution de la granulie est toujours fatale sans traitement antibiotique.

Le malade meurt en quelques semaines d'asphyxie ou de méningite. En l'absence de complications, le traitement entraîne une guérison rapide.

4-1-5-2-4- Pneumonie et broncho-pneumonie tuberculeuse (87)

Egalement secondaire à une dissémination hémotogène, il peut exister un autre tableau de tuberculose aigu de type pneumonie ou broncho-pneumonie, dû le plus souvent à une dissémination massive par voie aérienne ; d'origine endogène par évacuation dans une bronche du caseum d'une adénopathie riches en bacilles : ceci entraîne un ensemencement massif d'un territoire pulmonaire ; d'origine exogène par un portage massif au contact d'un malade. La maladie se présente comme une pneumonie grave, avec une fièvre élevée, une dyspnée, des signes d'hépatisation pulmonaire.

En l'absence de traitement, le décès par insuffisance respiratoire progressive est assez rapide.

4-1-5-2-5- Pleurésies et pneumothorax (87)

Un épanchement important peut entraîner un déplacement du médiastin, une dyspnée sévère.

Il peut exister un pneumothorax spontané, d'origine tuberculeuse, associant à l'épanchement liquide un épanchement gazeux.

4-1-5-2-6- Tuberculose chronique (87)

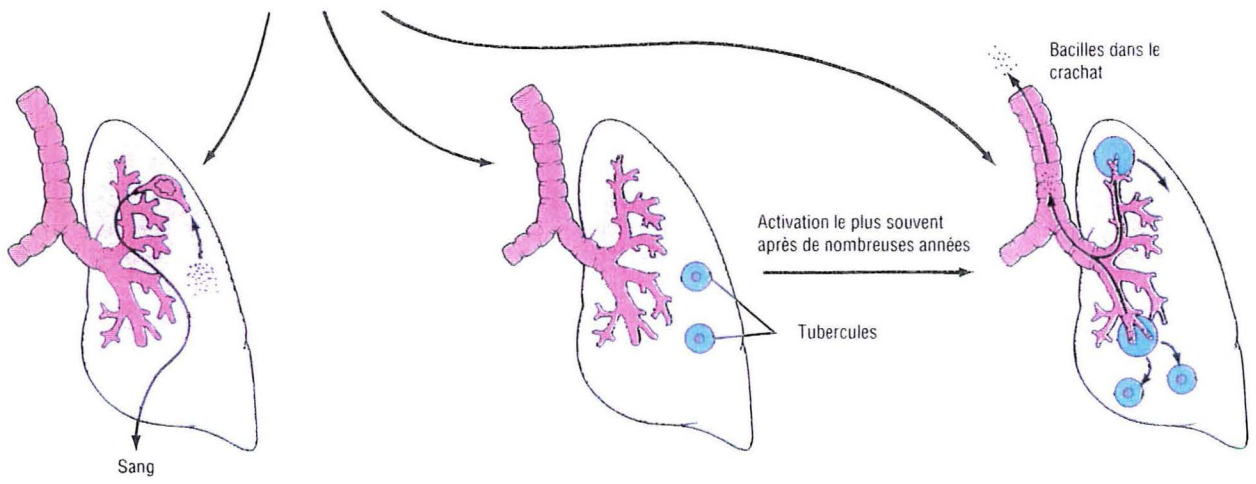
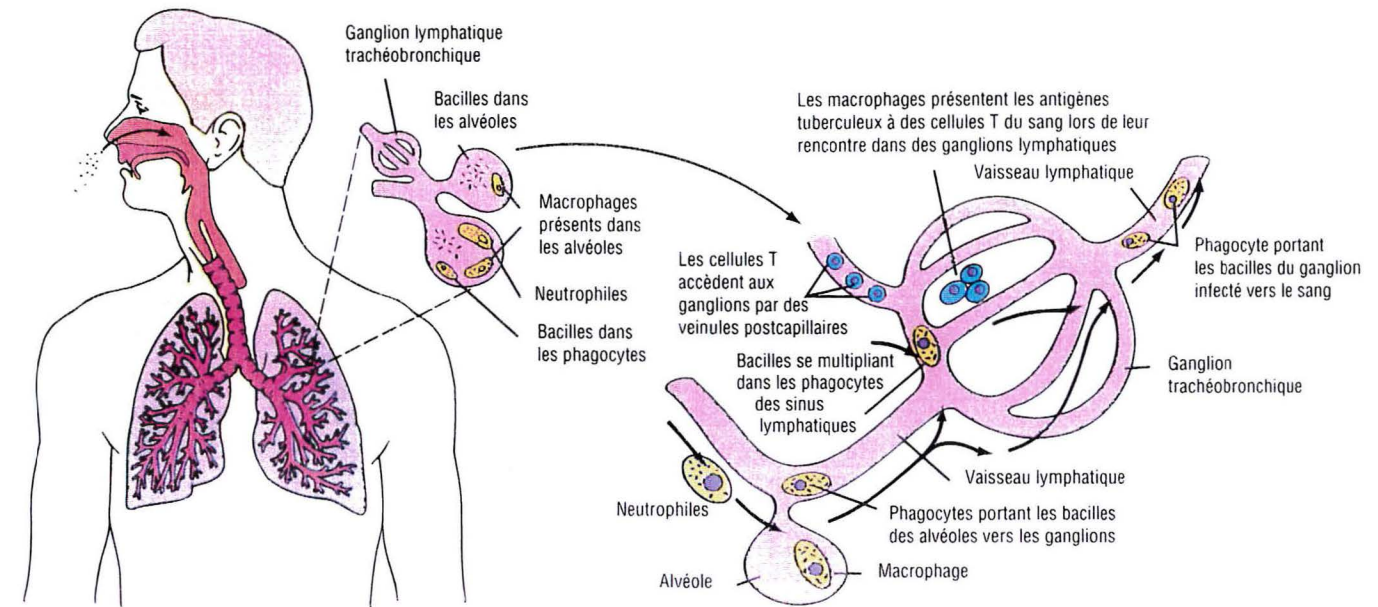
Pour les tuberculoses très étendues, avec importante destruction du tissu pulmonaire, il peut apparaître au cours ou après le traitement une fibrose cicatricielle majeure conduisant à une aggravation de la destruction fonctionnelle du tissu pulmonaire.

La tuberculose chronique n'est pas une maladie préoccupante à condition que la prise de médicaments soit correcte.

Au cours de la tuberculose chronique, on note la liquéfaction du caseum (qui était jusqu'alors solide). En relation directe avec le milieu extérieur, le tissu nécrosé, bien oxygéné, est le siège d'une prolifération intense des bacilles, dont le nombre augmente de façon considérable, de 10^7 à 10^8 (88).

A cette étape, une personne sur trois meurt dans les deux ans, une personnes sur trois vit un équilibre relatif avec sa maladie pendant plusieurs années puis meurt, et 1/3 se " stabilisent "après une période +/- longue et guérit cliniquement. Ce sont ces derniers malades qui seront les sources de nouvelles contaminations (88).

4-1-5-2-7- Histoire d'une tuberculose non traitée, dans l'organisme humain (109)



Extension directe de la tuberculose primaire. Dissémination dans tout le corps. De nombreux petits tubercules peuvent se former (tuberculose miliaire). Observée le plus souvent chez les enfants ou des personnes débilitées, est souvent fatale. Peu ou pas d'hypersensibilité. Maladie progressivement systémique et décès. (peau-, rayons X+)

La plupart des individus restent dans cet état pendant toute leur vie et n'en souffrent pas. Elle peut même offrir une protection contre la réinfection. Des millions de cas aux Etats-Unis aujourd'hui. Des tubercules apparaissent précocement dans 5% des cas. (peau+, rayons X-).

Ces individus sont infectieux et la mort s'ensuit en l'absence de traitement. (peau+, rayons X+, crachat+)

Figure 12 : Histoire d'une tuberculose non traitée, d'après les auteurs PRESCOTT, HARLEY, KLEIN (109)

4-1-6-Diagnostic

4-1-6-1-Méthodes conventionnelles pour le diagnostic de tuberculose

L'analyse des sécrétions bronchiques se fait avec plusieurs jours de prélèvements pour accroître les chances de mettre en évidence les bacilles.

Le prélèvement des sécrétions se fait par (4), (39) :

- tubage gastrique
- aspiration des sécrétions bronchiques
- broncho-fibroscopie

Remarque : la résistance des mycobactéries permet de conserver les prélèvements plusieurs semaines à + 4°C.

4-1-6-1-1- L'examen direct (4), (39)

L'examen microscopique se fera après étalement du prélèvement sur une lame et coloration par :

- Ziehl-Neelsen
- Kinyoun
- Fluorescence

Remarque : l'observation de bacilles acido-alcoolo-résistant ne permet pas d'affirmer la présence de bacilles de la tuberculose, il peut s'agir d'autres mycobactéries (des saprophytes des muqueuses génitales et buccopharyngées) et inversement.

Au microscope, on verra des bacilles droits ou incurvés, isolés ou en amas. Ils sont quantifiés selon le nombre de bacilles par champ.

4-1-6-1-2- La culture

Les bacilles de la tuberculose ne poussent pas sur les milieux habituels mais sur des milieux enrichis. Le milieu le plus utilisés en France est le milieu de Loewenstein-Jensen. La plupart des laboratoires utilisent une combinaison de milieu liquide et solide, incubé à 37°C pendant 6 à 8 semaines dans une atmosphère contenant 10 % de CO₂ et 90 % d'air (124).

- Le système BACTEC^R (Becton-Dickinson) a été un plus important aux méthodes de culture : ce système permet de détecter la croissance des bactéries par un instrument qui mesure le CO₂ libéré par les mycobactéries lorsqu'elles métabolisent l'acide palmitique (124). Le système contient une solution décontaminante (PANTA : Polymyxine B, Amphotéricine B, acide Nalixidique, Triméthoprim, Azlocilline) et un facteur de croissance (POES : Stearate de polyoxyéthylène).

- Le système AFB SEPTI-CHEK^R (Becton-Dickinson microbiology systems) est un système biphasique qui contient une solution d'agent antimicrobiens et de facteurs de croissance. Ce système est aussi sensible que le système BACTEC^R, pour *Mycobacterium tuberculosis*, mais le temps de croissance est plus long (124).

- Le système lytique ISOLATOR^R (laboratoires Wampole) peut être utilisé pour quantifier les mycobactériémies.

Les systèmes BACTEC^R et ISOLATOR^R étaient démontrés pour avoir un temps de détection et une sensibilité égale pour les mycobactériémies (124), (74), (146).

4-1-6-1-3- L'identification

Elle se fait par des tests biochimiques.

Les résultats obtenus pour chacun des différents bacilles sont résumés dans l'annexe C2.

4-1-6-1-4- Les réactions tuberculiques

Une réaction tuberculique positive, généralement supérieure à 10 mm, indique que le sujet a été en contact avec le bacille de la tuberculose ou a été vacciné par le B.C.G.

4-1-6-2-Les nouvelles techniques (124)

4-1-6-2-1- Les nouvelles techniques de cultures

- On utilise des sondes à ADN, et le principe est basé sur la complémentarité des acides nucléiques des brins pour former des complexes stables double brin (hybride). Cette méthode a une limite, car les sondes ont une détection limite de 10^6 CFU/ml.
- Des cultures de *Mycobacterium tuberculosis* contenant au moins 10^7 mycobactéries, peuvent être identifiées par HPLC? L'HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) est utilisé par les laboratoires de référence.
- Maintenant, les laboratoires utilisent une combinaison de nouvelles cultures et de procédures d'identifications, réduisant ainsi le temps requis pour le diagnostic de la tuberculose.

4-1-6-2-2- Polymerase Chain Reaction (PCR) (124)

L'accumulation d'organisme poussant doucement par culture prend plusieurs jours voire plusieurs semaines. Maintenant, des méthodes qui raccourcissent le temps d'identification en heures, en amplifiant rapidement les acides nucléiques, sont bien développées. Une fois amplifiée, les acides nucléiques caractéristiques des mycobactéries peuvent être rapidement identifiés.

4-1-6-2-3- Les tests de sensibilité aux antibacillaires (124)

- Méthode de proportion : cette méthode teste des concentrations variables d'antimicrobien contenu dans un milieu sur lequel on inocule des dilutions standardisées de micro-organismes. Cette méthode permet de définir les résistances médicamenteuses.
- Méthode radiométrique : des concentrations variables de micro-organismes et d'antimicrobiens sont inoculés. Chaque jour, pendant 5 jours, la croissance est observée et comparée à un témoin.
- Sérodiagnostic : il permet la détection d'anticorps des bacilles de la tuberculose ; ces tests sont encore en phase de développement.

Il existe une technique ELISA qui est commercialisée, mais les résultats obtenus sont d'interprétation incertaine.

4-1-7-Les mycobactéries atypiques (4), (39)

Les mycobactéries atypiques sont responsables d'infections humaine appelées mycobactérioses, atteignant surtout les poumons et plus rarement les ganglions, la peau, les os et les articulations.

La plupart de ces mycobactéries sont des micro-organismes ubiquitaires présents dans l'eau (eau d'égout, eau potable), le sol (terre, fumier) et les aliments (lait, végétaux). Ce ne sont pas des parasites stricts de l'homme et des animaux. Elles peuvent s'y développer à l'état commensal, contaminant ainsi les prélèvements biologiques. Leur virulence est faible, mais toute altération du système immunitaire prédispose la maladie à la dissémination d'infection primaire ou à la réactivation d'un foyer infectieux latent ou ancien. (98).

4-1-7-1-Morphologie

Les mycobactéries atypiques présentent un certain nombre de propriétés qui les distinguent des mycobactéries de la tuberculose. D'une façon générale, les colonies apparaissent plus précocement et sont souvent pigmentées. Pour les caractéristiques morphologiques, voir annexe C3.

4-1-7-2-Classification des mycobactéries atypiques

Elle se fait sur des critères de formes et de tailles, mais également et surtout selon la rapidité de leur croissance et leur pigmentation : voir annexe C4.

4-1-7-3-Signes cliniques d'infection à mycobactérie atypique (39)

voir annexe C5.

4-1-7-4-Diagnostic (39)

4-1-7-4-1- Direct

Ils seront mis en évidence par fluorescence et par la coloration de Ziehl. Leur morphologie permet rarement de les distinguer des mycobactéries tuberculeuses. L'aspect microscopique est parfois évocateur (ex : *Mycobacterium avium*) est représenté par de très petits bacilles en dispersion homogène.

4-1-7-4-2- Tests permettant de différencier les mycobactéries atypiques

- Epreuves de photo-induction
- Examens biochimiques (voir tableau dans annexe C6)

4-1-7-4-3- Nouvelles techniques

Les difficultés de l'identification classique et la recherche d'un diagnostic plus rapide ont mené à l'étude de nouvelles techniques :

- Composition en acides mycoliques
- Electrophorèse en champ pulsé
- Sondes nucléiques
- PCR : en cours d'évaluation

4-1-8-*Mycobacterium avium intracellulare*

Les infections à *Mycobacterium avium* étaient rares avant l'épidémie de SIDA (101) :

	nombre de cas de <i>Mycobacterium avium</i>
avant l'épidémie de SIDA	37
de 1981 à 1987	1906

Tableau 14 : nombre de cas de *Mycobacterium avium* avant et pendant l'épidémie de SIDA

Ce sont des infections opportunistes fréquentes et graves dans l'infection à VIH (62). C'est une infection qui apparaît toujours à un stade tardif et avancé de l'infection à VIH (98), chez les sujets dont le titre de CD4 est inférieur à 80/mm³.

Selon plusieurs séries autopsiques, elle serait présente dans plus de 50% des cas.

L'infection disséminé à *Mycobacterium avium* est aujourd'hui la plus fréquente des infections bactériennes opportunistes du SIDA. Elle est ubiquitaire de l'environnement et, on la trouve également présente au niveau des oiseaux. Le pourcentage d'infection à *Mycobacterium avium* est résumé Tableau 15.

	% de <i>Mycobacterium avium</i>
En France, à l'heure actuelle	14-33 %
Aux Etats Unis d'Amérique, à l'heure actuelle, chez les patients VIH	40 %

Tableau 15 : Pourcentage d'infection à *Mycobacterium avium*, en France et aux Etats Unis d'Amérique, à l'heure actuelle (98) (144).

4-1-8-1-Signes cliniques

Ils sont peu évocateurs :

- wasting syndrome : fièvre, perte de poids, cachexie
- diarrhée chronique
- douleurs abdominales
- anémie progressive
- syndrome de malabsorption

Les signes respiratoires sont peu importants, la radiographie pulmonaire est souvent normale (101).

4-1-8-2-Mode de transmission

L'intestin est généralement présumé être la porte d'entrée de cette bactérie, chez les sujets HIV +, et ceci pour plusieurs raisons :

- la fréquence de la colonisation gastro-intestinale augmente à un stade avancé dans le SIDA
- il y a une haute fréquence d'isolement de *Mycobacterium* de l'intestin par rapport au tractus respiratoire
- les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhée) sont communs avec *Mycobacterium avium*.

Bien que les cellules de l'épithélium intestinale en bonne santé sont imperméables à cette bactérie, une infraction dans l'intégrité de l'épithélium intestinale chez les sujets HIV +, allant avec la diminution des défenses localement, peut faire qu'un patient HIV + est plus susceptible de l'acquisition gastro-intestinale de *Mycobacterium avium*.

Le tractus respiratoire peut également être une porte d'entrée. Cette bactérie se concentre dans les aérosols éjectant de l'eau naturel, et l'inhalation de ces aérosols a été proposée comme une importante voie dans l'infection humaine (126).

4-1-8-3-Source de l'infection

Von Reyn et coll ont effectué une étude (144) sur la dissémination de *Mycobacterium avium* chez les sidéens pour trouver la source environnementale responsable de l'infection.

Les auteurs concluent grâce à cette étude, que l'eau potable s'est avéré être un réservoir et une source potentielle de la transmission de ces germes. Des patients qui avaient séjourné dans le même hôpital ont été infectés par une souche de *Mycobacterium avium* qui a été retrouvée dans le système d'eau chaude de l'hôpital. En fait, la température de l'eau doit être à 70°C pendant 5 à 65 min pour entraîner la mort de 99 % de *Mycobacterium avium*.

Hors, dans le passé (il y a une vingtaine d'années), beaucoup d'institutions ont diminué la température des systèmes d'eau de 71 à 49-60°C par économie d'énergie. Pendant ce même intervalle de temps, les malades à *Mycobacterium avium* aux Etats Unis d'Amérique, par les malades atteints ou non du SIDA ont été multipliés par 5 à 10.

4-1-9-Les infections à *Mycobacterium bovis*

Elles sont rares, elles vont de 0,5 à 1 % (88), surtout dans les pays industrialisés depuis la pasteurisation. Cependant, une épidémie à *Mycobacterium bovis* multirésistants a eu lieu dans un hôpital à Paris, chez des patients infectés par le VIH, entre Août 1989 et Septembre 1991. Le cas responsable de cette épidémie était un patient sidéen hospitalisé en Août 1989 après un séjour de plusieurs mois au Brésil (11).

La souche de *Mycobacterium bovis* est très particulière car :

- il existe pratiquement plus d'infection à *Mycobacterium bovis* en France
- cette bactérie pousse lentement sur les milieux de cultures habituels
- elle est particulièrement résistante aux antibiotiques antituberculeux (Isoniazide, streptomycine, Rifampicine, Ethambutol).

4-2- CHAPITRE 2 : TUBERCULOSE : ÉTAT D'URGENCE

La tuberculose fût déjà décrite au temps d'Hippocrate, mais ce n'est seulement qu'en 1882 qu'un bactériologiste allemand, Robert Koch, découvrit une des bactéries responsables de la tuberculose.

Au 18^e, 19^e siècle, la tuberculose était responsable de 25 % du nombre de décès de la population adulte dans les villes européennes (124).

La période encore récente et relativement vaste de régression progressive de tuberculose, aujourd'hui est révolue. Depuis toujours endémique et préoccupante, notamment dans les pays en voie de développement où elle reste la première cause de mortalité par maladie infectieuse, la tuberculose semblait devoir être vaincue dans les pays industrialisés grâce aux mesures générales prises (développement de l'hygiène publiques, diagnostic précoce et vaccination par le B.C.G.) et l'action efficace de l'antibiothérapie (124), (51).

Depuis la fin du siècle dernier, les années 1880 pour la France, la fréquence de la mortalité par tuberculose a progressivement diminué. Les courbes de décès dues à la tuberculose montre un amélioration d'environ 1 % par an, avec deux nettes rechutes correspondant aux deux guerres mondiales (88). Avec l'introduction de la streptomycine en 1944, de l'acide para aminosalicilyque en 1946 et de l'isoniazide en 1952, le contrôle de la tuberculose semblait possible (124), avec un recul de la maladie d'environ 10 % par an (51), (88). Des récits de " cures miraculeuses " devenaient communs, et Selman Waksman (124), qui menait le groupe qui a synthétisé la streptomycine, voyageait dans le monde entier pour rencontrer des personnes qui avait été " sauvées ".

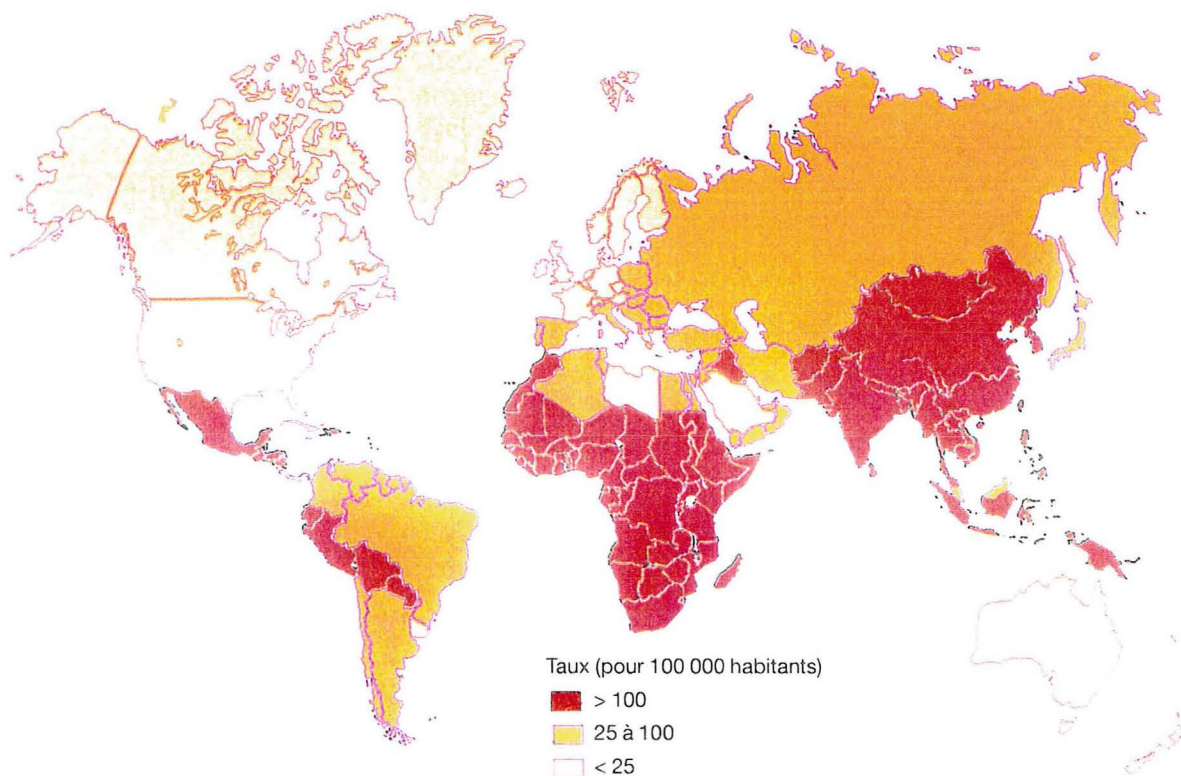


Figure 13 : Répartition mondiale de la tuberculose en 1990, dans le monde, d'après les auteurs RAVIGLIONE M.C., SNIDER D.E., KOCHI A. (111)

4-2-1-Au niveau mondial

Après 40 ans de régression, la tuberculose galope de nouveaux (5), dans les pays développés on assiste à sa résurgence depuis 1985 (surtout aux Etats Unis d'Amérique).

95 % des cas de tuberculose surviennent dans les pays en voie de développement. 1/3 de la population mondiale est atteinte, soit 1, 8 milliards infectées par *Mycobacterium tuberculosis* (124), (42).

Chaque année, 8 millions de nouveaux cas apparaissent dans le monde, avec comme répartition (51), (85) :

- 41 % en Asie du Sud Est
- 27 % en Chine
- 15 % en Afrique
- 7 % en Amérique
- 5 % en Europe

La mortalité annuelle mondiale est de 2 900 000 soit 55/ 100 000 habitants (124), (51), (85) ; c'est la première cause de mortalité dans le monde devant la rougeole (2 000 000 de mort par an) et devant le paludisme (1 000 000 de décès par an).

D'après J. GROSSET, conférence au congrès de la société Française de microbiologie, Tours, Mai 1995, la tuberculose correspond à 2, 5 % des problèmes infectieux au monde.

On note également que 50 % des cas de tuberculose mondiale ne sont pas diagnostiqués, et sur ces 50 %, il y aura 55 % de décès. En ce qui concerne les 50 % de personnes traitées, 15 % décéderont.

4-2-1-1-Tendance à long terme

Si rien ne change, il est prévu 10, 4 millions de nouveaux cas de tuberculose en 2000 et 12 millions en 2005 (24), (2) soit 90 millions de nouveaux cas entre 1990 et 1999 (120).

Et d'ici l'an 2000 30 millions de personnes mourront de tuberculose (120).

4-2-2-Les pays en voie de développement, l'Amérique latine et la Chine

Pays	Incidence (***)	Mortalité
Afrique en 1990 (51)	200/ 100 000	18 % soit 91 à 120/ 100 000 (le plus élevé du monde)
Asie du Sud Est en 1990 (49), (51)	194/ 100 000	32 % soit 72/ 100 000 (**)
Argentine en 1992 (14)	38,9/ 100 000	
Buenos Aires en 1989		1, 5/ 100 000
en 1992	30, 3/100 000	2, 7/ 100 000
Chine (14) (*) en		
1979	187/ 100 000	
1984-1985	156/ 100 000	
1990	134/ 100 000	

(*) On note une diminution annuelle lente de 3 % de 1979 à 1990.

La situation de la tuberculose en Chine est très loin derrière les pays développés.

(**) 63 % des décès surviennent en Asie (Inde, Chine, surtout).

(***) Incidence : nombre de nouveaux cas survenant dans une population donnée pendant une période donnée.

Tableau 16 : Proportion de l'incidence et de la mortalité dans différents pays

4-2-3-Les pays d'Europe de l'Est

Pays	Incidence
Pologne	
en 1990	42, 3/ 100 000
en 1993	43, 1/ 100 000
Bulgarie	
en 1991 (*)	25, 1/ 100 000
en 1993	38/ 100 000

Tableau 17 : Incidence de la tuberculose, en Pologne et en Bulgarie (14)

(*) L'incidence a diminué jusqu'en 1991, et depuis en Bulgarie, comme en Pologne l'incidence augmente mais elle est 2 à 3 fois moins élevée que dans les pays en voie de développement et autres pays, cités précédemment.

Pays	Incidence	Mortalité
Hongrie (14) en 1991	27/ 100 000 et 65/ 100 000 dans la région de Szabolcs	elle augmente depuis 1991
Roumanie (14) en 1950 1953 1990 1993 premier quadrimestre de 1994	500/ 100 000 50/ 100 000 90/ 100 000 100/ 100 000 (*)	100/ 100 000 3, 6/ 100 000
Lettonie (14) en 1950 1980 1990 1992 1993 premier quadrimestre de 1994	607/ 100 000 38/ 100 000 de 1992 à 1993 augmentation de 14, 8 %	6, 91/ 100 000 18, 7/ 100 000 44, 1/ 100 000 augmentation de 30 % par rapport à 1993
Lituanie (14) en 1989 en 1992	37, 4/ 100 000 42, 7/ 100 000	8/ 100 000 (**)
Russie (49), (14) en 1988 1993 A Moscou en 1992 1994	 42, 9/ 100 000 (jusqu'à 100/ 100 000 dans certaines régions (***) 27/ 100 000 50/ 100 000	8, 1/ 100 000

Tableau 18 : Incidence et mortalité, dans différents pays d'Europe de l'Est

(*) la plus forte incidence d'Europe. Seul 10 pays dans le monde dépassent ce taux notamment les pays Asiatiques et d'Afrique Sub-Saharienne.

(**) plus fréquent à la campagne qu'en ville

(***) les régions les plus touchées sont les régions de l'Est Sibérien, le Caucase, la région proche de la Bulgarie.

4-2-4-Les Etats Unis d'Amérique

On note une diminution annuelle de 5 % des cas de tuberculose jusqu'en 1985 (année la plus faible) (124), (51), puis un plateau de 1985 à 1986 et à partir de 1986, une augmentation de l'incidence (124), (51), (111) :

3 % en 1986

5 % en 1989

6 % en 1990

Année	Incidence
1953	84 304
1984	22 255
1985	22 201
1986	22 867
1990	26 000 soit 10/ 100 000
1991	26 283 soit 10, 4/ 100 000
1992	26 673

Tableau 19 : Incidence de la tuberculose aux Etats Unis d'Amérique, au cours de différentes années

4-2-5-L'Europe Occidentale

En Europe (de l'Ouest et de l'Est), plus de 2 millions d'Européens auraient contracté la tuberculose entre 1989 et 1994 (5)

Pays	Incidence	Mortalité
Danemark (85) Pays Bas (111) Norvège (113) Suisse Espagne Italie	< 25/ 100 000	diminution dans tous les pays de l'Europe de l'Ouest ces dernières années
Portugal	> 25/ 100 000	(*)

(*) en 1990, la mortalité la plus élevée était au Portugal : 2, 8/ 100 000

La plus faible était au Pays Bas : 0, 3/ 100 000

Tableau 20 : Situation en 1993, de l'incidence et de la mortalité de la tuberculose, dans différents pays d'Europe

4-2-6-La France

En France, chaque année apparaît en moyenne 10 000 nouveaux cas de tuberculose, et on note une mortalité annuelle de 1 000 décès environ (26), (36), (51), (85), (97), (110), (120).

Année	Incidence	Mortalité
1968		11, 8/ 100 000
1970	31 248	4 044
1989	8 800 (16/ 100 000)	1 024
1991	8 646 (14, 9/ 100 000)	1, 6/ 100 000
1992	9 220 (15, 9/ 100 000)	La diminution a tendance à se ralentir
1993	9 987 (17, 2/100 000)	
1994	9 093	

Tableau 21 : Incidence et mortalité de la tuberculose, en France, au cours de différentes années

Depuis 1992, après 2 années de stabilisation, on note une tendance à l'augmentation. Mais les chiffres de 1994 annonceraient une note d'espoir : car il n'y a pas d'augmentation de l'incidence.

4-2-6-1-Disparités géographiques (85), (110), (120)

La tendance à la hausse n'est pas homogène sur l'ensemble du territoire Français : en effet, l'évolution à l'échelon départemental ou régional est très variable (voir Figure 14).

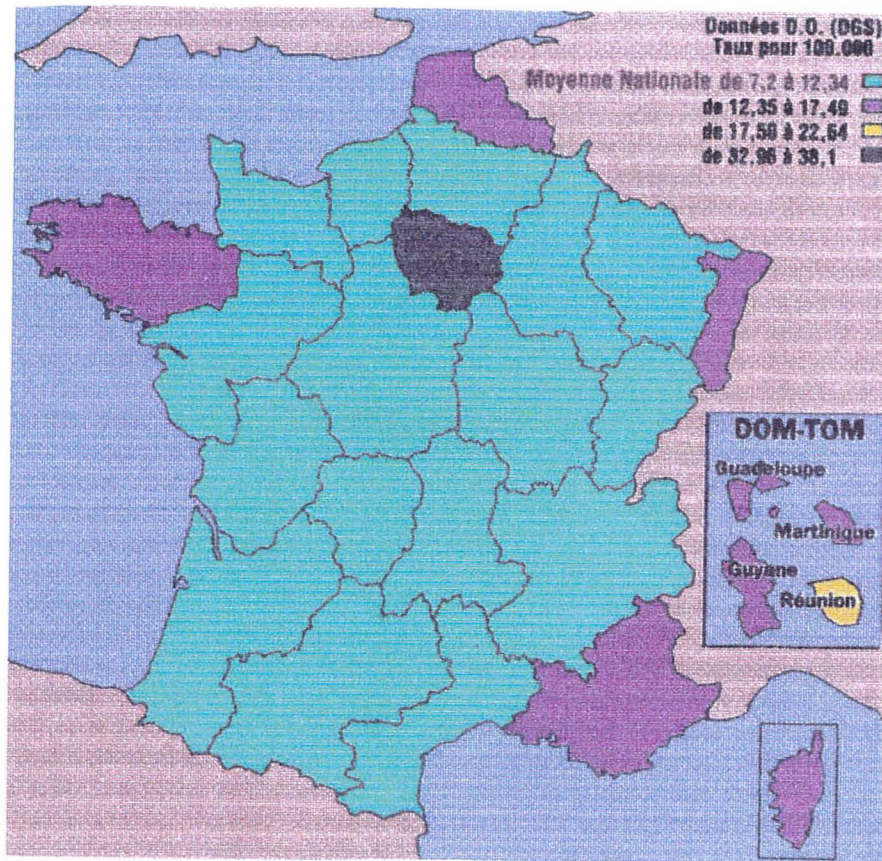


Figure 14 : Incidence de la tuberculose, en France, en 1993, d'après l'auteur MAGE C. (85)

L'incidence de la tuberculose en Île de France est en hausse régulière depuis 1990. A l'opposé, les régions de Basse-Normandie, Franche-Comté, Poitou-Charentes apparaissent peu touchées (< à 10 cas pour 100 000 habitants) et ne semblent pas concernées par la tendance actuelle.

Près de 45 % des départements gardent un taux d'incidence < à 10 cas pour 100 000 (avec la Guyane la plus touchée (68, 9/ 100 000) suivie de près par Paris et les départements des petites et grandes couronnes).

4-2-6-2-Le problème : sous estimation de la réalité (14), (15), (111), (120)

La hausse significative du nombre de cas de tuberculose déclarées depuis 1992 est cependant à interpréter avec prudence, compte tenu de la mauvaise déclaration habituelle et de la probable sensibilisation récente des déclarants.

En Ile de France, région où l'incidence est la plus élevée, la situation s'aggrave depuis 1990. Cependant, le taux d'incidence de la tuberculose pourrait être surévalué dans cette région par rapport aux autres, le poids des médecins conseils permettant d'éviter en partie la classique sous déclaration de cette maladie (120).

Pour la première fois en 1993, de nombreuses autres régions semblent concernées par la recrudescence de la tuberculose, une sensibilisation du corps médical et une meilleure déclaration sont sans doute en partie responsable de l'augmentation de l'incidence de 1993 (120).

Une étude française ((14) (87)) portant sur le département de la Gironde a relevé systématiquement tous les cas de tuberculose pour apprécier la représentativité des déclarations obligatoires effectuées dans un département. Alors que l'incidence " officielle " était de 6, 4/ 100 000, l'incidence " réelle " a été de 13/ 100 000, soit le double. Ces résultats montrent l'insuffisante déclaration de la tuberculose et le manque de représentativité des cas déclarés auprès des organismes officiels. Ils justifient la création de registres permettant un recueil systématique des cas, afin de disposer de données épidémiologiques fiables.

Des études ont également été effectuées en Pologne et en Italie (14), les résultats trouvés sont les mêmes que ceux de l'étude française.

En 1990, au niveau mondial, 3, 8 millions de cas ont été déclarés, alors que l'estimation était de 7, 5 millions (111).

4-2-7-Influence de l'âge, du sexe, de l'origine sur la tuberculose

La distinction entre les pays industrialisés et les pays en voie de développement est qualitative : en 1990, 80 % des sujets infectés dans les pays industrialisés étaient âgés d'au moins 50 ans contre 23 % dans les pays en voie de développement (51), (111).

Dans les pays en voie de développement, la tuberculose continue à frapper les sujets jeunes tandis que dans les pays industrialisés, elle est de plus en plus une maladie des sujets âgés qui ont fait leur primo-infection dans le passé, lorsque l'endémie de la tuberculose était très forte (51).

En Europe de l'Est et en Ex URSS (5), le groupe le plus touché est le groupe des 45-64 ans. En Géorgie, la majorité des tuberculeux sont des femmes (35 %) de 18 à 40 ans (127).

Aux Etats Unis d'Amérique (111), par rapport à 1985, le nombre de cas rapporté augmente dans tous les groupes d'âge, sauf pour les plus de 65 ans. De 1985 à 1992, le taux d'incidence a diminué dans les zones rurales et a augmenté dans les zones urbaines.

En 1992, on note une nette augmentation de la tuberculose chez les 25-44 ans et chez les moins de 15 ans, aux Etats Unis d'Amérique.

En France (110), (120), en 1993,

Il existe une atteinte inégale en fonction de l'âge et du sexe (voir figure 15)

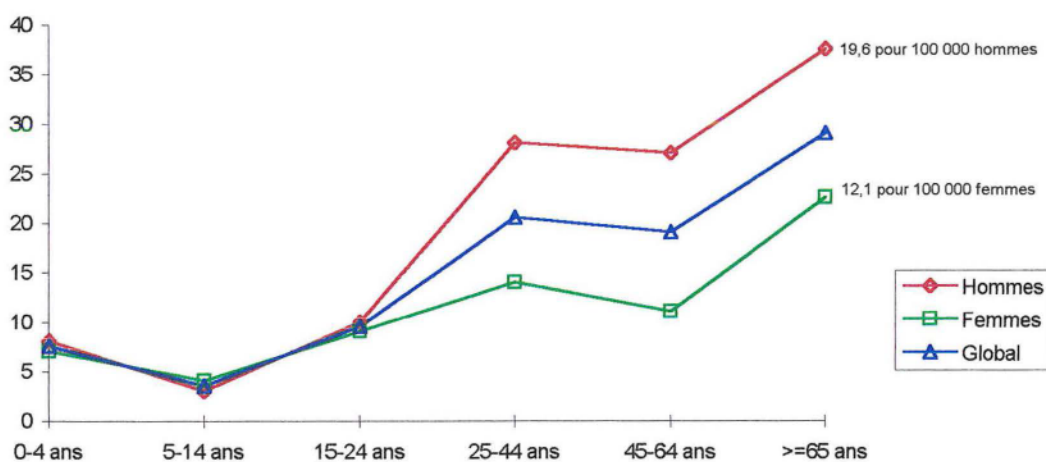
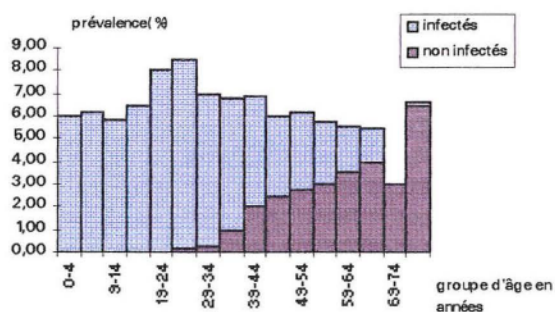


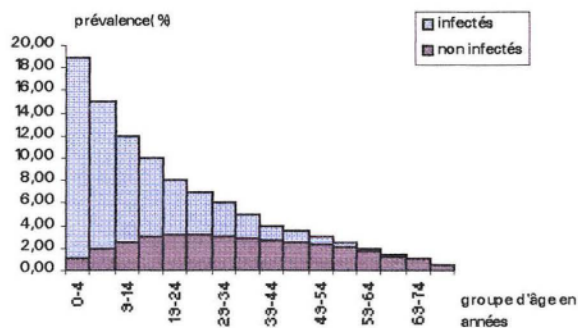
Figure 15 : Taux d'incidence de la tuberculose en 1993, selon l'âge et le sexe, d'après les auteurs SALOMON J., HAURY B.(120).

L'incidence augmente avec l'âge, les plus touchés sont les personnes de plus de 65 ans. Les hommes sont plus atteints que les femmes et ceci quelque soit l'âge.

En France, chez les moins de 15 ans, le taux d'incidence est bas, mais en 1993, il est en net augmentation par rapport à 1992, et près de la moitié des cas sont déclarés chez les moins de 5 ans (120) (ils sont en général moins vaccinés par le B.C.G.).



Europe occidentale (1990)



Afrique tropicale et australe (1990)

Figure 16 : Prévalence de l'infection tuberculeuse, par groupe d'âge

4-2-8-Les derniers résultats (36)

EN 1994, en France, les résultats de travaux effectués par des spécialistes montrent une stabilisation voire une décroissance de l'incidence de la tuberculose.

- les études fondées sur les certificats de décès ont mis en évidence une augmentation de l'ordre de 10 % entre 1992 et 1993, et de 11 % pour 1994 ; ce qui montre la stabilisation annoncée.

- à l'occasion d'enquêtes sur la multirésistances du BK, l'équipe du Pr. Grosset a montré une stabilisation du nombre de souches isolées entre 1992 et 1993 et une réduction de 9 % de ce nombre en 1994.

Les mesures préventives préconisées au cours de ces dernières années pourraient être un des facteurs impliqués dans cette nouvelle tendance à la décroissance de la tuberculose.

4-3- CHAPITRE 3 : LES CAUSES D'ÉMERGENCE

Comme le SIDA, la tuberculose est un problème social, à ne pas négliger.

Il y a plusieurs raisons à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose :

- détérioration des systèmes de soins publiques
- augmentation du nombre de sans abris
- le flux continu d'immigrants de pays où la tuberculose est endémique
- l'émergence de l'épidémie de SIDA, laquelle a placé un nouveau grand groupe de patients à risque pour la tuberculose
- apparition de résistance à un ou plusieurs médicaments

4-3-1-Les problèmes socio-économiques

Il était reconnu qu'en 1899, les facteurs les " plus puissants " produisant la tuberculose étaient (30) :

- l'air contaminé par le BK
- la nourriture inadéquate en pureté, en qualité, en quantité
- les habitations confinées et bondées
- la baisse de l'état de santé général et un pouvoir résistant du corps.

Sans ferme résolution, le contrôle de maladie tel que la tuberculose, ne peut être exécuté correctement (124).

A l'heure actuelle, les facteurs socio-économiques intervenants sont :

- la nourriture
- le manque de personnel spécialisé
- le secteur privé
- le manque d'approvisionnement médicamenteux
- l'explosion démographique
- l'alcoolisme
- les bouleversements politiques
- le relâchement des mesures de contrôle
- la crise économique

4-3-1-1-Importance de la nourriture

Une expérience (88) a été faite sur des animaux auxquels 2 régimes différents étaient donnés, identiques au niveau calorique et vitaminique mais différents au niveau protidique (un n'avait que 1/10^e de la diète normale). Les animaux soumis à la diète protidique n'étaient pas capables après vaccination par le B.C.G., de développer une réaction d'hypersensibilité de type retardé à la tuberculine, ni de résister de façon notable à l'inoculum infectieux (88). Il en est de même dans des populations humaines soumises à une famine isolée sans que le système social soit nettement altéré : à la famine de 1945, aux Pays Bas, correspond nettement un doublement des décès par tuberculose (88) ; on note une augmentation de la tuberculose associée aux 2 guerres, et cette augmentation s'explique entre autre par une nutrition pauvre (30).

Les cellules phagocytaires en général, polynucléaires et macrophages, sont moins nombreux, mais surtout moins actifs en cas de diète protidique (88).

4-3-1-2-Manque de personnel spécialisé

Cette pénurie de spécialiste a lieu dans les pays de l'Est, de l'Ex URSS, depuis l'ouverture des pays.

C'est le cas au Tadjikistan (127) où les spécialistes sont très mal payés (1 à 2 \$ américain par mois) et partent donc à l'étranger. En Géorgie, l'âge moyen des phthisiologues est supérieur à 60 ans.

En Roumanie (5), c'est le même problème et les médecins fuient en Europe de l'Ouest et aux Etats Unis d'Amérique, et donc, on note une pénurie de personnel médical dans ces pays.

4-3-1-3-Le secteur privé

Au Vietnam (14), le développement incontrôlé du secteur privé de la santé a entraîné un risque accru de résistance médicamenteuse au BK. En Europe de l'Est (76), la privatisation des services de santé semble jouer un rôle non négligeable dans le développement de la tuberculose.

4-3-1-4-Le manque d'approvisionnement médicamenteux

Ce problème d'approvisionnement concerne beaucoup de pays et notamment les pays de l'Europe de l'Est et certains du continent Africain. Or l'O.M.S. a participé à l'élaboration d'un protocole *viabile*, mais tous les pays parlent de rupture dans l'approvisionnement en médicament (76).

Au niveau de l'Europe de l'Est, le problème est considérable :

- en Pologne, les changements politiques, économiques et sociaux appliquent une pression énorme sur les systèmes de santé. Ainsi, l'approvisionnement en médicament antituberculeux est souvent problématique, ce qui s'explique par l'effondrement des marchés intérieurs et le passage à une économie de marché. Au cours de la réunion des pays d'Europe Central et d'Ex URSS, d'après le Pr. K. Roskowski (76) (directeur du centre collaborateur de l'O.M.S. pour la tuberculose en Pologne), en Pologne, les conditions sociales sont réunies pour qu'on assiste dans les 10 années à venir, à une véritable explosion des cas de tuberculose.
- en Russie (118),
 - les services de santé ne pourront agir si tant est qu'ils aient les ressources nécessaires pour acheter les antituberculeux.
 - un gros problème d'approvisionnement est dû au fait que les laboratoires de production d'antituberculeux de l'Ex URSS, sont maintenant dans des pays limitrophes (Ukraine, Biélorussie...). Or, aujourd'hui, chaque état a sa propre monnaie, et les paiements de l'un à l'autre ne sont pas autorisés par la loi. Il y a donc eu une réduction de l'importation de médicaments, ce qui de plus a entraîné la fermeture de ces usines.
- en Sibérie (5), le problème est le même.

Au Rwanda (125), on note que l'organisation en terme de médicament laisse à désirer, autant pour l'approvisionnement que pour l'application de thérapie efficace et le suivi des traitements.

4-3-1-5-L'explosion démographique

La tuberculose augmente sous le simple effet démographique. L'incidence annuelle de la tuberculose toutes formes confondues augmente régulièrement dans le monde sous l'effet de l'accroissement naturel (24), cette augmentation se poursuivra encore au début du siècle prochain, et ceci même si le taux de nouveau cas se stabilisent (111).

4-3-1-6-L'alcoolisme

La consommation importante d'alcool peut expliquer également le taux élevé de tuberculose.

Une expérience a été faite (75) et les auteurs suggèrent que l'alcoolisme chronique est un facteur de risque, ce facteur est si élevé que des efforts majeurs en vue d'assurer l'exécution de 6 mois de traitement par l'isoniazide doivent être entrepris dans le cas de gros buveurs à tuberculine positifs qui sont les proches contacts de sujets ayant une maladie active. Les auteurs ignorent si c'est car les gros buveurs ont une plus grande susceptibilité à l'infection, une fréquence plus élevée de la progression de l'infection initiale à la maladie active ou un taux plus élevé de réactivation tardive ; ou une combinaison de ces éléments qui explique l'association.

Cependant, des recherches ont permis de montrer que l'alcool entraîne une diminution de l'activité ciliaire et affaiblit le pouvoir bactéricide des macrophages, favorisant ainsi le développement des infections respiratoires (" agression et défense du corps humain "), ce qui pourrait donc favoriser l'infection tuberculeuse.

4-3-1-7-Les bouleversements politiques

Dans les pays de l'Europe de l'Est, la situation ne fait que de se dégrader (76) : les changements sociaux et politiques actuels ont malmené les programmes de lutte contre la tuberculose et on fait ressortir leurs faiblesses.

Au Rwanda, déjà noté pour sa forte prévalence VIH et ses problèmes d'épidémies de tuberculose, risque évidemment le pire suite aux événements politiques récents avec plus d'un million de réfugiés au Zaïre.

4-3-1-7-1- Les guerres

Elle favorise la résurgence de tuberculose (ex : Géorgie (127)), dans l'ex Yougoslavie (14), il y a 30 % des patients des structures hospitalières sont atteints contre seulement 9 % avant la guerre. Dans les régions déstabilisées par la guerre (ex : Tadjikistan (127) , le problème pour les systèmes de complète de la tuberculose, est de trouver les personnes atteintes.

4-3-1-7-2- Les problèmes d'exposition à la radioactivité

En Russie (118), dans certaines régions où se trouve des installations d'énergie nucléaire, la population présente généralement une réaction négative à l'examen fluorographique (alors qu'ils ont réellement la tuberculose; le fait qu'ils soient plus exposés à la radioactivité influence l'examen radiographique), pourtant l'une des méthodes de diagnostic de la tuberculose, ce qui va poser des problèmes de diagnostic.

4-3-1-8-Relâchement des mesures de contrôle

L'après guerre a vécu sur un sentiment de sécurité, notamment avec l'arrivée de l'isoniazide sur le marché en 1950, et il y a eu un relâchement des mesures de contrôles de la tuberculose.

On a vite oublié le message fondamental : un traitement doit être suivi jusqu'au bout pour qu'il y ait guérison. Il y a des pays, mêmes pauvres, qui ont un bon programme et des taux de guérison élevés (80 %) : ex Bénin, Corée, Chili, ...

Au cours de la conférence mondiale sur la santé pulmonaire (125), les pays présents ont bien insisté sur l'importance de programmes efficaces puisque la tuberculose est partout en augmentation.

Mieux vaut prévoir le pire, afin de s'organiser plus efficacement pour la lutte et la prévention..

Dans le monde entier, on a donc assisté à un relâchement des programmes antituberculeux pour des raisons d'économie pour certains pays et par manque de ressources pour d'autres.

Ce relâchement s'est traduit par la fermeture des sanatoriums pour tuberculeux. En 1992, pour des raisons économiques, 1050 lits en Lettonie alloués à la tuberculose dans les hôpitaux et sanatoriums ont été éliminés.

Les autres mesures prises qui entraînent un relâchement sont :

- la mise en oeuvre d'une stratégie appliquant en masse des traitements de médiocre qualité semblent jouer un rôle majeur dans ce coup d'arrêt (134). L'introduction de ces traitements mal conduits dans lesquels le suivi et la guérison ne sont pas assurés, tout en diminuant la mortalité, ne diminuent pas nécessairement la proportion des malades guéris.
- diminution du montant alloué au contrôle de la tuberculose et au démantèlement des programmes de lutte (134), ceci dans un souci d'économie. Mais le montant économisé dans les années 70-80 est maintenant écrasé par les énormes dépenses requises pour manager les problèmes actuels résultants.

Même maintenant, seulement une fraction de l'argent demandé est approuvée par le gouvernement fédéral américain.

En 1994, 484 millions de dollars étaient demandés, seulement 111 à 124 millions de dollars ont été approuvés. En Roumanie, on note également un très faible financement du programme de lutte (5). En effet, le budget de la santé ne représente que 2 % du PNB.

On note également dans certains pays, un manque de législation (ex : en Lettonie (5)) pour poursuivre les personnes ayant des frottis positifs contagieux.

L'absence de services sanitaires de qualité accessibles à tous fait redouter une extension des microépidémies à la population générale.

L'échec pour réduire la tuberculose dans les pays les plus développés, en dépit de la disponibilité des chimiothérapies efficaces a été attribué à l'échec du développement des conditions socio-économiques (30).

4-3-1-9-La crise économique

La crise économique des années 1980 a touché tous les pays, et affecté diversement les problèmes et les programmes de santé (24). Dans les pays industrialisés à revenu élevé, la crise économique a touché en priorité les groupes de population, à statut social précaire (migrant venant de pays à haute prévalence ; minorités " ethniques " à statut socio-économique défavorisé ; sujets âgés sans abri et sans ressources ; jeunes sans emploi) à couverture socio-sanitaire insuffisante ou absente.

Ailleurs, la crise a accru le nombre de pays les plus pauvres, et des programmes d'ajustement structurel appliqués ont pour conséquence d'appauvrir les classes moyennes, de réduire les budgets sociaux.

Au niveau des pays de l'Europe de l'Est, vu l'étendue des problèmes auxquels sont confrontés les gouvernements de ces pays, la santé est souvent placée loin derrière les priorités du développement économique (5). Mais comment ces pays pourraient-ils se développer avec une population dont la santé est très compromise?

Comme le clame le Dr Raviglione (5) de l'O.M.S. : "si un coup d'arrêt n'est pas donné à la tuberculose en Europe de l'Est, l'épidémie ne pourra pas être endiguée en Europe de l'Ouest..."

En Hongrie, la situation économique est détestable et on note un accroissement important de la tuberculose. Ceci se retrouve partout en Europe de l'Est (en Roumanie, en ex Yougoslavie ...).

4-3-1-9-1- Les carences socio-économiques

Au 18^e, 19^e siècle, la tuberculose était responsable de 25 % des décès de tous les adultes des villes européennes, ce qui nous laisse imaginer les conditions de pauvreté qui prévalait à cette époque (124).

La nouvelle émergence de tuberculose est due à une recrudescence de pauvreté dans le monde (24). Des études ont été effectuées pour démontrer ce fait.

Différentes catégories d'individus	Dans un service de pneumologie Parisien (13) entre 1990 et 1993 (n = 151)	Dans un service d'un hôpital à Harlem (13) en 1991 (n = 224)
SDF	18 %	68 %
Chômeurs	48 %	82 %
Toxicomanes		64 %
Sidéens	7 %	40 %
Alcooliques	29 %	53 %
Total de personnes de bas niveau socio-économique	66 %	

Tableau 22 : POURCENTAGE DE TUBERCULOSE DANS DIFFÉRENTES CATÉGORIES SOCIO-ÉCONOMIQUES-

Il s'agit d'étude rétrospective sur tous les cas de tuberculose à *Mycobacterium tuberculosis* diagnostiqué dans les hôpitaux respectifs.

Ces études permettent de constater que la pauvreté entraîne un accroissement de la tuberculose (13), (40), (35). Dans les pays de l'Europe de l'Est (5), les patients ne peuvent pas aller, pour des questions économiques, voir le médecin car ils n'ont même pas assez d'argent pour payer le coût du transport.

- Le surpeuplement est également un facteur favorisant la recrudescence de tuberculose. La tuberculose n'était pas un problème majeur de santé publique jusqu'à la révolution industrielle, quand les villes devenaient surpeuplées (124). Il a été montré (124) que le taux de mortalité par la tuberculose est doublé chez les personnes vivant dans une ou deux pièces, par rapport aux familles vivant dans quatre pièces ou plus. Ceci a également été démontré dans une étude faite dans 32 arrondissements de Londres (86), et à New York (86). Le surpeuplement favorise la tuberculose, car il existe une exposition étroite et prolongée entre le malade et les membres de sa famille (75).

Il a été observé de très sévères formes de tuberculose chez les sans abris (5), (30), ceci en général à cause des difficultés de management des SDF car cette population est démunie et non compliant. Dans les deux études faites à Paris et à Harlem, respectivement 22 % et 89 % des patients étaient perdus de vue, avant la fin de leur traitement.

- Le chômage joue aussi un rôle dans la tuberculose (86), de même que la toxicomanie ; ex : à Buenos Aires (14), l'augmentation de la tuberculose est corrélée à celle de la toxicomanie, ceci est observé dans cette ville depuis ces dernières années, surtout parmi les adolescents.

- L'immigration est un facteur considérable dans l'émergence de la tuberculose.

Avant la crise économique, la tuberculose sévissait dans les pays pauvres lorsque la crise a eu lieu, les pays sont devenus encore plus pauvres, les populations ont alors migré vers des pays plus riches, les pays industrialisés et ainsi la tuberculose a augmenté : ceci est une des raisons de cette résurgence.

4-3-1-9-2- Taux d'incidence de la tuberculose en France en 1993 (120)

nationalité	Taux d'incidence de la tuberculose
Les Français	11, 5/ 100 000
Les étrangers	68, 5/ 100 000 (*)

(*) La répartition par ethnie est :

- Le Maghreb : 36 %
- L'Afrique noir : 28, 7 %
- L'Europe : 13, 7 %
- L'Asie : 11, 4 %

Tableau 23 : Incidence de la tuberculose, en fonction de la nationalité, d'après les auteurs SALOMON J., HAURY B. (120)

Aux Etats Unis d'Amérique, de 1985 à 1992, l'augmentation est apparue dans les grandes métropoles urbaines, dans les minorités (134), (124), (97), surtout les minorités noires, asiatiques et hispaniques, alors que les taux pour les blancs non hispaniques, les indiens américains et les personnes en Alaska ont continué à diminuer.

Aux Etats Unis d'Amérique, près de 2/3 des cas de tuberculose concerne des personnes migrantes (donc jeunes) provenant de pays à haute incidence de tuberculose (97).

La responsabilité de la migration a été nommée dans beaucoup de pays : ex :

- en Angleterre (30), (86)
- à Buenos Aires (14)
- dans les pays de l'Est (127) (Tadjikistan, la Roumanie, la Lettonie...)

Le problème de ces immigrés est que souvent ils sont clandestins, donc les personnes malades ne vont pas aller se présenter au personnel médical.

Au cours d'un séminaire européen à Wolfheze (Pays Bas), le contrôle de la tuberculose parmi les populations immigrés a été identifiée comme un problème urgent.

Compte tenu des migrations humaines, l'élimination de la tuberculose en Europe occidentale ne peut être envisagée sans une amélioration concomitante des mesures de lutte dans les pays où l'incidence est élevée mais qui manque de ressources (113).

Remarque : La contamination chez les immigrés est le plus souvent une réactivation d'une tuberculose ancienne.

4-3-2- Tuberculose et SIDA : le couple maudit

Il y a plusieurs raisons pour l'augmentation de l'incidence de la tuberculose, dont l'émergence de l'épidémie de SIDA, laquelle a placé un nouveau et large groupe à risque de patients pour la tuberculose (23), (32), (51), (76), (85), (99), (107), (124).

Aujourd'hui, la situation dans le monde est préoccupante, et comme le SIDA, la tuberculose est un problème social, et à l'heure actuelle, il existe parmi les pays donateurs un début de prise de conscience sur le fait que le problème tuberculose et VIH doit faire partie des priorités d'une coopération nord-sud (76).

L'épidémie de VIH qui a déjà lourdement frappé plus de la moitié des pays d'Afrique sub-saharienne aggrave l'incidence de la tuberculose dans les pays qui n'avaient ni les moyens ni les services de santé capables d'identifier et de traiter la majorité de leur cas de tuberculose : elle s'étend maintenant en Asie et Amérique Latine (24).

Les malades immunodéprimés infectés par *Mycobacterium tuberculosis* ont un risque élevé de développer une tuberculose. Les lésions de la primo-infection contenant des bacilles viables peuvent être réactivés et évolués vers la maladie. La tuberculose est la seule des infections rencontrées au cours du SIDA qui soit transmissible à la communauté.

Pour qu'il y ait interaction entre la tuberculose et le VIH, il faut une prévalence importante de la tuberculose d'une part et d'autre part qu'il existe une intersection entre les populations infectées par la tuberculose et celles infectées par le VIH (97).

4-3-2-1-Situation dans différents pays

4-3-2-1-1- En Amérique Latine

Parmi les malades souffrant du SIDA, dans le monde, 24 à 28 % au Brésil et au Mexique développent une tuberculose clinique (111).

On note une augmentation du pourcentage de décès dû au SIDA associé à la tuberculose. Prenons l'exemple de l'Argentine (14) :

Année	Pourcentage de décès
1989	4,4 %
1990	22,7 %
1992	51,9 %

Tableau 24 : Pourcentage de décès du à la tuberculose, en Amérique Latine

4-3-2-1-2- A Madagascar

On note un faible niveau de prévalence du VIH (le très grand isolement dans lequel l'île est resté durant les vingt dernières années pourrait l'expliquer). Ce faible niveau de prévalence est un atout.

4-3-2-1-3- En Asie

En 1993, d'après le CDC, 50 à 60 % des cas de tuberculose en Asie sont provoqués par le VIH (76), (111)

Pays	Prévalence du VIH parmi les tuberculeux
Bombay en 1988	2 %
Bombay en 1992-1993	9 %
Thaïlande en 1989	5 %
Thaïlande en 1992	26 %

Au Vietnam, l'infection du VIH risque de devenir, dans les années à venir épidémiques (14).

Tableau 25 : Prévalence du VIH parmi les tuberculeux, en Asie

4-3-2-1-4- En Europe de l'Est et Ex URSS

Le nombre de personnes infectées par le VIH dans ces pays était jusqu'en Juin 1994 de 3 000 cas, et jusqu'ici, il n'y a pas encore de co-épidémie (5), (76).

En Roumanie, le premier cas de SIDA est apparue en 1986. Le problème Tuberculose/ VIH dans ce pays, n'est pas nul chez les enfants : entre 1989 et Juin 1992, 2235 cas ont été enregistrés dont 2101 enfants (5).

4-3-2-1-5- Aux Etats Unis d'Amérique

Parmi les groupes d'âge, l'augmentation la plus frappante était pour les 25-44 ans, reflétant l'épidémie de VIH. On note également une augmentation de la tuberculose chez les immigrés et, en général, l'infection VIH est élevée chez ces immigrés (72), (120), (124).

Au cours d'une étude faite à New York (40) en Avril 1991, on note que la haute prévalence de l'infection à VIH (42 %) (51) est en corrélation avec les données épidémiologiques qui suggèrent que les épidémies de tuberculose et d'infection à VIH sont fortement liées.

Chez les personnes ayant le SIDA, la tuberculose est 500 fois plus élevée par rapport à la population générale (51).

Dans l'étude effectuée à New York, le taux de mortalité chez les personnes ayant une culture positive à *Mycobacterium tuberculosis* est de 59 % chez les patients sidéens contre 15 % chez ceux ne l'ayant pas.

4-3-2-1-6- En France

L'incidence de la tuberculose est 200 à 2 000 fois plus élevée chez les sidéens, par rapport à la population générale.

Année	Fréquence de l'infection à VIH chez les tuberculeux
1990 (Paris) (85)	10 %
1991 (France) (107)	16 % (*)
1993 (France) (51)	6-10 %

(*) : les 16 % sont seulement ceux dont le résultat sérologique à VIH était connu.

Tableau 26 : Fréquence de l'infection à VIH chez les tuberculeux, en France

Parmi les personnes infectées par le VIH, 5 % passent au stade SIDA à l'occasion d'une tuberculose extra-pulmonaire (107).

38 % des tuberculeux séropositifs à VIH sont originaires des pays où la tuberculose est endémique : Afrique noir, Haïti, mais également l'Afrique du nord.

Au cours d'une enquête effectuée en France (23), on note que l'infection à VIH n'est pas le seul facteur responsable de l'émergence de la tuberculose. En effet, l'incidence de la tuberculose diminue dans la région P.A.C.A. depuis 1987-1988 alors que c'est une région à forte prévalence de l'infection VIH.

4-3-2-1-7- Le continent Africain

D'après Nancy Binkin et al (125) du CDC en Juin 1994, en Afrique sub-saharienne, il y avait une augmentation des cas de tuberculose dû à l'infection VIH de 7 % en moyenne, par an.

Ils remarquent que le nombre de cas est proportionnel à la prévalence du VIH et inversement proportionnel à l'efficacité du programme national de contrôle de la tuberculose.

Chez les personnes infectées par le VIH, la fréquence de la tuberculose est de 30 à 50 % sur le continent (24), (48), (76), (111). Et inversement, chez les tuberculeux, la fréquence d'infection HIV est de 30 à 90 % (42 %).

Mi 1994, sur les 5, 6 millions de personnes co-infectées par le VIH et *Mycobacterium tuberculosis*, 3, 8 millions étaient d'Afrique noir (24), (111).

4-3-2-1-8- Dans le monde

Année	nombre de personnes co-infectées (en million)
1992	4 (*)
1994	5, 6

(*) : sur les 4 millions, 77, 7 % proviennent d'Afrique, 10, 2 % d'Asie et 7, 5 % d'Amérique Latine.

Tableau 27 : Nombre de personnes co-infectées par le VIH et leBK, dans le monde (24) (51) (111)

En 1990, l'infection VIH entraîne 4 % des nouveaux cas de tuberculose (24), (48), (76), (99) ; dans les pays où la tuberculose est endémique, 30 à 40 % des tuberculeux sont VIH positifs (85).

Après une primo-infection, 30 % des sujets infectés par le VIH développe une tuberculose active l'année qui suit (107).

Selon l'a O.M.S. en 1995 (99), le risque annuel de tuberculose chez une personne co-infectée est de 5-10 %, et le risque sur toute une vie est de 50 % (111).

4-3-2-1-9- Perspective (2), (24), (76), (99)

Année	Nombre de personnes co- Pourcentage	infectées Nombre absolu
1995	8 %	711 000
2000	10-14 %	1 110 000

Tableau 28 : Perspectives en ce qui concerne le nombre de personnes co-infectées par le VIH et le BK, dans les années à venir

4-3-2-2-Mécanisme

L'association de la tuberculose à l'infection VIH est un des éléments qui contribue à la recrudescence mondiale de la tuberculose. La tuberculose occupe une place relativement originale dans l'infection à VIH. Chez un individu donné, l'éclosion de la tuberculose tient d'une part au facteur exogène déterminant qu'est la circulation du BK dans la région où vit cet individu et d'autre part, de la qualité de l'immunité cellulaire que celui-ci peut opposer à la multiplication du BK. Dès que l'infection par le VIH a réduit les capacités de défenses cellulaires de l'organisme, la tuberculose a d'autant plus de risque de survenir que le sujet vit ou est originaire d'une région de forte prévalence de tuberculose, c'est-à-dire qu'il a plus de risque d'être déjà porteur de BK (51).

La prévalence élevée de l'infection tuberculeuse et la virulence naturelle du BK explique que la tuberculose soit fréquente et précoce dans l'histoire naturelle de l'infection à VIH dans les pays en voie de développement (51).

Quand le nombre de lymphocytes T CD4 est supérieur à $200/\text{mm}^3$, la symptomatologie clinique revêt un aspect traditionnel : on observe une atteinte pulmonaire dans 70-100 % des cas avec installation progressive d'un syndrome bronchique persistant, altération de l'état général, parfois hémoptysie (87), (85), (26).

Quand le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à $200/\text{mm}^3$, la symptomatologie est souvent sévère et atypique : fréquente atteinte ganglionnaire, atteinte pulmonaire dans les zones atypiques, pas d'hypersensibilité à la tuberculine (85) : ainsi, la baisse de l'immunité cellulaire supprimant progressivement l'hypersensibilité retardé responsable de la réaction cutané à la tuberculine, l'IDR doit être faite dès la découverte de la sérologie VIH positive, afin de dépister les sujets porteurs sains de *Mycobacterium tuberculosis* (107).

Les lésions histologiques, en rapport avec la réponse immunitaire cellulaire, sont formées d'une nécrose centrale.

4-3-2-3-Influence de l'un sur l'autre : interaction entre les infections à VIH et à *Mycobacterium tuberculosis*

Chez les patients co-infectés, le mécanisme impliqué dans le développement de la maladie dépend de celle des deux infections qui survient la première (134).

4-3-2-3-1- Influence du VIH sur *Mycobacterium tuberculosis* (124), (50)

L'infection par le VIH, en raison de l'immunodépression qu'elle provoque, favorise l'éclosion de la tuberculose chez les sujets porteurs latents de *Mycobacterium tuberculosis* et rend plus réceptifs au BK les sujets non encore infectés.

On note :

- un taux plus élevé de réactivation : 7 à 10 % par an contre 5 à 8 % chez les personnes VIH négatifs et pour toute une vie.
- un taux plus élevé de maladie aiguë : 37 % pour 6 mois chez les personnes HIV positives contre 25 % sur 2 ans chez les personnes sans.
- une augmentation du taux de tuberculose extra-pulmonaire.
- un taux plus élevé d'anergie cutané.
- une malabsorption des médicaments antituberculeux

4-3-2-3-2- Influence de *Mycobacterium tuberculosis* sur le VIH (124)

Chez les malades HIV positifs, le BK entraîne :

- une activation des macrophages en réponse à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*, peut augmenter l'expression des macrophages de VIH.
- une progression plus rapide du SIDA si *Mycobacterium tuberculosis* latent n'est pas traité.

4-3-2-4-Répartition du type de tuberculose

La tuberculose au cours de l'infection à VIH a plusieurs caractéristiques : elle est pulmonaire chez 75 % des malades, mais uniquement pulmonaire chez ¼ des malades, alors que pour les 3/4, elle est associée à des localisations ganglionnaires périphériques ou profondes, neuroméningées, hépatique, hématopoïétiques.

Dans 25 % des cas, la tuberculose se présente comme une maladie purement pulmonaire.

La fréquence de la tuberculose extra-pulmonaire indicative de SIDA apparaît liée au groupe de transmission des malades : plus élevé parmi les toxicomanes et les hétérosexuels originaires d'Afrique ou des Caraïbes, plus basse chez les homo-bisexuels (23).

La fréquence de la tuberculose extra-pulmonaire comme mode d'entrée dans le SIDA est surtout liée à la prévalence de la tuberculose dans une zone géographique donnée.

4-3-2-5-Les problèmes de traitement

La malabsorption médicamenteuse peut être la cause de l'entéropathie qui est observée chez les personnes HIV positives laquelle peut compliquer le traitement de tuberculose (124).

La tuberculose est plus difficile à traiter chez une personne HIV positive en raison des effets secondaires engendrés par le traitement (sauf l'éthambutol). Ces effets secondaires s'observent chez plus de 20 % des sujets séropositifs et sont facteurs d'irrégularité dans la prise des antituberculeux (50).

Ces effets secondaires sont le plus souvent à types de réactions fébriles associées ou non à une réaction cutanée.

4-3-2-6-Conclusion

La fréquence de la tuberculose au cours de l'infection à VIH, la difficulté à la diagnostiquer et aussi la nécessité de la traiter précocement pour éviter la dissémination de *Mycobacterium tuberculosis* chez le malade à son entourage, sont autant de raisons pour que le diagnostic soit rapidement évoqué (26), (48), (51).

Les programmes efficaces de prévention du SIDA peuvent réduire les méfaits de l'épidémie de tuberculose. De même, les programmes efficaces de lutte contre la tuberculose peuvent prolonger la vie des personnes VIH positifs ; traiter la tuberculose avec succès chez ces personnes entraîne la prolongation de la durée de vie, avant qu'elles ne développent le SIDA (76).

Aujourd'hui, il existe, un début de prise de conscience sur le problème tuberculose et VIH, et ceci doit faire partie des priorités d'une coopération efficace nord-sud.

4-3-2-7-Autres causes d'immunodépression

Il n'y a pas que l'infection par le VIH qui entraîne une immunodépression, d'autres causes existent et seront donc responsables, comme le VIH, d'une sensibilité plus importante à *Mycobacterium tuberculosis*. Ces autres causes sont :

- le diabète
- la néoplasie
- la corticothérapie
- l'hépatopathie chronique

4-3-3-Tuberculose et résistance

L'année 1945 a vu une grande percée de la lutte contre la tuberculose, avec l'introduction de la streptomycine, le premier antibiotique actif contre *Mycobacterium tuberculosis*. Initialement utilisé en monothérapie, la streptomycine fut dès 1952 associée à l'isoniazide et à l'acide para aminosalicylique, pour empêcher la sélection de mutants résistants. Grâce à la polychimiothérapie et à l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène, le nombre de cas de tuberculose a fortement diminué, dans les pays industrialisés, au cours du 20^e siècle.

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques est, avec le SIDA et le sous développement économique, l'une des causes et des conséquences de l'échec de la lutte antituberculeuse (50).

Pourquoi s'intéresser à nouveau à la résistance du BK aux antibiotiques ? car des cris d'alarme convergents sont poussés depuis quelques années aux Etats Unis d'Amérique : l'incidence de la tuberculose ne régresse plus.

4-3-3-1-Les différents types de résistance

4-3-3-1-1- La résistance acquise ou résistance secondaire

Elle est liée à la sélection progressive sous l'effet d'un antibiotique, de mutants résistant initialement présents parmi les bacilles sensibles (50), (123), (124). En fonction des antibiotiques administrés et de leur durée d'administrations, ainsi que la richesse en bacilles des lésions, le traitement entraîne la sélection de mutants résistants aux antibiotiques.

4-3-3-1-2- La résistance primaire

Les tuberculeux pulmonaires ayant une résistance acquise aux antibiotiques peuvent contaminer leur entourage. Les nouveaux contaminés, s'ils deviennent malades, font une tuberculose à bacilles d'emblée résistants (= résistance primaire) aux mêmes antibiotiques que les bacilles du contaminateur. Dans une population donnée, plus il y aura de malades porteurs d'une résistance acquise, plus le taux de résistance primaire sera élevé. De façon systématique, plus la résistance secondaire concerne d'antibiotiques et plus la résistance primaire est grave. La fréquence et la gravité de la résistance primaire sont donc des reflets de la fréquence et la gravité de la résistance acquise, en somme de la qualité de la lutte antituberculeuse dans la population considéré (50), (108).

4-3-3-2-Quelques chiffres

4-3-3-2-1- Aux Etats Unis d'Amérique

- Le pourcentage de résistance à la tuberculose, en fonction de la situation des malades et de leur nationalité (124) est résumé dans un tableau de l'annexe D1.
- Le pourcentage de multirésistance dans 3 des 4 banlieues les plus surpeuplées de New York (124)
La résistance est importante dans les banlieues surpeuplées : ceci est dû à la grande promiscuité qui existe (le bacille se propage rapidement) ainsi qu'au niveau socio-économique et à la non compliance des personnes vivants dans ces banlieues (voir annexe D2).
- Les pourcentages de résistance à un ou plusieurs médicaments, à New York (23), (124)

Voir annexe D2.

4-3-3-2-2- En France

La résistance médicamenteuse est un phénomène encore marginal. Contrairement aux Etats Unis d'Amérique, en France, il existe beaucoup d'aide médical pour les personnes dans le besoin, donc la plupart des personnes dans le besoin malades se soignent (voir annexe D3).

4-3-3-2-3- Dans le reste du monde

- POURCENTAGE DE RÉSISTANCE LES PLUS ÉLEVÉS, EN 1992 (124)

Les résultats sont en annexe D4.

Ces pays manquent de ressources, de médicaments pour se soigner, il y a souvent pas de centre pour les accueillir (ceux-ci vivant trop loin). Ce manque de soin, mais également le manque de connaissance de la maladie fait que la résistance augmente dans ces pays.

4-3-3-2-4- Résistance primaire et secondaire

4-3-3-2-4-1- La résistance primaire, aux Etats Unis d'Amérique (124)

Voir annexe D5.

4-3-3-2-4-2- En France, la résistance primaire et secondaire

Une enquête a été effectuée de 1990 à 1993 (13) dans un service de pneumologie, à Paris. Les résultats trouvés sont en annexe D6. Ces chiffres sont sans doute sous-estimé vu le nombre de personne qui sont perdu de vue. Cette enquête est superposable à l'étude de Grosset et Truffot-Pernot (13) où la résistance primaire totale est de 5, 2 % et la résistance primaire à l'isoniazide est de 2, 9 %.

4-3-3-2-4-3- La résistance primaire en France et aux Etats Unis d'Amérique (50)

Les résultats trouvés reflètent bien la qualité de la prise en charge thérapeutique en France, ce qui n'est pas le cas aux Etats Unis d'Amérique.

Voir annexe D7 pour les résultats de l'enquête.

4-3-3-2-4-4- La résistance secondaire à New York (Avril 1991) et à Paris (Pitié-salpêtrière), (50),(62), (99)

Au cours de cette étude, on note qu'il n'y a pas de différence significative dans la fréquence et la nature de résistance secondaire entre les malades HIV positifs et ceux étant HIV négatifs.

Les fréquences trouvées au cours de cette enquête, sont de même ordre que celle qu'on peut observer dans de nombreux pays en voie de développement. Cela reflète un sérieux dysfonctionnement des structures de santé qui sont incapables d'assurer jusqu'à son terme le traitement des malades (50).

Pour les résultats, voir annexe D8.

4-3-3-3-La tuberculose résistante et l'infection VIH

La tuberculose est plus fréquente chez les sujets HIV positifs que chez les sujets HIV négatifs (50). Elle est aussi plus difficile à traiter en raison des effets secondaires du traitement et sont des facteurs d'irrégularités de la prise des antibiotiques.

- RÉSISTANCE PRIMAIRE DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* À NEW YORK (AVRIL 1991), ET PARIS (PITIÉ-SALPÉTRIÈRE), (50), (62), (99)

Voir annexe D9.

La résistance primaire est 5 fois plus élevée chez les personnes HIV positifs que chez les sujets HIV négatifs. Cette résistance est vraisemblablement la conséquence du nombre lié élevé des sources d'infection à bacilles multirésistant aux antibiotiques, à New York (50), mais aussi dans l'extrême réceptivité des sujets HIV positifs à *Mycobacterium tuberculosis*, même si celui-ci est de virulence diminuée à cause de sa résistance à l'isoniazide.

La relation entre l'infection HIV et la tuberculose multirésistante est confirmée par la constatation qu'aux Etats Unis d'Amérique, ces dernières années de plusieurs mini-épidémies nosocomiales ou carcérales (50), (123), (39). Dans la majorité des cas, la source d'infection était un tuberculeux porteur de bacilles multirésistants, dont la contagiosité a persisté parce que cette source d'infection est restée longtemps méconnue et/ou n'a pas reçu un traitement adéquat.

Etrangement, il y a une similitude entre la résistance primaire des HIV positifs parisiens et la résistance primaire des HIV négatifs New Yorkais.

Faut-il voir le présage que dans quelques années la situation à Paris sera similaire à la situation présente à New York ?

- TAUX DE MORTALITÉ AUX ETATS UNIS D'AMÉRIQUE (107), (39) CHEZ LES MALADES AYANT UNE TUBERCULOSE RÉSISTANTE

	Pourcentage de mortalité aux Etats Unis d'Amérique
HIV positifs	70 à 90 %
HIV négatifs	22 %

Chez les sujets atteints du SIDA, la conséquence de la contamination par des souches résistantes est grave et, dans de nombreux cas, les malades meurent quelques mois ou quelques semaines après le diagnostic de tuberculose (25).

Tableau 29 : Pourcentage de mortalité aux Etats Unis d'Amérique, chez les malades ayant une tuberculose résistante, en fonction de la sérologie HIV

4-3-3-4- Caractéristiques démographiques

Voir annexeD 10

4-3-3-5- Facteurs entraînant l'émergence de tuberculose résistante

Le problème confrontant les médecins qui soignait la tuberculose au 19^e siècle, le manque de médicaments efficaces, peut à l'heure actuelle être réexpérimenté par les médecins du 21^e siècle, compte tenu du problème croissant, ceci est un des grands challenges de santé publique (124).

Il est indispensable pour que le traitement ne permettent pas la sélection de bacilles résistant d'associer au minimum trois antibiotiques. Si le malade reçoit un seul antibiotique pour différentes raisons (erreur médicale ou sociale, ou plus souvent par incapacité à prendre la totalité des médicaments prescrits), les bacilles résistants à cet antibiotique vont être sélectionnés.

Les résistances primaires sont le plus souvent trouvées dans les populations qui n'ont pas à leur disposition de façon continue, les antibiotiques nécessaires ou qui revendent l'un des antibiotiques qui leur sont données (souvent c'est la rifampicine, car il est actif sur d'autres bactéries que le BK).

Les autres raisons entraînant l'émergence de résistances sont (25), (50), (65), (87), (104), (123), (127), (137) :

- irrégularité dans la prise des antibiotiques par :
 - incompréhension
 - effets secondaires
 - inadéquation des structures de santé publique ou mauvais accès à ces structures
- protocole thérapeutique inadapté
- défaut d'identification d'une résistance préexistante ou acquise
- prescription inappropriée d'un traitement préventif par Isoniazide
- un traitement écourté, irrégulier
- des patients non compliants

Dans le contexte mondial actuel d'extension rapide de l'épidémie de SIDA et de recrudescence de l'endémie de tuberculose qui lui est liée, on peut se demander si " une nouvelle tuberculose " résistante aux antibiotiques n'est pas en train d'apparaître et ne menace pas de se répandre.

La situation est suffisamment inquiétante pour que des mesures sérieuses soient prises rapidement.

5- V^e PARTIE : MOYEN DE LUTTE : PRÉVENTION, REMÈDE, CONTRÔLE DES INFECTIONS AÉROPORTÉES DANS CHAQUE COMMUNAUTÉ

5-1- CHAPITRE 1 : LES SOURCES DE MICRO-ORGANISMES AÉROPORTÉES

5-1-1-Les sources externes

La concentration de micro-organismes aéroportés varie en fonction de différents facteurs (ex : météorologiques), ceci a déjà été abordée dans la deuxième partie.

L'agitation des lacs, rivières et réservoirs produisent des aérosols contenant des micro-organismes ; de façon identique, l'action des vagues génèrent des bioaérosols dans les eaux marines et sédiments des plages.

Les pratiques agricoles, le traitement des eaux usées, le développement rapide des biotechnologies peuvent aussi contribuer au développement de sources de micro-organismes aéroportés.

5-1-1-1-L'agriculture

La moisson, le labourage et autres pratiques agricoles contribuent à des concentrations élevées de poussières aéroportées et de micro-organismes. Les porcheries et les lots de nourriture du bétail sont également impliqués, de même que les laiteries où les surfaces sont couramment rincées à l'eau et suivant la procédure de rinçage, la concentration de cellules aéroportées viables varient de 8 à 100 % .

5-1-1-2-Les réservoirs hôtes et le sol

De nombreux champignons sont trouvés dans le sol et au niveau des réservoirs hôtes tels que les pigeons, les chauve-souris.

Les bactéries et les virus sont également libérés dans l'environnement par des réservoirs hôtes : ex : *Mycobacterium avium* est retrouvé au niveau des oiseaux.

5-1-1-3-Application biotechnologique

Des produits biotechnologiques tels que des micro-organismes génétiquement créés pour améliorer le traitement des déchets domestiques, la récupération minière... L'application de ces types de produits peut entraîner des voiles d'aérosols à partir desquels des micro-organismes aéroportés sont libérés dans l'environnement.

5-1-1-4-Le traitement des eaux usées municipales

5-1-2-Sources internes

Le syndrome des immeubles malsains ou sick buildings syndrome (SBS) a été utilisé pour décrire une variété de problème respiratoire supérieur et grippaux. Ce syndrome est associé à des personnes " enfermées ", c'est-à-

dire qui passe beaucoup de temps dans un endroit et ceci de façon quotidienne, tel que les personnes travaillant dans des bureaux, les enfants à l'école. La pauvre qualité de l'air intérieure a été étudié au niveau de résidences, d'hôpitaux, de maisons de retraite et des bureaux.

Les occupants des immeubles et leurs activités sont aussi considérés comme source de micro-organismes aéroportées internes.

5-1-2-1-Les systèmes d'air manuels

5-1-2-1-1- Les systèmes portatifs

Les humidificateurs portables, les ventilateurs et les vaporisateurs d'air frais sont directement liés aux maladies internes, où des bactéries et autres micro-organismes ont été isolés des réservoirs d'eau de ces systèmes.

Le potentiel de croissance et de dispersion des micro-organismes par le chauffage et les systèmes de rafraîchissements dans les maisons et les immeubles sont directement concernés, car l'équipement est moins accessibles et la maintenance est chère.

5-1-2-1-2- Les systèmes d'évaporation rafraîchissants

Ce système envoi de l'air ventilé sur des filtres trempés dans l'eau. Ils sont utilisés de façon courante aux Etats Unis d'Amérique dans les maisons où l'humidité relative est basse et la température le jour est haute.

Les volumes d'air échangés avec ce système sont dix fois plus élevés qu'avec l'air conditionné traditionnel. Comme de grands volumes d'air extérieures sont importés à travers ce type d'appareils, ce système est bon marché, son potentiel à transporter des micro-organismes aéroportées de l'extérieur et la croissance de ces micro-organismes est importante.

5-1-2-1-3- Systèmes d'air conditionné

Ils recyclent 90 % de l'air intérieur et importe seulement le reste de l'extérieur. A chaque échange (on compte 5 à 6 échanges d'air/ pièce/ heure pour les utilisateurs résidentiels), l'air est filtré. L'air recyclé pourrait contenir des concentrations élevées de micro-organismes aéroportés dû à leur croissance au niveau des conduits, au niveau du mobilier des immeubles, des 10 % d'échange avec l'air frais extérieurs, mais également par la croissance de micro-organismes en aval des filtres.

Dans les systèmes manuels, sans filtre, des bioaérosols peuvent se développés au niveau de collection d'eau et des sprays d'eau.

5-1-2-2-Matériaux et mobiliers à l'intérieur des immeubles

Les moquettes utilisées pour emmitoufler les bruits, les tapis où poussières, poils de chiens, cheveux sont retrouvés. Ceci fournit un environnement idéal pour la croissance de micro-organismes. La composition des tapis a aussi été liée à la survie et croissance de spores fongiques (il existe une différence entre la laine, le synthétique, également l'épaisseur des poils joue un rôle).

Les draperies, les plafonds carrelés, les surfaces peintes, les cuisines et salles de bains sont tous des sites qui favorisent la croissance et la survie microbiologique.

5-1-2-3-Les occupants

La toux est un véhicule majeur pour le transport de la flore du tractus respiratoire supérieur, mais également les vêtements et la poussière.

5-2- CHAPITRE 2 : LES DIFFÉRENTES COMMUNAUTÉS

5-2-1-Les contamineurs potentiels sont par ordre décroissant de risque pour l'entourage (31) :

- les sujets porteurs de tuberculose multirésistantes méconnues
- les sujets porteurs de tuberculose méconnue
- les sujets diagnostiqués porteurs de bacilles dans les sécrétions dès l'examen direct et non traité
- les sujets bacillifères porteurs de tuberculose à bacilles multirésistante, même traités
- les sujets tuberculeux bacillifères ou non après mise au traitement et réponse clinique et bactériologique
- les sujets tuberculeux non bacillifères

5-2-2-Les sujets contacts par ordre décroissant de risque d'être contaminés sont (31), (85), (122) :

- les sujets atteints du SIDA
- les sujets atteints de déficit immunodépresseurs majeurs
- les sujets HIV positifs non SIDA
- les malades atteints de leucémie à tricholeucyte
- les malades atteints de lymphomes
- les nourrissons et jeunes enfants
- les sujets sous corticothérapie au long cours à doses élevées

5-2-3-Les lieux de contact entre les sujets contamineurs et les sujets contacts très réceptifs sont particulièrement (31) :

- les hôpitaux (autres malades, le personnel, les visites)
- les autres structures sanitaires (autres malades, personnel, visites)
- les prisons (autres prisonniers, encadrement)
- le domicile (enfants, adulte, malade)
- les collectivités et écoles (élèves, enseignants)
- le voisinage proche
- le lieu de travail
- autres

Remarque : le déterminant du risque d'infection est la durée de l'exposition, ce qui explique que bien souvent la transmission de la tuberculose est un phénomène familial ou nosocomial (134).

5-2-4-Le syndrome des immeubles malsains (SBS)

5-2-4-1-Introduction

Les systèmes de climatisation sont de plus en plus répandus et ceci toujours dans l'optique d'améliorer le confort de l'homme, surtout dans le secteur tertiaire.

Le problème est qu'une personne sur deux se plaint des inconvénient engendrés par la climatisation, et à tort ou à raison, les salariés établissent systématiquement un lien entre la climatisation et divers symptômes. Ces symptômes ressentait dans les immeubles dont appelés Sick Buildings Syndrome (SBS) ou encore maladie des grands ensembles (16), (17), (41), (67), (68), (71), (114), (136), ou la maladie des tours à bureaux au Canada (93). Le SBS peut aussi s'observer dans les écoles ou universités, voire dans les installations militaires, toutes ventilés de façon naturelle.

Selon l'O.M.S., en 1991, 1/3 des nouveaux immeubles construits ou rénovés seraient un potentiel plus ou moins important de SBS. Toujours d'après l'O.M.S., 25 à 30 % des usagers du tertiaire souffriraient du SBS qui serait provoqués par la qualité médiocre de l'air (82), (114). Sa fréquence s'est d'ailleurs accrue depuis les années 1970 à la suite de mesures d'économie d'énergie.

Le problème avec le SBS, c'est qu'il est accentué par une médiatisation excessive, alors que dans tous les cas il s'agit d'une affection bénigne, mais elle ne doit pas être minimisée, car elle est parfois la source d'absentéisme, de diminution de productivité, de coût médical et social non négligeable.

5-2-4-2-Les différents symptômes engendrés

D'après le groupe de travail de l'O.M.S. (63), le SBS se caractérise par :

- irritation des yeux, du nez , de la gorge
 - sécheresse cutané
 - fatigue mentale
 - maux de tête
- haute fréquence d'infection des voies aériennes (toux, enrrouement...)

Finnegan et al (37) ont montré l'augmentation significative de ces symptômes au niveau des bureaux climatisés par rapport aux occupants des bureaux ventilés naturellement.

Mendell et al (90) et Robertson et al (117) ont observé au d'études des résultats similaires.

5-2-4-3-Facteurs intervenants dans le SBS

D'après le Pr. Molina (114), le SBS provient d'une conjonction de facteurs défavorables, ce sont :

- des facteurs physiques (température, humidité)
- des facteurs chimiques
- des facteurs biologiques
- des facteurs ergonomiques
- des facteurs socio-économiques
- des facteurs économiques et législatifs

Différents travaux tentent de relier les symptômes du SBS à des facteurs environnementaux (58).

Certains auteurs (96) pensent que la concentration d'hydrocarbure volatil, le travail sur des écrans vidéos, l'électricité statique et les facteurs psychosociaux jouent un rôle important. Pour d'autres (66), (67) une température supérieure à 22° C est le facteur principal qui provoque le SBS. D'autres encore (128) pensent

que le nombre de postes de travail par bureau, l'âge du bâtiment et le type de ventilation sont associés à la prévalence des symptômes. Pour Skov et al (129), les facteurs psychologiques, les facteurs liés au travail (+/- satisfaction de son travail), les facteurs personnels sont associés à certains symptômes, mais ne peuvent pas expliquer la différence de prévalence des symptômes entre les différents bâtiments.

Des facteurs liés à l'air intérieur sont en cause, car le SBS est en relation avec le temps passé dans les bâtiments (78). Harrison et al (55) ont montré que les micro-organismes ne sont probablement pas la seule cause du SBS, mais qu'il existe une relation entre la prévalence des symptômes et la concentration bactérienne de l'air.

En 1990, un bilan des résultats de 47 centrales de traitement d'air montre qu'il existe une relation significative entre l'aerobiocontamination et certains facteurs de risque (49) ; le nombre de bactéries dépend du système d'humidificateur (laveur, vapeur), de l'efficacité du filtre secondaire du système d'air conditionné, du pourcentage d'humidité relative (< ou > à 60 %), de la maintenance de l'installation. En 1994, une enquête a été faite en Allemagne sur les endotoxines et les bacilles Gram négatifs dans le SBS, au niveau d'immeubles ayant des systèmes de ventilation différents (136). La fréquence des symptômes observés au cours du SBS était plus basse pour les immeubles ventilés naturellement. Au cours de cette étude, il a été montré que des facteurs physiques et chimiques n'avaient pas de rôle dans le SBS.

En conclusion de cette enquête, les résultats trouvés indiquent qu'il existe une association entre les endotoxines inhalées et le SBS et avec la présence de contamination microbienne à Gram négatif. Ces associations impliquent que la présence de niveaux élevés d'endotoxines dans l'air ambiant est seulement un marqueur de la contamination bactérienne étendue (l'endotoxine est une mesure plus sérieuse des bactéries Gram négatives que le CFU (Colony Forming Unit), car le CFU ne mesure que les bactéries en vie).

Remarque : en dehors des immeubles, des niveaux importants d'endotoxine ont été vu dans des filatures de coton, des fermes, des silos à grain, des abattoirs de poulet...

Une enquête au niveau des porcheries par Heederik et collègues (56) trouvait une relation dose-réponse entre l'exposition à l'endotoxine et des symptômes pulmonaires.

Rylander et al (119) calculaient le niveau seuil d'endotoxine pour affecter le volume expiratoire forcé en 1 seconde = 33 ng/ m³, alors que Castellan et al (21) trouvaient 9 ng/ m³ (cela pourrait être dû à l'exposition plus longue à l'endotoxine). Il est donc impératif de diminuer les concentrations microbiologiques de l'air respiré par les occupants de locaux climatisés (106).

5-2-5-Les écoles

5-2-5-1-Quelques chiffres concernant la tuberculose

Le nombre d'enfants aux Etats Unis d'Amérique infectés par *Mycobacterium tuberculosis* n'est pas connu, car l'infection est rapportable dans seulement 4 états (Kentucky, Indiana, Missouri, Texas) et la surveillance nationale pour la tuberculose n'a pas été exécuté pendant les 25 ans antérieures (131).

Comme chez les adultes, la tuberculose en ce qui concerne les enfants est en progression (131). On note une augmentation de 35 % chez les moins de 15 ans, de 1985 à 1992.

De plus, aux Etats Unis d'Amérique la tuberculose pédiatrique est géographiquement localisée ; 70 % des cas de tuberculose se retrouvent dans 6 états : la Californie, le Texas, New York, Illinois, New Jersey, la Floride.

5-2-5-2-Inégalité face à la maladie

5-2-5-2-1- Les plus jeunes sont les plus touchés

Il faut savoir que le risque de progression des infections tuberculeuses, chez les bébés et jeunes enfants, à la maladie est important (tableau 30).

La période d'incubation de la tuberculose, chez les jeunes enfants, peut être courte 2 à 3 mois pour une méningite ou une maladie disséminée.

Age	Pourcentage de tuberculose chez un enfant
moins de 5 ans	63 %
de 5 à 14 ans	Rare (*)

(*) mais ils font partie du pool de futures cas de tuberculose infectieuses adultes.

Tableau 30 : Pourcentage de tuberculose chez un enfant, en fonction de l'âge

5-2-5-2-2- Inégalité en fonction de l'ethnie

La plupart des facteurs de risque pour acquérir une infection tuberculeuse sont les mêmes facteurs que pour les adultes.

Le principal facteur de risque attribuable aux enfants est le fait qu'ils soient nés à l'étranger, dans un pays ayant une forte prévalence de tuberculose (tableau 31 (131)).

Année	Pourcentage de tuberculose chez des enfants nés à l'étranger	Pourcentage de tuberculose chez des enfants nés aux Etats Unis d'Amérique
1986-1993	27, 7/ 10 ⁵ / an	2, 1/ 10 ⁵ / an

Tableau 31 : Pourcentage de tuberculose chez des enfants, en fonction de leur pays d'origine, d'après l' auteur STARKE J.R. (131)

D'après une enquête effectuée par M Brailey (131) aux Etats Unis d'Amérique :

	Pourcentage d'enfants noirs	Pourcentage d'enfants blancs
Enfants de moins de 3 ans et mourant de tuberculose	16 %	8 %

Tableau 32 : Pourcentage d'enfant mourant de la tuberculose, en fonction de leur origine

5-2-5-3-Exemples de différentes épidémies dans le monde

Dans le passé, des épidémies de tuberculose dans des écoles primaires n'étaient pas rare en Europe et en Amérique du nord.

Entre 1950 et 1954, 20 rapports de telles épidémies furent publiés. En général, ces infections sont causées par un adulte infecté, souvent un enseignant ou un adolescent.

5-2-5-3-1- Aux Etats Unis d'Amérique, en Mai 1987 (92) :

	Dans un lycée à Santa Clara (Californie)
Pourcentage de TST positif (supérieur à 10 mm)	8 %

Tableau 33 : Pourcentage de TST positif, dans un lycée Californien, d'après les auteurs MOHLE-BOETANI J.C., MILLER B., HALPERN M., TRINERDI A., LESSLER J., SOLOMON S.L., FENSTERSHEIR M.(92)

5-2-5-3-2- En Italie (6)

Une étude fut faite dans une école de San Rémo de fin 1992 à début 1993

	Enfant	Adulte
pourcentage de Tine Test Positif (*)	80 %	100 %

(*) Tine Test : test tuberculinique.

Tableau 34 : Pourcentage de Tine Test Positif, en fonction de l'âge

C'est une enseignante qui était en contact direct avec 2 des 5 classes qui est à l'origine de cette épidémie. Cette femme de 40 ans enseignait dans cette école depuis le début des années 1980. En Janvier 1993, elle avait un tine test positif et une radio pulmonaire positive avec une lésion cavitaire dans le lobe supérieur gauche.

5-2-5-3-3- Autres épidémies

EN FRANCE, DANS UNE ÉCOLE TECHNIQUE (6)

	Élèves en contact fermé avec un professeur	Reste de l'école
Pourcentage de tuberculose	96 %	12 %

Tableau 35 : Pourcentage de tuberculose, en fonction de la proximité physique

Le rôle de la proximité physique est un facteur important dans les épidémies, car les élèves assis proche du bureau d'un enseignant infecté, souvent avaient des taux d'attaques plus élevés que ceux assis plus loin.

Ces épidémies soulignent l'importance de consacrer une plus grande attention aux écoles comme source potentiel de diffusion de la tuberculose. Ces épidémies, peut-être, annoncent la réapparition du problème qu'on croyait avoir largement disparu.

5-2-6- Les abris pour personnes sans domicile fixe (SDF)

Depuis le début d'une partie de ce siècle,, la tuberculose a été reconnu comme un important problème de santé parmi les SDF et les résidents de logements peu chères...

Avec la récente augmentation des problèmes de SDF, notamment aux Etats Unis d'Amérique, la tuberculose dans cette population est devenu un sujet d'intérêt renouvelé (121), surtout que le nombre de SDF ne cesse d'augmenter dans le monde.

5-2-6-1-Définition de SDF

Ce sont ceux qui n'ont régulièrement accès à une habitation conventionnelle (121)

5-2-6-2-Quelques chiffres

A NEW YORK, PARMI LES SDF (121) :

Pourcentage de l'infection tuberculeuse latente	18 à 51 %
Pourcentage de maladie active	1, 6 à 6, 8 %

Tableau 36 : Comparaison du pourcentage de tuberculose latente avec celui de maladie active, d'après les auteurs SCHIEFFELBEIN C.W., SNIDER D.E. (121)

Il y a trois fois plus d'infection latente que de maladie développée : cela représente une véritable " bombe à retardement " dans la population.

On a dénombré, de 1984 à 1988, plus de 6 épidémies dans les abris pour SDF. Il y en a sûrement eu plus, mais elles n'ont pas été répertoriées à cause de la difficulté d'examiner et de suivre une telle population.

5-2-6-3-Les facteurs de risque dans ces abris

5-2-6-3-1- Ceux dus aux lieux proprement dits

- endroits surpeuplés
- les lieux mal ventilé (surtout en hiver)
- l'hygiène n'est pas toujours correct

5-2-6-3-2- Ceux dus aux personnes qui fréquentes ces lieux

Ce sont des populations qui sont sujets :

- au stress psychologique
- à l'alcoolisme
- à l'utilisation de drogue en intra veineuse
- à une pauvre instruction
- à une maladie immunodéprimé : ex : personne atteinte par le VIH
- à la pauvreté

Tous ces facteurs contribues à l'augmentation de la tuberculose. De plus, chez l'individu SDF atteint de la tuberculose, ils ne peuvent pas voir la tuberculose comme un problème de haute priorité, chez cette population, les problèmes de nourriture, d'abris pour dormir, de sécurité prennent le dessus.

5-2-7-Les lieux d'incarcération : la tuberculose dans les prisons : le fléau oublié

Les prisons sont des endroits où toutes les conditions idéales pour la transmission de souches de *Mycobacterium tuberculosis* sont réunies notamment au niveau du lieu : ce sont des espaces clos, surpeuplés et mal ventilés.

5-2-7-1-Quelques chiffres

- POPULATION DE DÉTENUS AUX ETATS UNIS D'AMÉRIQUE (44)

1980	500 000 = 150/ 100 000
1990	1 200 000 = 300/ 100 000

Tableau 37 : Quantité de détenues aux Etats Unis d'Amérique, en fonction de l'année, d'après les auteurs GLASER J.B., GREIFINGER R.B. (44)

En 10 ans, la population de détenus a été multiplié par 2, ce qui augmente le risque de propagation de la tuberculose. De plus, chaque année aux Etats Unis d'Amérique, 10 millions de prisonniers sont libérés des pénitenciers.

- TAUX D'INCIDENCE DE TUBERCULOSE DANS LES PRISONS

Lieux	Année	Nombre de cas/ 100 000
Etat de New YORK	1970 (124)	15/ 100 000
	1986 (35)	105, 5/ 100 000
	1991 (44)	200/ 100 000
Madrid	1991-1992 (35)	1170/ 100 000
Russie	1991 (35)	34/ 100 000
	1993 (35)	43/ 100 000
Sibérie	1991 (35)	47/ 100 000
	1993 (35)	108/ 100 000
New Jersey	1987	110/ 100 000
	dans la population générale	10/ 100 000

Tableau 38 : Taux d'incidence de tuberculose dans les prisons, en fonction du lieu et de l'année

5-2-7-2-Le profil des détenus (35), (105)

En général ils ont un profil assez caractéristiques, celui-ci est résumé dans le tableau ci-dessous :

Maladies +/- associées	HIV
Statut économique	Pauvre
Nationalité	Immigré de pays ayant une haute incidence de tuberculose
Prise de drogue	Oui
Niveau culturel	Bas
Alcoolique	en majorité

Tableau 39 : Le profil des détenus (maladie associée, statut, nationalité...)

Tous les facteurs qui favorisent le développement de la tuberculose sont réunis la plupart du temps dans les prisons, ce qui explique les taux inquiétants de maladies.

5-2-7-3-Les facteurs favorisant la transmission de la tuberculose en prisons (105)

Au cours d'une étude effectuée dans un pénitencier du comté de Nassau (New York) par A R Pelletier et coll (105), ceux-ci supportaient que la transmission intramurale de tuberculose avait lieu en prison pour plusieurs raisons :

- chez un nombre disproportionné de détenus était diagnostiqué pendant ou après incarcération, comparé à l'incarcération précédente.
- environ la moitié des détenus diagnostiqué pendant le séjour avait une tuberculose pulmonaire à culture positive, indiquant qu'il y avait un potentiel infectieux pendant au moins une partie de leur séjour dans le pénitencier
- un groupe de détenus avec des isolements identiques de *Mycobacterium Tuberculosis* suggérait une exposition commune.

5-2-7-4-7-4- Raisons de la progression rapide de la tuberculose en prison (35)

- La plupart des malades qui sont en prison se trouvent atteints du VIH (la progression de la tuberculose est plus rapide)
- L'isolement, des études, les traitements coûtent chères et ne sont donc pas toujours effectués correctement
- Certains prisonniers vendent leurs crachats infectés par *Mycobacterium tuberculosis* à d'autres, ceci pour maintenir un statut de malades et ainsi éviter un retour au dur travail : ceci a été fait en Sibérie mais également en Alabama (Etats Unis d'Amérique).
- La non compliance des détenus, le manque de compréhension concernant la tuberculose, le manque de confiance, le manque d'objectif pour coopérer : ces rejets de soins peuvent être des réponses à une communication inadéquate entre les détenus patients et les médecins.
- Le manque de capitaux disponible et de ressources humaines entrain également une progression plus rapide de la tuberculose : au cours d'une enquête effectuée en 1983 (44), il était noté que 20 % des prisons ne fournissaient pas d'appel malade régulier ; 39 % ne conduisaient pas à un dépistage médical à l'admission des détenus.

- Le recrutement de médecin est souvent difficile à cause du salaire, de l'environnement de travail, du logement rural dans beaucoup de prisons.
- Comment pénaliser un homme qui ne suit pas son traitement et qui est condamné à vie ?

Après libération des détenus, ceux-ci retournent dans leurs communautés, souvent précaires, n'ayant pas accès aux soins, surtout ceux qui sont préventifs, ils vont ainsi entraîner la propagation de la tuberculose à l'extérieur des pénitenciers.

Le plus grave est que, souvent *Mycobacterium tuberculosis* véhiculé par cette population de détenus est multirésistante aux médicaments, du fait de la non compliance des détenus. Et même s'ils avaient commencé un traitement en prison, beaucoup à leur sortie ne le continu pas.

Le problème de la tuberculose dans les prisons n'a pas eu sa part considérable d'attention, et la tuberculose en prison devrait engendrer plus d'alarme professionnel et publique.

5-2-8-Les avions

Des enquêtes épidémiologiques ont été effectuées par le CDC suite à des cas graves de tuberculose rencontrés chez des personnes ayant pris l'avion.

La première fût réalisée en 1993 après avoir découvert une tuberculose caverneuse chez une hôtesse de l'air en Novembre 1992. Cette étude effectuée par C.R. Driver et Coll (34), (94) a permis de confirmer la possibilité de transmission de *Mycobacterium tuberculosis* aux membres de l'équipage.

Une deuxième étude fût entreprise à la suite du décès d'une femme en Avril 1994, de tuberculose pulmonaire (47). Cette femme avait pris l'avion. Cette enquête a permis au Dr Castro de conclure que pour la première fois on avait décrit des cas de transmission du BK de passagers à passagers au cours d'un voyage en avion.

Le CDC n'a pas étudié le système de filtration d'air de l'avion, mais les avions les plus récents sont équipés de filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air) capable de filtrer 99,9 % de particules d'un diamètre supérieur ou égal à 0,3 µm (les gouttelettes expulsées par la toux d'un individu tuberculeux mesurent entre 1 et 5 µm de diamètre) (47).

Au niveau des avions, d'autres maladies qui peuvent être aéroportées ont été recensées :

- la rougeole
- la grippe : en 1979, une microépidémie survenue à bord d'un Boeing 737 immobilisé durant 3 heures sur la piste avant d'être autorisé à décoller
- une méningite à méningocoque

Mais qu'on se rassure, les statistiques sont formelles, l'avion reste le moyen de transport le plus sûr.

5-2-9-Un bar de quartier

Des épidémies de tuberculose se produisent souvent dans des conditions de surpeuplement, où il y a une exposition étroite prolongée avec une personne contagieuse. S.E. Kline et Coll (Minneapolis) (75) rapportent une épidémie due à une exposition dans un bar de quartier où un sujet hautement contagieux avec une tuberculose cavitaire avait passé une grande partie de son temps pendant plusieurs mois. Le résultat a été une épidémie de tuberculose parmi ceux qui fréquentaient le bar. Cette épidémie a représenté 35 % de tous les nouveaux cas de tuberculose active à Minneapolis en 1992.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le taux de tuberculose chez les sujets contacts : tout d'abord, une consommation importante d'alcool, bien que l'on ignore si c'est parce que les gros buveurs ont une plus grande susceptibilité à l'infection, une fréquence plus élevée de la progression de l'infection initiale à la maladie active ou un taux plus important de réactivation. L'épidémie peut aussi s'expliquer par le fait que le patient index avait un caractère très infectieux.

5-2-10-Les chauffe -eaux

Legionella est un bacille capable de contaminer les tours aéro-réfrigérantes, les systèmes de traitement d'air et les systèmes de production d'eau chaude sanitaire, individuels ou collectifs.

Parmi les différents types de tours aéro-réfrigérantes (18), les plus à risque sont ceux faisant intervenir un système ouvert, dans lequel l'eau du circuit de refroidissement est pulvérisé dans la tour. En France, les systèmes ouverts sont les plus fréquents. Les techniques d'humidification de l'air peuvent également être en cause, notamment l'humidification par pulvérisation ou par lavage d'air.

La contamination *via* un aérosol généré par l'utilisation d'eau chaude sanitaire peut également être en cause.

Les prélèvements effectués dans les systèmes de production et de distribution d'eau, notamment au niveau de chauffe eau avec accumulation d'eau, de pommeaux de douches ou de robinets, montre la présence assez générale des Legionelles. Ces bactéries colonisent fréquemment les parties basses des ballons d'eau chaudes où règnent des températures favorables à leur développement.

Les autres équipements incriminés sont :

- les appareils individuels d'humidification
- les bains bouillonnants
- les équipements de thérapie respiratoire (ex : les aérosols utilisés en pharmacie).

5-2-11-Une fontaine décorative (57)

5 cas de maladies du Légionnaire ont trouvé leur origine dans l'eau d'une fontaine décorative au centre d'une réception d'un hôtel à Orlando (Floride).

5-2-12-Au niveau de bateaux

Des épidémies de tuberculose dans des bateaux (115), (124) sont des phénomènes à ne pas négliger. Une épidémie de tuberculose a eu lieu à bord du vaisseau naval Richard E. Byrd. Pour des raisons militaires, l'air du vaisseau était entièrement recirculant, minimisant ainsi la dilution d'infection de particules additionnées à l'air. Un sujet ayant une tuberculose méconnue restait à bord pendant plusieurs mois. Ultérieurement, au cours d'examen effectués sur l'équipage, la moitié des hommes étaient infectés par le BK. Les hommes n'avaient pas eu de contact direct, mais ils avaient partagés le même air.

5-2-13-Les cabinets dentaires (3)

Plusieurs études ont indiqué que des dentistes et leur personnel ont des taux plus élevés d'infection respiratoire par rapport à la population générale. Il a été suggéré que *Legionella species*, retrouvé dans les aérosols engendrés par les instruments dentaires, peut contribuer aux maladies respiratoires des dentistes et de leurs employés.

Comparé à la contamination des eaux potables domestiques, l'étendue de la contamination de *Legionella* des échantillons d'eau des cabinets dentaire étaient beaucoup plus élevés.

A la suite du décès d'un dentiste Californien de Legionellose, l'eau de son cabinet fût examinée. Des niveaux élevés (> 10 000 organismes par ml) furent trouvés de *Legionella species* au niveau des lignes d'eau de son cabinet. Il est probable que les aérosols de cette unité dentaire étaient la source de l'infection fatale à *Legionella*.



5-2-14-Infection nosocomiale : Fléau des temps modernes

Amasser un grand nombre de personnes malades ensemble sous un même toit a beaucoup d'avantages mais aussi des inconvénients, notamment la transmission plus facile d'infection d'une personne à une autre. Le risque nosocomiale lié à la tuberculose est associé à la recrudescence de cette maladie, à la facilité de la transmission du BK, mais surtout à l'émergence récente de souches multi-résistantes responsables de l'atteinte grave de soignant, infecté dans le cadre hospitalier.

5-2-14-1-Définition de " l'infection nosocomiale "

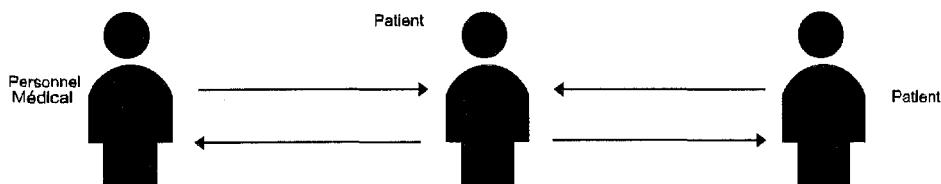
Le terme " nosocomial " vient d'un mot grec " NOSOCOMIA "qui veut dire soins qu'on donne à un malade. Une infection est dite nosocomiale lorsqu'elle survient au cours d'une hospitalisation. Pour qu'elle soit nosocomiale, celle-ci doit répondre à plusieurs exigences :

- l'infection ne doit être ni présente, ni en incubation lors de l'hospitalisation
- émergence de l'infection plus de 48 heures après l'hospitalisation
- un délai de 30 jours de surveillance pour les infections du site opératoire et d'un an pour les prothèses et implants est nécessaire pour éliminer une infection nosocomiale (7), (140)

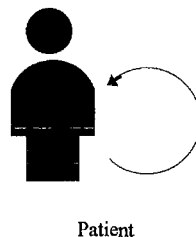
5-2-14-2-Les différentes façons d'acquérir une infection nosocomiale (91)

L'infection nosocomiale peut être acquise de plusieurs manières :

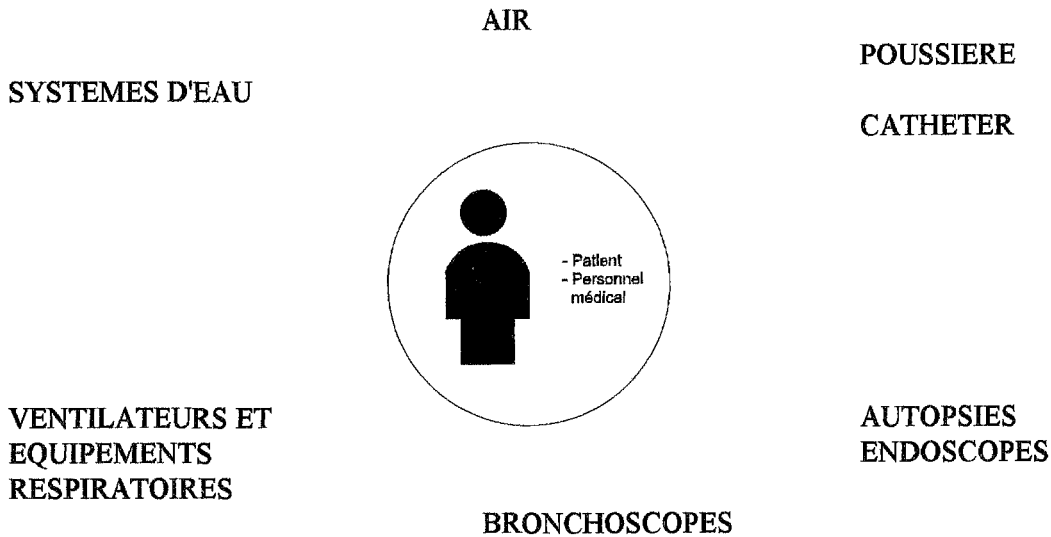
- Tout d'abord d'une source exogène : on parle de CROSS-INFECTION



- Egalement d'une source endogène, c'est-à-dire qui vient d'un autre site à l'intérieur du patient : on parle D'AUTO-INFECTION



- Puis de l'environnement



5-2-14-2-1-Endoscopes, bronchoscopes, tubes endotrachéales

Plusieurs épidémies de tuberculose ont été recensées après utilisation de tels appareils.

La colonisation de fibroscope par *Mycobacterium tuberculosis* a été démontré par A. Varnerot et Coll (142), d'autres personnes, notamment Malasky et al (124) ont également fait des études en ce qui concerne la contamination des bronchoscopes. L'eau condensé dans les tubes endotrachéales transporte des bactéries dans les poumons pendant la ventilation mécanique (19).

En plus, ces tubes sont de véritables réservoirs pour la colonisation du tractus respiratoire bas.

Des mycobactéries non tuberculeuses ont été également transmises par des endoscopes contaminés après leur lavage par l'eau de l'hôpital (144).

5-2-14-2-2-Transmission de *Mycobacterium tuberculosis* pendant une autopsie (27)

Aux Etats Unis d'Amérique, 5, 1 % des cas de tuberculose sont diagnostiqués pour la première fois à la mort. Des épidémies de tuberculose suggèrent que des aérosols infectieux peuvent être générés pendant l'irrigation saline d'abcès tuberculeux.

Des études ont montré que couper un poumon infecté avec un couteau ou couper un os avec une scie oscillante peut générer de petites particules d'aérosols qui sont capables d'infecter les personnes les respirant.

5-2-14-2-3-Quelques chiffres

- EN FRANCE, NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE, PAR SECTEUR (1)

Type de secteur	Nombre de cas de tuberculose
Secteur privé : 1989	22
1990	27
1991	26
A l'AP-HP de 1987 à 1992	94 = 15/ an
Le secteur publique hors AP-HP de 1988 à 1992	10/ an

Tableau 40 : Nombre de cas de tuberculose, en France, en fonction du secteur médical, d'après les auteurs ABITEBOUL D., VERON M., FESSARD C., HAURY B. (1)

le risque semble faible : il existe sans doute une sous déclaration? De plus, la situation des personnels de santé libéraux et des étudiants n'est pas connue.

- EN FRANCE, NOMBRE DE CAS DE TUBERCULOSE EN FONCTION DE SON STATUT (38)

Statut des malades	Nombre de cas de tuberculose
Population hospitalisée non médical	19/ 100 000
Les infirmières	43/ 100 000
Population générale	15/ 100 000

Tableau 41 : Nombre de cas de tuberculose, en France, en fonction du statut du personnel médical, d'après les auteurs FLORENTIN A., AZOULAY S., BONNET N., DAGON C., DUCREUX N., GIORGI M., PELLETIER A. (38)

Le personnel médical est le plus touché : ce sont des personnes en contact environ 8 heures par jour avec des malades +/- susceptibles d'être atteint de la tuberculose : ce qui explique qu'elles ont 2 fois plus de chances d'avoir la tuberculose.

- EN FRANCE, LES CATÉGORIES PROFESSIONNELLES LES PLUS TOUCHÉES (38)

Catégories professionnelles	Pourcentage de tuberculose
Infirmières	50 %
Laborantines	10 %

Tableau 42 : Les catégories du milieu médical les plus touchées, en France

Ce sont les personnes qui ont le plus de chances d'être en contact avec le BK.

5-2-14-2-4-Facteurs facilitant la transmission nosocomiale de tuberculose

5-2-14-2-4-1-Facteurs physiques (11), (12), (62)

- Le regroupement dans les mêmes services hospitaliers de patients immunodéprimés réceptifs et de patients tuberculeux favorise la transmission de la maladie aéroportée. D'autres facteurs interviennent également :
- certaines manœuvres fréquemment pratiquées chez les sujets suivis pour infection par le VIH (aérosol de pentamidine, expectoration induite)
- Les mesures destinées à réduire la transmission respiratoire de la tuberculose ne sont pas régulièrement appliquées dans les hôpitaux depuis l'ère de l'antibiothérapie et de la régression de l'incidence.
- Le retard dans le diagnostic.
- Le retard dans la mise en place des mesures d'isolement.
- Un traitement inadapté car il existe des résistances.
- La levée trop précoce des mesures d'isolement.
- Les portes d'isolement des chambres des patients non fermées.
- Les soignants et les visiteurs entrant dans les chambres sans porter de masque.
- Les patients qui quittent leur chambre sans porter de masque.
- Les chambres n'ont pas toujours la pression négative qui est requise.
- Et enfin, le nombre insuffisant de chambres d'isolements.

5-2-14-2-4-2-Autres facteurs (91)

Age	Les patients aux âges extrêmes sont particulièrement sensibles
Immunité spécifique	Les patients peuvent manquer d'anticorps protecteurs contre les agents infectieux
Maladies sous jacentes	D'autres maladies (non infectieuses) tendent à mener une sensibilité accrue à l'infection (maladie hépatique, diabète, cancer, insuffisance rénale, neutropénie)
Autres infections	VIH (*) et autres infections à virus immunosuppresseurs, grippe, lésions du virus de l'Herpès
Médicaments spécifiques	Les médicaments cytotoxiques et les stéroïdes diminuent les défenses de l'hôte
Traumatisme intentionnel	La dialyse rénale ou péritonéale, la pose de prothèse, d'implant...

(*) La reconnaissance de la tuberculose chez des patients VIH positifs est souvent retardée, car on note une présentation " atypique " de la maladie et des radios pulmonaires non classiques, également une suspicion clinique basse.

Tableau 43 : Facteurs (autres que physiques) facilitant la transmission nosocomiale de tuberculose, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

5-2-14-3-Les virus comme cause d'infection nosocomiale (91)

Type de virus	Transmissibilité	Sensibilité des autres patients et du personnel	Risque résultant de l'infection nosocomiale
<i>Influenza</i>	++	+/- (*)	++
VRS	++	++ (*)	++
<i>Para influenza</i>	+	+ (*)	+
<i>Adenovirus</i>	+	+ (*)	+
<i>Rhinovirus</i>	+	+ (*)	+
Virus exotiques (<i>Lassa, Ebola, Marbourg</i>)	--	++	--
<i>Rotavirus</i>	++	+	+
<i>Enterovirus</i>	+	+	+
Rougeole	+	--	--

(*) Élevé dans les services de pédiatrie.

Tableau 44 : Les différents types de virus aéroportés et leur risque d'infection nosocomiale, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

- EXEMPLE : Cas d'infection aéroportée à CMV (*Cytomegalovirus*) (83), (103)

La transmission se fait par contact direct avec les sécrétions d'individu infecté, mais le potentiel pour la propagation par aérosol parmi les individus immunocompromis n'est pas connu.

Des virus aéroportés sont portés par des sécrétions respiratoires aerosolisées produits durant la toux, le reniflement, la parole.

En général, 70 % des adultes sont infectés par le CMV, mais il reste asymptomatique et silencieux, mais chez les personnes immunodéprimées il peut prendre une importance considérable : dans les unités de soins intensifs, depuis peu des enquêtes ont été faite sur des pneumonies à CMV dues à la ventilation.

5-2-14-4-Infections nosocomiales à *Legionella*

5-2-14-4-1-Quelques chiffres, en France (116)

Au cours des années 1986-1987, le nombre de cas de legionelloses, en France, pour 100 000 admissions dans un hopital est de 16 cas/ 100 000. Les facteurs de risque pour la transmission de légionellose nosocomiale (92), (7), (116)

Traitement spécifique	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotiques : ils modifient la flore commensale habituelle - Les corticoïdes - Les immunosuppresseurs - L'utilisation d'oxygène - Anesthésie générale
Traumatisme accidentel	<ul style="list-style-type: none"> - Les tubes nasogastriques - L'utilisation de nébuliseurs (*) - L'aspiration trachéale - La chirurgie - Les transplantations (foie, rein coeur, poumons, moelle osseuse)
Immunité spécifique	L'immunodépression (**) (ex : leucémie à tricholeucytes)
Différentes utilisations d'eau	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre une douche - L'eau potable +++ - Les systèmes de refroidissement - Les fontaines réfrigérantes

(*) Le personnel soignant utilise parfois l'eau du robinet pour rincer les appareils et les tuyaux employés par les respirateurs artificiels.

(**) Les patients neutropéniques et ceux porteurs du VIH ne semblent pas plus exposés que des patients non immunodéprimés atteints de BCPO.

Tableau 45 : Les facteurs de risque pour la transmission nosocomiale de légionellose

5-2-14-5-Les conséquences d'infection nosocomiale (91)

	Pour les patients	Pour la communauté
Séjour prolongé à l'hôpital	Souffrance morale supplémentaire pour le patient et sa famille	Cela coûte de l'argent
Thérapie antimicrobienne ajoutée est requise	Risque augmenté de toxicité et de résistance	Cela coûte cher
	Cette infection peut entraîner une maladie sérieuse, voire pour certains la mort	

REMARQUE : les coûts directs survenant d'infection nosocomiale étaient autour d'un milliard de dollars par an (aux États Unis d'Amérique) et qu'à peu près 1/3 de toutes les infections acquises (pas seulement celles aéroportées) à l'hôpital pouvaient avoir été prévenu.

Tableau 46 : Les conséquences d'infection nosocomiale, pour les patients et pour la communauté, d'après les auteurs MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R. (91)

5-3- CHAPITRE 3 : LES OUTILS DE PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION

5-3-1-Les mesures d'hygiène

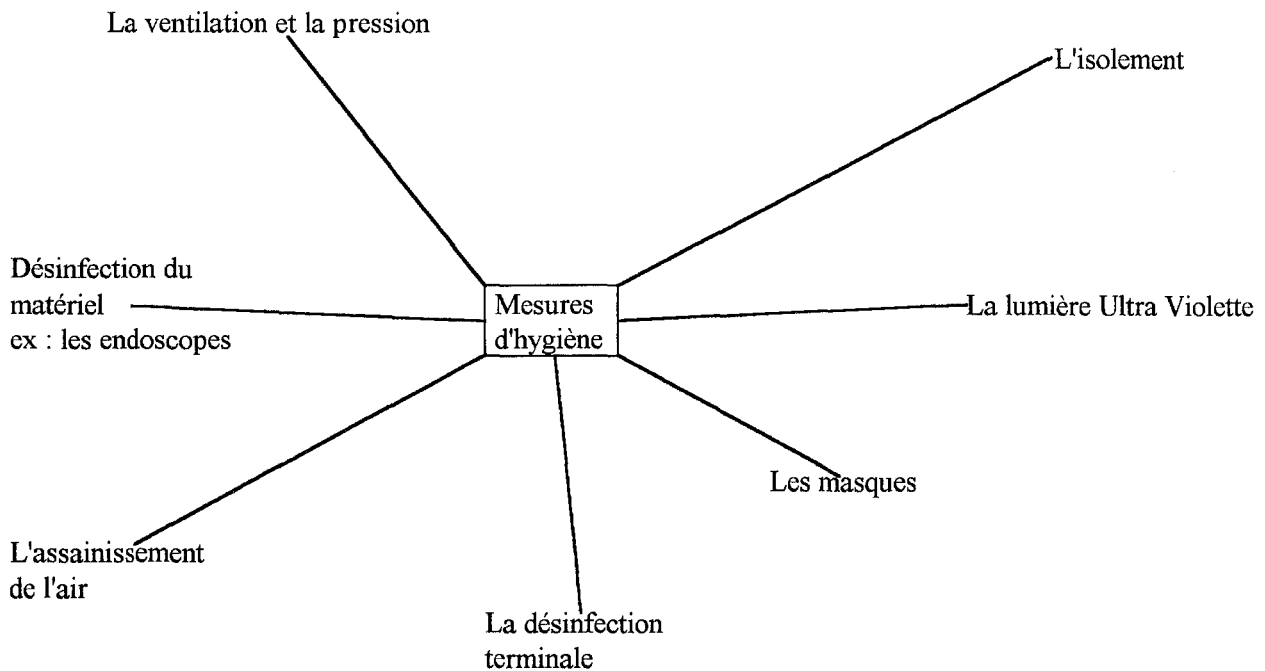


Figure 17 : Les principales mesures d'hygiène

5-3-1-1-La ventilation (31) et la pression des chambres (26), (33), (51)

Les portes des chambres où sont placés les malades contagieux, doivent rester fermées. Dans les bâtiments non climatisés, les chambres doivent être régulièrement aérées. Dans les bâtiments climatisés, les chambres où résident les malades atteints de tuberculose doivent être en pression négative par rapport au reste de l'installation et l'air sortant de la chambre ne doit pas recirculer vers d'autres pièces.

Il doit y avoir plus de 6 renouvellements d'air par heure.

5-3-1-2-L'isolement (31)

Les mesures d'isolement peuvent concerner le sujet malade, contaminateur potentiel et/ou le receveur potentiel. Le malade sera en chambre seule. Cette chambre restera porte fermée. Il sera clairement indiqué sur la porte " isolement respiratoire - port de masque ". Les visiteurs porteront un masque identique à celui porté par le personnel. Si les malades sont amenés à quitter leur chambre pour se rendre sur un plateau technique, ceux-ci devront aussi porter un masque de protection.

Les durées d'isolement vont de 0 à 60 jours.

Il y a levée de l'isolement quand :

- disparition ou régression notable de la toux

- un examen direct est négatif (mais ceci peut paraître parfois excessif).

5-3-1-2-1- Critères de choix des mesures d'isolement

Le choix va dépendre de facteurs scientifiques, mais également de facteurs socio-économique.

Le choix du procédé d'isolement est fonction de l'évaluation du risque de transmission (122). Prenons l'exemple du BK :

5-3-1-2-1-1- Evaluer le cas contagieux et ses caractéristiques

Les caractéristiques à évaluer sont celles qui témoignent de la capacité du malade à produire des aérosols de particules contenant des bacilles tuberculeux :

- La présence de BAAR à l'examen microscopique direct d'au moins 2 frottis d'expectoration est le signe d'une contagiosité maximale.

Remarque : La présence de BAAR ne permet pas de différencier entre les bacilles tuberculeux et les mycobactéries atypiques.

- Si l'examen direct au microscope est négatif, la présence de bacilles tuberculeux à la culture de l'expectoration est un signe de contagiosité potentielle mais beaucoup plus réduite qu'en cas d'examen microscopique positif.

- Si l'examen microscopique direct et la culture de l'expectoration sont négatifs, la contagiosité est négligeable.

- La contagiosité est nulle moins de 2 semaines après le début d'un traitement efficace et bien conduit.

- La résistance des bacilles à un seul des antituberculeux majeurs utilisés (souvent l'isoniaside) ne diminue pas l'efficacité du traitement standard recommandé en France. En revanche, la multi-résistance (isoniazide et rifampicine) allonge la période de contagiosité et augmente donc le risque de transmission.

- Autres facteurs ayant une influence sur la transmission :

- La présence de caverne pulmonaire

- Une laryngite tuberculeuse

- L'intensité et la durée de la toux

- Les expirations forcées spontanées (chant, cris) ou provoquées par des aérosols, de la kinésithérapie...

5-3-1-2-1-2- Evaluer l'environnement

Tout facteur susceptible d'influencer la concentration des bacilles dans l'air ambiant agira sur le risque de transmission.

Dans une collectivité, on évalue les locaux : les pièces fréquentées ou non par le malade contagieux, circulation de l'air entre les pièces en tenant compte de :

- l'aération ou de la ventilation de la pièce avec l'air extérieur diminue la concentration des bacilles.
- l'existence d'une pression dans la pièce.
- les systèmes de ventilation en circuit fermé favorisent la dispersion des bacilles.

5-3-1-2-1-3- Évaluer le type de contact entre le cas et son entourage

Il existe 3 types de contact :

- Un contact étroit : cela correspond à des personnes habitants sous le même toit ou personnes partageant la même pièce pendant de nombreuses heures par jour.

- Un contact régulier : ce sont des personnes partageant régulièrement le même lieu fermé.

- Un contact occasionnel : ce sont des personnes partageant occasionnellement le même lieu fermé.

5-3-1-3-La lumière Ultra Violette (31), (33)

La lumière ultra violette à un rayonnement de 254 nm de longueur d'onde est depuis 1935 connue pour inactiver les bactéries dans les gouttelettes émises par la toux. Le BK sont moins inactivés que les autres bactéries mais l'efficacité est d'environ 65 %. La décontamination par ultraviolet est mise en place sur l'air de la partie supérieure de la pièce avec une convection d'air.

Cependant, les effets secondaires des ultraviolets ne sont pas négligeables (réaction cutanée et oculaire, risque de cancer cutané...) et leur utilisation impose des contraintes techniques qui ne sont pas toujours réunies (hauteur minimale des chambres de 2, 7 m...). Ces effets secondaires et contraintes limitent donc considérablement leur utilisation.

5-3-1-4-Les masques (10), (22), (31), (33), (52), (95), (102), (119), (124)

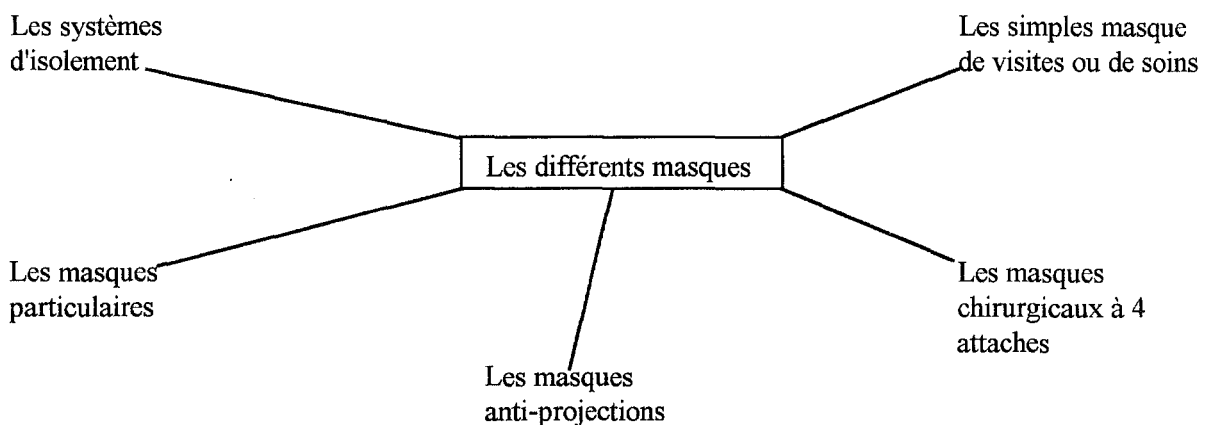


Figure 18 : Les différents types de masques existants

Un masque est un moyen de protection respiratoire adapté, en complément de mesures précédentes.

Remarque : Les particules contenant les bacilles tuberculeux ont un diamètre de 1 à 5 μm .

5-3-1-4-1- Les simples masques de visites ou de soin

Ils sont en papier, il ne sont pas adaptés car le pouvoir filtrant est faible et l'adhésion au visage est mauvaise. Ils n'ont pas d'intérêt dans la lutte contre la contamination tuberculeuse et ne doivent pas être employée.

5-3-1-4-2- Les masques chirurgicaux à 4 attaches

Ils fournissent une légère protection s'ils sont bien placés sur le visage et que la barre rigide nasale soit pincée. Ils arrêtent 99, 5 % des particules de plus de 4 μm , en revanche ils sont peu efficaces sur les particules de 1 μm .

Ils peuvent être utilisés pour les visites (pour les non immunodéprimés) et pour le personnel.

5-3-1-4-3- Les masques anti-projection

Ils ont un film imperméable entre les 2 feuilles du masque. Ils filtrent les particules de 1 μm , qu'ils arrêtent à plus de 99 %. Une trentaine d'entrée par jour dans une chambre avec un masque à 3 jours entraîne un coût de 90 francs par jour (sachant qu'un masque n'est pas réutilisable).

5-3-1-4-4- Les masques particuliers (HEPA)

Ils sont recommandés aux Etats Unis d'Amérique, ils sont efficaces s'ils sont bien mis en place. Ils arrêtent les particules de plus de 0,6 μm . Les masques munis de valves expiratoires sont adaptés pour entrer dans la chambre de malades, mais non pour les malades sortant de leurs chambres.

Le coût de ces masques varie de 4 à 15 francs l'unité. Ils ne doivent pas être utilisés plus de 2 ou 3 h, et ne sont pas réutilisables. Une trentaine d'entrée par jour dans une chambre avec un tel masque à 5 francs entraîne un coût de 150 francs par jour.

5-3-1-4-5- Les systèmes d'isolement respiratoire complets

Ce sont des systèmes avec cagoule étanche et ventilation de la face en pression positive par de l'air filtré. Ils sont parfaitement efficaces, mais coûteux et inconfortables.

Les masques portés par les visiteurs et le personnel sont évacués selon les procédures standards. Les masques portés par les malades sont mis en sac fermé dans la chambre afin d'éviter l'aérosolisation des particules infectantes qu'ils contiennent.

5-3-1-4-6- Eléments d'évaluation d'un masque

Les masques sont classifiés en fonction de différents critères. Ces critères sont indiqués ci-dessous :

- La capacité de filtration du masque
- La taille des particules filtrées
- Les fuites au visage
- La résistance au passage de l'air
- Le coût
- La fixation
- L'acceptabilité
- La durée d'utilisation
- La perméabilité à l'eau

Les contraintes financières et logistiques semblent être un des obstacles majeurs à l'utilisation de masques adaptés.

Remarque : Une analyse coût-efficacité aux Etats Unis d'Amérique, a conclu que l'emploi de respirateurs HEPA n'offrirait qu'une protection négligeable à un prix considérable. L'utilisation des respirateurs HEPA coûterait 7 millions de dollars par cas de tuberculose prévenu et 100 millions de dollars par vie sauvée.

5-3-1-5-L'assainissement de l'air (4)

En milieu hospitalier, l'air ambiant doit être assaini systématiquement afin d'éviter la propagation des germes pathogènes.

En principe, l'assainissement devrait être quotidien car la contamination est permanente. L'air peut être assaini à l'aide de différents procédés :

5-3-1-5-1- Les procédés chimiques

Ils font appel à des fumigations de produits désinfectants.

5-3-1-5-2- Les procédés physiques

- Irradiation ultra violette
- Filtration

5-3-1-5-3- Autres moyens

La ventilation des locaux par de l'air filtré et régulièrement renouvelée.

On doit procéder au nettoyage régulier des humidificateurs, car l'eau stagnante qu'ils contiennent et certaines pièces constituent des endroits propices à la prolifération microbienne.

L'assainissement de l'air n'est réellement efficace que s'il est accompagné de la décontamination et du nettoyage systématique de l'environnement. Le nettoyage ne doit jamais être effectué à sec à cause du risque de remettre en suspension les micro-organismes déjà déposés. Le balayage à sec et l'utilisation d'aspirateurs à poussières devraient donc être formellement proscrits. Le seul nettoyage valable est le nettoyage humide. Il peut être effectué à la serpillière avec des aspirateurs à eau ou à l'aide de pulvérisateurs projetant des liquides sous pression. Généralement, on combine nettoyage et décontamination en utilisant des détergents et désinfectants.

5-3-1-6-Désinfection du matériel

ex : hygiène des endoscopes (54), (142)

5-3-1-6-1- Traitement préliminaire

Il doit être fait tout de suite après l'examen pour éviter le dessèchement des souillures, il a pour but d'éliminer toutes les souillures en essuyant la partie externe, en aspirant et rinçant à l'eau les canaux de l'appareil.

5-3-1-6-2- Le nettoyage

Il élimine les matières organiques et les germes présents. L'endoscope et ses accessoires doivent être lavés et brossés avec une solution détergente ou détergente et désinfectante après trempage dans le produit, la lumière des canaux devant être écouvillonnée.

L'endoscope doit ensuite être rincé à l'eau.

5-3-1-6-3- Désinfection ou stérilisation

La stérilisation est préférable à la désinfection, elle est indispensable pour les appareils utilisés dans certains types d'endoscopies (ex : laparoscopie) et pour les examens réalisés chez les immunodéprimés. Si possible, la stérilisation à l'autoclave à vapeur doit être privilégiée, la stérilisation à l'oxyde d'éthylène n'étant utilisable que pour certains matériaux et obligeant de plus à respecter un temps de désorption.

5-3-1-6-4- Le stockage

A l'abri de l'humidité et des sources de contamination microbienne. Certains endoscopes non stérilisables doivent être de nouveau désinfectés juste avant leur emploi. Il faut se méfier des malles de rangement des endoscopes contenant souvent des mousses non lavables et non désinfectables. Par conséquent, en cas de transport dans sa mallette, l'endoscope propre doit être emballé dans un non tissé imperméable et la mallette ne doit pas être utilisée pour le transport du matériel sale.

5-3-2- La chimioprophylaxie de la tuberculose (26), (124), (145)

Les indications de la chimioprophylaxie sont fonction de l'âge, des résultats de l'IDR et du contact clinique et paraclinique.

5-3-2-1-Chez l'enfant

- Chez le nourrisson, elle est systématique après un contact étroit avec un sujet contagieux.
- Chez les enfants de 2 ans :
 - Si les enfants sont vaccinés par le B.C.G. : si l'IDR est négatif ou douteux sans signe clinique ni radiologique, alors la chimioprophylaxie est entreprise. L'IDR est répété à 3 mois ainsi que la radiographie du thorax. Si l'IDR est positif, la prophylaxie est poursuivie. S'il y a une atteinte de la radiographie associée, la prophylaxie est transformée en traitement de la tuberculose maladie.
 - Chez les enfants vaccinés par le B.C.G., l'interprétation de l'IDR. Si le virage est certain et isolé sans atteinte radiologique, la prophylaxie est entreprise. Si l'IDR est négatif ou stable, avec une radiographie normale, la prophylaxie n'est pas mise en oeuvre.

L'IDR sera répété à 3 mois. S'il y a virage au troisième mois, la prophylaxie est mise en oeuvre.

Dans tous les cas où une prophylaxie est mise en route, une recherche préalable de bacilles tuberculeux par tubage gastrique est systématiquement réalisé.

5-3-2-2-Chez l'adulte

Chez les individus n'ayant jamais reçu le B.C.G. et/ou chez ceux ayant une IDR antérieurement négatif, le virage de l'IDR suggère une tuberculose infection et justifie la chimioprophylaxie. De même, celle-ci est indiquée pendant la durée du contact chez les sujets à IDR négatif.

Chez les personnes infectées par le VIH, la chimioprophylaxie est indiquée si l'IDR est supérieur ou égal à 5 mm, quelque soit le statut immunitaire.

Les modalités de chimioprophylaxie reposent sur un schéma classique :

isoniazide : 5 mg/kg/jour pendant 6 mois.

La chimioprophylaxie avec l'isoniazide a une efficacité de 25 à 92 % dans divers groupes à risque non infectés par le VIH.

Le problème de la chimioprophylaxie avec l'isoniazide est qu'elle pourrait considérablement augmenter le niveau de résistance dans la communauté.

Chez des patients nouvellement infectés par *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide mais sensible à la rifampicine, la prophylaxie par rifampicine peut être efficace, tandis que l'isoniazide ne l'est pas. Si ni l'isoniazide, ni la rifampicine peuvent être utilisés, une thérapie préventive devrait inclure au moins 2 médicaments pour lesquels l'isolement index est sensible.

Des médicaments alternatifs pour une thérapie préventive incluent pyrazinamide, éthambutol et une quinolone tel que ciprofloxacine. La durée de la thérapie préventive suggérée de tuberculose résistante est de 6 à 12 mois.

5-3-3- L'immunoprophylaxie

5-3-3-1- La vaccination : B.C.G. (Bacille Calmette Guérin) (26), (60), (88), (124)

Bien qu'il n'ait pas été donné de façon routinière aux Etats Unis d'Amérique, la vaccination par le B.C.G. a été utilisée pendant plus de 50 ans dans la plupart des autres parties du monde. Donner un vaccin à des millions de personnes pour prévenir une maladie commune semblait permettre une évaluation claire de l'efficacité de l'intervention. Le vaccin était développé début des années 1900 d'un type de *Mycobacterium bovis*, et des propriétés d'immunogénéicité sans pathogénéicité étaient sélectionnées.

Le bacille du B.C.G. a été atténué lors d'une série de repiquage *in vitro*. Il a été montré qu'il est nécessaire que les bactéries soient vivantes, mais aussi qu'elles se multiplient dans les tissus de l'animal pour être efficace en terme de protection anti-infectieuse.

Si l'identification et le traitement des patients contagieux sont les armes majeures dans la lutte contre la diffusion de la tuberculose, l'efficacité vaccinale du B.C.G. reste largement discutée.

5-3-3-1-1- Au plan individuel

L'efficacité évaluée après vaccination par le B.C.G. ne concerne que la tuberculose maladie. Le taux d'efficacité vaccinale se situe entre 50 % pour les formes pulmonaires et 80 % pour les formes disséminées et méningées.

L'efficacité vaccinale a surtout été démontrée chez les sujets vaccinés dans l'enfance.

5-3-3-1-2- Au plan collectif

Le bénéfice de la vaccination généralisée décroît au fur et à mesure que décroît la prévalence. Sa rentabilité disparaît quand le risque annuel de tuberculose infection est inférieur à 0,01 % ce qui n'était pas le cas en France en 1994.

Son inconvénient majeur est de positiver l>IDR rendant cette dernière difficilement utilisable pour le diagnostic individuel et pour les enquêtes épidémiologiques.

5-3-3-1-3- Reste objet à discussion

- L'âge optimal de vaccination
- La technique de vaccination (seule l'injection IDR a été validée)
- La durée de protection (15 à 20 ans)
- L'efficacité à l'âge adulte
- Son utilisation à la naissance chez les enfants nés de mère atteints du VIH

La situation épidémiologique actuelle justifie le maintien de la vaccination chez l'enfant.

5-3-3-1-4- Evaluation économique de diverses stratégies vaccinales par le B.C.G.

L'objectif est de déterminer le bénéfice économique ainsi que le rapport coût-efficacité de 3 stratégies de vaccination par le B.C.G. :

- Maintien de la politique actuelle (tous les enfants avant 6 ans, puis revaccination si test négatif jusqu'à 25 ans).
- Suppression des revaccinations (une seule dose avant 6 ans)
- Arrêt complet de la vaccination

5-3-3-2-Les tests tuberculiques (122), (124)

En dépit du simple principe de prophylaxie Isoniazide, beaucoup de controverses et de confusion continue à entourer ceux qui devrait recevoir un traitement. Cette confusion dérive entre autre des résultats des tests cutanés.

Le tests doivent être effectués par IDR (test de MANTOUX). Les autres tests (timbre monotest), insuffisamment standardisés et n'ayant pas de valeur quantitative, sont à proscrire.

	Virage	Primo-infection récente
Personnes non vaccinées	- Induration passant de moins de 10 mm à plus de 10 mm avec au moins 10 mm de différence entre les 2 mesures - Induration passant de 0 à plus de 5 mm	Induration supérieure à 10 mm dès le premier test
Personnes vaccinées	Induration augmentant d'au moins 10 mm entre les 2 tests, indépendamment de la valeur de départ	Résultat à interpréter (*)
Personnes HIV positives, avec CD4 >500/mm ³	idem ci-dessus	idem ci-dessus
CD4 <500/mm ³		Probable si l'induration est supérieure ou égale à 10 mm au premier test chez un sujet vacciné depuis moins de 15 ans, ou supérieur ou égale à 5 mm chez un sujet non vacciné ou vacciné depuis plus de 15 ans.

Tableau 47 : Résultats des tests tuberculiques, en fonction de l'immunité et de la vaccination

(*) Le résultat est à interpréter en fonction de l'ancienneté du B.C.G. et des résultats de tests tuberculiques standardisés effectué dans les 10 années précédentes. Si l'induration est inférieure à 10 mm, répéter le test 2

mois plus tard pour rechercher un virage. Si au deuxième test, l'induration a augmenté d'au moins 10 mm, il y a alors une primo-infection récente. Cependant, si la personne a plus de 55 ans, une augmentation de taille de l'induration peut être le témoin du réveil, par l'effet du premier test (effet « Booster»), d'une hypersensibilité cutanée ancienne et doit donc être interprété avec prudence.

5-3-4- Les marqueurs épidémiologiques

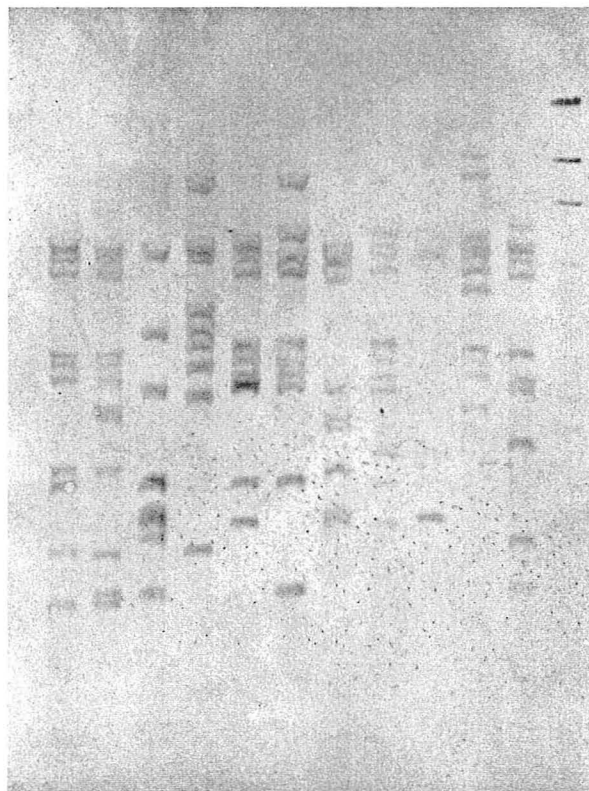
Pour différencier les souches de *Mycobacterium tuberculosis*, différents types de marqueurs ont été recherchés. La sensibilité à divers mycophages a été utilisée. Cependant seulement un petit nombre de types existent, ce qui ne permet pas une différenciation précise des souches.

L'analyse des génomes des bacilles de la tuberculose après digestion par des enzymes de restriction permet d'obtenir des profils permettant de différencier des espèces.

Une méthode similaire à celle employée en génétique humaine consiste à utiliser comme sonde des fragments d'ADN donnés au hasard et à analyser le polymorphisme de la taille de fragments d'ADN contenant cette séquence après coupure par différentes enzymes de restriction. Lorsque la sonde choisie est une séquence répétée, on augmente la probabilité de détecter un polymorphisme.

La découverte de la séquence d'insertion IS6110 aussi appelée IS986 et IS987 pour certains isolats, permet une différenciation des souches de *Mycobacterium tuberculosis*.

IS 6110 n'est présente que chez les *Mycobacterium tuberculosis*, mais une étude faite par Yuen et al (42) montre qu'elle est absente chez un petit nombre de souches isolées en Asie du Sud Est.



RFLP de *Mycobacterium tuberculosis* : Southern Blot à l'aide d'une sonde IS6110 marquée à la digoxigénine. La piste de droite indique le marqueur de taille. D'après SPINDOLA de MIRANDA et al. Congrès SFM, Mai 1995.

5-3-4-1-Méthodes actuelles d'analyse

La technique utilisée pour détecter le polymorphisme de position de IS6110 consiste à cultiver les souches, à extraire l'ADN, à le couper par une enzyme de restriction, puis à détecter les différents fragments contenant une séquence IS6110 à l'aide d'une sonde interne à cette séquence, par hybridation des fragments après migration sur gel d'agarose.

5-3-4-1-1- La méthode classique

Typage par RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), pratiqué sur de l'ADN génomique isolé d'une culture. Dans le cas des mycobactéries à croissance lente, telle que *Mycobacterium tuberculosis*, il faut 4 à 6 semaines pour obtenir une culture à partir d'un prélèvement. Des techniques utilisant l'amplification de l'ADN *in vitro* telles que la technique PCR ont été proposées pour détecter un polymorphisme.

5-3-4-1-2- Deuxième méthode

Amplification d'un fragment d'ADN situé entre une séquence IS6110 et une autre séquence répétée non spécifique d'espèce, la séquence MPTR (Major Polymorphic Tandem Repeat). Cette séquence répétée n'a pas de polymorphisme de position. La technique de détection de polymorphisme décrite par Plikaytis (42) consiste à amplifier tout fragment d'ADN localisée entre une séquence MPTR en utilisant comme amorce 2 séquences appartenant respectivement à ces 2 éléments. La séparation sur gel des fragments amplifiés produit un profil permettant de différencier les souches d'une même espèce.

5-3-4-1-3- Troisième méthode

Elle a été développée pour le typage de plusieurs types de micro-organismes. Cette méthode ne fait pas appel à des séquences d'ADN connues. Elle utilise l'amplification au hasard par une amorce dont la séquence est aussi choisie au hasard. Cette technique est appelée AP-PCR (Arbitrarily Primed Polymerase Chain Reaction). Cette méthode qui peut être utilisée dans des cas où aucune séquence spécifique n'a été déterminée pour une espèce.

Dans l'ensemble, les techniques de détection du polymorphisme par amplification devraient permettre un typage des souches de *Mycobacterium tuberculosis* plus rapide.

Lorsque les souches de *Mycobacterium tuberculosis* dont on connaît le type de polymorphisme sont résistantes à des antibiotiques, le typage devrait non seulement permettre de suivre la dissémination de ces souches, mais surtout de traiter plus rapidement de façon adéquate, les malades tuberculeux les hébergeants.

5-3-4-2-Prévention d'infection aéroportée par PCR : Exemple d'infection à CMV (83), (103)

La méthode PCR amplifie les acides nucléiques *in vitro*, elle peut être adaptée pour détecter de façon spécifique des virus filtrés.

Une étude antérieure utilisait avec succès cette technique pour détecter l'ADN du virus de la varicelle et également celui de l'Herpès.

Dans cette étude, les auteurs étudient l'utilisation de la PCR spécifique du CMV pour détecter d'éventuels virions aéroportés de patients ayant des infections à CMV latentes et actives. Les auteurs concluaient que le

virus était détecté dans l'air de patients sévèrement immunodéprimés avec peu d'évidence d'infection à CMV active. Les patients avaient eu une rétinite à CMV et prenaient une prophylaxie à base de Ganciclovir. Des échantillons d'air prélevés dans une chambre détectait par PCR, le CMV dans l'air, alors que le lavage broncho-alvéolaire, les cultures de sang et d'urines n'étaient pas capables de le détecter. La sensibilité de la méthode PCR en fait un outil puissant pour détecter le CMV dans l'air. *

5-4- CHAPITRE 4 : SURVEILLANCE ET DÉPISTAGE

5-4-1-Le dépistage (122)

L'objectif est de découvrir les pathologie accessibles à une prévention précoce ou à une intervention curative mais dont les symptômes ne sont pas assez important pour amener le patient à consulter.

Chaque fois qu'un programme de dépistage est mis en place, les données générées doivent être recueillis et analysés afin de permettre une évaluation des résultats en continue, en confrontation avec les coûts.

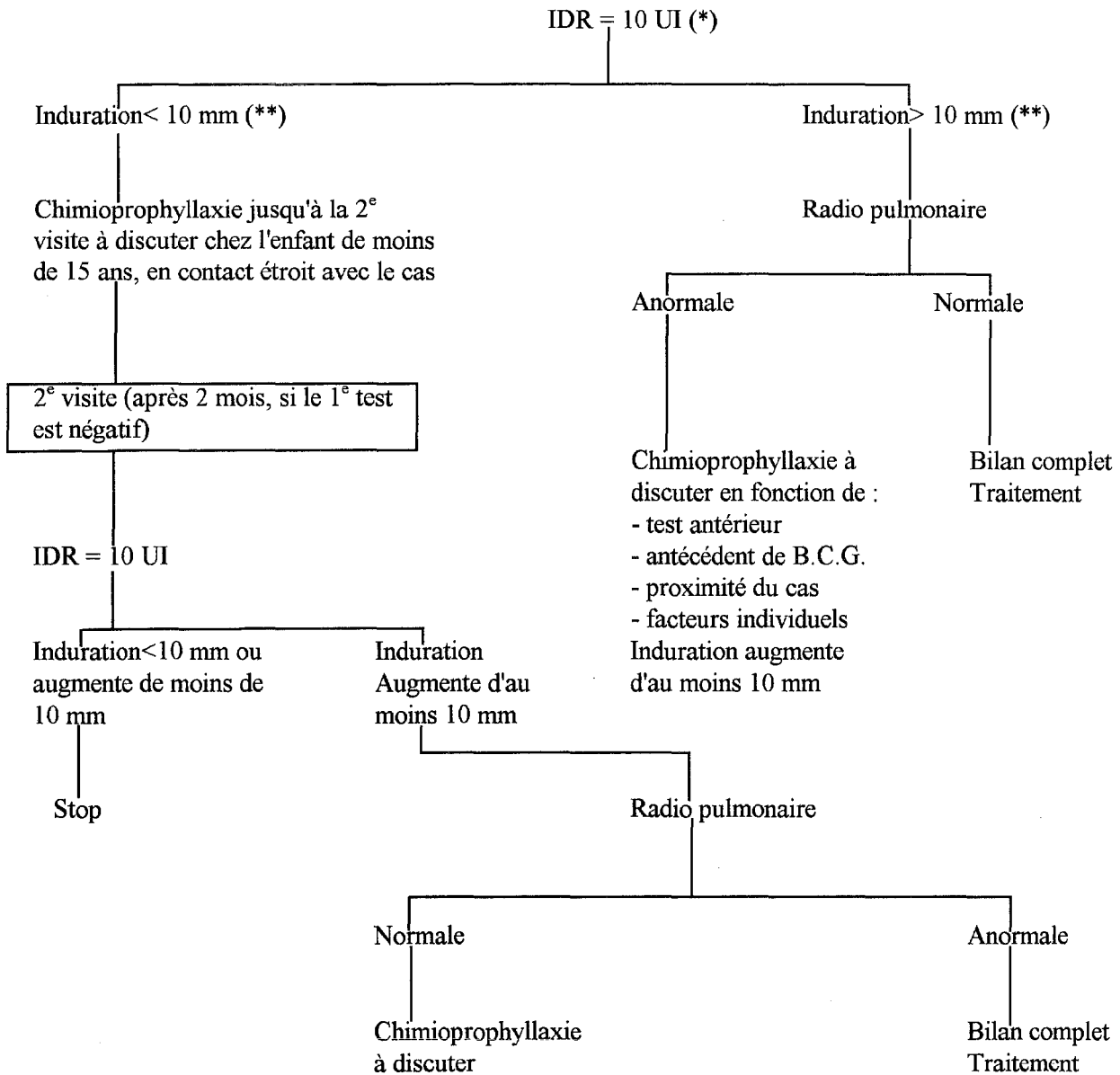
Le dépistage sera entrepris dès la confirmation de la positivité de la culture si l'examen microscopique direct de l'expectoration est positif, ou s'il existe de forts arguments présomptifs et des personnes particulièrement vulnérables dans l'entourage.

Le principe du dépistage est de procéder en cercles concentriques autour du cas (selon l'image du " caillou dans l'eau "). Le dépistage sera d'abord entrepris dans la catégorie des personnes ayant un contact étroit avec le malade ainsi que, par principe chez toutes les personnes qui demandent spontanément un dépistage individuel. La décision d'étendre le dépistage aux autres catégories sera prise en fonction :

- du nombre de primo-infection récentes trouvées dans la catégorie des personnes en contact étroit .
- de la présence de personnes particulièrement vulnérables dans les autres catégories, notamment des sujets infectés par le VIH.

5-4-1-1-La technique (122)

Première visite à n'effectuer d'abord que chez les personnes en contact étroit avec le cas



(*) : et radio pulmonaire d'emblée chez les enfants de moins de 5 ans, les personnes âgées ou les sujets immuno-déprimés.

(**) : critères d'évaluation différents chez les personnes infectées par le VIH avec un taux de $CD4 < 500/mm^3$.

Figure 19 : Technique de dépistage, d'après les auteurs SCHWOEBEL V., HUBERT B., DESENCLOS J.C. (122)

5-4-2-Surveillance (1), (11), (26), (29), (91), (123)

L'étude des tendances évolutives de la tuberculose est fait en France principalement à partir des formulaires de déclaration obligatoire (DO). Or, il est connu que cette maladie fait l'objet d'une sous déclaration importante. Donc, pour améliorer la lutte contre la tuberculose, plusieurs modifications des outils épidémiologiques sont proposés :

5-4-2-1-La déclaration obligatoire (DO)

C'est l'analyse des tendances évolutives sans préjuger des mesures à entreprendre sur le plan médico-social, face à un nouveau cas de tuberculose. Il est recommandé, ayant une base stable de données, d'en parfaire l'utilisation selon les axes suivants :

- Respect des critères de déclaration
- Amélioration du recueil du statut VIH
- Introduction de nouvelles variables dans le recueil :
 - pays de naissance
 - notion de vie en collectivité
 - information microbiologique

En ce qui concerne la DO, 3 types de comportement des médecins ont pu être dégagé :

- Pour les généralistes, la relation individuelle médecin-malade prime, on peut formuler l'hypothèse qu'ils ne remplissent pas la DO dans la mesure où elle n'est pas motivée par leur pratique quotidienne.
- Pour les spécialistes, le pôle d'intérêt épidémiologique existe, il est entretenu par une communication trimestrielle de la DDASS au travers d'un bulletin d'information ; il demeure que le cadre de cette relation ne dépasse pas l'échelon départemental.
- Pour les intervenants en santé publique, une nouvelle définition du mode de déclaration est souhaitable, celle-ci s'oriente vers un système dans lequel l'administration est plus active.

5-4-2-2-Etude de la sensibilité des souches de BK aux antibiotiques

L'antibiogramme systématique est recommandé. Toute souche multi-résistante doit être adressée au centre national de référence. En plus du suivi régulier de la multi-résistance, il est également souhaitable de connaître la prévalence des résistances isolées aux 4 antituberculeux majeurs en vue d'une adaptation éventuelle des schémas thérapeutiques.

5-4-2-3-Les enfants

La DO ne rend pas compte de l'épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant. Afin d'en préciser l'importance, les caractéristiques et l'évolution des travaux épidémiologiques spécifiques sont nécessaires dans cette population dans les meilleurs délais.

5-4-2-4-Enquêtes complémentaires souhaitables

Voici les principales enquêtes à effectuer :

- Enquête sur les méningites tuberculeuses
- Enquête sur la " transmission-réactivation " servant à apprécier la part respective des origines endogènes ou exogènes de la tuberculose maladie.
- Enquête sur les " délais de mise au traitement " mériterait d'être répétés dans un délai de 2 ou 3 ans.

5-4-2-5-Surveillance du personnel de soins

5-4-2-5-1- Un examen d'embauche de référence

Il doit concerner toutes les personnes avant leur affectation et en laboratoire publique et privées, y compris les étudiants, stagiaires, médecins.

Un test tuberculinique doit être pratiqué. L'IDR à 10 unités de tuberculine est la méthode de référence pour la surveillance du personnel.

Le B.C.G., obligatoire actuellement jusqu'à 25 ans pour être affecté dans des établissements de soins, les données manquent quant à son efficacité chez l'adulte et les avis sont partagés sur l'opportunité de maintenir une obligation vaccinale.

En l'absence de certitudes et compte tenu de l'innocuité du B.C.G., il paraît licite de proposer une revaccination au moins en cas d'affectation dans un service à risque important, sous réserve de mettre en place une évaluation de cette attitude.

5-4-2-5-2- Une surveillance régulière : Surveillance de l'IDR

Elle est la base du suivi dans certains pays, comme la Hollande, les Etats Unis d'Amérique : en l'absence de B.C.G., les soignants ont, en général, des IDR négatifs qui sont surveillés annuellement. En France, la stratégie est différente, la majorité des personnes ayant des réactions tuberculiniques positifs du fait du B.C.G.

5-4-2-5-3- Conduite à tenir

5-4-2-5-3-1- Services où le risque est faible

La surveillance comprend :

- Des visites systématiques habituelles
- Pas de radio-dépistage systématique mais à l'occasion des visites médicales
- Prescription de radiographie au cas par cas.

5-4-2-5-3-2- Services à forte prévalence de tuberculose et/ou réalisant des techniques à risque

Il faut prévoir pour les personnes travaillant dans ces services une surveillance médicale rapprochée, au mieux semestrielle, avec radio-thoracique annuelle en insistant sur l'importance de vérifier que cette prescription est bien réalisée. C'est pour ces services que se justifie le maintien d'un dépistage radio.

5-4-2-5-3-3- Moyens

Cette surveillance nécessite que le médecin du travail et son équipe puissent consacrer le temps nécessaire non seulement à la surveillance clinique du personnel mais aussi à l'action en milieu de soins.

Il faut aussi se préoccuper de la surveillance des agents impliqués dans la prise en charge extra-hospitalière des malades (aides ménagères, bénévoles, ...) ainsi que des personnes intervenants au titre de la sous traitance en milieu hospitalier (équipes de ménage).

5-5- CHAPITRE 5 : PRÉVENTION DANS LES DIFFÉRENTES COMMUNAUTÉS

5-5-1-SDF et abris pour SDF (121)

Les départements de santé devraient maintenir et régulièrement mettre à jour des listings des hôtels SRO (hôtels accueillant les SDF pour une nuit) et les abris pour SDF. Chaque centre devrait essayer de définir le nombre de SDF dans leur zone.

5-5-1-1-Approches passives

Les employés des abris et les bénévoles devraient être éduqués à propos de la tuberculose, surtout sur :

- son mode de propagation
- les signes communs et les symptômes suivants :
 - toux productive
 - perte de poids inexplicquée
 - sueurs nocturnes
 - fièvre

Il est également important de connaître les méthodes pour réduire la transmission de l'infection dans les abris. Les employés pourraient aussi être instruits en ce qui concerne la collecte des échantillons de crachats de n'importe quel personne ayant une toux productive.

Les départements de santé devraient faire des containers pour collecter les crachats dans les abris et développer un mécanisme pour transporter les échantillons aux laboratoires.

5-5-1-2-Approches actives

Généralement, un dépistage de routine de SDF asymptomatiques pour la tuberculose n'est pas une voie efficace en ce qui concerne la découverte de nouveaux cas. Cependant, les endroits où les SDF sont logés, dans des groupes relativement stables (hôtels SRO) et où un problème de tuberculose a été identifié, un dépistage périodique avec des tests cutanés à la tuberculine, des radiographies pulmonaires, devraient être faites.

5-5-1-3-Cas rapportés

Lorsqu'un SDF est suspecté ou diagnostiqué comme ayant la tuberculose, le département de santé doit être prévenu. Le retard ou l'échec pour prévenir le département de santé d'un cas de tuberculose suspecté ou confirmé, peut résulter d'un patient " perdu " dans la nature.

Le retard ou l'échec, pour initier un traitement approprié, entraîne la continuation de la transmission d'infection aux personnels des abris et aux autres SDF.

Ainsi, il est impératif que tout le personnel de soins des hôpitaux, des cliniques, des dispensaires... fassent un rapport des cas diagnostiqués ou suspectés de tuberculose au département de santé local, avant que le patient quitte le lieu de soins.

5-5-1-4-Cas retenus

Les patients SDF ayant une tuberculose nouvellement diagnostiquée devraient être de façon appropriée logés pour permettre une thérapie initiale correctement supervisée et pour prévenir une transmission d'infections aux personnes étant en contact avec eux.

De la nourriture, des vêtements, des logements spéciaux, des bons de transports... devraient être donnés aux patients pour les stimuler à venir prendre leur traitement.

Il a également été suggéré que les SDF avec la tuberculose soient placés en institution tout au long de la thérapie, pour assurer l'exécution du traitement. Si en dépit des meilleurs efforts du personnel de soin un patient infectieux (+/- SDF) refuse le traitement, un isolement temporaire devrait être institué en accord avec l'état et les lois locales, jusqu'à ce que le patient ait été rendu infectieux par le traitement.

5-5-1-5-Le traitement

Dans certaines instances, la supervision quotidienne de thérapie de patients durant les 2 premiers mois peut ne pas être faisable.

Une alternative est à considérer :

- Une thérapie directement observée 5 jours par semaine (demandant aux patients de prendre tout seul leur médicament les 2 autres jours).
- Une thérapie directement observée 3 jours par semaine en utilisant des dosages de médicaments plus importants :
 - isoniazide = 15 mg/kg
 - rifampicine = 600 mg/kg (450 mg si <50 kg)
 - éthambutol = 30 mg/kg
 - pyrazinamide = 2, 5 g (ou 2g si <5 kg)

Remarque : tout le traitement de SDF devrait être libre de charge.

5-5-1-6-La prévention

Trouver les cas infectieux et un traitement efficace sont les mesures les plus importantes pour prévenir la propagation de la tuberculose.

Un programme pauvrement exécuté peut mener à des résistances médicamenteuses du BK.

5-5-2-Autres communautés

5-5-2-1-Dans les maisons particulières (4)

La prévention porte essentiellement sur l'assainissement de l'air. Celui-ci peut être assaini par une aération adéquate.

L'ensoleillement et le degré hygrométrique sont 2 facteurs importants de la solubilité dans l'air des micro-organismes.

Les rayons ultra violets éliminent un certain nombre de micro-organismes ; quant à l'humidité de l'air, elle doit être suffisante (entre 35 et 60 %) pour éviter l'irritation des voies respiratoires qui favorisent les infections virales.

Il est important, pour la prévention des infections aéroportées de tenir compte de ces facteurs.

Dans les immeubles climatisés, l'air recyclé doit être filtré. Il faut aussi veiller à l'entretien des appareils de climatisation, car ils peuvent servir de réservoirs à certains micro-organismes infectieux tel que *Legionella pneumophila*.

5-5-2-2-Dans les services publics (ex : la poste) (4)

On peut réduire la transmission des agents infectieux en plaçant des hygiaphones aux guichets. Dans certains pays, les personnes enrhumées portent des masques pour éviter de contaminer leurs concitoyens. De plus, s'il est interdit aux utilisateurs des transports en commun de cracher par terre, ce n'est pas seulement par souci de convenance. Ces règles datent de l'époque où la tuberculose était une maladie fréquente dont la transmission s'effectue notamment par les crachats desséchés et réduits en poussière dans lesquels *Mycobacterium tuberculosis* pouvait survivre assez longtemps.

5-5-3-Tuberculose et VIH (19), (43), (97), (124)

5-5-3-1-Le traitement

La durée de la thérapie pour les patients doublement infectés par le VIH et *Mycobacterium tuberculosis* n'est pas clair. Certains rapports suggèrent que 6 mois de traitements sont adéquats alors que d'autres rapportent les échecs d'un traitement de 6 mois ou ont suggéré une thérapie plus longue (9 mois). Seules les tuberculoses extra-pulmonaires nécessitent un traitement de 9 mois voire de 12 mois dans les formes osseuses et neuroméningées.

L'avantage des schémas courts c'est qu'ils réduisent la mauvaise observance du traitement qui est la cause principale des rechutes et de sélection de mutants résistants.

5-5-3-2-La prévention

La prévention de la tuberculose se discute chez tout séropositif quel que soit son niveau d'immunodéficience. La prévention de la tuberculose passe par un diagnostic précoce, un traitement adapté et l'application des mesures d'hygiène visant à réduire le risque de transmission.

Lors du bilan biologique et clinique initial d'un séropositif, il doit être fait une IDR et une radio du thorax.

La monophylaxie par l'isoniazide est généralement préconisée, malgré ses insuffisances et les risques d'induction de résistance. Des espoirs reposent sur la bithérapie rifampicine et pyrazinamide dont l'évaluation expérimentale est encourageante.

La chimioprophylaxie s'effectue :

- chez tout patient HIV positif dont l>IDR est supérieur ou égal à 5 mm (y compris chez les patients vaccinés par le B.C.G.).
- chez les patients HIV positifs dont l>IDR est négatif mais qui ont eu des contacts avec des personnes tuberculeuses, ou appartenant aux groupes suivants :
 - travailleurs immigrés originaires d'Asie, d'Afrique, d'Amérique Latine.
 - les SDF, les toxicomanes.

En ce qui concerne la prévention future, les efforts doivent être fait afin de raccourcir les délais de diagnostics et d'évaluation de la sensibilité aux antituberculeux ; le développement de techniques nouvelles d'identification rapide des mycobactéries ouvrent des perspectives intéressantes (et coûteuses). La priorité pour une thérapie devrait être donné aux groupes suivants de personnes ayant des réactions tuberculiques positives :

- contacts récents avec des personnes ayant une tuberculose infectieuse.
- les personnes ayant converties le test tuberculique récemment.
- les personnes ayant eu une tuberculose maladie, et celle-ci n'a pas été traité de façon adéquate.

- des personnes ayant des cultures de crachats négatives et des lésions fibrotiques stables.
- des personnes ayant des conditions médicales qui augmente le risque de tuberculose.
- des personnes de moins de 35 ans.

5-5-4-Les prisons (35), (44), (105)

Problèmes	Solutions
Manque de capitaux disponibles et manque de ressources humaines	Adaptation des budgets pour la prévention, le traitement et les soins médicaux des détenus
Dans les prisons, il n'y a pas de programme efficace de dépistage de détenus	<ul style="list-style-type: none"> - Institution de tests cutanés parmi les personnes incarcérées annuellement - Tests cutanés chez les détenus et le personnel, au moment de l'incarcération et de l'embauche, de façon respectueuse - Examen rapide des personnes ayant une toux chronique d'une durée supérieure ou égale à 2 semaines, en dépit des résultats du test cutané à la tuberculine
Pauvre compliance des prisonniers, manque de compréhension sur la tuberculose, manque d'objectif pour coopérer	<ul style="list-style-type: none"> - Visites extra - Périodes d'exercice plus longue - Regarder la télévision - Livres, journaux - Tests urinaires, au hasard

Tableau 48 : Problèmes et solutions, des infections aéroportées, dans les prisons

5-5-5-Les avions (34), (47), (94)

Les cas de contamination par le BK à bord d'un avion souligne une nouvelle fois l'urgence qu'il y a de traiter rapidement tout sujet tuberculeux. On imagine quelles seraient les conséquences d'une propagation de la tuberculose par avion, si rien n'était fait à l'encontre de cela.

Afin de prévenir une possible exposition à la tuberculose à bord des avions, le CDC recommande que les personnes ayant une tuberculose infectieuse prennent un moyen de transport privé et non un avion de ligne, ou voyagent en voiture particulière.

Les avions les plus récents sont équipés de filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air) capables de filtrer 99,9 % des particules de 0,3 µm (les gouttelettes expulsées par la toux d'un individu tuberculeux mesurent entre 1 et 5 µm de diamètre).

De nouveaux filtres spéciaux pouvant filtrer 99,996 % de l'air seront installés sur les Airbus 340 et probablement aussi sur les futures Boeing 757 et 767.

Tout cela coûte cher et seule les associations de consommateurs peuvent faire pression sur les compagnies aériennes pour exiger une meilleure qualité de l'air à bord.

Contrairement aux anciens appareils qui puisent l'air à l'avant, assurent une pressurisation et expulsent l'air à la queue de l'appareil, les avions modernes font recirculer l'air, une fois les portes fermées.

5-5-6- Les écoles (92), (131)

La basse spécificité du test cutané tuberculique et la concentration de l'infection tuberculeuse dans des poches d'individus à hauts risques, sont les facteurs majeurs qui ont mené le CDC, le CP et l'académie américaine de pédiatrie à abandonner l'appel pour le dépistage de tuberculine universelle des enfants et insiste sur le test ciblé d'enfant à haut risque.

Les groupes ciblés sont :

- les enfants nés à l'étranger
- les enfants de SDF
- les enfants de famille de travailleurs immigrés

De plus, le dépistage ciblé est moins coûteux que le dépistage en masse des enfants. On note également que la prévention de la tuberculose dans l'enfance dépend de l'efficacité des cas trouvés de tuberculose chez les parents des enfants, ainsi que de leur traitement et des enquêtes, tout ceci conduits par le département de santé locale.

Actuellement, plusieurs communautés offrent de façon hebdomadaire une thérapie directement observée par Isoniazide aux enfants infectés.

5-6- CHAPITRE 6 : PRÉVENTION POUR LE COMPLEXE *MYCOBACTERIUM AVIUM* (MAC) (43), (98), (126)

L'activité préventive d'une monothérapie par la rifabutine a été démontrée par 2 essais randomisés conduits en Amérique du Nord.

Ces données ont justifié l'octroi d'une A.M.M. en Amérique du Nord et dans la plupart des pays européens. Mais les chimioprophylaxies se heurtent aux difficultés de compliance et aux risques d'induction de résistance.

LA RIFABUTINE : ANSATIPINE ®

C'est la seule molécule dans le monde ayant démontré son efficacité en traitement préventif des infections à MAC et à être officiellement reconnue dans cette indication.

C'est un antibiotique de la famille des rifamycines. Il est actif sur les BAAR.

Sa demi vie est longue donc une seule prise par jour suffit, à la dose de 300 mg/j.

Aux doses thérapeutiques, cet antibiotique a un effet bactériostatique, il est inducteur enzymatique.

Pour les patients à risque, parallèlement à l'utilisation préventive de la rifabutine, certains auteurs préconisent des mesures particulières pour les services spécialisés :

- désinfection systématique des circuits d'eau
- suppression des systèmes habituels de douche
- eau de boisson stérile (avec suppression des distributeurs)

5-7- CHAPITRE 7 : PRÉVENTION, SURVEILLANCE DES LEGIONELLA

5-7-1-Prévention hospitalière (9), (116)

La prévention nosocomiale contre *Legionella* passe par la révision des circuits et par une désinfection de l'eau chaude, qui peut être chimique, thermique ou par irradiation ultra violette

A l'hôpital, 3 éléments sont à prendre en compte :

5-7-1-1-Au niveau des systèmes d'humidification de l'air ambiant

Il existe 2 types de systèmes d'humidification, par évaporation d'eau ou par injection de vapeur d'eau. Seule la deuxième technique évite le risque d'une contamination microbienne. Pour les humidificateurs par évaporation, la prévention repose sur un entretien complet et efficace (vidange et nettoyage complet suivi d'un rinçage avec une solution désinfectante diluée).

Un traitement chimique permanent de l'eau n'est pas possible pour des raisons de sécurité.

5-7-1-2-Au niveau des tours de refroidissement

Elles rejettent vers l'extérieur de grandes quantités d'air saturé d'humidité et potentiellement contaminé. Ces tours doivent faire l'objet d'un entretien régulier. Un traitement chimique permanent de l'eau est ici possible.

5-7-1-3-Au niveau des réseaux de distribution

En milieu hospitalier, ils sont une source potentielle de contamination. La circulaire DGS de 1989, relative à la listériose et à la légionellose rappelle qu'il n'existe aucune norme pour la concentration minimale admissible de *Legionella* dans les réseaux de distribution d'eau, mais qu'en dessous d'une concentration de 10^3 CFU/l, le risque d'apparition de cas de légionellose est très faible voire nulle.

Hong Nguyen et Coll (83) préconisent une surveillance systématique des circuits de distribution d'eau si des cas cliniques ont été signalés. Des prélèvements devraient alors être faits dès que possible au niveau des réservoirs d'eau chaude, des robinets et des pommes de douches correspondants à l'exposition de patients infectés.

Seule une surveillance épidémiologique active à l'hôpital avec la collaboration de tous les partenaires responsables permettra une meilleure évaluation de l'incidence des légionelloses nosocomiales et à terme, une prévention plus efficace.

Les recommandations de l'O.M.S. visant à réduire la présence de *Legionella* dans les réseaux de distribution d'eau existants sont :

5-7-1-3-1- Elévation de température

Le chauffage des réservoirs d'eau chaude à plus de 70°C (pendant 72 heures), suivi par un " flash " de 30 minutes au niveau de tous les robinets et pommes de douches (une fois par jour, pendant 3 jours). Ce chauffage est précédé par une vidange, un détartrage par vapeur à haute pression et une chloration (100 ppm pendant 12 à 14 h) des réservoirs.

Ces mesures permettent de stériliser les circuits d'eau mais n'évitent pas une recolonisation progressive. Ce risque peut être minimisé par le maintien des réservoirs d'eau chaude à une température de 50°C (d'après l'O.M.S.).

Cette mesure permet d'espacer les épisodes de chauffage et de flash tous les 2 ou 3 ans, ce qui rend la procédure acceptable.

5-7-1-3-2- Un système de chloration permanent

Il peut être installé sur le circuit d'eau, de façon à obtenir selon l'O.M.S., une concentration de 2 à 3 ppm de chlore libre en tout point du circuit.

Cette technique est assez coûteuse. Après 5 ou 6 ans, des problèmes de corrosion surviennent. L'utilisation d'agent anticorrosion, comme les phosphosilicates, a diminué ce risque, de plus le recours à un mélange chlore-brome, s'il est autorisé par la réglementation, permet de diminuer fortement les concentrations nécessaires.

5-7-1-3-3- Autres méthodes

5-7-1-3-3-1- Les systèmes de chauffage instantané

Ils portent la température de l'eau à plus de 80°C puis mélangent eau chaude, eau froide pour parvenir à la température désirée. Ils sont efficaces quand ils sont installés dans de nouveaux bâtiments, mais pas toujours quand ils le sont dans des bâtiments anciens, car des " niches " établies de *Legionella* peuvent réensemencer les circuits.

5-7-1-3-3-2- Les rayons Ultra Violets

Ils sont efficaces s'il s'agit de désinfecter un circuit sectorisé (ex : une unité de réanimation). Ce système n'apportent pas de protection résiduelle, les zones périphériques doivent être désinfectées après sa mise en place.

5-7-1-3-3-3- Les ions métalliques

Ils sont produits par des électrodes en Cuivre et Argent, sous l'effet d'un courant électrique. Ces ions chargés positifs forment une barrière électrostatique avec les sites chargés négativement des parois bactériennes. Ce système est moins coûteux que la chloration et permet d'obtenir une protection résiduelle d'un bout à l'autre du circuit.

5-7-1-3-3-4- Que faire en l'absence d'une désinfection fiable des réseaux ?

Devant les difficultés rencontrées dans la mise en oeuvre de tels dispositifs de désinfection, certains centres hospitaliers préconisent l'usage de filtres en périphérie sur les postes d'eau concernés par des utilisations " à risque ". Ces filtres doivent être re-stérilisés très fréquemment, et ont une durée de vie limitée.

Seules les filtres permettent la rétention de particules de 22 µm ont une efficacité vis-à-vis des *Legionella*.

Dans tous les cas, il faudra veiller à n'utiliser que l'eau stérile en flacons pour les soins des plaies, les soins aux malades intubés, le remplissage des humidificateurs individuels et le rinçage des matériaux médico-chirurgicaux.

5-7-2-Prévention dans les unités dentaires (3)

Ce sont les ustensiles dentaires qui sont responsables des taux élevés d'infection respiratoire chez les dentistes et leur personnel. Les procédures appropriées pour décontaminer les ustensiles incluent l'autoclavage et le remplacement des ustensiles entre chaque patient.

Cependant, la décontamination des ustensiles n'enlève pas le potentiel pour l'exposition aux pathogènes qui sont originaires de l'intérieur des lignes d'eau des unités dentaires.

L'exploration des mesures préventives possibles contre *Legionella species* et les autres pathogènes opportunistes nés dans l'eau, dans les unités dentaires seraient prudents.

En ce qui concerne les stratégies préventives, la désinfection chimique et la stérilisation par la vapeur sont 2 méthodes utilisables pour débarrasser les lignes d'eau de leur contaminant.

L'hyperchloration et la filtration sur charbon de bois sont inefficaces.

5-8- CHAPITRE 8 : PRÉVENTION CONTRE LES VIRUS *EBOLA*, *LASSA*

Afin de mieux répondre à la menace virale, Donald Henderson (46) a proposé la création d'un réseau mondial de 15 centres de surveillance épidémiologiques, situés en bordure de forêts tropicales ou dans de grandes villes des régions exposées. Ce projet financé par les Etats Unis d'Amérique et d'autres pays, se montait à 150 millions de dollars.

En 1969, une étude a montré que les Etats Unis d'Amérique dépensaient annuellement la même somme (300 millions de dollars d'aujourd'hui) en vaccination et mesure de quarantaine pour se protéger de la variole. La question est donc de savoir quels prix les gouvernements sont prêts à investir pour tenter de se protéger de ces virus.

5-9- CHAPITRE 9 : PRÉVENTION DU VRS

En ce qui concerne la prévention nosocomiale du VRS, 5 facteurs sont importants :

- le lavage des mains du personnel médical
- l'utilisation de gants
- l'utilisation de blouse
- le traitement par la ribavarine
- la protection des autres personnes hospitalisée et non infectées.

5-10- CHAPITRE 10 : EXEMPLE DE SOLUTION DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT

5-10-1-En Guinée (130)

Lorsqu'on connaît la place dramatique que tient la tuberculose dans les pays en voie de développement on comprend mieux les décisions urgentes qu'on pris les gouvernements de ces pays.

En Guinée, le Pr. O. Sow est responsable du programme de lutte contre la tuberculose dans ce pays.

Dans ce pays, on note que :

- le traitement de la tuberculose est gratuit
- les médicaments sont fournis directement aux malades
- la supervision de la phase intensive du traitement (les 2 premiers mois). Pour la phase de continuation, les médicaments sont remis aux patients qui se chargent de les prendre à domicile
- essayer de retrouver les patients si perte de leur trace, grâce aux différentes adresses qui ont été demandées aux patients
- des tests tuberculiques sont effectués chez les enfants en bas âge
- les enfants de moins de 6 ans dont la mère est tuberculeuse sont soumis systématiquement à une chimioprophylaxie à base d'isoniazide
- la chimiothérapie est de courte durée, le traitement de 12 mois n'est plus utilisé en Guinée.

5-10-2-En Tanzanie (48)

Le programme de lutte contre la tuberculose a beaucoup de similitudes avec celui de la Guinée, notamment en ce qui concerne le contrôle strict de la supervision de la prise médicamenteuse mais le Dr Petra Graf qui s'occupe du programme antituberculeux Tanzanien indique que le contrôle se fait à chaque phase du traitement.

En ce qui concerne les abandons de traitement, le gouvernement Tanzanien a pris la décision de rechercher immédiatement les afin de les convaincre de le reprendre.

La motivation du personnel est très importante dans la mise en oeuvre de ces mesures car si le personnel n'est pas motivé comment peut-il convaincre les malades de poursuivre leur traitement correctement ?

Depuis quelques années, l'O.M.S. a adopté au niveau mondial la stratégie et la politique du programme Tanzanien.

5-11- CHAPITRE 11 : FINANCEMENT DU PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE (76)

Le programme de lutte contre la tuberculose recevra 1 million de dollars de l'O.M.S., pour 1996-1997. Cet argent servira élargir l'assistance technique à plus de pays membres.

La banque mondiale investit dans la lutte contre la tuberculose dans plusieurs pays, notamment la Chine et le Bangladesh.

La banque mondiale a accordé à la République Populaire de Chine un prêt de 60 millions de dollars, le gouvernement Chinois a ajouté 50 millions de dollars pour un programme de lutte de 7 ans.

L'O.M.S. a donné 3 millions de dollars pour aider la Chine. Tout cet argent joue un rôle très important, à condition qu'il soit dépensé de façon efficace.

5-12- CHAPITRE 12 : PERSPECTIVES (124)

A l'approche du 21^e siècle, il est ironique que nous soyons encore confronté à la maladie du 19^e siècle : la tuberculose. L'application de technologie moderne peut contribuer à :

- de meilleur compréhension de la pathogénésie d'infection et de maladie
- diagnostics plus rapides
- identification des types résistants
- nouveaux traitements (chimiothérapie et vaccins).

5-13- CHAPITRE 13 : LES MOYENS DE LUTTE

Il est impératif et possible de réhabiliter des dispositions visant à prévenir le risque de transmission de la tuberculose dans les hôpitaux. Celle-ci reposent sur 4 ordres de mesures :

- Prévention de la tuberculose chez les sujets infectés, et ceci par :
 - Dépistage
 - Chimio prophylaxie
- Dépistage et traitement précoce des patients atteints de tuberculose active contagieuse par une antibiothérapie adaptée, efficace et bactéricide.
- Application des mesures de prévention de la transmission aérienne chez les sujets contagieux et lors de certaines procédures à risque.
- Mise en place d'une surveillance de la tuberculose dans les hôpitaux, au niveau local :
 - nombre de cas
 - antibio-résistance
 - infections nosocomiales
 - développement de tuberculose chez le personnel

REMARQUE : le dépistage sera renforcé chez le personnel soignant, particulièrement ceux qui ont en charge des malades tuberculeux et des sujets infectés par le VIH.

Au niveau mondial, et dans toutes les communautés, l'O.M.S. a fixé 5 objectifs principaux :

- obtenir de tous les gouvernements un engagement à développer des programmes efficaces de lutte contre la tuberculose
- dépister les tuberculeux au moyen d'une surveillance passive
- administrer une chimiothérapie correcte au moins à tous les malades dont l'expectoration est positive à l'examen directe
- maintenir un approvisionnement correct en antituberculeux
- développer des systèmes efficaces de surveillance et d'évaluation des programmes de lutte contre la tuberculose.

L'obstacle principal de cette stratégie est, bien sûr, la pénurie des moyens financiers dans les pays où la prévalence de la tuberculose est la plus élevée.

6- CONCLUSION

Les sécrétions respiratoires d'un patient ayant une infection du tractus respiratoire peuvent être suspendu dans l'air suite à une toux, un éternement, un crachat..., sous formes de petites gouttelettes. Celles-ci s'évaporent et on obtient de petites gouttelettes nucléaires ou " droplet nuclei " qui vont se disperser à l'intérieur d'un espace clos, d'une pièce, d'un immeuble. La transmission d'infection d'homme à homme est un phénomène interne, limité aux atmosphères confinées dans lesquelles la concentration microbienne est importante. Ces particules peuvent être inhalées et provoquer ainsi des infections respiratoires.

Il existe plusieurs types de particules aéroportées, on note :

- certaines bactéries
- certains virus
- certains champignons
- certains micromycètes

Depuis toujours endémique et préoccupante, notamment dans les pays en développement où elle reste la première cause de mortalité par maladie infectieuse, la tuberculose semblait devoir être vaincue dans les pays industrialisés grâce aux mesures générales prises (développement de l'hygiène publique, la vaccination par le B.C.G.) et à l'action efficace de l'antibiothérapie.

Depuis environ 1985, plusieurs facteurs sont venus contrarier l'évolution favorable de l'endémie tuberculeuse :

- l'épidémie d'infection du au VIH
- l'augmentation de fréquence des souches résistantes
- les problèmes socio-économiques (augmentation du nombre de personnes sans abri, augmentation du chômage).

Ces différents facteurs ont fait que la tuberculose est de nouveau devenue un problème à prendre en compte.

Étant donné que pendant des années les taux d'incidence de tuberculose n'ont fait que diminuer, les financements de la prévention, de la recherche de nouveaux médicaments ont été diminué.

Il est possible de réduire mais pas d'éliminer le risque d'infection aéroportée dans la plupart des institutions, à partir d'interventions environnementales. Les principaux moyens disponibles pour lutter contre les infections aéroportées (et notamment la tuberculose) provoquées par les " droplet nuclei " sont la ventilation, les stratégies d'isolement, les masques de protection mais également l'éducation des malades et du personnel soignant.

Mais la plupart des moyens de prévention ont des limitations, par exemple, la ventilation est limitée par le grand volume d'air qui doit être bougé pour diluer les gouttelettes nucléaires. La pression négative dans chaque chambre de malades est difficile à mettre en place et à être maintenue.

Les masques ont un rôle protecteur limité car ils ne peuvent pas être portés par tout le personnel et tout le temps.

Tous les moyens de prévention ne sont pas utilisés correctement et ceci car les programmes de lutte manquent de ressources financières. Il faudrait savoir quel prix les gouvernements sont prêts à payer pour pouvoir lutter contre la propagation d'infection aéroportées notamment contre des maladies telles que la tuberculose, la maladie du Légionnaire ?

Donc, pour avoir une prévention maximale contre les infection aéroportées, cela fait appel à une demande d'évaluation et de gestion de risque établissement par établissement, afin d'adapter les mesures à prendre en fonction des besoins et des caractéristiques locales.

On peut aussi noter qu'une meilleure éducation sanitaire et une attitude volontariste visant à réduire les délais de diagnostic, et améliorer l'observance thérapeutique avec respect des schémas thérapeutiques et du suivi dynamique des maladies traitées pourront aboutir à la diminution du risque des infections aéroportées.

Les récentes épidémies de tuberculose avec résistances multiples aux antituberculeux ou non imposent de reconsidérer les mesures de prévention de la transmission de *Mycobacterium tuberculosis* sur les lieux de soins. Certes, en Europe et en France en particulier, ce phénomène semble, à ce jour moins aigu, mais il existe quand même.

Afin d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention et de détecter d'éventuelle défaillances, il convient de mettre en place une surveillance épidémiologique des cas de tuberculose, et des mesures de prévention. Cette surveillance doit être simple, rapide, adaptée à la routine et aux grandes séries.

Pour lutter contre la tuberculose et augmenter le taux de guérison, il faut un engagement clair et déterminé des gouvernements afin de soutenir l'action des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

L'O.M.S. insiste sur l'importance de la recherche passive des cas. L'approvisionnement en médicaments doit être le plus régulier possible. Il est également nécessaire d'instituer un système d'évaluation des résultats sur le traitement et la détection des cas.

En conclusion, nous avons procédé à une description exhaustive des germes responsables d'infections aéroportées. Parmi ceux-ci, certains posent des problèmes de santé publique évidents :

Les bactéries du genre *Legionella*, *Mycobacterium* sont responsables d'épidémies aussi bien dans des endroits communautaires que extra communautaires.

Il s'est avéré que la plupart des infections virales ont une porte d'entrée aérienne, et que la promiscuité pouvait augmenter le risque de certaines infections (CMV, VZV, ...)

Un contrôle rapide de ces infections devient indispensable.

Les techniques moléculaires de détection et d'amplification tiennent une place importante, ce sont :

- La culture, rapide grâce à un système radiométrique qui utilise un liquide de croissance. On mesure la libération de CO₂.
- Les sondes à ADN
- L'amplification génique, qui détecte directement les germes dans le matériel clinique.

Les techniques d'épidémiologie moléculaires ont également un rôle important, notamment la RFLP:

L'étude du polymorphisme de longueurs des fragments de restriction (RFLP) consiste à déterminer à partir d'ADN chromosomique, le nombre et la taille des fragments de restriction porteurs de séquences d'insertion répétées IS6110 spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*. Cette technique est actuellement la méthode la mieux standardisées pour comparer les souches de *Mycobacterium tuberculosis*. Elle est également utilisée pour établir la distribution géographique des souches de *Mycobacterium tuberculosis*, pour dépister ou confirmer des cas de transmission communautaires de tuberculose, et aussi pour distinguer une réaction endogène (reprise d'une ancienne infection) d'une réinfection exogène (récidive d'une nouvelle souche).

L'application de technologie moderne peut contribuer à une meilleure compréhension de la pathogénie d'infection et de maladie, à un diagnostic plus rapide et à une identification des types résistants.

Il semble inévitable que la tuberculose restera un problème majeur de santé publique pour les années à venir et surtout pour les pays ayant le plus de difficulté économique et pour lesquels ce problème est secondaire.

7- ANNEXES

ANNEXE A :

Les différentes bactéries aéroportées (hormis les légionelles et les mycobactéries) (91) :

- tableau A1 : *Streptococcus pneumoniae*
- tableau A2 : *Corynebacterium diphtheriae*
- tableau A3 : *Neisseria meningitidis*
- tableau A4 : *Branhamella (Moraxella)*
- tableau A5 : *Hæmophilus influenza et para influenza*
- tableau A6 : *Bordetella pertussis*
- tableau A7 : *Mycoplasma pneumoniae*
- tableau A8 : *Chlamydia*
- tableau A9 : *Staphylococcus aureus*
- tableau A10 : *Streptococcus pyogènes*
- tableau A11 : *Bacillus*
- tableau A12 : *Coxiella burnetii*

TABLEAU A1 : *Streptococcus pneumoniae*

Caractéristiques	<ul style="list-style-type: none"> - Cocci Gram positif en diplocoques effilés entouré d'une capsule : formes smooth virulentes. Après culture, il y a perte de la capsule : forme lisse ronde non pathogène. - La structure antigénique : <ul style="list-style-type: none"> - un polysaccharide C - une couche de protéine M - une capsule qui entraîne la formation d'anticorps spécifique - C'est un germe aérobic et anaérobic - C'est un germe fragile exigeant des facteurs de croissance
Pathogénie	<ul style="list-style-type: none"> - Elle est liée au germe lui même : à la capsule, à la multiplication, à la pneumolysine qui peut être un facteur de virulence - Elle est liée à l'hôte : le refroidissement, le bain en eau froide, la diminution des résistances (chez les enfants de moins de 2 ans, les personnes âgées), une maladie virale, malnutrition et carence alimentaire, alcoolisme, diabète, les splénectomisés, la drépanocytose : tous ces facteurs prédisposent à une infection par le pneumocoque.
Maladies associées	<p>C'est uniquement un effet pyogène :</p> <ul style="list-style-type: none"> - infection de la sphère O.R.L. : pharyngite, amygdalite - infection pulmonaire : broncho-pneumonie... - infection des séreuses : méningites, pleurésies, arthrite... - bactériémies, septicémies - infections génitales
Transmission	Elle se fait par la propagation de gouttelettes
Diagnostic	<p>Uniquement direct. Les prélèvements (crachat, rhinopharyngées...) sont ensemencés rapidement sur des milieux spéciaux, puis observés au microscope. On peut faire une culture sur une gélose au sang : s'il y a une alpha hémolyse, on observe une coloration verte.</p> <p>On peut également rechercher directement les antigènes solubles qui correspondent à la capsule, par électrosynérèse..</p>
Prévention et vaccin	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin polysaccharidique qui permet une immunité de 3 ans - On vaccine les personnes de moins de 2 ans et de plus de 65 ans, les bronchites chroniques, les insuffisants cardiaques et respiratoires, les immunodéprimés, les diabétiques, les néphrotiques, les splénectomisés...

TABLEAU A2 : *Corynebacterium diphtheriae*

Caractéristiques	C'est un bacilles Gram positif n'ayant pas de capsule. C'est un germe aérobie et anaérobie, non acido-alcool-résistantes, non sporulés, immobile ou rarement mobiles. Ce bacille est droit ou légèrement incurvé de 2 à 8 µm de long. Elle exige de nombreux facteurs pour sa croissance.
Pathogénie	La maladie est due à la production de toxine diphtérique contrôlé par le gène toxique. Quand la concentration d'ion ferrique exogène est très basse, la production de toxine est maximale. La toxine agit en bloquant la synthèse de protéine des cellules hôtes en inactivant un facteur d'élongation
Maladies associées	Diphthérie, endocardite, septicémie, arthrite
Transmission	L'habitat normal est le nasopharynx et occasionnellement la peau, chez l'homme. L'infection est propagée par aérosol. Des patients peuvent porter des organismes toxigènes jusqu'à 2-3 mois après l'infection.;
Diagnostic	La croissance se fait sur un milieu AGAR au sang, mais l'identification se fait sur un milieu sélectif. 3 biotypes sont reconnus : mitis, intermedium et gravis. <i>Corynebacterium diphtheriae</i> est Catalase positif et réduit le nitrate. Pour démontrer la production de toxine, on utilise le test Elek.
Prévention et vaccin	Il existe un vaccin qui est utilisé en préventif et en curatif qui est fait d'anatoxine de Ramon. Elle se fait dès l'âge de 3-4 mois avec un rappel tous les 5 ans. Ce traitement a fait disparaître la maladie des pays où elle est systématiquement pratiquée chez les jeunes enfants.

TABLEAU A3 : *Neisseria meningitidis*

Caractéristiques	Ce sont des Cocci Gram négatifs, aérobie strict, encapsulés, en diplocoque.
Pathogénie	Les facteurs de virulence sont : - le pouvoir de multiplication des germes (les germes sont pyogènes) - l'endotoxine qui est libérée lorsque la bactérie est lysée - facteurs favorisants : irritation ou congestion des muqueuses pharyngées, inflammation de l'éthmoïde, diminution de l'immunité du sujet, virus
Maladies associées	- Rhino-pharyngites : méningococcies - Méningite cérébro-spinale - Septicémie, arthrite suppuré, atteinte cardiaque et pulmonaire - Notion de porteur sain : ils portent des anticorps bactéricides
Transmission	Réservoir humain, pas de réservoir animal La propagation se fait par des gouttelettes
Diagnostic	- Direct : prélèvement par un écouvillon coudé pour atteindre la partie postérieure du pharynx. La culture se fait sur une gélose au sang cuit, avec une atmosphère riche en CO ₂ . Différenciation des <i>Neisseria</i> par des tests Oxydase et Catalase. - Indirect : recherche d'anticorps dans le sérum par hémagglutination indirecte, par agglutination au latex. Il faut toujours faire 2 prélèvements à 8 jours d'intervalle.
Prévention et vaccin	- Dépistage de porteurs sains lors des épidémies ; prophylaxie pendant 5 jours pour toutes les personnes en contact avec le milieu de l'épidémie. - Il existe un vaccin polysidique A, C.

TABEAU A4 : Branhamella (Moraxella)

<i>Branhamella catarrhalis</i>	<p>C'est un Cocci Gram négatif en diplocoque, morphologiquement similaire à <i>Neisseria</i>, mais moins de difficulté pour la croissance. C'est un commensal du tractus respiratoire, mais il a été associé à des infections sévères comme des endocardites.</p> <p>C'est un germe oxydase positif, catalyse positif, nitrate réductase positif. Il produit une Bêta lactamase</p>
--------------------------------	---

TABEAU A5 : Hæmophilus influenza

Caractéristiques	<p>Ce sont des bacilles fin et court Gram négatif, immobiles, aero-anaérobie facultatifs. Parfois il y a une capsule inconstante par dessus la paroi. Dans la paroi, présence d'endotoxine</p> <p>Certaines souches possèdent des pili</p>
Pathogénie	<ul style="list-style-type: none"> - La virulence est liée aux pili et à la capsule (protection contre la phagocytose donc un pouvoir de multiplication plus important). Certaines souches sécrètent des IgA protéase qui augmentent leur virulence. - Les endotoxines
Maladies associées	<ul style="list-style-type: none"> - Au niveau de la sphère O.R.L. : rhino-pharyngite, sinusite, otite, laryngite - Conjonctivite - Méningite de l'enfant
Transmission	Elle se fait de personnes à personnes par la voie aéroportée.
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Direct ; à partir d'un prélèvement de pus, d'expectoration, de LCR. - Culture sur milieu enrichi en facteur X et V, sur une gélose au sang cuit. - Identification par technique d'agglutination avec un anti-sérum spécifique : typage sérologique. Egalement identification par étude des caractères biochimiques
Prévention et vaccin	<ul style="list-style-type: none"> - Vaccin réalisé avec le polyoside capsulaire B, conjugué à une protéine porteuse - Il faut vacciner les petits enfants et les personnes âgées

Hæmophilus para influenza

Caractéristiques	<p>Il y a un seul facteur de croissance : le facteur V</p> <p>Il est commensal du rhino-pharynx</p> <p>Rôle pathogène : agent de surinfection dans les bronchites chroniques, endocardites, septicémies</p>
------------------	---

TABLEAU A6 : *Bordetella pertussis*

Caractéristiques	C'est un petit Gram négatif. Sa croissance est lente et fastidieuse. Elle est aérobic stricte, elle synthétise plusieurs adhésines et toxines. Le milieu de culture le plus favorable est le milieu BGS (Bordet et Gengou)
Pathogénie	Le syndrome infectieux est du à l'adhésion des bactéries aux cellules cibles (cellules ciliées de l'appareil respiratoire) ainsi qu'aux adhésines et aux toxines.
Maladies associées	La coqueluche : caractérisé par une toux prolongée paroxystique avec quintes (chant du coq).
Transmission	C'est un pathogène humain qui se propage par la voie aéroportée.
Diagnostic	- Direct ou identification. Le prélèvement doit se pratiquer le plus tôt possible au cours de la maladie. - Indirect ou sérologique : il exige 2 sérums à 3 semaines d'intervalles, il ne permet donc qu'un diagnostic rétrospectif : la sérologie est indispensable pour le suivi de l'immunité, après une infection ou une vaccination.
Prévention et vaccin	- Vaccin entier ou cellulaire inactivé - Vaccin acellulaire On vaccine les enfants dès l'âge de 2 mois.

TABLEAU A7 : *Mycoplasma pneumoniae* : Agent de Eaton

Caractéristiques	Pas de paroi : ceci explique leur polymorphisme et leur insensibilité aux Bêta lactamase.
Pathogénie	Les adhésines (protéines de surface) s'accrochent aux cellules épithéliales trachéales et bronchiques ; les germes se multiplient localement. Ceci entraîne une production de peroxydase qui aboutit à un arrêt des cils vibratiles et donc à une altération des tissus et des cellules ce qui va provoquer la toux.
Maladies associées	- Infections respiratoires : rhinite, pharyngite, bronchite, pneumopathie, pleurésie - Infections O.R.L. : otite - Infections neurologiques : méningites - Infections digestives : hépatite, pancréatite, gastro-entérite - Pneumopathie atypique primitive chez l'enfant dès 5 ans.
Transmission	Par la voie aéroportée. L'infection sévit à l'état endémique, avec recrudescence en automne et hiver.
Diagnostic	- Direct : isolement du germe : prélèvement de l'expectoration du malade ou un brossage bronchique. - Indirect : repose surtout sur l'examen sérologique, par réaction de fixation du complément (faire 2 prélèvements pour voir l'éventuelle augmentation des Anticorps), si on ne fait qu'un seul prélèvement, le titre doit être supérieur ou égal à 1/64. On peut aussi effectué un test ELISA.
Prévention et vaccin	- Pas de vaccin couramment disponible - La prévention par interception de propagation est difficile.

TABLEAU A8 : *Chlamydia (pneumoniae, psittaci)*

Caractéristiques	Parasite intracellulaire obligatoire. Présence simultanée de 2 acides nucléiques : ADN et ARN. Ils ont une enveloppe rigide comparable à celles des bactéries Gram négatives. Présence de 3 types de corps différents : corps élémentaire, corps réticulé, corps intermédiaire.
Maladies associées	- Pour <i>Chlamydia psittaci</i> : psittacose : broncho-pneumopathie ornitose : pneumopathie atypique - Pour <i>Chlamydia pneumoniae</i> : pneumonie atypique
Transmission	L'homme est contaminé au contact d'oiseau ou d'autres hommes contaminés (pour <i>C. psittaci</i>). La contamination se fait par inhalation (ex pour <i>C. psittaci</i> : inhalation de poussières de crottes de pigeon).
Pathogénie	Les facteurs de virulence restent peu clairs, mais l'habitat intracellulaire et les différentes formes de cycles de vie aident les organismes à éviter les défenses hôtes.
Diagnostic	- Direct : inoculation du prélèvement sur des cultures de cellules - Indirect : - sérologie : dosage des Anticorps - Immunofluorescence indirecte (seulement pour <i>C. psittaci</i>) - IDR (seulement pour <i>C. psittaci</i>)
Prévention et vaccin	Il n'y a pas de vaccins disponibles et sont peu probable d'être un succès à cause d'élément immunopathologique des infections.

TABLEAU A9 : *Staphylococcus aureus*

Caractéristiques	<p>C'est un Cocci Gram positif ; les cellules sont en groupes (reflétant l'aptitude à se diviser dans plus d'un plan). Les cellules ont un diamètre d'environ 1 µm..</p> <p>Certains types produisent des capsules.</p> <p>Ils sont capables d'une respiration aérobie et anaérobie.</p>
Pathogénie	<p>Il y a plusieurs facteurs de virulence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - chez tous les types de <i>S. aureus</i> : mucopeptide, coagulase - chez certains types de <i>S. aureus</i> : <ul style="list-style-type: none"> - associés aux cellules : capsule, protéine A, protéine liant la fibronectine, protéine liant le collagène. - produits extra cellulaire : entérotoxines, toxines épidermolytique, haemolysine, leucocidine, staphylokinase, toxine du syndrome du choc toxique.
Maladies associées	<ul style="list-style-type: none"> - furoncle - infection postopératoire - infection associée à un cathéter - ostéomyélite - septicémie - endocardite - syndrome du choc toxique - pneumonie
Transmission	<p>L'habitat normal est l'homme, au niveau cutané, surtout dans le nez.</p> <p>La propagation se fait par contact et par voie aérienne.</p>
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Catalase positive, coagulase positive (des Kits sont disponibles pour la caractérisation biochimique) - Culture sur gélose au sang : on obtient des colonies dorées ou blanches.
Prévention et vaccin	<ul style="list-style-type: none"> - La prévention de la propagation se fait par isolement et/ou traitement des porteurs, dans les zones à haut risque, dans les hôpitaux. - Pas de vaccin disponible.

TABLEAU A10 : *Streptococcus pyogènes* (Streptocoque du groupe A)

Caractéristiques	Ce sont des Cocci Gram positifs en chaînes, les cellules ont un diamètre < 1 µm. Ils sont non mobiles, et Bêta hémolytique.
Pathogénie	Ils fabriquent beaucoup d'enzymes et d'exotoxines qui peuvent jouer un rôle dans l'infection. - Toxine erythroène - deoxyribonucléase - Streptokinase A et B - Hyaluronidase
Maladies associées	Infections du tractus respiratoire supérieure et de la peau : - pharyngite - cellulite - erysipèle - lymphadénite - manifestations toxiques incluant la scarlatine Les complications non suppuratives sont : - glomérulonéphrite aiguë - RAA
Transmission	L'habitat normal est : - le tractus respiratoire supérieur humain - la peau. La propagation se fait par des gouttelettes aéroportées et par contact. La survie dans la poussière peut être importante.
Diagnostic	- La culture se fait sur une gélose au sang - Activité hémolytique importante - Catalase négative - La bacitracine est utilisée pour l'identification, car tous les types y sont sensibles.
Prévention et vaccin	Il n'y a pas de vaccin disponible

TABLEAU A11 : Genre *Bacillus*

Caractéristiques	<p>Ce genre contient environ 50 espèces, la plupart étant des organismes que l'on trouve dans le sol. 2 espèces ont une importance médicale : <i>B. anthracis</i> et <i>B. cereus</i>.</p> <p>Ce sont des Gram positifs, formant des spores. Ils sont encapsulés. Les spores sont formées seulement après que les micro-organismes aient quitté le corps. Ils ont une respiration anaérobie.</p>
Pathogénie	<ul style="list-style-type: none"> - L'acide polyglutamique de la capsule est antiphagocytose. - Une exotoxine est produite : c'est un facteur oedématisant, un facteur létal et un Antigène protecteur. Elle agit localement au niveau de la peau et des poumons.
Maladies associées	<ul style="list-style-type: none"> - L'anthrax est une zoonose et les humains sont infectés par contact avec des peaux et des os infectés : <ul style="list-style-type: none"> - la maladie de " Woolsorters " est un anthrax d'inhalation ou respiratoire (rare) - l'anthrax intestinal est rare chez les humains mais reste d'actualité à cause de la guerre biologique qu'il pourrait y avoir avec ces germes.
Transmission	<p>Au niveau du sol, <i>B. anthracis</i> peut survivre, en compétition avec d'autres organismes, pendant des années, dépendant de la température et de l'humidité.</p> <p>Les humains sont des hôtes accidentels et l'infection est acquise quand les spores entrent au niveau cutané ou sont inhalées.</p>
Diagnostic	La culture se fait sur un milieu classique, simple

TABLEAU A12 : *Coxiella burnetii*

Caractéristiques	C'est un bacille Gram positif qui est très résistant à la dessiccation et aux agents physique. Cette bactérie est à l'intérieure d'une vacuole provenant de la membrane cytoplasmique. C'est un parasite intra cellulaire strict.
Pathogénie	Peu clair, mais les organismes ont un prédilecteur pour les cellules endothéliales. Les caractéristiques de la souche (LPS) interviennent probablement, de même que le terrain sur lequel se développe la maladie (+/- immunodéprimé).
Maladie associée	Fièvre Q aiguë ou chronique.
Transmission	Elle est transmise en aérosol de l'animal ou du matériel contaminés par des animaux infectés, ou par ingestion de laits et produits laitiers non pasteurisés.
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> - Direct : l'isolement du virus est difficile. - Le diagnostic est basé sur la sérologie, par réaction de fixation du complément, et immunofluorescence indirect.
Prévention et vaccin	Il existe un vaccin, il sera fait seulement pour les groupes à risque (ex : les fermiers).

ANNEXE B :

Caractères bactériologiques de *Legionella*

Tableau B1 : les différentes espèces de *Legionella* et leur pouvoir pathogène

Tableau B2 : caractères bactériologiques et biochimiques proprement dit

Tableau B3 : caractères culturels

TABLEAU B1 : LES DIFFÉRENTES ESPÈCES DE *Legionella* ET LEUR POUVOIR PATHOGÈNE (39)

Espèces	Pouvoir pathogène établi
<i>L. adelaidensis</i>	+
<i>L. anisa</i>	+
<i>L. birminghamensis</i>	+
<i>L. bozemanii</i>	
<i>L. brunensis</i>	
<i>L. cherrii</i>	
<i>L. cincinnatiensis</i>	+
<i>L. dumoffii</i>	+
<i>L. erythra</i>	
<i>L. fairfieldensis</i>	
<i>L. feeleii</i>	+
<i>L. geestiana</i>	
<i>L. gormanii</i>	+
<i>L. gratiana</i>	
<i>L. hackeliae</i>	+
<i>L. israelensis</i>	
<i>L. jamestowniensis</i>	
<i>L. jordanis</i>	+
<i>L. lansingensis</i>	+
<i>L. londiniensis</i>	
<i>L. longbeachae</i>	+
<i>L. maceachernii</i>	+
<i>L. micdadei</i>	+
<i>L. moravica</i>	
<i>L. nautarum</i>	
<i>L. oakridgensis</i>	+
<i>L. parisiensis</i>	
<i>L. pneumophila</i>	+
<i>L. quateirensis</i>	
<i>L. quinlivanii</i>	
<i>L. rubrilucens</i>	
<i>L. sainthelensi</i>	
<i>L. santicrucis</i>	
<i>L. shakespearei</i>	
<i>L. spiritensis</i>	
<i>L. steigerwaltii</i>	
<i>L. tucsoensis</i>	+
<i>L. wadsworthii</i>	+
<i>L. worsleiensis</i>	+

TABLEAU B2 : CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES ET BIOCHIMIQUES PROPREMENT DIT

Coloration au Gram	-
Taille	0, 2 à 0, 9 µm
Forme	Bacille, bâtonnets droits avec souvent un aspect en fuseau
Flagelle	1 ou en touffe avec implantation centrale ou subpolaire
Méthodes d'observation des flagelles	- immunofluorescence après culture - microscopie électronique
Mobilité	+ mais lentement
Inclusion lipidique	+
Aérobic	+
Anaérobic	-
Capsule	-
Spore	-
Catalase	+ faiblement
Oxydase	+/-
Acidorésistance	-

TABLEAU B3 : CARACTÈRES CULTURAUX

Croissance	intracellulaire
Milieu de culture	classique
PH	6, 9
Température	35°C (jusqu'à 42° et parfois 50°)
Atmosphère	2, 5 % de CO ₂
Aspects des colonies	grises, muqueuse, polymorphes, aspect dit en " verre brisé " à la loupe
Temps de croissance sur milieu liquide	phase de latence : 3 à 5 h temps de génération : 4 h

ANNEXE C : LES MYCOBACTÉRIES

Tableau C1 : Croissance des principales mycobactéries et maladies associées

Tableau C2 : Galerie d'identification biochimique et caractères de culture de *Mycobacterium tuberculosis*

Tableau C3 : Morphologie des mycobactéries atypiques

Tableau C4 : Classification des mycobactéries atypiques

Tableau C5 : Signes cliniques d'infection à mycobactérie atypique

Tableau C6 : Propriétés biochimiques des mycobactéries atypiques

**TABLEAU C1 : CROISSANCE DES PRINCIPALES MYCOBACTÉRIES
ET MALADIES ASSOCIÉES (91)**

Type de croissance	Espèce	Maladie clinique
Croissance lente	<i>M. tuberculosis</i>	Tuberculose
	<i>M. bovis</i>	Tuberculose bovine
	<i>M. avium</i>	infections disséminées chez les sidéens
	<i>M. intracellulare</i>	infections disséminées chez les sidéens
	<i>M. kansasii</i>	infection pulmonaire
	<i>M. marinum</i>	infection cutané et infection plus profonde (arthrite)
	<i>M. srofulaceum</i>	adénite cervicale chez l'enfant
	<i>M. simiæ</i>	infection pulmonaire, rénale
	<i>M. szulgai</i>	infection pulmonaire, cutané, osseuse
	<i>M. ulcerans</i>	infection cutané
	<i>M. xenopi</i>	infection pulmonaire
	<i>M. paratuberculosis</i>	association avec la maladie de Crohn
Croissance rapide	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonæ</i>	infection opportunistes avec introduction d'organisme dans les tissus subcutanés profonds

**TABLEAU C2 : GALERIE D'IDENTIFICATION BIOCHIMIQUE ET
CARACTÈRES DE CULTURE**

Caractères	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium africanum</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen (délai d'apparition et aspects des colonies)	3 semaines engonique en chou-fleur	1 à 2 mois dysgonique plate, rugueuse	1 à 2 mois dysgonique bombées, lisses
Test au Niacine (acide nicotinique)	+	0 à +	0
Réduction des nitrates	+	0 à +	0
Catalase thermolabile (à 22°C)	+	+	+
TCH (hydrazide de l'acide thiophène-2-carboxylique)	Résistant	Sensible	Sensible

TABLEAU C3 : MORPHOLOGIE DES MYCOBACTÉRIES ATYPIQUES

Morphologie des bacilles	Genre
Bacille long et épais, aspect en " échelle " (1 à 8 µm)	<i>M. kansasii</i>
Bacille " chevelus " de grande taille (8 à 12 µm de long)	<i>M. xenopi</i>
Bacilles petits, isolé (1 à 2 µm)	<i>M. avium</i>

TABLEAU C4 : CLASSIFICATION DES MYCOBACTÉRIES ATYPIQUES

Groupe ; type de pigmentation	Facteurs entraînant la pigmentation	Croissance
Groupe I : espèces photochromogènes	Pigmentation après exposition au soleil	Lente
Groupe II : espèces scotochromogènes	Coloration à l'obscurité et plus intensément à la lumière	Lente
Groupe III : espèces non chromogènes	Non pigmenté à l'obscurité, mais après un temps de culture prolongé peut se pigmenter à la lumière	Lente
Groupe IV	Pigmentation variable	Rapide

TABLEAU C5 : SIGNES CLINIQUES D'INFECTION À MYCOBACTÉRIE ATYPIQUE (39)

Maladie clinique	Personnes atteintes	Genre de mycobactérie
Infections pulmonaire chronique	Patients à antécédents pulmonaire ou bronchique (tuberculose ancienne, emphysème....)	<i>M. xenopi</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. avium</i> <i>M. intacellulare</i>
Adénites à localisation cervicale	Jeunes enfants	<i>M. avium</i>
Affections cutanées : ex : granulomes après contamination d'une plaie par l'eau		<i>M. marinum</i>

TABLEAU C6 : PROPRIÉTÉS BIOCHIMIQUES DES MYCOBACTÉRIES

(39)

	OBS	LUM	Niacine	Nitrate reductase	URE	Catalase à température ambiante	ARY
<i>M. kansasii</i>	-	+	-	+	x	+	x
<i>M. marinum</i>	-	+	x	-	-	+	+
<i>M. szulgai</i>	+	+	-	+	+	+	-
<i>M. gordonæ</i>	+	+	-	-	x	+	-
<i>M. xenopi</i>	+	+	-	-	-	+	+
<i>M. flavescens</i>	+	+	-	+	-	+	+
<i>M. Avium intracell.</i>	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. scrofulaceum</i>	+	+	-	-	+	+	-
<i>M. malmoense</i>	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. simiæ</i>	-	x	x	-	+	+	-
<i>M. asiaticum</i>	+	+	-	-	-	+	-
<i>M. terræ</i>	-	-	-	+	-	+	-
<i>M. gastrie</i>	-	-	-	x	-	+	-
<i>M. triviale</i>	-	-	-	+	-	+	-
<i>M. Non chromogenicum</i>	-	-	-	-	-	+	-
<i>M. fortuitum</i>	-	-	-	+		+	-
<i>M. peregrinum</i>	-	-	-	+		+	-
<i>M. chelonæ</i>	-	-	x	-		+	-
<i>M. abscessus</i>	-	-	x	-		+	-
<i>M. fallax</i>	-	-					
<i>M. vaccæ</i>	+	+					
<i>M. senegalense</i>	-	-					
<i>M. thermoresistible</i>	+	+					
<i>M. phlei</i>	+	+					
<i>M. smegmatis</i>	-	-					
<i>M. ulcerans</i>	-	-					
<i>M. lepræ</i>							
<i>M. paratuberculosis</i>	-	-					
<i>M. hæmophilum</i>	-	-					

x : Résultat très variable

+ : Résultat positif

- : Résultat négatif

OBS : Pigmentation à l'obscurité

LUM : Pigmentation à la lumière

URE : Uréase en 18 h

ARY : Aryl sulfatase en 3 jours

ANNEXE D : TUBERCULOSE ET RÉSISTANCE

- Tableau D1 : Pourcentage de résistance à la tuberculose aux Etats Unis d'Amérique, en fonction de la situation des malades et de leur nationalité
- Tableau D2 : Pourcentage de multi-résistance dans 3 des 4 banlieues les plus surpeuplées de New York
- Tableau D3 : Pourcentage de résistance en France
- Tableau D4 : Pourcentage de résistance le plus élevé, en 1992 dans le monde
- Tableau D5 : Pourcentage de résistance primaire aux Etats Unis d'Amérique
- Tableau D6 : Résistance primaire et secondaire en France
- Tableau D7 : Résistance primaire en France et aux Etats Unis d'Amérique
- Tableau D8 : Résistance secondaire à New York (Avril 1991) et à Paris (1988-1992)
- Tableau D9 : Résistance primaire à New York (Avril 1991) et à Paris (1988-1992)
- Tableau D10 : Caractéristiques démographiques chez 25 patients HIV négatifs ayant une tuberculose multi-résistante (137)

**TABLEAU D1 : POURCENTAGE DE RÉSISTANCE À LA
TUBERCULOSE, AUX ETATS UNIS D'AMÉRIQUE, EN FONCTION DE LA
SITUATION DES MALADES ET DE LEUR NATIONALITÉ (124), (1994)**

	% de résistance
Femmes asiatiques de militaires retournant en Asie du sud est	50 %
Sans abris du Texas	27 %
Certains groupes asiatiques et hispaniques	15-20 %

**TABLEAU D2 : POURCENTAGE DE MULTIRÉSISTANCE DANS 3 DES
4 BANLIEUES LES PLUS SURPEUPLÉES DE NEW YORK (124), (137)**

Année	% de résistance
1987	0-3 %
1991	14-16 %

Type de résistance	% de résistance à New York
Résistance à au moins 1 médicament	28-33 %
résistance à au moins 2 médicaments	14-19 %
Résistance à Isoniazide et Rifampicine en 1991	3, 5 %

**TABLEAU D3 : POURCENTAGE DE RÉSISTANCE EN FRANCE (26),
(85), (111), (124)**

	% de résistance
Multirésistance en : 1992	0, 5 %
1993	0, 5 %
Résistance à au moins 1 antibiotique	3, 5 %

**TABLEAU D4 : POURCENTAGE DE RÉSISTANCE LE PLUS ÉLEVÉ,
EN 1992, DANS LE MONDE (124)**

Dans la république de Djibouti et à Horn	% de résistance
Résistance à tous les médicaments de 1 ^{ère} ligne	38 %
Résistance à au moins 2 médicaments de 1 ^{ère} ligne	78 %

TABLEAU D5 : POURCENTAGE DE RÉSISTANCE PRIMAIRE AUX ETATS UNIS D'AMÉRIQUE (124)

	Résistance primaire (%)
1950	1-2 %
1970-1980	+ 8, 6 %
1980-1990	+ 3 %
1970 à nos jours	16-22 %

TABLEAU D6 : RÉSISTANCE PRIMAIRE ET SECONDAIRE, EN FRANCE (13)

Dans un service de pneumologie à Paris de 1990 à Octobre 1993

	Résistance primaire (%)	Résistance secondaire (%)
Résistance totale	6 %	1 %
Résistance à l'Isoniazide	2, 9 %	1 %
Résistance à la Rifampicine et à l'Ethambutol	0 %	

Enquête effectuée par Grosset et Truffot-Pernot, de 1980 à 1992

	Résistance primaire	Résistance secondaire	Taux de rechute
1980-1986 (n = 407)	13 %	14 %	20, 9 %
1986-1992 (n = 512)	6, 7 %	2, 1 %	5, 5 %

TABLEAU D7 : RÉSISTANCE PRIMAIRE EN FRANCE ET AUX ETATS UNIS D'AMÉRIQUE (50)

	% de résistance en France	% de résistance à New York en 1982-1984
Résistance à l'Isoniazide	4, 5 %	9 %
Résistance à la Rifampicine	0, 5 %	
Résistance à l'Isoniazide et à la Rifampicine	0, 15 %	3 %

TABLEAU D8 : RÉSISTANCE SECONDAIRE À NEW YORK (AVRIL 1991) ET À PARIS (1988-1992) (50)

Souches de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	% de souches isolées à New York (n = 239)	% de souches isolées à Paris (n = 103)
% de résistance à au moins 1 antibiotique	44 %	25 %
% de résistance à au moins l'Isoniazide	36 %	20 %
% de résistance à au moins Streptomycine	17 %	18 %
% de résistance à au moins Isoniazide et Rifampicine	30 %	13 %
% de rechutes	51 %	10-20 %

TABLEAU D9 : RÉSISTANCE PRIMAIRE À NEW YORK (AVRIL 1991) ET À PARIS (1988-1992) (50)

Sujets	Ville	% de résistance à au moins 1 ATB	% de résistance à au moins Isoniazide	% de résistance à au moins Isoniazide et Rifampicine	Souches isolées
HIV négatif	New York	18 %	10 %	3 %	145
HIV négatif	Paris	8, 6 %	3, 3 %	0 %	417
HIV positif	New York	30 %	24 %	16 %	82
HIV positif	Paris	13, 2 %	9, 2 %	3 %	152

TABLEAU D10 : Caractéristiques démographiques chez 25 patients HIV négatifs ayant une tuberculose multi-résistante (137)

	Caractéristiques	Pourcentage de multi-résistance
Age	< 25 ans	8 %
	25-44 ans	60 %
	> 44 ans	32 %
Sexe	Homme	56 %
	Femme	44 %
Groupe ethnique	noir	60 %
	hispanique	16 %
	asiatique	16 %
	blanc	8 %

8- BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABITEBOUL D., VERON M., FESSARD C., HAURY B Tuberculose et personnel de santé : prévention, surveillance. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1995, **25** : 168-172
- 2 AMIEL C. Manifestations cliniques et aspects thérapeutiques : la tuberculose. *Infectiologie du Praticien*, 1993, **11** : 263
- 3 ATLAS R.M., WILLIAMS J.F., HUNTINGTON M.K. *Legionella* contamination of dental-unit waters. *Applied and Environmental Microbiology*, 1995, **61** : 1208-1213
- 4 BERCHE P., GAILLARD J.L., SIMONET M. humaines. Chapitre 24 : *Legionella*, PP 244-250. Chapitre 44 : Les mycobactéries de la tuberculose, PP 407-426. Chapitre 45 : Les mycobactéries atypiques, PP427-435. In Flammarion médecine-sciences (ed). Bactériologie : bactéries des infections humaines. Soulisse et Cassegrain (Niort).
- 5 BERTRAND P., BRODERICK A. La tuberculose dans les pays de l'Est et dans l'ex URSS. *Sidalerte*, 1994, **36** : 22
- 6 BINKIN N.J., GHERSI G., BOERI V., LO MONACO R., SALAMANIA G. An epidemic of tuberculosis in an elementary school, San Remo, Italy, 1993. *Revue Epidémiologique et Santé Publique*, 1994, **42** : 138-143
- 7 BLATT S.P., PARKINSON M.D., PACE E., HOFFMAN P., DOLAN D., LAUDERDALE P., ZAJAC R.A., MELCHER G.P. Nosocomial legionnaires' disease : aspiration as a primary mode of disease acquisition. *American Journal of Medicine*, 1993, **95** : 16-21
- 8 BLUMBERG H.M., WATKINS D.L., RAY S.M., BERSCHLING J.D., ANTLE A., MOORE P., WHITE N., HUNTER M., GREEN M., Mc GOWAN J.E. Preventing the nosocomial transmission of tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 1995, **122** : 658-663
- 9 BORNSTEIN N. Du diagnostic biologique au contrôle épidémiologique des legionelloses. *Hygiènes*, 1993, **84** : 280-287
- 10 BOURDILLON F., DESENCLOS J.C. Enquête nationale sur les pratiques de prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose dans les lieux de soins en 1993. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **21** : 59-60

- 11 BOUVET E. Transmission nosocomiale de tuberculose multirésistante parmi les patients infectés par le VIH. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1991, **45** : 12-13
- 12 BOUVET E., DESENCLOS J.C. Recommendations pour la prévention de la transmission de la tuberculose dans les lieux de soins. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1992, **53** : 22
- 13 BRECHOT J.M., FISCEL C., STELIANIDES S., BOUVET A., ROCHEMAURE J. La tuberculose dans un service de pneumologie parisien : 151 cas. *La Presse Médicale*, 1995, **24**, **20** : 933-936
- 14 Brèves spéciales. *Sidalerte*, 1994, **36** : 12-15
- 15 BROWN J.S., WELLS F., DUCKORTH G., PAUL E.A., BARNES N.C. Improving notification rates for tuberculosis. *British Medical Journal*, 1995, **310** : 974
- 16 BURGE P.S., HEDGE A., WILSON S., BASS J.H., ROBERTSON A. Sick building syndrome : a study of 4373 office workersbuilding syndrome. *Annals of Occupational Hygiene*, 1987, **31** : 493-504
- 17 BURGE P.S., JONES P., ROBERTSON A. Sick building syndrome : environmental comparisons of sick and healthbuilding. *Indoor Air*, 1991, **2** : 111-121
- 18 CABANES P.A., DUBROU S., LARGUIER M., SAUDE I., FESTY B. Les Legionella dans l'environnement hydrique sanitaire. Données préliminaires pour une évaluation du risque en France. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1995, **25** : 850-857
- 19 CARDINAL P., JESSAMINE P., CARTER-SNELL C., MORRISON S., JONES G. Contribution of water condensation in endotracheal tubes to contamination of the lungs. *Chest*, 1993, **104** : 127-129
- 20 CASTEL O., BURUCOA C., ANTONIOTTI B., UNDERNER M., CLEMENT F., PATTE F., FAUCHERE J.L., CASTETS M., VINCENT V. Analyse d'une épidémie de tuberculose en 1992 dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Poitiers. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **36** : 61-63
- 21 CASTELLAN R.M., OLENCHOCK S.A., KINSLEY K.B., HANKINSON, J.L. Inhaled endotoxin and decreased spirometric values. *New England Journal of Medicine*, 1987, **317** : 605-610
- 22 CATANZARO A. Preventing nosocomial transmission of tuberculosis. *The Lancet*, 1995, **345** : 204-205

- 23 CAZEIN F., PAUCHARD M.S., LAPORTE A. Caractéristiques des patients adultes entrant dans le SIDA par une tuberculose, extra pulmonaire. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **15** : 30-31
- 24 CHAULET B. Tuberculose et transition épidémiologique : le cas de l'Algérie. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4, 3** : 181-187
- 25 COLE S.T.. La tuberculose fait de la résistance studies. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4, 3** : 203-207
- 26 Conférence d'experts sur la tuberculose. La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie actuelle ? *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1995, **25** : 168-172
- 27 Contamination du personnel soignant en milieu hospitalier : les conclusions de la session spéciale infirmière. *La Lettre du CIPI* (Congrès International sur la Prophylaxie des Infections), 1994, **6** : 3
- 28 CORLAN E.. La Roumanie : le taux d'incidence le plus fort d'Europe. *Sidalerte*, 1994, **36** : 25
- 29 DANZON A., JUNOD B., HAURY B., MORELLEC J.C.. Déclaration de la tuberculose et demandes d'intervention des services de lutte : antituberculeuse dans 2 départements français. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **50** : 38-39
- 30 DARBYSHIRE J.H.. Tuberculosis : old reasons for a new increase ? *British Medical Journal*, 1995, **310** : 954-955
- 31 DAUTZENBERG B. Tuberculose : prévention, isolement, hygiène. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 1995, **333** : 907-911
- 32 DE COCK K.M., WILKINSON D. Tuberculosis control in resource-poor countries : alternative approaches in the era of HIV. *The Lancet*, 1995, **346** : 675-677
- 33 DESENCLOS J.C.. La place des masques, de la ventilation et des ultraviolets dans la prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose dans les lieux de soins. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **15** : 56-58
- 34 DRIVER C.R., VALWAY S.E., MORGAN W.M., ONORATO I.M., CASTRO K.G.. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* associated with air travel. *JAMA*, 1994, **272** : 1031-1035

- 35 DROBNIEWSKI. Tuberculosis in prisons. Forgotten plague. *The Lancet*, 1995, **346** : 948-949
- 36 FABER C.. La tuberculose marque le pas. *Le Quotidien du Médecin*, 1996, **5768** : 34
- 37 FINNEGAN M.J., PICKERING C.A.C., BURGE P.S.. The sick building syndrome : prevalence studies. *British Medical Journal*, 1984, **289** : 1573-1575
- 38 FLORENTIN A., AZOULAY S., BONNET N., DAGON C., DUCREUX N., GIORGI M., PELLETIER A. Tuberculose chez le personnel hospitalier de l'AP-HP. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **5** : 48-49
- 39 FRENEY J., RENAUD F., HANSEN W., BOLLET C.. Chapitre 35 : Les mycobactéries : bacille de la tuberculose, PP 899-917. Chapitre 36 : Les mycobactéries autres que les mycobactéries de la tuberculose (MAMT), PP 923-933. Chapitre 56 : *Legionella*, PP 1327-1354. In Elsevier (ed). Manuel de bactériologie clinique. Louis-Jean (Gap).
- 40 FRIEDEN T.R., STERLING T., PABLO-MENDEZ A., KILBURN J.O., CAUTHEN G.M., DOOLEY S.W.. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. *New England Journal of Medicine*, 1993, **328**, **8** : 521-526
- 41 FRICKER H.. Qualité microbiologique de l'air et systèmes de climatisation : Etude de la flore bactérienne et fongique et influence des caractéristiques de l'installation. Thèse soutenue publiquement le 1^{er} Juillet 1993. Université Joseph Fourier.
- 42 GIQUEL P.. Epidémiologie moléculaire de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4**, **3** : 181-187
- 43 GIRARD M.. Prophylaxie combinée des infections opportunistes chez l'adulte infecté par le VIH. *Médecine et Hygiène*, 1994, **52** : 455-458
- 44 GLASER J.B., GREIFINGER R.B.. Correctional health care : a public health opportunity. *Annals Internals of Medicine*, 1993, **118** : 139-145
- 45 GOZLAN M.. Le virus *Ebola* ressurgit. *Journal International de Médecine*, 1995, **347** : 14
- 46 GOZLAN M.. *Ebola, Lassa...*: nous ne sommes pas prêts. *Journal International de Médecine*, 1995, **350** : 14-15

- 47 GOZLAN M.. Y a t-il un BK dans l'avion ? *Journal International de Médecine*, 1995, **342** : 14-15
- 48 GRAF P.. Tanzanie : histoire d'un programme modèle. *Sidalerte*, 1994, **36** : 16-17
- 49 GRILLOT R., PARAT S., PERDRIX A., CROIZE J.. Contaminations of air systems : 1987-88 assessment and prospects of the Grenoble intervention group. *Aerobiologia*, 1990, **6** : 58-65
- 50 GROSSET J.. Fréquence et gravité actuelle de la résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4, 3** : 196-202
- 51 GROSSET J., BRICAIRE F.. La tuberculose. Dossier technique sur Rifinah^R, Rifater^R, Laboratoire MARION MERRELL DOW S.A..
- 52 Groupe de travail. Les masques pour la prévention de la transmission du BK dans les lieux de soins. *Microbes*, 1995, **1** : 10-12
- 53 H.M.. Masques de protection et tuberculose. *Prescrire*, 1994, **145** : 666-667
- 54 H.M.. Hygiène des endoscopes. *Prescrire*, 1994, **137** : 113
- 55 HARRISON J., PICKERING C.A., FARAGHER E.B., AUSTWICK P.K., LITTLE S.A., LAWTON L.. An investigation of the relationship between microbial and particulate indoor air pollution and the sick building syndrome. *Respiratory Medicine*, 1992, **86** : 225-235
- 56 HEEDERIK D., BROUWER R., BIERSTEKER K., BOLEIJ J.S.M.. Relationship of airborne endotoxin and bacteria levels in pig farms with the lung function and respiratory symptoms of farmers. *Internal Archives of Occupational and Environmental Health*, 1991, **62** : 595-601
- 57 HLADY W.G., MULLEN R.C. et Coll.. Outbreak of legionnaires'disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 1993, **138** : 555-562
- 58 HODGSON M.J., FROHLIGER J., PERMAR E., TIDWELL C., TRAVEN N.D., OLENCHOCK S.A., KARP M.. Symptoms and microenvironmental measures in non problem buildings. *Journal of Occupational Medicine*, 1991, **33** : 527-533
- 59 HOPEWELL P.C.. Tuberculose et VIH ? "on a encore rien vu ! ". *Sidalerte*, 1994, **36** : 11

60 HUBERT B., SCHWOEBEL V., DESENCLOS J.C., MOYSE C., LAPORTE, A., HAURY B., COLLOMB J., PINTEAUX A., CONNAN-CLARK J., BOTREAU-ROUSSEL P., BOUCHARD I. Surveillance de la tuberculose en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **19** : 36-37

61 HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H. Chapitre 16 : Les virus de la grippe, PP 164-182. Chapitre 17 : La famille des *Paramyxovirus*, PP 183-198. In Flammarion médecine-sciences (ed). Virologie. Soullisse et Cassegrain.

62 34° ICAAC. Tuberculose : infection nosocomiale à *Legionella pneumophila*, l'infection disséminée à *Mycobacterium avium complex*. La Lettre de l'Infectiologue, 1994, **9**, **20** : 650-653,

63 Indoor air pollutants : exposure and health effects : report on a World Health. Organisation meeting. Copenhagen, Denmark : *World Health Organisation. Regional Office for Europe*, 1983

64 ISEMAN, STARKE J.. Immigrants and tuberculosis. *New England. Journal of Medicine*, 1995, **332** : 1094-1095

65 J.J.. Tuberculose à bacilles résistants. *Prescrire*, 1993, **14**, **143** : 512.

66 JAAKKOLA J.J.K., HEINONEN O.P.. Sick building syndrome, sensation of dryness and thermal comfort in relation to room temperature in a office building : need for individual control of temperature. *Environmental Internal*, 1989, **15** : 163-168

67 JAAKKOLA J.J.K., HEINONEN O.P., SEPPANEN O.. Mechanical ventilation in office buildings and the sick building syndrome : an experimental and epidemiological study. *Indoor Air*, 1991, **2** : 111-121

68 JAAKKOLA J.J.K., MIETTIENEN P.. Type of ventilation system in office buildings and sick building syndrome. *American Journal of Epidemiology*, 1995, **141**, **8** : 755-765

69 JANSEN H.M., SACHS A.P.E., VAN ALPHEN L.. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical. Care Medicine.*, 1995, **151** : 2073-2080

70 JARVIS W.R., BOLYARD E.A., BOZZI C.J., BURWEN D.R., DOOLEY S.W., MARTIN L.S., MULLAN R.J., SIMONE P.M.. Respirators, recommendations and regulations : the controversy surrounding protection of health care workers from tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*, 1995, **122** : 142-146

- 71 JENSEN P.A., TODD W.F., DAVIS G.N., SCARPINO P.V.. Evaluation of eight bioaerosol samplers challenged with aerosols of free bacteria. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1992, **53** : 660-669
- 72 JOUGLA E., SCHWOEBEL V., LE TOULEC A.. Evolution de la mortalité par tuberculose en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **52** : 44-45
- 73 JUCKER M.T., FALKINHAM III J.O.. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Relatedness of *Mycobacterium avium* complex of plasmids. *American Review of Respiratory Disease*, 1990, **142** : 858-862
- 74 KIEHN T.E., CAMMARATA R.. Comparative recoveries of *Mycobacterium avium intracellulare* from Isolator lysis-centrifugation and BACTEC 13 A blood cultures systems. *Journal of Clinical Microbiology*, 1988, **26** : 760-761
- 75 KLINE S.E., HEDEMARK L.L., DAVIES S.F.. Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *New England Journal of Medicine*, 1995, **333**, **4** : 222-227
- 76 KOCHI A.. La tuberculose à l'ère du SIDA. *Sidalerte*, 1994, **36** : 6-7
- 77 KUBALEK I., KOMENDA S.. Seasonal variations in the occurrence of environmental mycobacteria in potable water. *A.P.M.I.S.*, 1995, **103** : 327-330
- 78 LEBOWITZ M.D.. Biological responses to indoor air contaminants. *Aerobiologia*, 1991, **7** : 10-16
- 79 LE COUTOUR X., GRANDBASTIEN B.. Le risque nosocomial. *Revue Epidémiologique et Santé Publique*, 1994, **42** : 399-407
- 80 LE MINOR L., VERON M.. Chapitre 1 : Structure et anatomie fonctionnelle, PP 1-18. Chapitre 8 : Lipopolysaccharide et endotoxines, PP 124-132. Chapitre 21 : Legionella, PP402-408. Chapitre 39 : Mycobactéries, PP 657-688. In Flammarion médecine-sciences (ed). Bactériologie médicale. Nouvelle (Orleans).
- 81 LIGHTHART B., SHAFFER B.T.. Airborne bacteria in the atmosphere surface layer : temporal distribution above a grass seed field. *Applied and Environmental Microbiology*, 1995, **61** : 1492-1496
- 82 LYLES W.B., GREVE K.W., BAUER R.M., WARE M.R., SCHRAMKE C.J., CROUCH J., HICKS A.. Sick building syndrome. *South Medical Journal*, 1991, **84** : 65-71

- 83 Mc CLUSKEY R., SANDIN R., GREENE J.. Detection of airborne cytomegalovirus in hospitals rooms of immunocompromised patients. *Journal of Virological Methods*, 1996, **56** : 115-118
- 84 MADGE P., PATON J.Y., Mc COLL J.H., MACKIE P.L.K.. revention of nosocomial respiratory syncytial virus infection. *The Lancet*, 1993, **341** : 182-183
- 85 MAGE C.. Tuberculose : des chiffres alarmants. *Moniteurs des Pharmacies et des Laboratoires*, 1995, **2105** : 32-33
- 86 MANGTANI P., JOLLEY D.J., WATSON J.M., RODRIGUES L.C.. Socioeconomic deprivation and notification rates for tuberculosis in London during 1982-1991. *British Medical Journal*, 1995, **310** : 963-966
- 87 MARCHAL G.. La tuberculose : maladie pulmonaire préoccupante. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1995, **6**, **1** : 3-8
- 88 MARCHAL G.. La réponse immunitaire au cours de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4**, **3** : 216-224
- 89 MEDLAR E.M.. The pathogenesis of minimal pulmonary tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 1948, **58** : 583-611
- 90 MENDELL M.J., SMITH A.H.. Consistent pattern of elevated symptoms in air conditioned office buildings : a reanalysis of epidemiologic studies. *American Journal of Public Health*, 1990, **80** : 1193-1199
- 91 MIMS C.A., PLAYFAIR J., ROITT I.M., WAKELIN D., WILLIAMS R.. Chapitre 11 : Entry, exit and transmission, PP 11-1 - 11-18. Chapitre 16 : Pathological consequences of infection, PP 16-1 - 16-14. Chapitre 20 : Upper respiratory tract infections, PP 20-1 -20-10. Chapitre 39 : Hospital infection, sterilization and disinfection, PP 39-1 -39-18. Section 5 : Appendix, A1-A51. In FOLEY F. (Ed). *Medical microbiology*. Mosby (Londres).
- 92 MOHLE-BOETANI J.C., MILLER B., HALPERN M., TRINERDI A., LESSLER J., SOLOMON S.L., FENSTERSHEIR M.. School-based screening for tuberculosis infection. A cost-benefit analysis. *J.A.M.A.*, 1995, **274** : 613-619
- 93 MOLINA C., MOLLINA N.. Qualité de l'air des llocaux et santé publique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 1994, **178** : 47-56
- 94 NAU J.Y.. Y a-t-il un tuberculeux dans l'avion ? *Médecine et Hygiène*, 1995, **53** : 72

- 95 NETTLEMAN, FREDRICKSON M., GOOD N.L., HUNTER S.A.. Tuberculosis control strategies : the cost of particulate respirators. *Annals of Internal Medicine*, 1994, **121** : 37-40
- 96 NORBACK D., EDLING C.. Environmental occupational and personal factors related to the prevalence of sick building syndrome in the general population. *British Journal of Industrial Medicine*, 1991, **48** : 451-462
- 97 Note de la rédaction. Tuberculose. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **52** : 47
- 98 Note de lecture. A propos de la prophylaxie des mycobactéries à l'hôpital. *Microbes*, 1995, **1** : 20-23
- 99 Note et activité OMS. Recherche de l'infection à VIH chez les tuberculeux : déclaration conjointe du programme OMS de la tuberculose et du programme mondial OMS de lutte contre le SIDA. *Bulletin de l'OMS*, 1995, **73** : 406-407
- 100 O' BRIEN S.J., BHOPAL R.S.. Legionnaires'disease : the infection dose paradox. *The Lancet*, 1993, **342** : 5
- 101 P.H.. La colonisation de l'eau potable peut être une source d'infection à *Mycobacterium avium* dans le SIDA. *Médecine et Hygiène*, 1994, **52** : 1384
- 102 P.H.. Prévenir la transmission nosocomiale de la tuberculose. *Médecine et Hygiène*, 1995, **53** : 1341
- 103 PAPAIZIAN L., FRAISSE A., GARBE L., ZANDOTTI C., THOMAS P., SAUX P., PERRIN G., GOUIN F.. Cytomegalovirus : an unexpected cause of ventilator associated pneumonia. *Anesthesiology*, 1996, **84** : 280-287
- 104 PEARSON M.L., JEREB J.A., FRIEDEN T.R., CRAWFORD J.T., AVIS J.T., DOOLEY S.W., JARVIS W.R.. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* : a risk to patients and health care workers. *Annals of Internal Medicine*, 1992, **117** : 191-196
- 105 PELLETIER A.R., DIFERDINANDO G.T., GREENBERG A.J., SOSIN .M., JONES W.D., BLOCH A.B., WOODLEY C.L.. Tuberculosis in a correctional facility. *Archieve of Internal. Medicine.*, 1993, **153** : 2692-2695

- 106 PERRAUD M., NICOLLE M.C., CHIARELLO E., TISSOT-GUERRAZ F., CETRE J.C., SEPTJAN M.. Air filtration and prevention of aspergillary pneumopathies. Preliminary comparative study of two mobile units for bacteriological air purification with recycling. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, 1992, **34** : 295-299
- 107 PERRONNE C.. Tuberculose et infection à VIH. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4, 3** : 193-195
- 108 PICARD L.; Un foisonnement de formes et de familles. *Science et Vie/Hors Série*, 1995, **193** : 23-25
- 109 PRESCOTT, HARLEY, KLEIN. Chapitre 37 : Les maladies humaines dues principalement aux bactéries Gram-positives et Gram-négatives, PP 741-769. In Brown W.C. (ed). *Microbiologie*. De Boeck-Wesmael S.A. (Bruxelles).
- 110 QUENUM B., HUBERT B., GROSSET J.. La tuberculose en France de 1970 à 1989. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1990, **3** : 7-8
- 111 RAVIGLIONE M.C., SNIDER D.E., KOCHI A.. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemia. *JAMA*, 1995, **273** : 220-226
- 112 REGNAULT J.P.. Chapitre 11 : Barrières naturelles, PP188-199. Chapitre 16 : Bactérioses, PP 294-308. In Decarie et Vigot (eds). *Agression et défenses du corps humain*. Gagné Ltée (Louiseville, Canada).
- 113 D'après " relevé épidémiologique hebdomadaire OMS ". Tuberculose : tendance à long terme de la tuberculose en Europe occidentale. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **16** : 35
- 114 RICHARD A.. Climatisation : un salarié sur deux s'en plaint. *Panorama du Médecin*, 1995, **4295** : 6
- 115 RICHARD L.R.. Airborne Infection. *The American Journal of Medicine*, 1974, **57** : 466-469
- 116 RIOU F.. Le point sur l'épidémiologie et la prévention des legionelloses en milieu hospitalier. *Hygiènes*, 1993, **3** : 22-33
- 117 ROBERTSON A., BURGE P.S., HEDGE A., SIMS J., GILL F.S., FINNEGAN M., PICKERING C.A.C., DALTON G.. Comparison of health problems related to work and environmental measurements in two office buildings with different ventilation systems. *British Journal of Industrial Medicine*, 1985, **291** : 373-376

- 118 ROMENSKY A.. En Russie " nous pourrons agir si tant est que nous ayons les ressources nécessaires pour acheter les médicaments anti-tuberculeux ". *Sidalerte*, 1994, **36** : 23
- 119 RYLANDER R., HAGLIND P., LUNDHOLM M.. Endotoxin in cotton dust and respiratory function decrement among cotton workers in an experimental cardroom. *American Review of Respiratory Disease*, 1985, **131** : 209-213
- 120 SALOMON J., HAURY B.. Les cas de tuberculose déclarés en France en 1993. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **44** : 69-71
- 121 SCHIEFFELBEIN C.W., SNIDER D.E.. Tuberculosis control among homeless populations. *Archieve Internals Medicine*, 1988, **148** : 1843-1846
- 122 SCHWOEBEL V., HUBERT B., DESENCLOS J.C.. Investigations à conduire autour d'un cas de tuberculose ou de primo-infection tuberculeuse récente. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1994, **9** : 52-54
- 123 SCHWOEBEL V., PAPILLON F., HAEGHEBAERT S., TRUFFOT-PERNOT C., GROSSET J.. Surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants en 1992. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1993, **50** : 40-41
- 124 SEPKOWITZ K.A., RAFFALLI J., RILEY L., KIEHN T.E., ARMOSTRONG D.. Tuberculosis in the SIDA era. *Clinical Microbiology Review*, 1995, **8, 2** : 180-199
- 125 SHIOKAWA Y.. 10^e conférence internationale sur le SIDA, Yokohama. *Sidalerte*, 1994, **36** : 9-10
- 126 SINGH N., YU V.L.. Potable water and *Mycobacterium avium* complex in HIV patients : is prevention possible ? *The Lancet*, 1994, **343** : 1110-1111
- 127 SIROJIDDINOVA U.I., GOGEBASHVILI N.V.. Georgie, Tadjikistan : " nous avons besoins de personnels spécialisés ". *Sidalerte*, 1994, **36** : 24-25
- 128 SKOV P., VALBJORN O., PEDERSEN B.V.. Influence of indoor climate on the sick building syndrome in an office environment. *Scandinavia Journal of Work Environmental Health*, 1990, **16** : 363-371

- 129 SKOV P., VALBJORN O., PEDERSEN B.V.. Influence of personal characteristics job-related factors and psychological factors on the sick building syndrome. *Scandinavia Journal of Work Environmental Health*, 1990, **15** : 286-295
- 130 SOW O.. Guinée : une expérience à développer. *Sidalerte*, 1994, **36** : 20-21
- 131 STARKE J.R.. Universal screening for tuberculosis infection. School out ! *Journal of American Medical Association*, 1995, **274** : 652-653
- 132 STEAD W.W.. Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculose : a guide for the use of preventive therapy. *Annals of Internal Medicine*, 1995, **122** : 906-912
- 133 STETZENBACH L.D.. Airborne microorganisms. *Encyclopedia of Microbiology*, 1992, **1** : 53-65
- 134 SUDRE P.. Aspects contemporains de l'épidémiologie de la tuberculose. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 1993, **4, 3** : 173-180
- 135 TCHAKAMIAN S., HAURY B.. Surveillance. Les cas déclarés de tuberculose en 1994. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1995, **52** : 225-227
- 136 TEEUW K.B., VANDENBROUCKE-GRAULS M.J.E., VERHOEF J.. Airborne Gram-negative and endotoxin in sick building syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 1994, **154** : 2339-2345
- 137 TELZAK E.E., SEPKOWITZ K., ALPERT P., MANNHEIMER S., MEDARD F., EL-SADR W., BLUM S., GAGLIARDI A., SALOMON N., TURETT G.. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 1995, **333** : 907-911
- 138 TEMPLETON G.L., ILLING L.A., YOUNG L., CAVE M.D., STEAD W.W., BATES J.H.. The risk for transmission of *Mycobacterium tuberculosis* at the bedside and during autopsy. *Annals of Internal Medicine*, 1995, **193** : 23-25
- 139 THEUNISSEN H.J.H., LEMMENS-DEN TOOM N.A., BURGGRAAF A., STOLZ E., MICHEL M.F.. Influence of temperature and relative humidity on the survival of *Clamydia pneumoniae* in aerosols. *Applied and Environmental Microbiology*, 1993, **59** : 2589-2593
- 140 V. N.. Infections nosocomiales : les résultats de la première grande étude européenne. *JAMA*, 1995, **274** : 6391

141 VAN ALPHEN L., JANSEN H.M., DANKERT J.. Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. *American Journal Respiratory of Critical Care Medicine*, 1995, **151** : 2094-2100.

142 VARNEROT A., CLEMENT F., TORREA G., GIQUEL B., LEVY-FREBAULT V.U.. Contamination d'un fibroscope bronchique par *Mycobacterium tuberculosis*. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1992, **53** : 22

143 VOELKER R.. New initiative for global tuberculose control. *JAMA*, 1995, **274** : 1255-1257

144 VON REYN C.F., MALSOW J.N., BARBER T.W., FALKINHAM J.O., ARBEIT R.D.. Persistent colonisation of potable water as a source of *Mycobacterium avium* infection in AIDS. *The Lancet*, 1994, **343** : 1137-1141

145 WALLEY J., PORTER J.. Chemoprophylaxie in tuberculosis and HIV infection. *British Medical Journal*, 1995, **310** : 1621-1622

146 WITEBSKY F.G., KEISER J.F., CONVILLE P.S., BRYAN R., PARK C.H., WALKER R., SIDDIQI S.H.. Comparison of BACTEC 13 A medium Du Pont Isolator for detection of mycobacteriemia. *Journal of Clinical Microbiology*, 1988, **26** : 1501-1505



AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

*Etude descriptive des infections acquirées (bactériennes
et virales) = émergence de la tuberculose dans
la population mondiale.*

CANDIDAT : M^{elle} DE SOUSA CHAVECA Beatrice

Vu

GRENOBLE, le 03 juillet 1996

Le Président du Jury

Emmanuel DROUET
Professeur des Universités

[Signature]

Vu

GRENOBLE, le

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine



Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

[Signature]
J. ROCHAT

