

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE - DEPARTEMENT DE PHARMACIE
CHU FRANZ FANON-BLIDA



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat En Pharmacie



Thème

Diabète sucré et infections ORL
*« Infections of the head and neck in
diabetis mellitus »*

Réalisé par :

MOKHBAT LAMIA

BEKKAYE Wafa

Soutenu le :26/09/2021

Encadré par :

Dr. Ouchene Abdelghafour

Maitre assistant en ORL

jury :

Présient :Pr Oukid S.

Examinatrices :Drs Bennouar S. et Ducif N.

Année universiatire :2020/2021

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant qui nous à donné le courage, et la patience pour accomplir ce modeste travail.

Dr ouchene Abdelghafour

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier et encadrer ce travail. Un grand merci, à vous qui n'a pas cessé de nous encourager pour réaliser ce travail du début jusqu'à sa fin. Nous avons pris un immense plaisir à réaliser ce travail à vos côtés. Nos remerciements les plus sincères pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, pour votre aide, votre patience, disponibilité durant la préparation de ce mémoire. Nos sincères reconnaissances, considération, et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines, nous garderons un excellent souvenir de votre extrême gentillesse.

Nous remercions Pr. Oukid Samira d'avoir accepté de présider de jury de soutenance.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr Bennouar Salam pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant avec grande sympathie d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années de cursus passées à la faculté de médecine département de pharmacie université Saad Dahleb Blida .

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

C'est avec un grand plaisir et une immense fierté et joie que je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de **dieu** tous puissant. :

A mon très cher père

qui ma donnée toujours le courage, l'espoir et la chance d'atteindre mes butes .Quoi que je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là c'est bien grâce à toi .Signe de fierté et d'honneur. Que ce travail témoigne de mon respect, ma Profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi et de mon grand amour pour toi. Merci pour ta confiance. Papa je t'aime.

A ma très chère mère

ma raison de réussite, l'exemple parfait de la femme idéale, le symbole de l'amour, la tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui ma toujours orienté pour acquérir le bonheur dans cette vie. qui ma toujours et d'un grand secours par son soutien et son encouragement pendant les moments difficiles. Qu'Allah te donne une longue vie et te protège pour moi. Merci pour ton soutien et ton amour. Maman je t'aime.

A mes frères Slami et Oussama

Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur que vous méritez. Bon courage a vous, que dieu vous bénisse et vous protège et sachez que je serai toujours là pour vous.

A ma sœur Basma

Je te souhaite toute la réussite et le bonheur que tu mérites. Bon courage pour ces année à venir et sache que je serai toujours là pour toi.

A toute ma famille, en particulier a ma douce grand-mère

Qui m'entoure de toute son affection et sur laquelle je peux toujours compter.

A Mm

Merci pour ton soutien au quotidien, tes attentions. Tu me combles de bonheur.

A Nora ma copine de chambre merci pour ces six années d'études pleines de joie et de bons souvenirs. Tu fais partie de ma famille.

A ibtissem Avec qui j'ai passé 6 superbes années, nous avons été très soudées pour tous ces fabuleux moments partagés à rigoler et a réviser je te souhaite le bonheur dans ta vie.

A mes amis

Merci pour ces beaux moments passés ensemble.

.... **WAFÀ**

Dédicaces

A l'aide du Dieu tout puissant, qui ma tracé le chemin de ma vie.

A mon très cher PAPA Allah yerhmo ,Docteur MOKHBAT FOUJIL -NEURO-CHIRURGIEN -au CHU FRANTZ FANON DE BLIDA ;

Aucun mots ne pourra exprimer ma tristesse ma solitude sans toi mon meilleur tu étais non seulement mon papa mais aussi mon frère, mon ami intime, et ma confiance , tu donnais toujours de l'espoir aux malades , du courage, l'espace d'un temps, l'espace d'une consultation médiaco-chirurgicale , leur offrir un moment de bonheur d'une réelle prise en charge de leurs déboirs de me voir un jour docteur en pharmacie et d'assister a ma soutenance était toujours ton rêve et le bon dieu a chois que tu sois dans le paradis avant que cela se réalise . Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être. j'tais je suis et je serai toujours fière d'être la fille a docteur mokhbat le grand humaniste ,tu sera toujours présents dans mon coeur

A ma très chère maman la pharmacie était ton rêve avant qu'elle devienne mon rêve ta générosité, ta simplicité et ton dévouement ont fait de toi Une mère remarquable Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me porte depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. J'aimerais pouvoir vous rendre tout l'amour que vous m'avez offert, mais une vie entière n'y suffirait pas.

Fière d'être votre fille merci pour tout maman je t'aime

A mes adorables frères : Abdelrahman et Mohamed Wail et Youcef mon petit intelligent que j'adore. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A toute ma famille Mes grands parents, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines. Je vous dédie ce modeste travail, en témoignage de mon amour et mon respect et de mon sincère attachement. Puisse Dieu vous garder, vous procurer santé et bonheur.

*A toutes mes copines je vous aime très fort .
A toute la promotion de Pharmacie blida .
En fin, je remercie ma très chère binôme wafa*

LAMIA

Sommaire :

LISTE DES TABLEAUX :	13
LISTE DES FIGURES :	14
LISTES DES ABBREVIATIONS :	15
RESUME :	17
INTRODUCTION :	1
CHAPITRE 1 : NOTIONS FONDAMENTALES	2
1 ANATOMIE DE LA SPHERE ORL	2
1.1 L'anatomie de l'oreille :.....	2
1.2 Fosses nasales :.....	3
1.3 Sinus :	3
1.4 Pharynx :.....	4
1.5 Larynx :	4
2 FLORE COMMENSALE DE LA SPHERE ORL	5
2.1 Definition :.....	5
2.2 Les différents types de flore commensale :	5
2.2.1 La flore commensale cutanée :	5
2.2.2 La flore commensale ORL :	6
2.2.2.1 Le microbiote oral :.....	6
2.2.2.2 Le microbiote auriculaire :.....	6
2.2.2.3 le microbiote nasopharyngé:.....	6
2.3 Biofilms :.....	8
3 AGENTS INFECTIEUX ET TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX	9
3.1 Les Bactéries :.....	9
3.1.1 Définition :.....	9
3.1.2 Structure :.....	9
3.1.3 Cycle de vie :.....	10
3.1.4 Classification des bactéries :.....	10
3.1.5 Vie des bactéries :.....	11
3.1.6 Classification des interactions :	12

3.1.7	Mode de transmission :.....	12
3.1.8	Antibiotiques :	13
3.1.8.1	Définition:.....	13
3.1.8.2	classification :	13
3.1.9	Les principales bactéries pathogènes en ORL :	15
3.2	Les virus :.....	17
3.2.1	Definition :.....	17
3.2.2	structure :.....	17
3.2.3	la multiplication des virus :.....	18
3.2.4	classification des virus :	18
3.2.5	Mode de transmission :.....	18
3.2.6	les antiviraux :.....	19
3.2.7	les principaux virus pathogènes en ORL :.....	19
3.3	Les mycètes :	20
3.3.1	Definition :.....	20
3.3.2	La structure :.....	21
3.3.3	Cycle de vie :.....	22
3.3.4	mode de vie des mycètes :.....	22
3.3.5	Classification des champignons :.....	22
3.3.6	Mode de transmission :.....	23
3.3.7	les antifongiques:	23
3.3.8	les mycètes pathogènes en ORL :.....	23
3.3.8.1	Aspergillus :	24
3.3.8.2	Candida :.....	24
3.3.8.3	Cryptococcus :	24
3.3.8.4	Histoplasma capsulatum var :.....	25
3.3.8.5	Blastomyces dermatitidis :.....	25
3.3.8.6	Paracoccidioides brasiliensis :.....	25
3.3.8.7	Coccidioides immitis :.....	25
3.3.8.8	Rhinosporidium :	25
4	IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE	26
4.1	Introduction :.....	26
4.2	Réponse immunitaire innée :	27
4.2.1	Barrières anatomiques :	27
4.2.2	Système du complément :.....	28
4.2.3	les cellules de l'immunité innée :.....	28
4.2.3.1	phagocytes :.....	29

4.2.3.2	Les cellules cytotoxiques :	30
4.3	Réponse immunitaire adaptative ou acquise:.....	31
4.3.1	Immunité cellulaire :.....	32
4.3.2	Immunité humorale :.....	33
4.4	Effecteurs immunitaires à l'interface entre les réponses innées et adaptatives :..	36
CHAPITRE 2 : LE DIABETE SUCRE		37
1	LE DIABETE SUCRE, DIAGNOSTIC ET LEURS COMPLICATIONS	37
1.1	Historique :	37
1.2	Définition:.....	37
1.3	Épidémiologie :	37
1.4	Classification des diabètes sucrés :	38
1.4.1	Le diabète de type 1 :	38
1.4.1.1	Le diabète de type 1 auto-immun :	38
1.4.1.2	Le diabète de type 1 idiopathique :.....	38
1.4.2	Le diabète de type 2 :	38
1.4.3	Diabètes secondaires:.....	39
1.4.4	Diabète gestationnel :	40
1.5	Etiologies et facteurs de risque du Diabète sucré :	40
1.6	physiopathologie du Diabète sucré :.....	41
1.6.1	physiopathologie du Diabète type1 :	41
1.6.2	physiopathologie du diabète type2 :.....	41
1.6.2.1	insulinorésistance :	42
1.6.2.2	insulinopénie :	42
1.7	La clinique :	43
1.8	Le diagnostic :	43
1.9	Les complications :	45
1.9.1	Complications aiguës :.....	45
1.9.1.1	Hypoglycémie : «0.6 gJL ou 3,3 mmollL)	45
1.9.1.2	Acido-cétose :.....	45
1.9.2	Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré :	46
1.9.2.1	Macroangiopathies :.....	46
1.9.2.2	Microangiopathies :.....	48
1.9.2.3	Autres complications dégénératives :	51
1.10	le Traitement :	52
2	DIABETE SUCRE ET IMPACT SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....	53
2.1	diabète type2 DT2 et impact sur le système immunitaire :	53

2.1.1	L'insulino-resistance et l'hyperglycémie :	53
2.1.2	Apoptose des cellules β pancréatique et l'hyperglycémie :	55
2.2	Hyperglycémie et susceptibilité à l'infection :	56
2.2.1	Altération de la production de cytokines:	57
2.2.2	Inhibition du recrutement des leucocytes:	58
2.2.3	Défauts dans la reconnaissance des agents pathogènes:	58
2.2.4	Dysfonctionnement des neutrophiles:	59
2.2.5	Dysfonctionnement des macrophages:	59
2.2.6	Dysfonctionnement des cellules tueuses naturelles NK :	60
2.2.7	Inhibition des anticorps et des effecteurs du complément :	60
CHAPITRE 3 : INFECTIONS DE LA SPHERE ORL		62
1 INTRODUCTION		62
2 LES INFECTIONS ORL BACTERIENNES ET VIRALES :		63
2.1	Rhinopharyngite:	63
2.1.1	Définition:	63
2.1.2	les symptômes d'une rhinopharyngite:	63
2.1.3	Le temps d'incubation et de contagion :	64
2.1.4	Le diagnostic	64
2.1.5	Traitements :	64
2.1.6	Les complications :	64
2.2	Angines	64
2.2.1	Qu'est-ce qu'une angine ?	64
2.2.2	Types d'angines :	65
2.2.3	Symptômes de l'angine :	65
2.2.4	Aspect des angines :	65
2.2.4.1	Angine Érythémateuse(rouge) et érythémato-pultacée(blanche) :	66
2.2.4.2	Les angines pseudo-membraneuses :	69
2.2.4.3	Les angines ulcéreuses et ulcéro-nécrotiques.....	70
2.2.4.4	Angines vésiculeuses:	70
2.3	les Otites :	71
2.3.1	introduction :	71
2.3.2	otite externe :	71
2.3.2.1	Definition :	71
2.3.2.2	Symptômes de l'inflammation du conduit auditif :	72
2.3.2.3	types d'otites externes :	72

2.3.2.4	Diagnostic :	72
2.3.2.5	Traitement de l'otite externe :	72
2.3.3	L'otite moyenne aiguë.....	72
2.3.3.1	Definition :	72
2.3.3.2	Symptômes de l'otite moyenne aiguë :	73
2.3.3.3	différentes formes d'otites moyennes aiguës :	73
2.3.3.3.1	L'otite moyenne aiguë congestive :	73
2.3.3.3.2	L'otite moyenne aiguë purulente :	73
2.3.3.4	Diagnostic	73
2.3.3.5	Traitement de l'otite moyenne aiguë :	74
2.3.3.6	Les complications :	74
2.3.4	labyrinthite :	74
2.3.4.1	Symptômes de labyrinthite :	74
2.3.4.2	Traitement de labyrinthite :	75
2.4	sinusites :.....	75
2.4.1	Introduction :	75
2.4.2	Qui est susceptible d'attraper une sinusite ?	76
2.4.3	Facteurs de risque	76
2.4.4	Physiopathologie	76
2.4.5	Symptomatologie :	76
2.4.6	Les types de sinusite.....	78
2.4.6.1	La sinusite aigue :	78
2.4.6.2	La sinusite chronique :.....	78
2.4.6.2.1	Les sinusites chroniques d'origine anatomique	78
2.4.6.2.2	Les sinusites chroniques d'origine dentaire :.....	79
2.4.7	Etiologies :	79
2.4.8	Diagnostic :	79
2.4.9	Traitement :	80
2.4.10	Complications ;	81
2.5	Cellulite cervico-faciale.....	82
2.5.1	Definition :	82
2.5.2	Rappel anatomique :	82
2.5.3	Les portes d'entrée :.....	83
2.5.4	les facteurs favorisants :.....	84
2.5.4.1	La mauvaise hygiène bucco-dentaire :	84
2.5.4.2	La prise médicamenteuse :.....	85
2.5.4.3	Facteurs d'immunodépression :.....	85
2.5.4.4	Autres facteurs :	86

2.5.5	Les germes en cause :.....	86
2.5.6	Le diagnostique :.....	87
2.5.7	Les formes évolutives :.....	89
2.5.7.1	cellulite aigue :.....	89
2.5.7.1.1	Les cellulites séreuses :	90
2.5.7.1.2	. Les cellulites suppurées :.....	90
2.5.7.1.3	Cellulites gangréneuses :.....	91
2.5.7.2	cellulite chronique :.....	91
2.5.7.2.1	cellulite topographique :.....	92
2.5.8	Traitement :.....	93
2.5.9	Les complications :	93
2.6	Zona auriculaire :.....	94
2.6.1	Définition :.....	94
2.6.2	Physiopathologie :.....	94
2.6.3	diagnostic:	95
2.6.4	Diagnostic différentiel :.....	97
2.6.5	Traitement :.....	97
2.6.6	Pronostic :.....	98
2.6.7	Prévention du zona :.....	99
3	INFECTIONS FONGIQUES ORL.....	100
3.1	INTRODUCTION	100
3.2	Aspergillose :	100
3.2.1	Otites fongiques :	100
3.2.1.1	Otite externe fongique non invasive : otomycose	100
3.2.1.2	Otite fongique invasive:.....	101
3.2.2	Sinusites fongiques(Rhino sinusites infectieuses):.....	102
3.2.2.1	Sinusites aiguës :.....	102
3.2.2.1.1	Sinusites fongiques invasives :	102
3.2.2.2	Sinusites chroniques :.....	104
3.2.2.2.1	Balle fongique = aspergillome= mycétome :.....	104
3.2.2.2.2	Sinusite fongique allergique :.....	104
3.2.2.2.3	Sinusites fongiques chroniques Invasive: +++	105
3.3	Candidoses de la sphère ORL :	105
3.3.1	Candidoses superficielles :	105
3.3.1.1	Candidoses des muqueuses :.....	105
3.3.1.1.1	Oropharyngées :.....	105
3.3.2	Angine fongique:	107

3.4	Geotrichose buccale :	108
3.5	Histoplasmose :	109
3.6	Blastomycose sud américaine (lèvres,narines,bouche) :	109
PARTIE PRATIQUE.....		111
1	Introduction:.....	112
2	Objectif:.....	112
3	Materiels et Méthodes:.....	112
4	Discussion.....	120
CONCLUSION :		121
REFERENCE :		122

Liste des tableaux :

Tableau I: la flore commensale de la sphère ORL.....	7
Tableau II: classification très simplifiée des bactéries d'intéret médical .	11
Tableau III: principales bactéries pathogènes en ORL.....	15
Tableau IV: classification,diagnostic et traitement des principales bactéries en ORL	16
Tableau V: composition d'une particule virale	17
Tableau VI: les principaux virus pathogènes en ORL.....	20
Tableau VII: les mycètes pathogènes en ORL et leurs caractéristiques morphologiques	24
Tableau VIII: caractéristiques des diabètes de type 1 et 2	39
Tableau IX: principales étiologies des angines érythémateuses et érythémato-pultacées.....	66
Tableau XI: les principales bactéries causales du cellulite d'après SANDOR GK.....	86
Tableau XII: bactéries des cellulites aiguës (AFSSAPS recommandations ATB2011)	87
Tableau X: étiologies des sinusites.....	102

Liste des figures :

Figure 1: anatomie du système auditif périphérique	2
Figure 2: anatomie sinus et nasopharynx	3
Figure 3: voies aériennes supérieures	4
Figure 4 : l'anatomie ORL de l'enfant en coupe permettant de comprendre la filière naso-pharyngée, la position des amygdales et des végétations, le tympan et la trompe d'Eustache, le larynx	4
Figure 5: structure d'une bactérie	10
Figure 6: Dr Alexander Fleming(prix Nobel de médecine 1945).....	13
Figure 7: classification des antibiotiques selon leur mécanisme d'action	14
Figure 8: structure d'une particule virale (virion) avec enveloppe	17
Figure 9: champignon macroscopique	21
Figure 10: champignon microscopique candida albicans.....	21
Figure 11: structure champignon.schéma illustrant l'ultra structure d'un hyphes cloisonné	22
Figure 12: cinétique des réponses immunitaires innées et adaptatives.....	26
Figure 13 : schéma simplifié de l'homéostasie et de la réponse immunitaire au niveau de la barrière intestinale	Erreur ! Signet non défini.
Figure 14: activation des cellules de l'immunité innée.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 15: cellules intervenant dans l'immunité innée.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 16: Exemple du rôle des TLR dans l'activation de cellule dendritique	Erreur ! Signet non défini.
Figure 17: polarisation des LT CD4+	Erreur ! Signet non défini.
Figure 18: réponse immunitaire adaptative.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 19: cours naturel du diabète type1(spinas,2001).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 20: rétinopathie diabétique.....	49
Figure 21: pied diabétique infecté.....	51
Figure 22: mécanisme moléculaire de l'insulinorésistance due à l'inflammation	55
Figure 23: Altération des mécanismes de réponse immunitaire lors d'une hyperglycémie	57
Figure 24: angine érythémateuse	66
Figure 25: Angine érythémato-pultacée	66
Figure 26: aspect d'angine virale et angine streptococcique.....	67
Figure 27: Prise en charge des angines érythémateuses et érythémato-pultacées	68
Figure 28: Angine diphtérique.....	70
Figure 29: association fuso-spirochétienne=Angine de Vincent.....	70
Figure 30: Herpangine.....	71
Figure 31: les différentes sinus et l'aspect de sinusite.....	75
Figure 32: la pression et douleur de visage due à la sinusite	77
Figure 33: sinusite	77
Figure 34 : Région superficielles de la face d'après BRUNTO.....	83
Figure 35: vue de face et de profil montrant les différentes régions anatomiques du cou	83
Figure 36: photographie d'un patient:cellulite frontale à point de départ cutané(furoncle)(iconographie) .	84
Figure 37: coupe frontale de la face passant par la première molaire,d'après Testut et Jacob:diffusion de l'infection à partir de la pulpe dentaire	84
Figure 38: muscles intervenant dans la genèse du trismus.....	87
Figure 39 : photographie d'une patiente:tuméfaction cervico-faciale et trismus serré (iconographie de service ,CMFS,HMA).....	88
Figure 40: cellulite séreuse	90
Figure 41: photographie d'un patient cellulite suppurée un comblement du cul de sac vestibulaire en regard de la dent causale.....	91
Figure 42: les différentes formes topographiques d'après JM et Mangez JF.....	92
Figure 43: paralysie faciale périphérique	95
Figure 44: otorrhée colonisée à <i>Aspergillus niger</i>	101
Figure 45: Sinusites fongiques invasives : atteinte orbitaire	103
Figure 46: Muguet et buccal	106
Figure 47: perlèche et chéilites.....	106

Listes des abbréviations :

A :aspergillus
Ac :anticorps
ADA :association américaine du diabète
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ADO :antidiabétique oraux
AFSSAPS :agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag :anesthésie générale
AG : acides gras
AINS :anti-inflammatoire non stéroïdien
AI :anesthésie local
ARN : Acide RiboNucléique
ASD :antistreptodornase
ASK :antistreptokinase
ASLO :antistreptolysine O
ATB :antibiotique
ATCD :antécédant
AVC :accident vasculaire cérébrale
BA :bleu alcian
CAM :molécule d'adhésion cellulaire
CD :classe de différenciation
CMH :complexe majeur d'histocompatibilité
CMI :concentration minimale d'inhibition
CPA :cellule présentatrice d'antigène
CRP :protéine C réactive
CTL :lymphocytes T cytotoxique
CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DAMP :damage associated molecular pattern
DC :cellule dendritique
DT1 :diabète type 1
DT2 :diabète type 2
EBV :virus Epstein Bar
EC :enzyme de conversion
ESC :emphysème sous cutané
Ex :exemple
G :génération
GM-CSf :facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages
GNA : glomérulonéphrite aiguë
G6PD :glucose 6phosphate déshydrogénase
HbA1C :hémoglobine glyquée
HbG :hémoglobine glyquée
HBPM :héparine de bas poids moléculaire
HDL-C :lipoprotéine de haute densité cholestérol
HGPO :hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA :antigènes de leucocytes humain
HMj :hyperglycémie modérée à jeun
HSV :herpes simplex virus
HTA :hypertension artérielle
ICAM :molécule d'adhésion intracellulaire
Idem :la même chose
IDF :international diabetes federation
IFN :interféron
Ig :immunoglobuline
IL :interleukine
INSP :institut national de santé publique
IRM :imagerie par résonance magnétique

ITG :intolérance au glucose
Lb:lymphocytes B
LDL-C :lipoprotéine de basse densité(low density lipoprotein) cholestérol
LPS :lipopolysaccharide
LT :lymphocytes T
LTh :lymphocytes T auxiliaire(lymphocyte T helper)
MGG : May- Grünwald Giemsa
MNI :mononucléose infectieuse
MODY :maturity on set diabetes of the young
MYD88 :myéloïde differentiation primary response88(la réponse primaire de différenciation myéloïde88)
NET :neutrophils extracellular traps
NK :naturel killer
NKT :cellule natural killer
OMA :Otitis moyenne aiguë
OMAP :Otitis moyenne aiguë purulente
OMS :organisation mondiale de santé
ORL :oto-Rhino-laryngologie
PAg :phosphoantigène
PAMP :pathogène associated molecular pattern
PAS :periodic acid schiff
PBMC :cellule mononucléaire de sang périphérique
PCR :polymerase chain reaction(amplification en chaîne par polymérase)
PNN :polynucléaires neutrophiles
PSDP :pneumocoque de sensibilité diminué à pénicilline
PRR :pattern Recognition receptors
PH :potentiel d'hydrogène
RAA :Rhumatisme articulaire aiguë
RE :réticulum endoplasmique
ROS :espèces réactives d'oxygène
RPM : macrophages péritonéaux résidents
SMAS :système muculo-aponévrotique superficiel
TCR :récepteur des cellules T
TDM :tomodensitométrie
Tfr :lymphocyte T regulatory cell
TGF :facteur de croissance transformant(transforming growth factor)
TIRAP : molécule adaptatrice associée à des récepteurs de type Toll
TLR :toll-like receptor
TNE :traitement médical des tumeurs neuro endocrines
TNF :facteur de nécrose tumorale
Treg :regulatory T cell(lymphocyte T régulateur)
TSC :thrombophlébite des sinus cavernaux
USD :United States Dollar
VADS :voies aérodigestives supérieures
VIH :virus de l'immunodéficience humaine
VLDL :lipoprotéine de très basse densité
VZV :virus varicelle zona

Résumé :

Le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (taux de sucre dans le sang ou les urines trop élevé) liée à une déficience, soit de la sécrétion, soit de l'action de l'insuline, ou des deux. La chronicité de l'hyperglycémie est responsable de complications à long terme touchant de nombreux organes notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux. les infections sont un problème important pour les personnes atteintes de diabète sucré en raison de **l'incapacité du système immunitaire à combattre l'invasion des agents pathogènes** . Ceci est du essentiellement de **l'endommagement de la barrière naturelle** en raison **de la neuropathie**, le DT2 peut également **affecter l'immunité cellulaire** : dysfonctionnement et un défaut de phagocytose.

L'association du diabète sucré aux infections oto-rhinolaryngologiques (ORL) notamment les rhino sinusites, les otites externes nécrosantes progressives, est bien connue et constitue par la difficulté de son traitement et la gravité de ses complications un problème clinique et thérapeutique. Les infections sinusiennes et otologiques peuvent être particulièrement agressives chez les diabétiques déséquilibrés.

Abstract :

Diabetes is a disease in which the body's ability to produce or respond to the hormone insulin is impaired, resulting in abnormal metabolism of carbohydrates and elevated levels of glucose in the blood and urine.

Diabetes is associated with several complications, including neuropathy vascular diseases and renal failure, that ultimately impact the overall survival of these patients. Infections are a major problem for diabetecs because of immune system failure to fight pathogens invasion.

this is mainly due of damage to the natural barrier because of neuropathy ,also the also the effect of DT2 to cellular immunity : dysfunction of monocyte leukocytes (chemotaxis, phagocytosis, intracellular lysis), lymphocytes (by suppression of the production of cytokines) phagocytosis defects...

The association of diabetes mellitus with otolaryngology(ORL) infections,specially rhino sinusitis, progressive necrotizing malignant otitis externa, is well know , constitutes by the difficulty of its treatment and the severity of its complications a clinical and therapeutic problem. Sinus and otological infections can be particularly aggressive in people with unbalanced diabetes.

Introduction :

Le diabète sucré est considéré aujourd'hui comme le mal du siècle. C'est l'une des principales causes de morbidité dans le monde entier. C'est une maladie métabolique non transmissible en parfaite croissance dans le monde.

À l'échelle mondiale **En 2019, 1 personne sur 11 souffre du diabète dans le monde. Le chiffre rendu public par la Fédération internationale du diabète (FID) dans la 9ème édition de son Atlas du diabète (2019) représente très exactement 463 millions de personnes à travers le monde.** Ce nombre devrait augmenter dans les deux pays développés et les pays en développement à cause de l'alimentation occidentale et de l'obésité qui se propagent rapidement dans le monde.

En 2017, environ 5 millions de personnes sont mortes dans le monde à cause du diabète, et 850 millions USD ont été dépensés pour des soins chez les diabétiques . [1]

Le diabète est associé à plusieurs complications, dont les maladies cardiovasculaires , les neuropathies et les infections ...qui impactent la survie globale de ces patients. [2]

Le diabète, pose un problème de dysfonctionnement neurovasculaire au niveau de l'oreille interne et l'immunodéficience secondaire qu'il provoque donne un caractère particulier à l'évolution clinique de certaines affections de la sphère ORL.

Les maladies Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL) de par leurs évolutions peuvent se compliquer en affectant d'autres organes (cœur, cerveau, ...), il faut considérer également qu'en retour les organes ORL subissent l'influence de certaines maladies générales telle que diabète . leurs évolutions naturelles peuvent conduire à de nombreuses maladies mettant parfois en cause le pronostic vital.

Ces atteintes de la sphère ORL chez le diabétique s'explique aussi par le fait qu'avec le temps l'hyperglycémie induit une microangiopathie responsable d'hypoxie tissulaire et augmente le risque d'infection périodiques parfois difficiles à guérir ainsi que l'hypoperfusion tissulaire, l'altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et la réduction des cellules immunitaires NK .

Les infections ORL chez les diabétiques sont particulières par leurs fréquences, la fragilité du terrain, le risque de décompensation métabolique et ses difficultés diagnostiques et thérapeutiques. [3]

Les difficultés associées à l'estimation du risque réel d'infection dans les patients diabétiques sont principalement dues au fait que le diabète n'est pas seulement une perturbation du métabolisme du glucose mais au contraire une affection inflammatoire chronique caractérisée par des altérations multiples des profils lipidiques et de neuropathies ainsi que les maladies cardiovasculaires et les maladies rénales chroniques. Il a été rapporté que ces changements altereraient la réponse aux agents pathogènes. Par conséquent, il semble presque impossible de répondre de manière concluante à la question de savoir si le **diabète** seul ou le **diabète associé à toutes ses complications métaboliques et vasculaires** prédisposent à **l'infection**. [2]

L'association du diabète aux pathologies oto-rhino-laryngologiques représente une source de gravité liée principalement aux complications, ce qui justifie l'initiative de cette présente étude. qui a pour objectif de décrire l'impact de la maladie du diabète sucré sur la survenue et la prévalence des infections de la sphère ORL. [4]

CHAPITRE 1 : NOTIONS FONDAMENTALES

1 ANATOMIE de la sphère ORL

L'ANATOMIE DE LA SPHÈRE ORL EST TRÈS BELLE, AVEC BEAUCOUP DE TISSUS NOBLES ET DÉLICATS»

1.1 L'anatomie de l'oreille :

L'oreille est classiquement divisée en trois parties :

- 1 L'oreille externe :** se compose du **pavillon** (la partie visible de l'oreille) et du **conduit auditif externe**. Le pavillon focalise le son dans le conduit auditif.
- 2 L'oreille moyenne :** Dans l'oreille moyenne, le **tympan** est relié mécaniquement par une chaîne de trois osselets (**le marteau, l'enclume et l'étrier**) à une autre membrane appelée la **fenêtre ovale**, fermant l'oreille interne. La membrane du tympan est responsable de l'augmentation de l'intensité des ondes sonores qui arrivent et les transforme en vibrations mécaniques qui se transmettent à l'oreille interne.
- 3 L'oreille interne :** qui comprend en fait deux organes sensoriels : **la cochlée et le vestibule**. L'oreille interne comprend des **cellules réceptrices**, qui reçoivent et transmettent les vibrations mécaniques au cerveau. Ces vibrations sont converties en influx nerveux. [5]

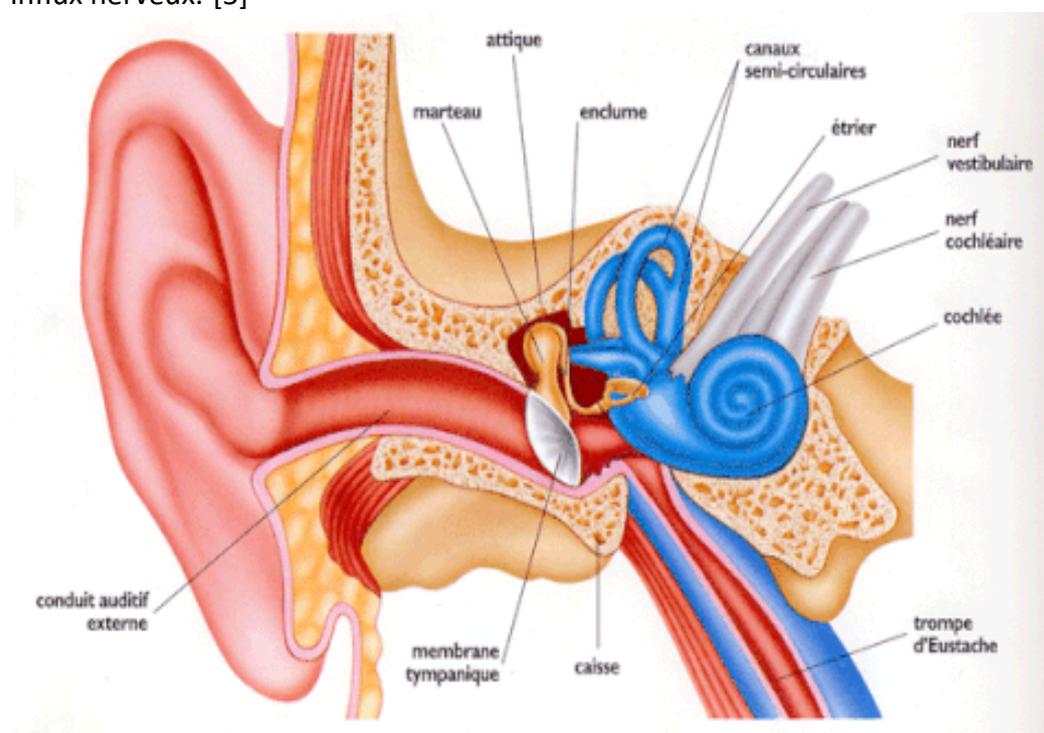


Figure 1:anatomie du système auditif périphérique

[6]

1.2 Fosses nasales :

Les fosses nasales sont deux couloirs aériens ouverts en avant vers l'extérieur par les **narines**, en arrière sur le **rhino-pharynx**, ou arrière-nez, par les **choanes**.

Elles sont séparées par la cloison nasale. Latéralement les fosses nasales sont limitées par la lame des **cornets**, saillies osseuses recouvertes d'une muqueuse. Sous les cornets se situent les **méats**.

Les **parois du nez** sont tapissées par la muqueuse **pituitaire**. Les cavités sinusiennes communiquent avec les fosses nasales par l'intermédiaire des méats.

Les fosses nasales ont une **fonction de filtre**, d'**humidificateur** et de **réchauffeur de l'air** inspiré. A la partie supérieure des fosses nasales se trouve l'**organe de l'olfaction**.

1.3 Sinus :

Les **sinus** sont des cavités osseuses (réparties en 4 paires) situées dans les os du visage. Chaque sinus communique avec les fosses nasales grâce à de petites ouvertures, par lesquelles s'écoule normalement le **mucus** produit dans les sinus.

Les sinus maxillaires sont creusés dans le maxillaire supérieur au-dessous de la cavité orbitaire et au-dessus de l'arcade dentaire supérieure.

Les sinus de l'ethmoïde se situent au niveau des masses latérales de cet os formées de cellules qui communiquent avec les fosses nasales par les méats moyen et supérieur.

Les sinus frontaux sont logés dans l'os frontal.

Le sinus sphénoïdal est développé dans le corps du sphénoïde .[7]

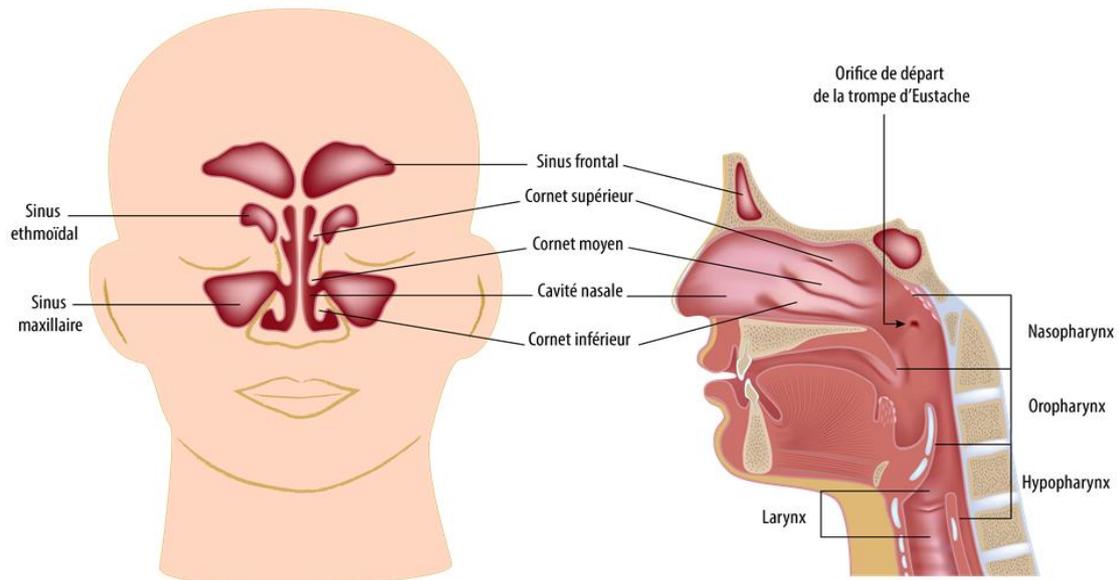


Figure 2:anatomie sinus et nasopharynx

[8]

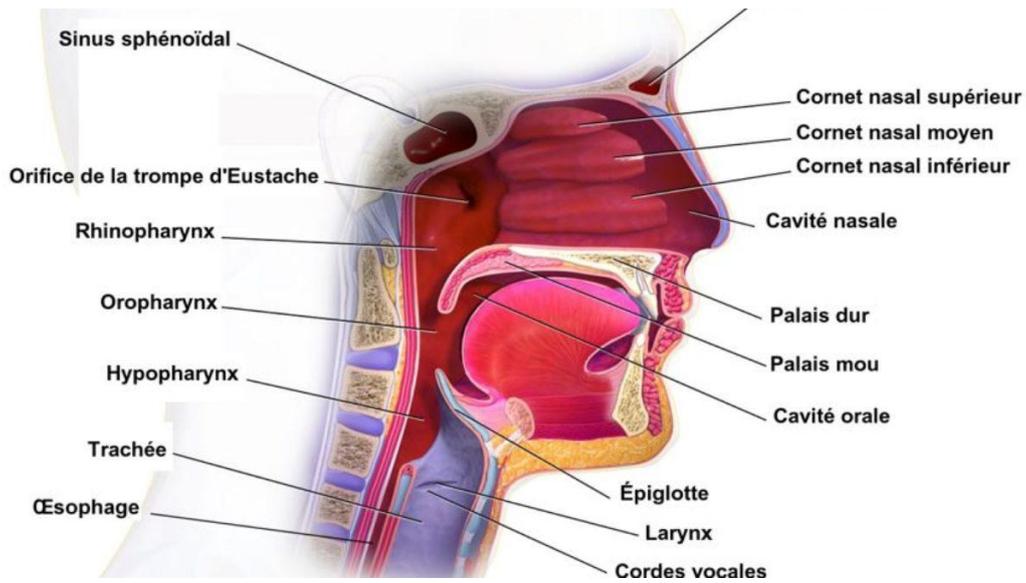


Figure 3:voies aériennes superieures

[9]

1.4 Pharynx :

Segment du tube digestif reliant la cavité orale à l'œsophage, un conduit musculo-membraneux impair, médian et vertical, Situé en arrière des fosses nasales, de la cavité buccale et du larynx, et un Carrefour aéro-digestif.

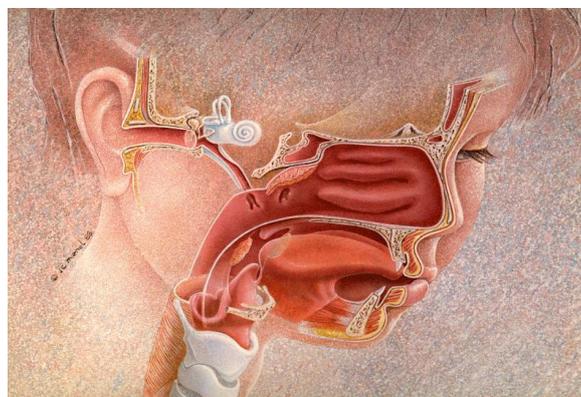
A un role dans : **Déglutition, Respiration et Phonation.**

Le pharynx est situé : en arrière Des fosses nasales, De la Cavité orale et Du larynx
En avant: du rachis cervical

La morphologie intérieure du pharynx permet de le subdiviser en trois segments: Le **rhino-pharynx**, L'**oro-pharynx** et **Laryngo-pharynx**. [10]

1.5 Larynx :

Le larynx est un **conduit aérien** qui joue un rôle essentiel dans **la phonation** mais aussi dans **la respiration** et la protection des voies aériennes inférieures lors de la déglutition. Il est situé dans la partie médiane et antérieure du cou, au dessous de l'os hyoïde, au dessus de la trachée et en avant du pharynx. [11]



[12]

Figure 4 : l'anatomie ORL de l'enfant en coupe permettant de comprendre la filière naso-pharyngée, la position des amygdales et des végétations, le tympan et la trompe d'Eustache, le larynx.

2 Flore commensale de la sphère ORL

2.1 Definition :

La flore bactérienne commensale résidente regroupe l'ensemble des bactéries qui vivent à l'intérieur ou sur l'organisme chez les personnes en bonne santé. Toutes ces bactéries contribuent chacune à leur niveau au bon fonctionnement de l'organisme et sont donc indispensables pour la santé. Le nombre total des bactéries commensales dépasse de loin le nombre total de cellules qui constituent un organisme.

Une bactérie est dite commensale lorsqu'elle vit au contact de l'organisme sans provoquer de troubles. Ces bactéries peuvent provenir de l'environnement ou d'autres organismes.

Tous les organismes sont exposés aux bactéries et la flore commensale se constitue dès la naissance. Cette flore commensale est variable selon :

- l'âge ;
- le statut hormonal chez les femmes ;
- l'alimentation ;
- l'état de santé ;
- la prise de certains médicaments (en particulier les antibiotiques qui peuvent détruire tout ou partie de la flore commensale).

La flore commensale **apporte des nutriments et des vitamines** indispensables pour l'organisme et constitue une barrière écologique contre les agents pathogènes (**protection**). Cependant, en cas de déséquilibre de la flore commensale (par exemple suite à un traitement antibiotique), certaines bactéries de la flore commensale peuvent devenir pathogènes et provoquer une infection.

2.2 Les différents types de flore commensale :

Selon leur localisation, quatre grands types de flores commensales sont définis :

- la **flore commensale cutanée** qui réside au niveau de la peau ;
- la **flore commensale respiratoire** qui réside dans les voies aériennes supérieures ;
- la **flore commensale génitale** qui se situe au niveau des muqueuses génitales féminines ;
- la **flore commensale digestive** qui réside dans l'appareil digestif.

2.2.1 La flore commensale cutanée :

La flore cutanée résidente, présente en permanence au niveau de la peau, varie selon les zones de la peau. Elle se compose essentiellement de trois types de bactéries :

des staphylocoques non pathogènes (***Staphylococcus epidermidis***) ; des **corynébactéries** ; ***Propionibacterium acnes***.

Parallèlement à cette flore cutanée permanente, une **flore bactérienne transitoire** est présente sur la peau et varie considérablement au cours du temps. Les bactéries qui la constituent proviennent du tube digestif ou des voies aériennes : **des entérobactéries ; des entérocoques ; *Pseudomonas aeruginosa*** en particulier en milieu hospitalier ; **le staphylocoque doré.**

Ces bactéries **peuvent être potentiellement pathogènes** et jouent un rôle majeur dans la **transmission des maladies** par les contacts humains. Le lavage des mains est ainsi crucial pour limiter cette flore transitoire et le risque de transmission des maladies. [13]

2.2.2 La flore commensale ORL :

Le microbiote ORL (oreille, nez, gorge) est constitué de trois flores bactériennes distinctes : **le microbiote oral, le microbiote auriculaire, et le microbiote nasopharyngé.**

Diverses maladies peuvent résulter de leur déséquilibre.

Le terme ORL englobe trois parties du corps : **Oto pour les oreilles, Rhino pour le nez et Laryngo pour la bouche et la gorge.**

2.2.2.1 Le microbiote oral :

fait cohabiter plus de 700 espèces bactériennes, qui contribuent à la bonne santé de la bouche (dents, gencives, langue...), et plus globalement, de l'organisme. Une rupture de cet équilibre (**dysbiose**), due à une **mauvaise hygiène buccale, une baisse de l'immunité ou d'origine génétique**, peut provoquer **des infections locales (caries, parodontites...)**, susceptibles de migrer et de provoquer des maladies plus graves, comme les **maladies cardiovasculaires**. **L'hygiène et les soins buccodentaires restent le moyen de prévention le plus efficace.**

2.2.2.2 Le microbiote auriculaire :

Au niveau du conduit auditif externe la composition du **microbiote auriculaire est voisine de celle de la peau** mais limitée quantitativement par l'activité bactéricide du **cérumen**.

Des travaux récents ont mis en évidence la présence inoffensive **d'*Alloiooccus otitis*** et ***Corynebacterium otitidis***, deux espèces bactériennes jusqu'alors associées exclusivement à des infections de l'oreille moyenne. Cette découverte suggérerait que le **conduit auditif externe servirait de réservoir infectieux pour l'oreille moyenne.**

2.2.2.3 le microbiote nasopharyngé:

proche du microbiote oral . qui tapisse les voies nasales et le pharynx, est composé **de germes très différents.**

L'analyse de la sphère ORL et de son microbiote pourrait servir à **diagnostiquer à un stade précoce diverses maladies apparues en cas de dysbiose** et participer au développement d'une médecine personnalisée, à base de probiotiques. [14]

La flore commensale respiratoire colonise **les voies aériennes supérieures**. Très variable, elle est très abondante au niveau de la **sphère ORL et du pharynx.**

Elle se limite vers le bas à la trachée, **les voies aériennes inférieures étant des milieux stériles sauf en cas d'infection.**

Tableau I: la flore commensale de la sphère ORL

	Conduit Auditif	Flore des fausses nasales	Flore de la muqueuse buccale	Flore salivaire	Flore du pharynx
<i>Streptococcus salivarius</i>			+++	+++	++
Autres <i>Streptococcus</i> alpha Hémolytiques		+	+++	++	++
Bactéries anaérobies			++	+	++
<i>Haemophilus</i>					+
<i>Neisseria</i>		+			++
<i>Branhamella</i>					++
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+++	+++			
Corynébactéries	+++	++			
<i>Micrococcus</i>	++				

À ces germes commensaux, s'ajoutent en petite quantité des bactéries en transit intestinal : **entérobactéries, Pseudomonas**.

Certains sujets sont porteurs de germes potentiellement pathogènes peuvent circuler à ce niveau :

- **le staphylocoque doré** ; au niveau des fosses nasales (1/3 des individus)
- **.Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae** et *Streptococcus pyogenes*, au niveau du pharynx.
- **Hæmophilus influenzae** ;
- **Branhamella catarrhalis** ;
- **des corynébactéries** ;
- **des lactobacilles** ;

- des bactéries anaérobies.

En cas **de déséquilibre** de la flore respiratoire, **l'une de ces bactéries peut devenir dominante et provoquer une infection respiratoire.**

Pour éviter que la flore des voies aériennes supérieures n'atteigne les voies inférieures, des **cils, du mucus et des globules blancs** sont présents **au niveau de la trachée.** [15]

2.3 Biofilms :

Les biofilms sont des communautés de micro-organismes en contact avec une surface. Bien que bénéfiques dans la plupart des environnements, les biofilms bactériens se développant sur des implants ou lors d'infections chroniques constituent des réservoirs de pathogènes à l'origine de nombreuses infections nosocomiales. Malgré la mise en œuvre de mesures préventives, les biofilms sont difficiles à éradiquer en raison de leur tolérance caractéristique à des doses élevées d'antibiotiques. Cette revue présente les progrès récents de la recherche sur la formation, les fonctions originales et le contrôle de ces communautés, qui permettent à présent d'envisager de nouvelles stratégies dirigées contre les biofilms. [16]

3 Agents infectieux et traitement anti-infectieux

Le terme « microbes » recouvre **les bactéries, les virus**, certains **champignons** et certains **parasites**. La rencontre d'un de ces agents infectieux avec une personne réceptive peut causer **l'apparition d'une maladie infectieuse**. Les signes de la maladie infectieuse, sa gravité, son traitement varient selon le microbe en cause et l'état de santé du récepteur. [17]

3.1 Les Bactéries :

3.1.1 Définition :

Micro-organismes(organisme vivant microscopique) **Unicellulaires** Taille moyenne 0.5 à 1 μ m **Procaryotes** (pas de noyau).Les plus répandus et dont la présence est la plus ancienne sur Terre .Vivent en communauté→ colonie bactérienne, S'échangent des gènes. [18]

3.1.2 Structure :

Les **bactéries** sont des cellules **procaryotes**, leur ADN n'étant pas localisé dans un noyau.Beaucoup contiennent des structures circulaires **d'ADN extra-chromosomique** appelées **plasmides**. Il n'y a pas d'autres organites dans le cytoplasme que les **ribosomes**, qui sont de plus petite taille que ceux des cellules eucaryotes.

À l'exception **des mycoplasmes**, les bactéries sont entourées par une **paroi complexe**, différente selon que la bactérie soit à gram positif ou à gram négatif.

De nombreuses bactéries possèdent **des flagelles, des pili**, ou **une capsule à l'extérieur** de la paroi.

Aussi bien les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif ont une **membrane cytoplasmique** formée d'une bicouche lipidique associée à des protéines. Dans les deux cas, le composant principal de structure de la paroi est le **peptidoglycane**, un réseau tridimensionnel **de chaînes polysaccharidiques** (composées de N-acétylglycosamine et d'acide N-acétylmuramique) et d'acides aminés. [19]

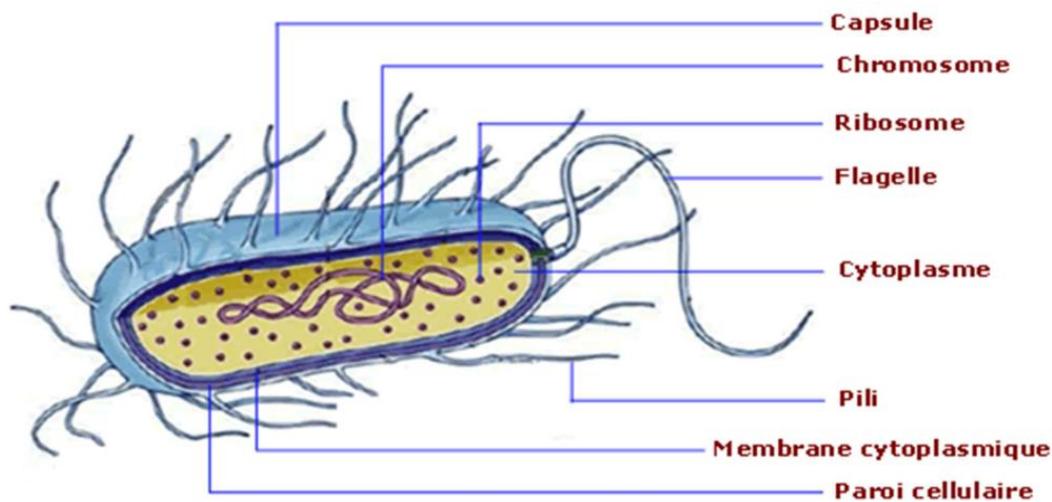


Figure 1 : Structure d'une cellule procaryote (bactérie)

Figure5:structure d'une bactérie

[20]

3.1.3 Cycle de vie :

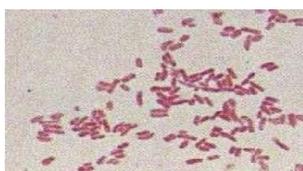
-Conditions idéales : elles se reproduisent et doublent leur nombre toutes les 20 minutes environ, 1 cellule mère → 2 cellules filles identiques par **scission binaire (asexuée)**

-Conditions défavorables : certaines forment **une spore résistante +++** qui peut se transformer en une nouvelle bactérie. [18]

3.1.4 Classification des bactéries :

La classification des bactéries médicale : selon la **morphologie, le Gram, l'aspect des colonies, l'aérobiose ou l'anaérobiose, les caractères métaboliques et les antigéniques.**

[21]



gram négatif

coloration de gram



gram positif

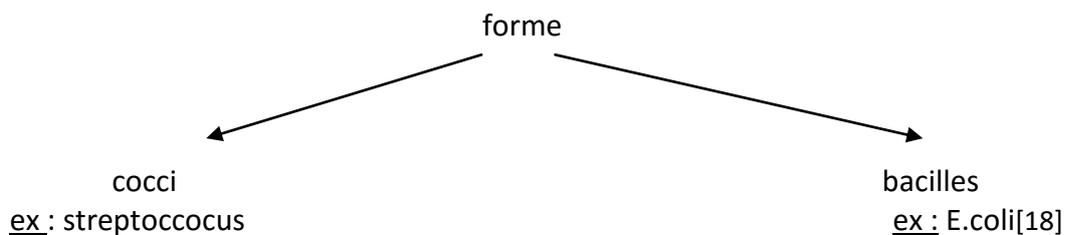


Tableau II:classification très simplifiée des bactéries d'intéret médical

Bactéries aérobies	Gram +	Coques	Staphylococcus, Streptococcus pneumoniae,
		Bacillus	Corynebacterium, Listeria, Bacillus
		paroi riches de lipids	Mycobacterium tuberculosis, M leprae, M bovis, Nocardia
	Gram -	Coques	Neisseria, Moraxella
		Bacillus	E. coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Yersinia, Pseudomonas, Vibrio, Campylobacter, Haemophilus, Brucella, Helicobacter
		bactéries intracellulaires	Rickettsia , Chlamydia trachomatis,C psitacci, Coxiella, Ehrlichia
		Bacilles spiralées	Treponema, Borrelia, Leptospira
	Bactéries sans paroi	Mycoplasma	
Bactéries Anaérobies	Flore de Veillon	Coques et bacillus	Eubacterium, Peptostreptococcus , Acinomyces Israeli, Veillonella.
	Gram –	Bacilles	Bacteroides fragilis ,Fusobacterium
	Gram +	Bacilles	Clostridium tetani, C botulinum, C difficile, C perfringens

[21](adapté)

Remarque :

*les bactéries anaérobies strictes font partie , soit de **la flore exogène** ,soit de la **flore endogène** (flore de veillon)

-flore exogène : c'est-à-dire dans l'environnement .

-flore endogène : c'est dans la flore intestinale, bucco-dentaire, nasale ,
cutanée...gram- ou gram+

** les bactéries anaérobies strictes sont commensales mais peuvent devenir
pathogène dans 2 situations :

-lorsqu'elles se multiplient de façon exagérée et remplacent la flore normale

-lorsqu'elles envahissent les tissus ou les cavités stériles de l'organisme [22]

3.1.5 Vie des bactéries :

→ **Tous les écosystèmes (sol, eaux douces, mers, air)** ,Bactéries saprophytes de
l'environnement assurent la transformation de l'azote en ammoniacque, la
minéralisation des matières organiques ,parfois pathogènes pour l'homme (*Listeria*,
Legionella, *Clostridium*).

→ Associées **aux plantes, aux animaux** et à **l'homme** avec lesquels elles entretiennent
des relations.

-Symbiose

-Commensalisme

-Parasitisme (bactérie pathogène). [18]

Relation hôte bactérie :

1/Bactéries commensales :

l'hôte fournit une partie de sa propre nourriture au commensal : il n'obtient en revanche aucune contre partie évidente de ce dernier .

2/Bactéries symbiotiques :

La symbiose est une association durable entre deux êtres vivants et dont chacun tire bénéfice .

3/Bactéries pathogènes :

a/ Pouvoir pathogène = capacité à provoquer des troubles chez un hôte (**plante, animal, homme**)

- **Pouvoir invasif** :capacité à se répandre dans les tissus et à y établir un/des foyers infectieux : adhérence, enzymes...
- **Pouvoir toxigène** : capacité à produire des toxines.

b /Bactéries pathogènes pour l'homme :

✓ **Pathogènes strictes (ou spécifiques) :**

quel que soit le patient, sauf dans le cas des porteurs sains. Par exemple : **Salmonella typhi , Vibrio cholerae, Mycobacterium tuberculosis (BK), Neisseria meningitidis, gonocoque ...**

✓ **Opportunistes :**

lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies par rupture des barrières cutanéomuqueuses, destruction des flores commensales, baisse de l'immunité(**cas de diabète sucré**)...ect

Par exemple : **Pseudomonas aeruginosa, entérocoques, Acinetobacter, ...** peut être d'origine :

*Endogène : de ses propres flores commensales.

*Exogène : environnement, animal, homme malade ou convalescent (contagiosité), homme porteur sain. [18]

3.1.6 Classification des interactions :

Transit: Absence d'implantation de bactérie sur hôte

Colonisation: Présence de bactéries (commensales ou pathogènes) sur le revêtement cutanéomuqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte.

-Colonisation simple par bactéries pathogènes = Portage (porteurs sains)

Maladie infectieuse: Conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté (Maladie). Transmission d'un individu à l'autre (Infection). [23]

3.1.7 Mode de transmission :

• **Transmission directe:** contamination par contact avec un réservoir (contact direct avec individu ou animal infecté).

• **Transmission indirecte:** contamination par intermédiaire d'objet infecté, aliment contaminé, eau,...Notion de survie de bactérie dans environnement pendant un certain délai.

• **Transmission horizontale ≠ verticale.** [23]

3.1.8 Antibiotiques :

En 1887, le Français **Ernest Duchesne** fut le premier à remarquer le pouvoir antibactérien des moisissures du genre *Penicillium* et à envisager des possibilités thérapeutiques. Mais son travail, encore trop précurseur, n'eut pas de suite [121]. En 1928 à l'hôpital Sainte-Marie de Londres, le Docteur **Alexander Fleming** redécouvrit ce phénomène. Alors qu'il effectuait des recherches sur les staphylocoques, il remarqua dans l'une de ses boîtes de Pétri, que les colonies de staphylocoques proches de la moisissure *Penicillium* étaient mortes. Il fut le premier à publier un article sur les effets antibactériens de la pénicilline [24]



Figure 6: Dr Alexander Fleming (prix Nobel de médecine 1945)

[24]

3.1.8.1 Définition:

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables **d'inhiber la croissance** ou même de **tuer des bactéries**, sans affecter l'hôte (cellules eucaryotes). [25]

3.1.8.2 classification :

Il existe plusieurs modalités de classification des antibiotiques d'utilité variable:

La structure chimique de base: bêtalactamines, aminoglycosides, quinolones, cyclines,...

La cible au niveau des bactéries: ribosomes, paroi,...

Le mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique, inhibition de la synthèse du peptidoglycane, ... la plus utilisé

Le spectre d'activité : groupes bactériens ou espèces sensibles.

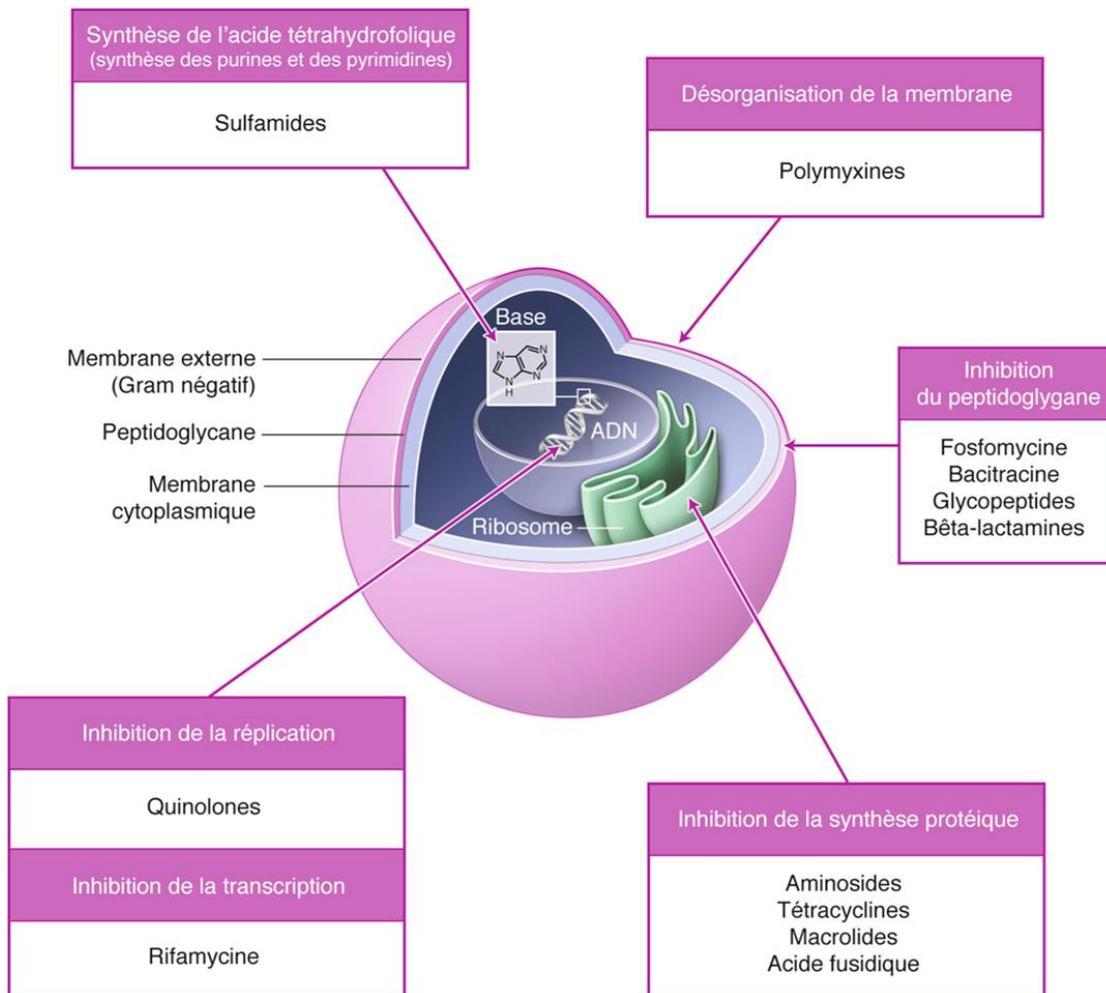


Figure 7:classification des antibiotiques selon leur mécanisme d'action

[26]

3.1.9 Les principales bactéries pathogènes en ORL :

[27]adapté

Tableau III:principales bactéries pathogènes en ORI

Infections	Bactéries infectieux
Angines	<ul style="list-style-type: none"> - Streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (<i>Streptococcus pyogenes</i>) - Plus rarement : Streptocoques des groupes C, F et G
Angine de Vincent	<ul style="list-style-type: none"> - association fusospirillaire (<i>Fusobacterium necrophorum</i> et <i>Treponema vincentii</i>)
Sinusites	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumocoque) - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Branhamella catarrhalis</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Streptococcus</i> - Anaérobies (quand origine dentaire)
Otites moyennes aiguës	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumocoque) - <i>Branhamella catarrhalis</i> - <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptocoque du groupe A) - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Turicella otitidis</i>, <i>Alloiococcus otitidis</i>, <i>Corynebacterium auris</i>, <i>Brevibacterium otitidis</i> (responsabilité non démontrée) - <i>Moraxella catarrhalis</i>
Otites externes	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Streptococcus pyogenes</i> (Streptocoque du groupe A) o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Bacille pyocyanique).
Rhinopharyngites	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumocoque) - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Branhamella catarrhalis</i>

Tableau IV:classification,diagnostic et traitement des principales bactéries en ORL

Principales bactéries	Épidémiologie	Diagnostic Bactériologique	Caractères bactériologiques	Bases de traitement ATB
<i>Streptococcus pneumonia</i>	Commensal voies aériennes supérieur Transmission interhumaine Contamination : voie aérienne Infections communautaires	Diagnostic direct : Isolement par culture (milieux usuels)	Cocci à gram positif : diplocoques encapsulés α-hémolyse pathogène extracellulaire	Pénicilline G Amoxicilline ++ Pneumocoque de sensibilité diminuée à pénicilline (PSDP)+++ => CMI Vaccin conjugué anti pneumococcique
<i>Haemophilus influenza</i>	Commensal voies aériennes supérieur Transmission interhumaine Contamination : voie aérienne Infections communautaires	Idem	Petit bacille à gram négatif pathogène extracellulaire	Amoxicilline + acide clavulanique Céphalosporine 3èmeG. Vaccin conjugué (antisérotype B)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	Commensal voies aériennes sup (rhino-pharynx) surtout chez l'enfant	Idem	Cocci à gram Négative	Amoxicilline + acide clavulanique

[27]

3.2 Les virus :

3.2.1 Definition :

Les virus sont des microbes beaucoup plus petits que les bactéries. **Ils ne peuvent survivre qu'à l'intérieur d'une cellule vivante.** Ils peuvent être **agressifs**, mais la plupart du temps, le corps s'en débarrasse tout seul. **Certains sont toutefois plus agressifs et plus dangereux.** Des médicaments spécifiques permettent de lutter efficacement contre certains virus (par exemple, contre l'herpès). Les antibiotiques sont, par contre, inefficaces. [17]

3.2.2 structure :

La particule virale infectieuse (virion) est constituée de peu d'éléments de base avec, de temps à autre, des composants supplémentaires. Les éléments de base comprennent **un génome ADN ou ARN, une capsid** de protéines virales et souvent **une enveloppe**, dérivée des **membranes cellulaires**.

D'un point de vue **biochimique**, les virus se composent **d'acides nucléiques**, de **protéines**, **d'hydrates de carbone** et pour les virus avec enveloppe, **de lipides**. La formation d'un virus suit des plans de construction simples qui se sont développés au cours de l'évolution. [28]

Tableau V:composition d'une particule virale

Tableau: Composition d'une particule virale (virion)		
Constituants	Composition chimique	Présence
Matériel génétique	<ul style="list-style-type: none">• Acide nucléique• ADN ou ARN• Mono ou double brin• Un ou plusieurs éléments (segmentés)• Linéaire ou circulaire	Obligatoire
Éléments structurels	<ul style="list-style-type: none">• Protéines• Lipides• Hydrates de carbone	Facultative, le plus souvent présents
Éléments fonctionnels (enzymes)	<ul style="list-style-type: none">• Protéines• Glycoprotéines	Facultative

[28]

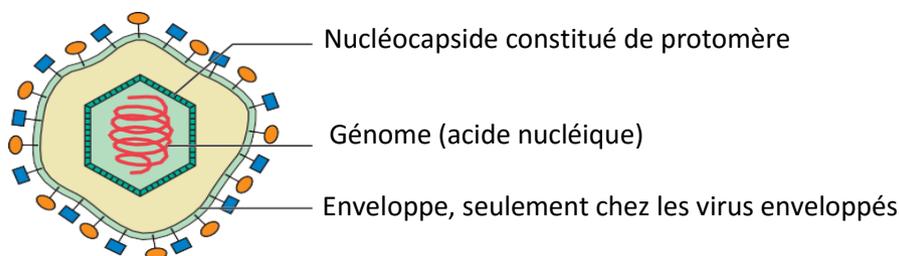


Figure 8:structure d'une particule virale (virion) avec enveloppe

[28]

3.2.3 la multiplication des virus :

La multiplication virale se déroule en plusieurs étapes successives bien coordonnées dans le temps, identiques pour tous les virus. Ces étapes sont :

- l'attachement du virus à la cellule hôte
- la pénétration du virus
- la décapsidation
- la réplication des composants viraux
- l'assemblage des composants viraux (encapsidation)
- la libération de la nouvelle génération de virus. [28]

3.2.4 classification des virus :

La classification des virus suit certaines règles, servant à une meilleure compréhension des relations entre virus. Elle s'appuie sur des propriétés morphologiques, biologiques, biochimiques et de plus en plus aussi génétiques. Les critères principaux sont :

- **La nature du génome :**
- **La forme de symétrie de la capsid** : cubique, hélicoïdale ou complexe.
- **La présence d'une enveloppe.**
- **Le site de multiplication** : élaboration de la nucléocapsid dans le noyau ou le cytoplasme de la cellule hôte.
- **Le site de l'enveloppement** : membrane du noyau, RE, Golgi, membrane plasmique.
- **La taille du virion** .[28]

-Selon mes recherches j'ai trouvée que la classification selon la nature du génome est la plus utilisée

3.2.5 Mode de transmission :

Un même virus peut être transmis par diverses voies. Cette transmission, quand elle est **horizontale**, c'est-à-dire entre deux individus distincts, se fait essentiellement par **voie percutanée** ou à **travers une muqueuse**. La transmission **verticale** c'est-à dire d'un parent à son enfant avant la naissance se fait par voie **transplacentaire, génitale ascendante** ou plus rarement **lors de la fécondation**. Ainsi, plusieurs modes de transmission sont :

- **la peau intacte**
- **le contact avec une muqueuse .**
- **l'effraction de la barrière cutanée ou d'une muqueuse**
- **la transmission de la mère à son fœtus**
- **la transmission par les gouttelettes des sécrétions respiratoires** : concerne surtout **des virus enveloppés fragiles**
- **la transmission par voie digestive, ou féco-orale** :concerne **des virus nus résistants**, aptes à conserver longtemps leur infectiosité dans le milieu extérieur.
- **la transmission des virus par le sang ou les tissus greffés.** [29]

3.2.6 les antiviraux :

Les antiviraux peuvent être classés en 3 catégories:

-les agents viricides

-les agents antiviraux

-Les immunomodulateurs

Les agents antiviraux au sens strict du terme ont longtemps été peu nombreux, en raison de la difficulté d'obtenir une action ciblée sur les virus, puisque ceux-ci utilisent la machinerie cellulaire pour leur réplication. Mais, comme souligné plus haut, les progrès de sciences fondamentales, couplé à l'émergence d'infections graves et susceptible d'atteindre un nombre élevé de personnes comme le SIDA, a fortement stimulé les recherches ces 15 dernières années. Nous possédons donc aujourd'hui une gamme assez importante d'antiviraux puissants (quoique quasi- toujours virostatiques seulement). Ceux-ci sont, malheureusement, le plus souvent assez spécifiques d'une famille de virus précise (famille des virus herpes, rétrovirus, p. ex.). Inversement, des familles entières de virus échappent à tout traitement. [39]

3.2.7 les principaux virus pathogènes en ORL :

Les infections virales de la sphère ORL sont extrêmement fréquentes. **Les virus sont les agents les plus fréquents des rhinites, rhino-pharyngites et angines non streptococciques.** Ils sont retrouvés dans **20-30% des otites moyennes aiguës.** Les infections virales de la sphère ORL sont **souvent à l'origine d'une surinfection bactérienne.** Il n'y a pas de traitement spécifique des infections ORL virales. **Des manifestations ORL sévères dues au virus de l'herpès, dans le cadre d'une primo-infection herpétique,** peuvent toutefois être justiciables d'un traitement par **aciclovir** ou **valganciclovir.** [27]

Ce sont **essentiellement les virus "respiratoires" qui sont responsables d'infections ORL.** D'autres virus tels que **le virus Epstein-Barr (EBV), le virus de l'herpès (HSV) sont retrouvés dans les angines virales.** [27]

Tableau VI: les principaux virus pathogènes en ORL

Tableau Clinique	Virus
Rhinites, rhinopharyngites	Rhinovirus (+++), Entérovirus Coronavirus Virus respiratoire syncytial (VRS) Metapneumovirus Virus influenzae (grippe) Virus parainfluenzae Adénovirus
Angines	Adénovirus EBV (Mononucléose infectieuse) HSV * Coxsackies A (herpangine)**
Laryngites	VRS Virus influenzae Virus parainfluenzae
Otitites moyennes aiguës	VRS (+++) Rhinovirus Adénovirus Entérovirus Virus influenza
Varicelle et zona	varicelle zoster virus (VZV)***

* Le virus **HSV-1**, lors de la **primo-infection**, peut être responsable d'une pharyngo-amygdalite souvent associée à une gingivo-stomatite vésiculeuse.

** **L'herpangine** est une gingivo-stomatite vésiculeuse, avec possible atteinte pharyngée. Cette affection, due à un virus **coxsackie A**, n'a rien à voir avec le virus HSV. [27]

***Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un virus strictement humain appartenant à la famille des Herpesviridae genre Varicellovirus. très fragile en dehors de l'organisme humain[30]. Les différentes voies de contamination du VZV sont donc les voies aériennes, cutanées et materno-fœtales. [31]

ces virus ne se multiplient qu'à l'intérieur d'une cellule-hôte. Ce sont donc des parasites intracellulaires stricts. [31]

3.3 Les mycètes :

3.3.1 Définition :

Les champignons, mycètes ou fungi constituent un règne individualisé au sein du monde vivant et sont différenciés du règne végétal et du règne animal. [32] Sont des **eucaryotes**(noyau+membrane) certains étant **unicellulaires (les levures)** tandis que la

plupart sont pluricellulaires, dépourvus de chlorophyles et des pigments assimilaires (à la différence des plantes) incapables de réaliser la photosynthèse : ce sont alors des **hétérotrophes**. [33]

a-champignons macroscopiques : sont les champignons toxiques responsables des toxicités concernant la Réanimation médicale et la Toxicologie.



Figure 9: champignon macroscopique

[34].

b-champignons microscopiques : parasitent les animaux, les végétaux et les êtres humains sont responsables de Mycoses. [33]

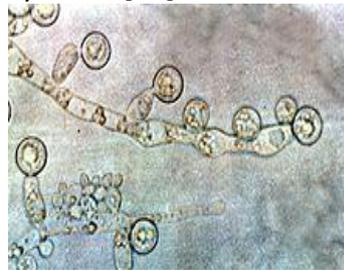


Figure 10: champignon microscopique candida albicans

[35].

Il existe plus de 3700 genres et 100 000 espèces de champignons microscopiques, dont environ 400 espèces pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme. Certaines ne provoquent que des mycoses superficielles (touchant peau, phanères, et muqueuses), tandis que d'autres pénètrent plus profondément et peuvent être responsables de mycoses sous-cutanées ou de mycoses profondes viscérales. [32]

3.3.2 La structure :

Ce sont des micro-organismes **eucaryotes**, donc pourvus de noyaux avec membrane nucléaire, **chromosomes** et **nucléole**. Ils se différencient ainsi des bactéries et des actinomycètes, qui sont des procaryotes. Ils ont une **paroi** glucidique rigide composée de **chitine**, et une **membrane plasmique** riche en stérols. [32]

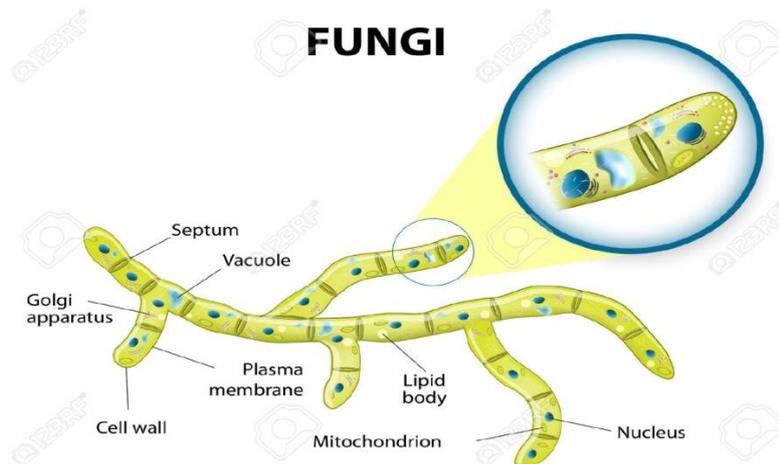


Figure 11: structure champignon. schéma illustrant l'ultra structure d'un hyphe cloisoné

[36].

3.3.3 Cycle de vie :

Ils se développent grâce à un système de filaments mycéliens appelé **thalle** ou **mycélium**. Le développement des micromycètes, favorisé par l'humidité, se fait préférentiellement entre 20-27°C. Ils sont surtout **aérobies** et présentent tous des spores générées par reproduction **sexuée** ou **asexuée**. [32]

3.3.4 mode de vie des mycètes :

- **Saprophyte** :+++
- **commensale**: C'est à dire vivants naturellement dans le corps et qui participent au processus de digestion alimentaires ; Ce sont des Levures :
 - Candida albicans (++fréquente).
 - Candida dubliniensis: candida sp
- **Parasites** : provoque des lésions (mycoses)C'est-à-dire adaptés au parasitisme de l'Homme. Ex : Trichophyton

NB! champignon opportuniste : ce sont des micromycètes filamenteux (moisissure) ou levuriformes qui vivent en saprophytisme dans le milieu extérieur , ou parfois en commensal dans la peau et les muqueuses ;normalement inoffensifs pour l'homme ; ces champignons deviennent ainsi occasionnellement pathogènes. [33]

3.3.5 Classification des champignons :

La classification des principaux groupes (ou phylum) de champignons repose principalement sur ces critères morphologiques liés aux modes de reproduction. on distingue :

- Les **Ascomycètes**,
- Les **Basidiomycètes**
- Les **Zygomycètes**,
- Les **Deuteromycètes**. [37]

3.3.6 Mode de transmission :

L'Homme est confronté en permanence aux spores fongiques qui pénètrent dans son organisme par :

- ✓ inhalation (Aspergillose)
- ✓ inoculation post-traumatique (Mycétome),
- ✓ passage à travers la filière génitale ou par le personnel soignant (*Candida albicans*).
- ✓ Contact direct interhumaine, avec des animaux ou par le sol (*Dermatophytes*)
- ✓ Ingestion.

En dépit de leur grande capacité adaptative, les champignons, à quelques exceptions près, ne montrent que peu de prédispositions à s'engager dans la voie du parasitisme chez l'homme. [37]

3.3.7 les antifongiques:

Les antifongiques sont des molécules capables de **détruire** spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale (fongicide), ou au moins de **réduire leur prolifération**. [32]

La classification des antifongiques :

Les antifongiques peuvent être classés en plusieurs groupes : selon leur **structure chimique**, leur **mode d'action**, leur **origine et leurs voies d'administration**. Selon l'origine de l'antifongique, On peut les répartir en trois catégories :

- Les antifongiques naturels :

- les polyènes : Amphotéricine B, Nystatine .
- Benzohydrofurane : Griséofulvine.

- Les antifongiques semi synthétiques :

• Echinocandines dont : la caspofungine, l'anidulafungine, la micafungine et l'Aminocandine.

- Les antifongiques de synthèse :

- La 5-Fluorocytosine
- Dérivés azolés .
- Pyridones : dont la ciclopirox et ciclopiroxolamine
- l'Amorolfine.
- L'allylamine : dont la terbinafine et la naftifine. [37]

3.3.8 les mycètes pathogènes en ORL :

Les agents fongiques levuriformes les plus fréquemment en cause sont, d'une part, des levures de type ***Candida albicans* (C. albicans)** ou ***Cryptococcus neoformans* (C. neoformans)** et, d'autre part, des champignons **dimorphiques**, présents sous forme de levures dans les tissus et de filaments en culture, tels que ***Histoplasma capsulatum* variant *capsulatum* (H. capsulatum)**, ***Blastomyces dermatitidis* (B. dermatitidis)**, ***Paracoccidioides brasiliensis* (P. brasiliensis)** et ***Coccidioides immitis* (C. immitis)**. Les autres agents fongiques responsables d'atteintes de la sphère ORL comprennent, entre autres, **les *Aspergillus***, et plus rarement, ***Rhizopus oryzae* (R. oryzae)** et ***Rhinosporidium seeberi* (R. seeberi)**. Enfin, il faut citer les infections à ***Fusarium***, champignon filamenteux cosmopolite. Il s'agit d'un agent pathogène émergent chez les immunodéprimés (notamment leucémiques neutropéniques) pouvant être à l'origine de sinusites. Ces microorganismes présentent, pour la plupart d'entre eux, des similitudes dans leur physiopathogénie. [38]

Tableau VII: les mycètes pathogènes en ORL et leurs caractéristiques morphologiques

Agent pathogène	Diamètre	Forme	Bourgeon	Collet	Particularités
<i>Aspergillus</i>	2-6 µm	Filament	–	–	Filaments fins, septés, branchés à 45 °C
<i>Rhizopus</i>	6-50 µm	Filament	–	–	Filaments larges, non septés, irrégulièrement branchés
<i>Candida albicans</i>	2-5 µm	Levure	Multiple, en chaînette	Étroit	Pseudofilaments
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2-20 µm	Levure	Unique, plus rarement Multiple	Étroit	Épaisse capsule polysaccharidique, colorée par le PAS, le BA et le mucicarmine
<i>Histoplasma capsulatum</i> var <i>Capsulatum</i>	2-5 µm	Levure	Unique	Étroit	Halot clair au MGG Levures intra-macrophagiques +++
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	2-30 µm (++ 6-15)	Levure	Unique	Très large	8-12 noyaux/cellule
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	5-60 µm	Levure	Multiple	Étroit	Aspect en roue dentée
<i>Coccidioides immitis</i>	20-200 µm	Levure (sphérules)	Non	–	Endosporulation : spores, 2-5 µm de diamètre
<i>Rhinosporidium</i>	10-300 µm	Sporanges	Non	–	Endosporulation : spores, 6-7 µm de diamètre

3.3.8.1 Aspergillus :

Des champignons filamenteux appartenant au genre *Aspergillus*. Ces champignons sont présents en abondance dans la nature où ils se développent en saprophytes sur les débris végétaux et les matières organiques en décomposition et les spores **font partie de la flore fongique aérienne**. Ils sont à l'origine d'affections opportunistes, souvent mortelles. Parmi les atteintes de la sphère ORL, les **sinusites** à *Aspergillus* sont au premier rang des sinusites fongiques, Les espèces **A. fumigatus** et **A. flavus** sont habituellement en cause. **L'otomycose** d'origine aspergillaire ,l'espèce en cause est le plus souvent **A. niger** .aussi Les **aspergilloses laryngées** sont quant à elles exceptionnelles et peuvent mimer une néoplasie. [38]

3.3.8.2 Candida :

L'espèce la plus souvent impliquée est **Candida albicans**. Elle appartient à la flore naturelle des muqueuses , elle est acquise à la naissance.

3.3.8.3 Cryptococcus :

Cryptococcus neoformans est un **agent opportuniste, saprophyte du milieu extérieur**, vivant dans le sol et associé aux déjections d'oiseaux (pigeons). Les atteintes ORL concernent essentiellement le **larynx**. Les **laryngites** à **C. neoformans** restent néanmoins particulièrement rares. [38]

3.3.8.4 Histoplasma capsulatum var :

Chez les **patients immunodéficients**, une dissémination de l'agent pathogène peut se produire et entraîner, dans les formes sévères, une **leucopénie**, une **anémie et une hépatosplénomégalie ; la mortalité est alors élevée** . Dans les formes disséminées, les **atteintes laryngées et oropharyngées** sont fréquentes et quelquefois à l'origine des premiers symptômes . Une **localisation nasale et/ou sinusienne est possible** . Des **formes laryngées primitives** ont également été décrites mais restent exceptionnelles . [38]

3.3.8.5 Blastomyces dermatitidis :

Comme son nom l'indique, **B. dermatitidis** a initialement été considéré comme un pathogène de la peau. L'infection primaire résulte exceptionnellement d'une inoculation cutanée directe du microorganisme mais est, en fait, **pulmonaire** et survient après **inhalation de spores** . L'infection peut rester confinée aux poumons ou s'étendre à d'autres organes par voie hématogène ou lymphatique. Les formes disséminées de la maladie sont graves et potentiellement mortelles . **Des atteintes laryngées** ont été décrites dans 2 % à 5 % des blastomycoses, certaines sont révélatrices de l'infection . **Le larynx représente, après la peau, le site le plus fréquemment atteint dans les blastomycoses de la tête et du cou** . Il existe également **des localisations nasales et sinusiennes** . [38]

3.3.8.6 Paracoccidioides brasiliensis :

Les poumons représentent le site le plus fréquent d'infection primaire. Cette dernière est dans la majorité des cas **infraclinique**. Des atteintes pulmonaires aiguës, graves et des formes systémiques sont également décrites. Les **atteintes de la sphère ORL sont fréquentes et peuvent être révélatrices de la maladie**. Elles sont souvent multiples et sont associées à une localisation pulmonaire dans la plupart des cas . **Les lésions nasales peuvent être ulcéranes et entraîner une destruction du cartilage ; une atteinte du sinus maxillaire** a été décrite . [38]

3.3.8.7 Coccidioides immitis :

l'infection est contractée par **inhalation** de l'agent pathogène. L'inoculation par voie cutanée est possible, bien qu'exceptionnelle. **La forme pulmonaire de la maladie est la plus fréquente** . Les organes les plus fréquemment atteints sont le système ostéoarticulaire, les méninges, la peau et les muqueuses . **Les atteintes de la sphère ORL rentrent presque toujours dans le cadre d'une forme disséminée** [38].

3.3.8.8 Rhinosporidium :

Chez l'homme, la rhinosporidiose est caractérisée par le développement de **polypes, principalement aux dépense de la muqueuse nasale**, mais aussi **sinusienne, pharyngée, laryngée**, ou encore, **trachéobronchique**. Les polypes peuvent également occasionner **une gêne pharyngée, une sinusite** ou, lorsqu'ils sont de siège laryngé, une dyspnée ou une dysphonie Les rhinosporidioses systémiques, par dissémination hématogène ou lymphatique, sont exceptionnelles [38].

4 Immunité anti-infectieuse

4.1 Introduction :

Une infection est le résultat de l'invasion d'un organisme vivant par des microorganismes pathogènes : bactéries, virus, parasites, champignons. Elle provoque des **altérations anatomiques** et **fonctionnelles** qui résultent **d'un déséquilibre** entre la virulence de l'agent pathogène et les capacités du système immunitaire de l'hôte à la combattre. Pour être efficace, **l'immunité anti-infectieuse** doit mettre en place des mécanismes permettant d'activer rapidement des réponses coordonnées et complémentaires qui **assurent une protection** contre des pathogènes d'une grande diversité.

L'immunité anti-infectieuse fait intervenir des effecteurs variés lors de plusieurs phases consécutives.

Un agent infectieux est confronté aux **barrières anatomiques de l'hôte**, puis aux **défenses biochimiques** incluant les **facteurs solubles du système du complément** et les **protéines de la phase aiguë de l'inflammation**, et enfin aux **cellules spécialisées ; phagocytaires** (macrophages et polynucléaires neutrophiles PNN) et les **cellules naturel killer (NK) effectrices de la cytotoxicité**, communiquant par l'intermédiaire de **médiateurs cytokiniques**.

Si la **réponse innée** est inefficace pour contrôler l'infection et éliminer l'agent pathogène, elle alerte **l'immunité adaptative** qui déclenche une réponse cellulaire par l'intermédiaire des **lymphocytes T (LT)** et une **réponse humorale** via les **lymphocytes B (LB)**, les **plasmocytes** et les **anticorps (Ac)** aboutissant dans la majorité des cas à l'éradication de l'infection. [40]

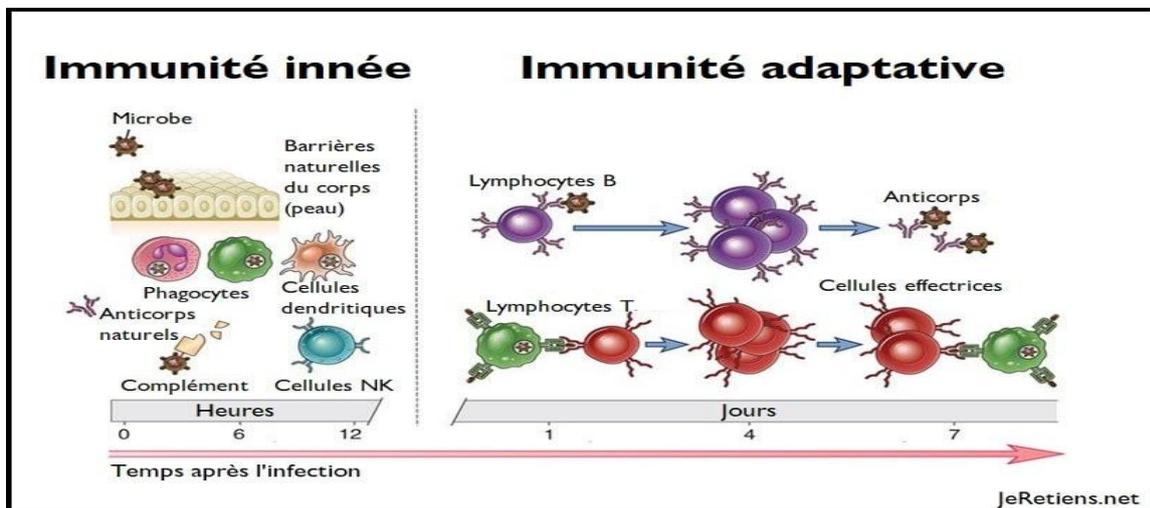


Figure 12: cinétique des réponses immunitaires innées et adaptatives

[41]

4.2 Réponse immunitaire innée :

l'immunité innée assure une protection **précoce** et efficace vis-à-vis de nombreux agents infectieux. Elle recouvre un ensemble de réponses biologiques dont la rapidité de mise en œuvre et l'intensité sont à peu près comparables chez les individus d'une espèce donnée, qu'ils aient été ou non préalablement exposés à l'agent déclenchant (Medzhitov et Janeway, 1998).

Les effecteurs innés peuvent être également activés par des signaux endogènes dits de « **danger** », induits par un stress cellulaire (par exemple associé à une infection) ou produits par des cellules mourant par nécrose (Matzinger, 2002). La reconnaissance de ces motifs conservés est assurée par plusieurs familles de récepteurs phlogénétiquement conservés dénommés « **Pattern Recognition Receptors** » (PRR). Ces PRR regroupent plusieurs familles de récepteurs (Toll-like, Nod, scavenger receptors, lectines membranaires. . .). (Medzhitov et Janeway, 1998 ; Akira et al., 2001 ; Hoffmann, 2003).

Les cascades de signalisation induites après engagement des PRR activent des mécanismes de défense variés, pouvant se traduire par :

- la production de matrices biologiques (par exemple, mucus) emprisonnant l'organisme étranger ;
- l'ingestion ou phagocytose des agents infectieux par les effecteurs d'origine myéломocyttaire, suivie de leur destruction intracellulaire dans des compartiments subcellulaires spécialisés (notamment lysosomes) ;
- le relargage dans l'environnement intra- et/ou extracellulaire de composés toxiques ou inhibiteurs de la réplication microbienne (radicaux libres oxygénés, granzymes et granulysines, peptides microbicides. . .) ;
- la production de protéines du complément à même d'induire une lyse directe des agents microbiens et/ou de stimuler leur phagocytose par les cellules macrophagiques ;
- la production de facteurs pro-inflammatoires et chimiotactiques à même d'inhiber la réplication virale (par exemple, interférons), de favoriser le recrutement sur le site infectieux d'autres effecteurs innés et adaptatifs et de stimuler leur activité cytotoxique et inflammatoire (interférons, interleukine12, TNF α , chimiokines. . .). [42]

4.2.1 Barrières anatomiques :

Les agents pathogènes pénètrent dans l'organisme par voies cutanée, ou muqueuse. Les cellules épithéliales à jonctions serrées et/ou la sécrétion de mucus s'opposent à leur entrée[40].

La peau ne peut remplir son rôle protecteur lorsqu'elle est abîmée : éraflure, plaie...[17]

Les muqueuses sont le revêtement des cavités naturelles et des organes creux du corps : la bouche, l'appareil digestif. Elles produisent des sécrétions [17] ; contenant des peptides et protéines à activité lytiques dont les défensines et le lysozyme [40] ,qui contribuent à limiter le développement de microbes indésirables : les larmes, le mucus des narines, la salive... [17]

La flore commensale constitue une barrière microbiologique[40] (compétition pour nutriments, sites de fixation, captation de fer..) [23]. Si le pathogène franchit ces

barrières, il est confronté dans les tissus aux défenses biochimiques de l'hôte et à l'activité des cellules résidentes et circulantes de l'immunité innée. [40]

4.2.2 Système du complément :

Le système du complément est composé **d'une trentaine de protéines solubles ou membranaires** activées en cascade qui interagissent entre eux et avec des membranes biologiques. [40] peut être activé par 3 voies :

A/la voie alterne : directement activée par de nombreuses bactéries, parasites, virus, champignons, ou cellules tumorales .

B / la voie mannose-binding-lectine : activée par des microorganismes ayant des groupes mannose terminaux .

C/ la voie classique :(anticorps-dépendante) activée par des immuns complexes, des cellules apoptotiques, certains virus et certaines bactéries Gram négatif, enfin la protéine C réactive associée à un ligand.

Le rôle majeur du complément dans les défenses contre les infections bactériennes est illustré par la sensibilité aux infections bactériennes (*H influenzae*, *S pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) des patients avec certains déficits en composants du complément. [21]

L'activation du système du complément conduit à **la phagocytose des pathogènes**, et à **la neutralisation des virus**. [40]

4.2.3 les cellules de l'immunité innée :

La réponse innée fait aussi intervenir des cellules spécialisées (**cellules épithéliales, mastocytes, macrophages, DC**). Elles reconnaissent des signaux de danger , grâce à des récepteurs hautement conservés PRR (pattern recognition receptor) membranaires ou cytoplasmiques. [40]

Ces dangers sont soit des **produits externes** les pathogen associated molecular pattern (**PAMP**) d'origine infectieuse, soit des **produits du métabolisme interne** les Damage Associated Molecular Pattern molecules ou Danger Associated Molecular Pattern molecules (**DAMP**) . Les PAMP sont des constituants assez conservés d'un germe à l'autre. Ils sont en surface du pathogène ou interne par exemple au niveau des acides nucléiques. Les DAMP sont des molécules associées à un état inflammatoire non infectieux stérile : protéines intracellulaires provenant de cellules mortes ou altérées : heat shock proteins, protéines de la matrice cellulaire, ADN, heparan sulfates, acide urique, etc. [43]

Les PRR exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée regroupent plusieurs familles de récepteurs qui discernent le soi du non soi. Ils peuvent être divisés en trois groupes, les PRR solubles, les PRR d'endocytose et les PRR de signalisation dont les TLR (toll-like receptor) impliqués dans des processus d'activation des cellules du système immunitaire inné (DC, cellules NK, PNN), avec production de cytokines pro-inflammatoires et immunostimulantes. L'interaction entre les PRR et leur ligand (**LPS bactérien et TLR4, ARN viral et TLR7, résidus sucrés fongiques et récepteur aux mannoses...**) initie des voies de signalisation intracellulaire ce qui déclenche la phagocytose et active les cellules qui mettent en place leurs fonctions effectrices. [17]

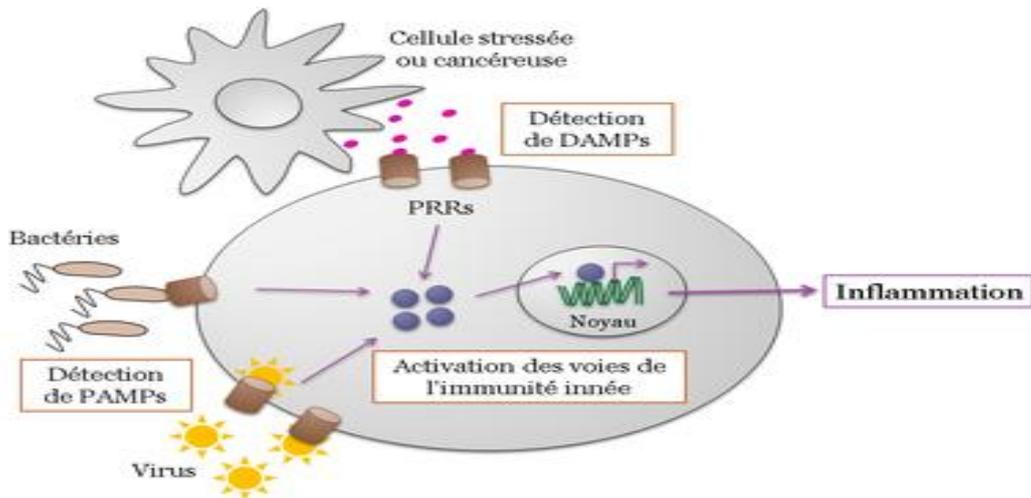


Figure 13:activation des cellules de l'immunité innée

[44]

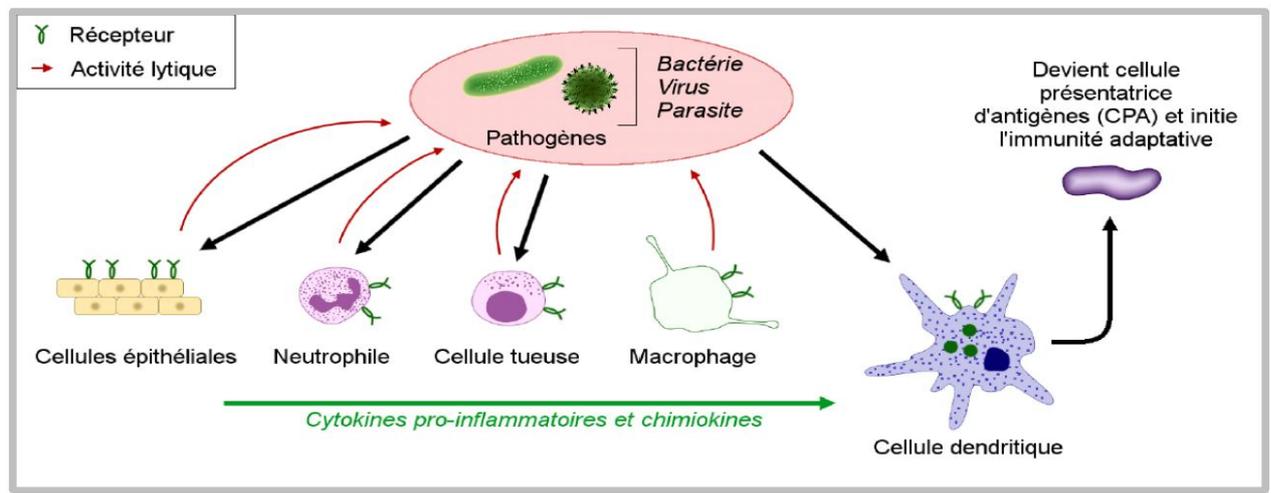


Figure 14:cellule intervenant dans l'immunité inné

[45]

4.2.3.1 phagocytes :

Les phagocytes sont les effecteurs de la phagocytose. Ils sont capables de déformer leur membrane et **d'englober les complexes PRR/ligand** dans un phagosome qui fusionne avec des lysosomes et forme un **phagolysosome** contenant des protéases et hydrolases lysosomales dirigées contre le pathogène avec un pH acide et des radicaux oxygénés. Les phagocytes sont **des monocytes/macrophages, DC, et PNN**.

Pendant la réponse innée, la fonction principale **des macrophages** est la phagocytose via l'expression de récepteurs aux fractions du complément, et récepteur au mannose. L'activation des TLR induit la voie de signalisation intracellulaire MyD88 et le facteur de transcription NF- κ B entraînant la production rapide de cytokines inflammatoires dont l'IL-12 qui active les cellules NK produisant de l'IFN γ qui favorise les effets bactéricides des macrophages, l'IL-1 qui stimule le recrutement des PNN, le TNF α qui

active les PNN et qui stimule avec l'IL-6 la synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

Les PNN sont recrutés sur le site de l'infection par la fraction C5a du complément et l'IL-8 sécrétée par les macrophages. Ils quittent la circulation sanguine suite à la diminution du flux sanguin et l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ils sont responsables de la phagocytose, possèdent des activités bactéricides via des systèmes dépendant de l'oxygène et libèrent des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs lipidiques. Ils produisent des pièges extracellulaires (**NETs neutrophils extracellular traps**) constitués de longs fragments d'ADN recouverts de peptides antimicrobiens qui tuent les pathogènes extracellulaires.

Les DC tissulaires immatures captent les signaux de danger exogènes via leurs PRR. Elles sont capables de phagocytose. Une deuxième population de DC, les DC plasmacytoïdes (pDC) sécrètent de fortes quantités d'IFN α , cytokine à activité antivirale. [40]

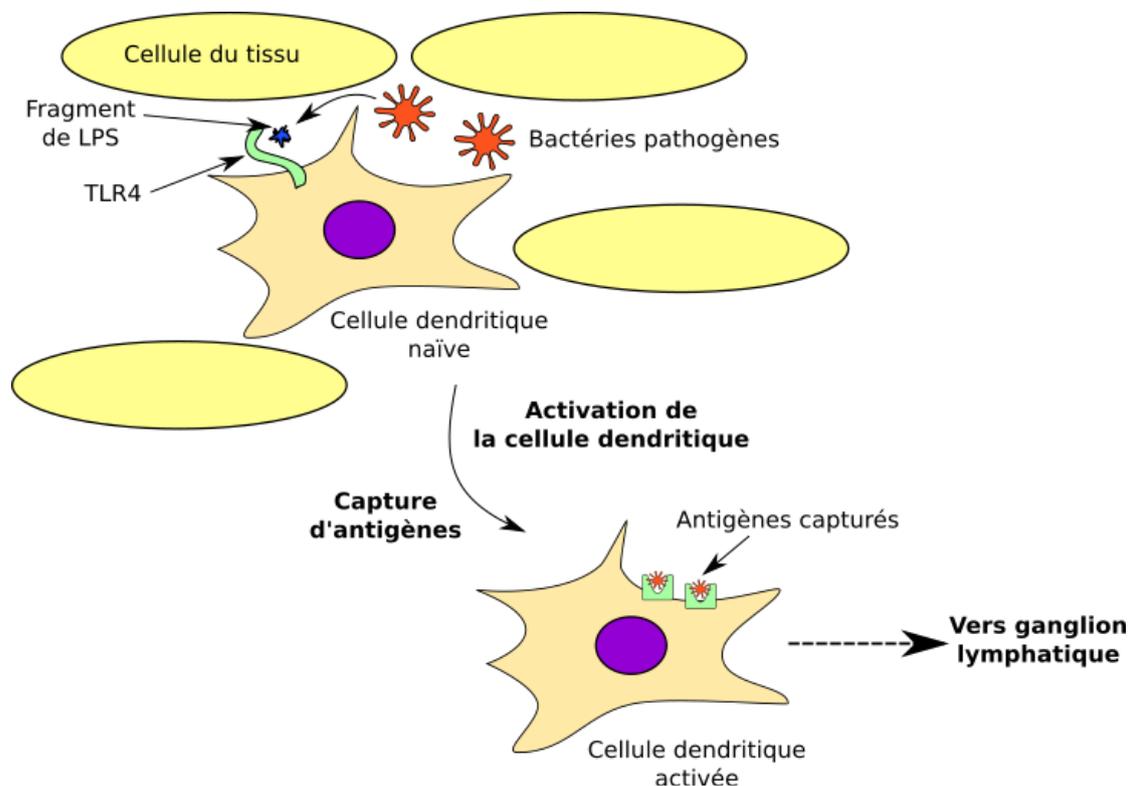


Figure 15:exemple du rôle des TLR dans l'activation de cellule dendritique

[46]

4.2.3.2 Les cellules cytotoxiques :

Les cellules tueuses naturelles (NK) constituent une classe de lymphocytes qui **reconnaissent les cellules infectées ou stressées et répondent après activation par l'IL-12 en tuant ces cellules infectées et en sécrétant une cytokine activatrice des macrophages, l'IFN-g.** Ces cellules contiennent **des granules cytoplasmiques** en abondance, et expriment des marqueurs de surface caractéristiques, mais elles n'expriment pas d'immunoglobulines ou de

récepteurs des lymphocytes T, qui constituent respectivement les récepteurs d'antigène des lymphocytes B et T. **L'activation des cellules NK déclenche la libération de protéines contenues dans leurs granules cytoplasmiques vers les cellules infectées.** Les protéines des granules des cellules NK comprennent des molécules créant des pores dans la membrane plasmique des cellules infectées et d'autres molécules qui pénètrent dans les cellules infectées et activent les enzymes qui induisent la mort par apoptose.

L'activation des cellules NK passe par un équilibre entre la stimulation des récepteurs activateurs ou inhibiteurs. [47]

La réponse innée est efficace dans la grande majorité des infections et permet d'éliminer les agents infectieux. Cependant ces derniers développent des mécanismes de résistance et s'adaptent aux réponses. **Le système inné alerte alors le système adaptatif,** ils communiquent par des échanges bidirectionnels afin d'éradiquer l'infection. [40]

4.3 Réponse immunitaire adaptative ou acquise:

L'immunité adaptative (également appelée **immunité acquise** ou **spécifique**) est le type de défense qui est stimulé par les microbes qui envahissent les tissus, [47]

c'est-à-dire permet à un individu préalablement exposé à un agent infectieux de développer des réponses immunitaires plus intenses et plus rapides lors de contacts ultérieurs avec ce même organisme. [42]

Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes et de leurs produits, notamment les anticorps. Alors que les mécanismes de l'immunité naturelle reconnaissent des structures partagées par plusieurs classes de microbes, les cellules de l'immunité acquise, c'est-à-dire les lymphocytes, expriment des récepteurs qui reconnaissent, de manière spécifique, différentes substances produites par les microbes, ainsi que des molécules non infectieuses. Ces substances sont appelées **antigènes**. [47] La distribution clonale de ces récepteurs permet, lors d'une première exposition à un agent immunogène, **l'amplification sélective et la maturation fonctionnelle des seuls clones lymphocytaires spécifiques de l'immunogène en question.** La persistance de ces clones amplifiés et préactivés chez l'individu sensibilisé autorise alors le **développement accéléré** de réponses immunes spécifiques lors d'un second contact avec l'immunogène, et ainsi l'acquisition **d'une mémoire immunitaire.**

On distingue deux catégories de récepteurs de reconnaissance antigénique.

Les immunoglobulines ou anticorps (Ac) sont exprimés à la surface **des lymphocytes B** et peuvent être sécrétés dans le milieu extracellulaire après maturation fonctionnelle de ces lymphocytes, induite après contact antigénique (Tonegawa, 1983). **Les récepteurs T** sont exclusivement exprimés sous forme membranaire à la surface des lymphocytes T (Davis et Bjorkman, 1988) [42]

Les réponses immunitaires acquises font intervenir des mécanismes spécialisés pour combattre différents types d'infections. Par exemple, **la fonction des anticorps est d'éliminer les microbes se trouvant dans les liquides extracellulaires,** tandis que **les lymphocytes T activés détruisent les microbes qui vivent à l'intérieur des cellules.**

Les réponses immunitaires adaptatives utilisent fréquemment les cellules et les molécules du système immunitaire inné pour éliminer les microbes, et l'immunité adaptative agit en stimulant d'avantage les mécanismes antimicrobiens de l'immunité naturelle. Par exemple, les anticorps (un élément de l'immunité acquise) se lient aux microbes, puis ces microbes enrobés se lient avec une grande facilité aux phagocytes (un élément de l'immunité

naturelle), qui sont ainsi amenés à ingérer et à détruire les microbes. Il existe de nombreux exemples similaires de coopération entre immunité naturelle et immunité adaptative. Par convention, les termes système immunitaire et réponse immunitaire font référence, sauf indication contraire, à l'immunité adaptative.

Il existe deux types d'immunité adaptative, appelés **immunité humorale** et **immunité cellulaire**, sont destinés à opposer une défense respectivement aux microbes extracellulaires et intracellulaires. [47]

4.3.1 Immunité cellulaire :

Le passage de l'immunité innée à l'immunité adaptative se fait par l'intermédiaire des cellules **présentatrices d'antigènes (CPA)** dont les monocytes/macrophages, les LB et les cellules dendritiques. Ces dernières sont des CPA professionnelles qui ont la capacité **d'activer les LT naïfs** qui circulent constamment dans les organes lymphoïdes secondaires. Dans les tissus, les **DC conventionnelles immatures** captent des antigènes peptidiques via des PRR, puis migrent par la lymphe jusqu'aux ganglions drainants.

Pendant leur migration, elles perdent leur capacité d'endocytose et acquièrent des fonctions de présentation par expression de molécules de costimulation et de molécules polymorphiques du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Après avoir internalisé les antigènes peptidiques, les DC conventionnelles les apprêtent en les dégradant par protéolyse via des enzymes lysosomales puis en les exprimant à la membrane chargés sur les molécules du CMH pour une présentation aux LT.

Les DC qui reconnaissent des peptides exogènes provenant de pathogènes extracellulaires les chargent sur des molécules du CMH de classe II et les présentent aux LT CD4+ auxiliaires.

Quand elles reconnaissent des peptides endogènes présents dans des cellules déjà infectées ou qui pénètrent dans le cytoplasme à partir de pathogènes phagocytés, elles les chargent sur des molécules du CMH de classe I pour une présentation aux LT CD8+ . Des DC présentent des antigènes exogènes sous forme peptidique par des molécules du CMH de classe I aux LT CD4+ , elles sont capables de présentation croisée. L'activation du TCR par le complexe CMH/peptide active le TCR et engage le CD3 ce qui constitue un premier signal d'activation spécifique de l'antigène à l'origine d'une synapse immunologique par rapprochement des molécules membranaires. Le deuxième signal d'activation est un signal de costimulation non spécifique de l'antigène. Il correspond à l'interaction entre la molécule CD28 des LT avec des membres de la famille B7 exprimés à la surface des CPA. Le troisième signal d'immunomodulation est déclenché par les cytokines sécrétées par les DC. Selon le PAMP reconnu et le PRR activé, les DC produisent des cytokines qui à l'origine de la polarisation des LT CD4+ naïfs en LTh effecteurs (Th1, Th2, Th17, TFH, Treg) et LT mémoires.

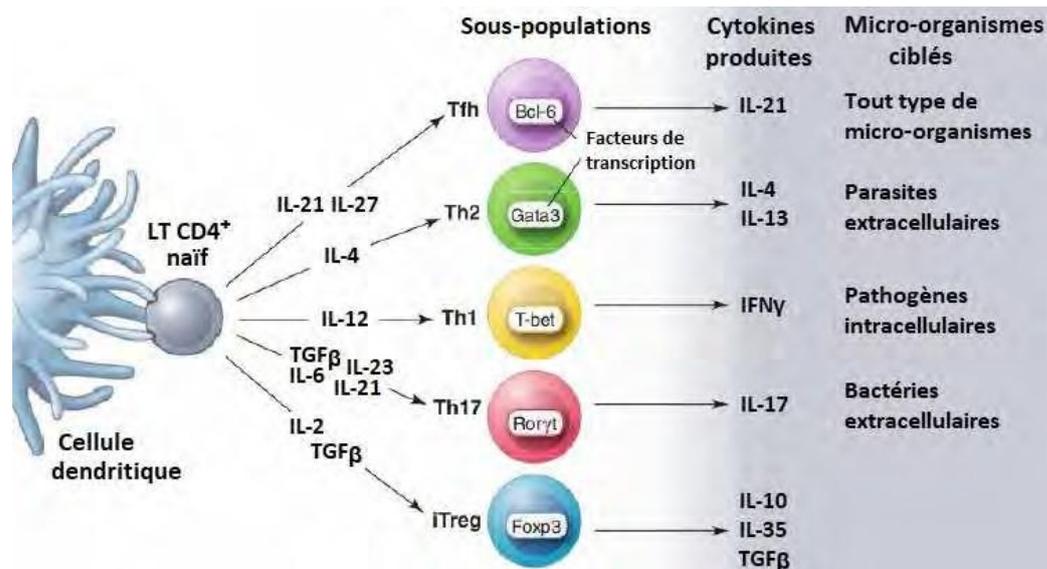


Figure 16: polarisation des LTCD4+

Les trois signaux activent les LT CD4+ et déclenchent des voies de signalisation intracellulaire à l'origine de la sécrétion de cytokines spécifiques du lignage T qui exercent leurs fonctions effectrices. **Les LT CD8+ activés ont des propriétés cytotoxiques.** Ils activent les macrophages et tuent les cellules cibles directement en délivrant le contenu de leurs granules (perforine et protéases) ou par l'intermédiaire de cytokines qu'ils secrètent par activation de la voie des caspases. **Les LT CD4+ et CD8+ coopèrent, les CD4+ peuvent stimuler la différenciation des LT CD8+ en CTL (LT cytotoxique)** via la sécrétion de cytokines dont l'**IL-12**. Les LT quittent le ganglion et migrent jusqu'au site de l'infection grâce à des interactions avec des chimiokines. Ils exercent alors leurs activités effectrices et communiquent avec les cellules de l'immunité innée par l'intermédiaire des cytokines, et interagissent aussi avec les CPA. Afin de réguler la réponse immunitaire anti-infectieuse, deux voies faisant intervenir les checkpoints immunitaires sont activées. La voie PD-1/PD-L1 et la molécule CTLA-4, qui se fixe sur les molécules de la famille B7 avec une affinité supérieure au CD28, exercent une activité inhibitrice du signal de costimulation, et entraînent l'anergie des LT. De plus l'activation d'une voie Fas/FasL entraîne la mort des LT par apoptose. Ils ne restent qu'une petite population de lymphocytes mémoires à longue durée de vie, qui recirculent pendant des années et initient des réponses secondaires rapides. Ils sont à l'origine de la mémoire immunologique. [40]

4.3.2 Immunité humorale :

L'immunité humorale s'exerce **par l'intermédiaire de protéines appelées anticorps**, qui sont produites par des cellules portant le nom de **lymphocytes B**. Les anticorps sont sécrétés dans la circulation et les fluides produits par les muqueuses. Ils **neutralisent et éliminent ensuite les microbes et les toxines microbiennes présents dans le sang et dans la lumière des muqueuses**, comme celle du tractus gastro-intestinal ou respiratoire. L'une des principales fonctions des anticorps est d'arrêter les microbes qui sont présents à la surface des muqueuses et dans le sang, afin de les empêcher d'accéder aux cellules et aux tissus conjonctifs de l'hôte et de les coloniser. De cette manière, les anticorps préviennent les infections avant même qu'elles ne se déclarent. **Les anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes qui vivent et se divisent à l'intérieur de cellules infectées.**

Lors de leur activation, **les lymphocytes B prolifèrent puis se différencient en plasmocytes** qui **sécrètent différentes classes d'anticorps** dotées de fonctions distinctes. Beaucoup

d'antigènes polysaccharidiques et lipidiques ont de multiples déterminants antigéniques (**épitopes**) identiques, capables de se lier à de nombreuses molécules de récepteur d'antigène sur des cellules B et de lancer ainsi le processus de l'activation des lymphocytes B. Les antigènes protéiques globulaires typiques ne sont pas capables de se lier à de nombreux récepteurs d'antigène et la réponse complète de cellules B aux antigènes protéiques requiert **l'aide des cellules T CD4+**. **Les cellules B** ingèrent les antigènes protéiques, les dégradent et présentent des peptides liés aux molécules du CMH en vue de la reconnaissance par les cellules T auxiliaires. **Les cellules T auxiliaires expriment des cytokines et des protéines de surface qui contribuent à l'activation des lymphocytes B.**

Quelques-uns des descendants provenant de l'expansion clonale des cellules B se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps. **Chaque cellule B sécrète des anticorps qui ont le même site de fixation d'antigène que les anticorps de la surface cellulaire (récepteurs des cellules B) qui ont reconnu les premiers l'antigène.** Les polysaccharides et les lipides stimulent principalement la sécrétion d'une classe d'anticorps appelés immunoglobulines M (IgM). Les antigènes protéiques stimulent les cellules T auxiliaires, ce qui induit la production d'anticorps de différentes classes (IgG, IgA, IgE). Cette production d'anticorps différents, tous de même spécificité, est appelée **commutation de classe des chaînes lourdes (isotype)** ; elle permet au système immunitaire de s'adapter en recourant à divers types d'anticorps pour assurer des fonctions particulières. Les cellules T auxiliaires stimulent aussi la production d'anticorps d'affinité croissante pour l'antigène. Ce processus, appelé maturation d'affinité, améliore la qualité de la réponse immunitaire humorale. **La réponse immunitaire humorale combat les microbes de plusieurs manières. Les anticorps se lient aux microbes et les empêchent d'infecter les cellules ; les microbes sont ainsi neutralisés.** Les anticorps couvrent (opsonisent) les microbes et favorisent leur phagocytose. En effet, les phagocytes (les neutrophiles et les macrophages) sont porteurs de récepteurs pour les anticorps. En outre, les anticorps activent un système de protéases sériques appelé complément, dont les produits contribuent également à promouvoir la phagocytose et la destruction des microbes. Des types d'anticorps particuliers et des mécanismes de transport spécialisé exercent des fonctions distinctes dans certains sites anatomiques, entre autres la lumière des tractus respiratoire et gastrointestinal ou dans le placenta et le fœtus. [47]

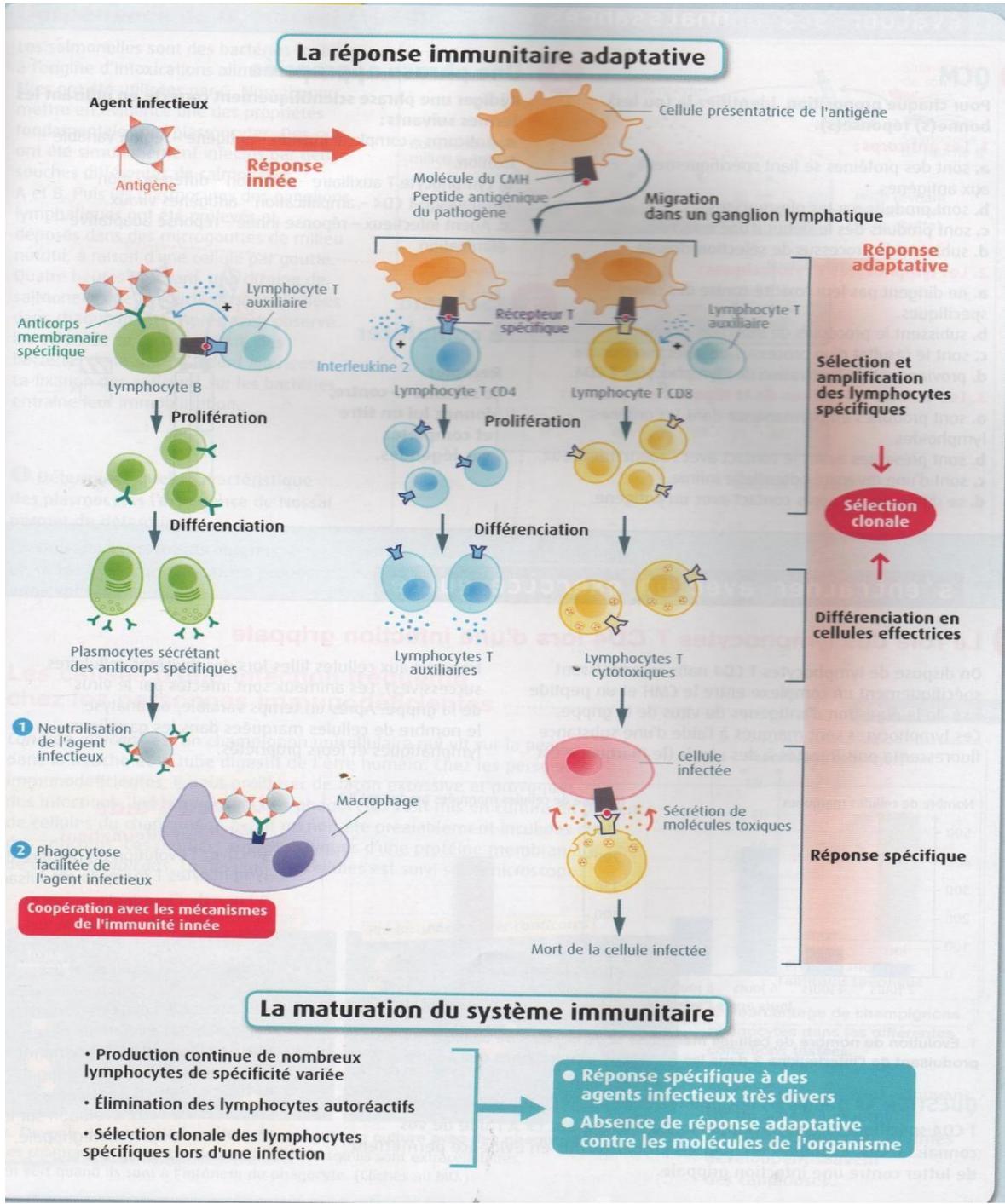


Figure 17:réponse immunitaire adaptative [48]

4.4 Effecteurs immunitaires à l'interface entre les réponses innées et adaptatives :

Des populations, conservées chez les mammifères, **de LT CD8+ non conventionnels** à répertoire restreint ont été mises en évidence . Elles sont dites « à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité adaptative » car **elles possèdent des caractéristiques propres à chacune de ces réponses immunitaires**. Elles portent des TCR activés par des molécules apparentées au CMH puis prolifèrent, et exercent leurs fonctions effectrices. Elles se comportent aussi comme des cellules de l'immunité innée par leur réponse rapide à des antigènes conservés. Les lymphocytes non conventionnels incluent **les LT $\gamma\delta$, les lymphocytes NKT, et les lymphocytes MAIT**. [40]

Chapitre 2 : le Diabète sucré

1 Le Diabète sucré, diagnostic et leurs complications

1.1 Historique :

Le terme diabète vient du grec « dia-baino » qui signifie traverser. Brièvement résumé, l'histoire du diabète commence au XVIIème siècle notamment avec **Thomas Willis** qui fut l'un des premiers à décrire la présence de sucre dans l'urine des patients diabétiques.

Il distingue alors la maladie diabétique en 2 catégories : le **diabète sucré** dit « mellitus » et le **diabète insipide** dit « insipidus ». [49]

En 1848, **Claude Bernard** démontre la fonction glycogénique du foie, et c'est grâce aux travaux d'**Oscar Minkowski** et **Joseph Von Mehring** que le rôle du pancréas fut découvert en 1886 à l'université de Strasbourg. Ils notèrent qu'en enlevant le pancréas des chiens, ceux-ci devenaient diabétiques. À partir de ce moment, les chercheurs se mirent à chercher cette molécule appelée "Insuline" qui était responsable de la régularisation de la glycémie. [49]

1.2 Définition:

Le **diabète sucré** est un groupe de **maladies métaboliques** caractérisées par une **hyperglycémie chronique** résultant d'un **défait** de la **sécrétion** de l'insuline ou de l'**action** de l'insuline ou de **ces deux anomalies associées**. L'hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux..... [50]

1.3 Épidémiologie :

Le diabète sucré est un problème de santé majeur présent partout dans le monde. À l'échelle mondiale En 2019, 1 personne sur 11 souffre du diabète dans le monde. Le chiffre rendu public par la Fédération internationale du diabète (FID) dans la 9ème édition de son Atlas du diabète (2019) représente très exactement 463 millions de personnes à travers le monde[1]. De son côté, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit une population de 366 millions de diabétiques pour 2030. [51]

Au niveau national :

Une étude menée dans l'ouest algérien entre 1989 et 1993, montre que seul le pied diabétique représente près de 10 % des hospitalisations, avec une mortalité de 9,1 % et une amputation chez un tiers des cas (Malek ; 2001)

La répartition des causes de décès selon une enquête par interview, réalisée en 1990 par l'institut national de santé publique (INSP), et ayant porté sur un échantillon représentatif de la

population algérienne, montre que, parmi les dix premières causes de décès, le diabète occupe la 4e place dans les maladies non transmissibles avec une prévalence de 0,54 %.

En 2002, chez les Touaregs du Sud algérien, à Adrar, et sur un échantillon de 1000 sujets, la prévalence était de 1,3 %.

En 2003, une enquête (l'approche « StepWise »), dirigée par la direction de la prévention du ministère de la Santé, en collaboration avec le bureau de liaison de l'OMS en Algérie, fut menée dans deux zones pilotes à l'Est (Sétif) et à l'Ouest (Mostaganem), sur un échantillon total de 4 050 sujets. Elle a retrouvé une prévalence globale du diabète chez les 25-64 ans de 8,9 % dont 2,9 % de diabétiques connus et 6,02 % non connus. [52]

1.4 Classification des diabètes sucrés :

La classification nosologique du diabète sucré publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de **ADA** remplace celle élaborée en 1979 par le "**National Diabetes Data group**" et entérinée en 1980 par l'OMS.

- Diabète de type 1 (baisse de la production de l'insuline).
- Diabète de type 2 (à dominance d'insulinorésistance ou d'insulinopénie).
- Diabète secondaire.
- Diabète gestationnel.
- Altération de l'homéostasie glucidique (glycémie à jeun anormale ou une intolérance glucidique). [53]

1.4.1 Le diabète de type 1 :

Il correspond à la **destruction des cellules β de langerhans pancréatiques** aboutissant habituellement à **une carence absolue en insuline**. Il est divisé en 2 sous types :

1.4.1.1 Le diabète de type 1 auto-immun :

au cours duquel la destruction des cellules β par un processus auto-immun est authentifiée par la présence **d'anticorps anticellules d'îlots de langerhans , anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase IA-2 et IA 2 β** . Cette forme est fortement associée **aux gènes DQA et DQB du système HLA** et influencée par les gènes **DRB**. Ici, la destruction des cellules β peut être **rapide (enfants et adolescents)** ou **plus lente (adultes)**. D'autres affections auto-immunes peuvent être associées (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie d'Addison, vitiligo, maladie de Biermer). Survenant généralement chez le sujet jeune (enfants, adolescents), **le diabète de type auto-immun peut apparaître à tout âge , y compris après 70 ans**. [50]

1.4.1.2 Le diabète de type 1 idiopathique :

Correspond à **une minorité de sujets**. Certains présentent **une insulinopénie permanente avec céto-acidose d'origine inconnue** ; cette forme à **forte composante héréditaire** est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique. Chez les Africains, une forme voisine se caractérise par une céto-acidose révélatrice après laquelle l'insulinothérapie n'est pas indispensable. [50]

1.4.2 Le diabète de type 2 :

Le **diabète de type 2** ou **diabète non insulino-dépendant= diabète de la Maturité**, car il était habituellement observé chez des sujets de plus de 40 ans[57]. même si on observe de nos jours une augmentation de l'incidence chez l'enfant (IDF, 2006).

La majorité des cas de diabète sont de type 2 (DT2).

Le diabète type 2 est un groupe hétérogène, caractérisé par **la résistance à l'insuline**, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la production de glucose[58] Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués, d'où son évolution à bas bruit et le retard de diagnostic qui se fait souvent plusieurs années après son apparition, ou lors de complications déjà présentes. (OMS, 2016). [49]

Tableau VIII:caractéristiques des diabètes de type 1 et 2

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	avant 30 ans	après 40 ans
Mode de début	brutal	progressif
Surpoids	absent	présent
Symptômes	+++	-
Insulinosécrétion	néant	persistant
Cétose	fréquente	absente
MAI associées*	oui	non
Auto-anticorps	présents	absents
Groupe HLA	oui	non
Traitement	insuline	régime, exercice, ADO

[53]

1.4.3 Diabètes secondaires:

Il existe des diabètes dits secondaires correspondant à des **formes plus rares** de diabète :

- Ils sont dues à **des défauts génétiques de la fonction des cellules β -pancréatiques** (Ex. : mutation du gène de la glucokinase) tels que les diabètes de type **MODY** , Actuellement, cinq défauts différents sont connus dans le diabète le type MODY: MODY 1 ; MODY 2 ; MODY 3 ; MODY 4 ; MODY 5 [54]. Ces anomalies génétiques portent sur six sites chromosomiques répartis sur différents chromosomes [59] .**Ont été à juste titre séparés du diabète de type 2 et individualisés grâce à leurs caractéristiques génétiques et moléculaires.**[50]

- dues **l'action de l'insuline** (tels que le syndrome de RabsonMendenhall ou le diabète lipoatrophique).
- **des maladies du pancréas exocrines** (telles que la pancréatite, la néoplasie, la fibrose kystique ou encore l'hémochromatose).
 - **des endocrinopathies** (tels que l'acromégalie, l'hyperthyroïdisme, le syndrome de Cushing).
- **des diabètes induits** par des drogues, des produits chimiques ou encore des infections. [55]
- Lié à un **défaut génétique de la fonction des cellules du pancréas** appelé : le diabète mitochondrial .[56]

1.4.4 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence **d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse**. Ceci est indépendant du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. [59]
Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2[57].

*La classe "**altération de l'homéostasie glucidique**" correspond à des anomalies minimales de la régulation glycémique qui traduisent une augmentation du risque de diabète et de maladie cardiovasculaire.

1.5 Etiologies et facteurs de risque du Diabète sucré :

De nombreux facteurs, notamment **l'hérédité et l'obésité sont importants** Dans le développement du diabète sucré.

L'hérédité : antécédents familiaux de diabète. Si vous avez un parent, grand parent, frère ou sœur qui souffre de diabète, vous êtes plus susceptible de développer le diabète. Il s'agit d'un risque de 5% de développer un diabète de type 2 si votre père, mère, frère ou une sœur est atteint de diabète. Il y a un risque plus élevé (jusqu'à 50%) de développer un diabète de type 2 si votre parent ou des frères diabète de type 2 et que vous êtes en surpoids

Facteurs environnementaux :

- ✓ **L'obésité** : 80% des personnes atteintes de diabète de type 2 sont en surpoids au moment du diagnostic. Symptômes du diabète disparaît dans un grand nombre de ces patients obèses quand ils perdent du poids.
- ✓ **La mauvaise alimentation** : Une alimentation riche en acides gras saturés induit une insulino-résistance. Au cours de la vie fœtale une dénutrition protéino-calorique (alimentation déséquilibrée) aurait pour certains auteurs un effet diabéto-gène. [52]
- ✓ **La sédentarité** : de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur. [60]

Facteurs physiologiques :

- ✓ **Grossesse** : Les hormones produites pendant la grossesse peuvent bloquer l'effet de l'insuline.
- ✓ **Age** : âge avancée cause mauvais fonctionnement du pancréas.

Facteurs pathologique :

- ✓ **Infections** : Certains virus peuvent détruire les cellules β chez les personnes sensibles,
- ✓ **Défaut du système immunitaire**: Il n'est pas la cause de diabète, mais de multiples facteurs qui peuvent déclencher le système immunitaire pour détruire les cellules β .

- ✓ **Un traumatisme physique** : Un accident ou une blessure peut détruire le pancréas, où l'insuline est normalement produite
- ✓ **Médicaments** : Les médicaments prescrits pour une autre condition peuvent démasquer le diabète. (Cortisone médicaments et certains médicaments contre l'hypertension).
- ✓ **Stress** : Les hormones libérées pendant les périodes de stress peuvent bloquer l'effet de l'insuline (Atallah, 2007). [52]

1.6 physiopathologie du Diabète sucré :

1.6.1 physiopathologie du Diabète type1 :

Le diabète type 1 est **dû à une réaction cellulaire auto-immune dirigée contre les cellules β des îlots de Langerhans**. L'arrière-plan immunogénétique (caractéristiques HLA) joue un rôle central dans la prédisposition à la maladie. La présence d'auto-anticorps spécifiques anti-îlots et anti-cellules β (auto-anticorps antiGAD et anti-IA2) signent la réaction auto-immune et dans les cas cliniquement peu clairs, leur détermination peut servir au diagnostic différentiel entre diabète de type 1 et diabète de type 2. Lorsque l'hyperglycémie est cliniquement manifeste, l'atteinte touche déjà 80% des cellules β . Pourtant, le trouble auto-immun de ces cellules débute déjà des années avant que le diabète ne soit manifeste (Spinas, 2001).

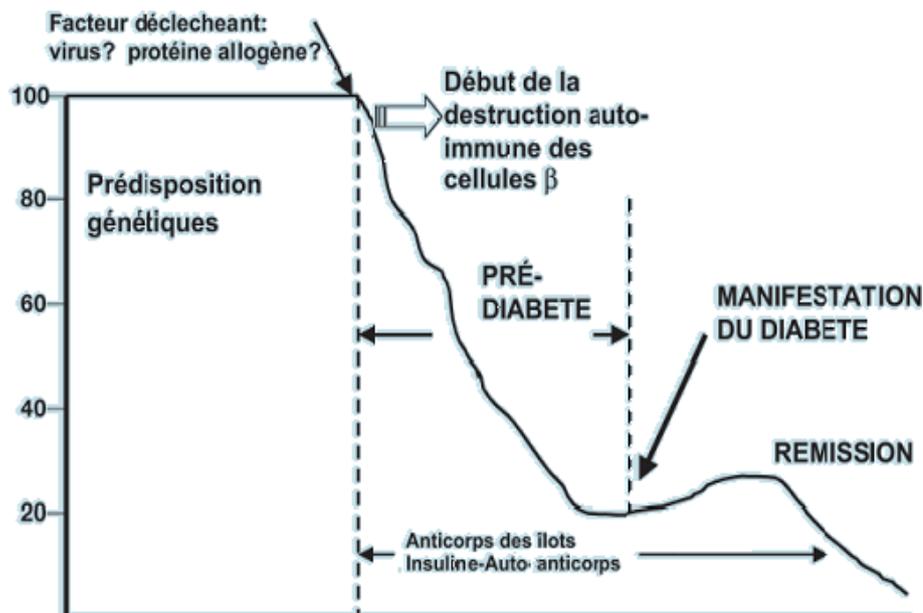


Figure 18:cours naturel du Diabète type 1

[52]

1.6.2 physiopathologie du diabète type2 :

Le DT2 résulte de la conjonction d'une insulino-résistance et d'un défaut de la sécrétion du pancréas endocrine lequel conduit à une insulino-pénie et à une hypersécrétion de glucagon (hormone hyperglycémiant responsable notamment de la production de glucose par le foie);

L'insulino-résistance, marqueur de surcharge pondérale et de la sédentarité apparaît comme un processus préalable à la survenue du DT2, la normoglycémie étant maintenue dans un premier temps par une « hyper insulinoémie » compensatrice, puis dans un second temps le pancréas n'arrive plus à fournir l'insuline nécessaire à l'homéostasie glucidique (**épuisement du pancréas**). Mais en réalité, le déficit

insulinosécrétoire de la cellule beta pancréatique est précoce et on pense qu'il préexiste même probablement à l'insulinorésistance et qu'il est aggravé par celle-ci. Les autres anomalies impliquées dans la survenue du diabète de type 2 concernent l'effet incrétine.

1.6.2.1 insulinorésistance :

Elle se définit comme **une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux**. Dans la très grande majorité des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, conséquence directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus cibles de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG) ; on parle de **gluco-lipotoxité** .

Chez le diabétique de type 2 ,le tissu adipeux est résistant à l'action de l'insuline et ceci se traduit par une libération accrue d'acides gras libres lesquels libérés dans le plasma sont véhiculés vers le foie et les muscles ; cet apport excessif (captation)des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline , empêchant ainsi la cascade de réactions aboutissant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose : il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (**contribuant à l'hyperglycémie post-prandiale caractéristique du DT2**), **une diminution de synthèse de glycogène par le muscle et une augmentation de la lipolyse par le tissu adipeux**.

L'augmentation du taux d'acides gras libres a aussi pour conséquence une diminution de la sécrétion beta pancréatique par un mécanisme de **lipotoxité**.

Il faut aussi préciser que le tissu adipeux sécrète aussi des hormones (adipokines) comme **la leptine** et **l'adiponectine** impliquées dans la physiopathologie du diabète de type 2 : l'adiponectine va de façon physiologique augmenter la β oxydation des AG et l'insulinosensibilité au niveau hépatique et musculaire ; or chez le diabétique de type 2 en surcharge pondérale, le taux d'adiponectine est diminué.

Enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF α : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine 6) lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire. [61]

1.6.2.2 insulinopénie :

L'exposition chronique des îlots pancréatiques à de forte quantité de nutriments et (hyperglycémie et excès d'acides gras libres) induit des dysfonctions des cellules β et aboutit à leur mort cellulaire, définissant le concept de « glucolipotoxité ».

L'hyperglycémie entraîne une apoptose des cellules β par l'induction de l'expression du récepteur pro- apoptique β FAS à la surface de ces cellules et cette expression est ensuite positivement régulée par la production d'IL-1 par les cellules β sous l'influence du glucose .les acides gras, surtout en présence de glucose, sont également responsables d'une augmentation de production d'IL-1 .

L'induction initiale d'IL-1 β peut ensuite être amplifiée par un cycle d'auto-inflammation exprimant , les cellules β exprimant fortement son récepteur l'IL-1R1 (IL-1 receptor β type 1) alors que son récepteur antagoniste IL-1RA est diminué dans les îlots des patients atteints de diabète de type 2. La voie du NF- κ B est également activée dans les cellules β des îlots par l'intermédiaire de l'action du glucose et de l'IL-1 β et son inhibition semble protéger ces cellules des effets néfastes liés à la glucotoxité.

L'hyperglycémie est responsable d'une plus forte sollicitation de la fonction sécrétrice des cellules β . La demande accrue d'insuline entraîne une surcharge de travail au niveau réticulum endoplasmique (RE), conduisant à un stress du RE pouvant conduire à la mort des cellules par autophagie.

L'hyperglycémie entraîne également une augmentation de la production d'espèces oxygénoréactives, or les cellules β sont très pauvres en enzymes antioxydantes et donc très susceptibles au stress oxydatif entraînant à terme une mort cellulaire par apoptose.

Enfin l'hypersécrétion d'insuline est accompagnée par une libération accrue d'amyline susceptible de former des fibres amyloïdes qui s'accumulent à la surface des cellules β , aboutissant à leur dysfonction et leur apoptose. Elles induisent la sécrétion d'IL-1 β par les macrophages et peuvent ainsi contribuer elles aussi à l'inflammation des îlots et à la destruction progressive des cellules β du pancréas. [60]

1.7 La clinique :

La présentation clinique d'un diabète sucré est très variable. **Le plus souvent, le sujet est asymptomatique et le diabète est découvert à l'occasion d'un bilan de santé systématique. Parfois, le signe d'appel sera une complication infectieuse** (mycose génitale, infection cutanée bactérienne). Ce tableau clinique correspond en règle à celui du **diabète de type 2**.

Parfois, au contraire, la clinique est au premier plan, le malade se plaignant alors d'une **polyurie, d'une polydipsie, d'une polyphagie et d'un amaigrissement d'installation brutale. Des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales)** sont parfois associés. Dans ce cas, le diagnostic ne doit pas être retardé car **la cétose** fréquente nécessite un traitement rapide. Ce tableau clinique correspond pratiquement toujours à la survenue **d'un diabète de type 1**.

D'autres fois encore, la clinique est moins démonstrative, les symptômes étant minimes et souvent chroniques. La cétose est habituellement absente et ce mode de révélation de la maladie ne permet pas de préjuger l'étiologie du diabète.

Enfin, le diabète peut être révélé par une de ses complications chroniques. Ce cas de figure, malheureusement encore trop fréquent est l'apanage du diabète de type 2. [53]

1.8 Le diagnostic :

- Le diabète sucré est **affirmé sur une valeur de glycémie à jeun supérieure à 1.26g/l (7mmol/L) à deux reprises.**
- **Le dosage d'hémoglobine glyquée (HbG)** supérieur à 6.5g/l est capital pour la surveillance de l'équilibre glycémique, qui ne peut se substituer à celui de la glycémie pour le diagnostic de diabète.

Le diabète peut aussi être diagnostiqué :

- Sur une valeur de glycémie supérieure à 2 g/l (11.1mmol/L) 2 heures après prise orale de 75g de glucose (HGPO, Rarement pratiquée actuellement)

• Sur une glycémie supérieure à 2g/l quelle que soit l'heure en présence des symptômes évoquant le diabète. [62]

• **Le diabète gestationnel :**

- mesure de la glycémie à jeun au premier trimestre supérieur à 0.92g/l.

-est affirmé chez une femme enceinte si au cours d'une hyperglycémie provoquée orale réalisée avec 75g de glucose entre 24^{ème} et 28^{ème} semaine d'aménorrhée . Une seule valeur de glycémie est supérieure aux chiffres suivants :

Temps 0 : 0.92g/l (5.3 mmol/l).

après 1 heure : 1.8g/l

après 2 heures : 1.53 g/l.(Maunand) [62]

DISTINCTION ENTRE LES DIABÈTES DE TYPE 1 ET DE TYPE 2 :

distinction diabète de type 1/diabète de type 2

Caractéristiques du diabète de type 1

- âge jeune
- début soudain
- polyurie prononcée
- perte de poids importante
- absence de surpoids
- cétonurie

présent

Probablement diabète de type 1

absent

Autres causes de diabète ?

absentes

probablement
diabète T2

présentes

Probablement
Diabète secondaire

Il n'est cependant pas toujours simple de distinguer un diabète de type 1, un diabète de type 2 et un diabète sucré secondaire sur la base de l'âge, des symptômes et des valeurs de glycémie.

Il n'est pas rare que le diagnostic soit posé lors de la découverte d'une complication liée au diabète sucré (par exemple rétinopathie ou neuropathie). [51]

Remarque :

a) Le document de l'ADA déconseille l'hyperglycémie provoquée par voie orale dans le cadre de la routine clinique, l'OMS est beaucoup plus nuancée sur ce point.

b) Une nouvelle catégorie apparaît : l'hyperglycémie modérée à jeun (HMJ).

c) Les sujets présentant une ITG ou une HMJ sont considérés comme ayant une augmentation du risque de progression vers le diabète et la macro-angiopathie. Ces deux catégories sont regroupées dans la rubrique glycorégulation anormale.

d) Il est bien sûr rappelé que la constatation d'une hyperglycémie sévère dans des situations de stress aigu infectieux, traumatique, circulatoire ou autre ne permet pas de porter le diagnostic de diabète.

e) en cas de discordance des deux mesures préconisées pour le diagnostic positif de diabète, une surveillance est généralement conseillée avec contrôles glycémiques périodiques, a fortiori en présence de facteurs favorisant (histoire familiale de diabète, âge, obésité, maladies associées). [50]

1.9 Les complications :

Les complications sont beaucoup moins fréquentes et moins graves chez les personnes qui ont **bien contrôlé leur taux de sucre dans le sang**, (Nathan et al, 2005). En fait, plus le contrôle est mieux, plus le risque de complications est faible. C'est pourquoi **l'éducation des patients, la compréhension et la participation** sont essentielles.

Les Professionnels de la santé qui traitent le diabète peuvent aussi traiter les problèmes de santé qui peuvent accélérer les effets délétères du diabète, tels que le tabagisme, les hypercholestérolémie (contrôle avec un régime alimentaire, l'exercice ou un médicament), l'obésité (perte de poids, même modeste, peut être bénéfique), l'hypertension artérielle et le manque d'exercice physique régulier (Atallah, 2007). [52]

1.9.1 Complications aiguës :

1.9.1.1 Hypoglycémie : «0.6 g/L ou 3,3 mmol/L»

Fréquence élevée chez le **diabétique insulino-dépendant**. Cet accident peut n'entraîner qu'une gêne légère avec des fringales, des sueurs, des tremblements, des sensations de malaise. Si ce malaise n'est pas traité, il peut conduire au **coma**.

L'hypoglycémie est généralement due à **un mauvais équilibre du traitement**, mais elle peut survenir après **le saut d'un repas**, après un **exercice physique trop intense ou non prévu**, après la prise de **médicaments hypoglycémisants trop puissants et/ou de médicaments masquant les signes annonciateurs** (ex: bêta-bloquant). [63]

1.9.1.2 Acido-cétose :

Elle survient surtout chez le **diabétique type 1** quand l'organisme ne peut plus utiliser le glucose à cause d'une carence absolue ou relative en insuline.

Les cellules utilisent alors les graisses qui sont métabolisées en corps cétoniques toxiques pour l'organisme. Cette complication peut être également due à une **infection souvent fébrile, un stress important** tel que l'infarctus du myocarde, ou à **des facteurs entraînant des hyperglycémies** (hyperthyroïdie ou traitement par corticoïdes...). Le syndrome polyuro-polydypsique, la fatigue, les nausées, les crampes, l'anorexie doivent alerter le malade: c'est la phase de la cétose. Il faut alors d'urgence rechercher la présence d'acétone dans les urines. Si cette phase n'est pas pris en charge, la phase de acidocétose s'installe avec:

- dyspnée bruyante.
- odeur acétonique de l'haleine.
- déshydratation extracellulaire (hypotension) et intracellulaire (sécheresse des muqueuses).
- trouble de la conscience.

Cette complication est **diagnostiquée biologiquement par une glycémie située entre 3 et 7 g/L (16,5-38,5 mmol/L)**, ainsi que par la **présence de corps cétoniques dans les urines**. [63]

1.9.2 Les complications chroniques (dégénératives) du diabète sucré :

Les complications à long terme du diabète sont classiquement divisées en deux catégories :

- **les complications macroangiopathiques** : maladies cardiovasculaires dont les facteurs de risque **sont l'hyperglycémie, l'insulinorésistance, des carences en insuline, une dyslipidémie, l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'inflammation**

- **les complications microangiopathiques** :

- Neuropathie.
- Néphropathie.
- Rétinopathie.

Dont le facteur de risque majeur est **l'hyperglycémie chronique**. [60]

1.9.2.1 Macroangiopathies :

La macroangiopathie est définie comme **l'atteinte des artères de moyen et gros calibre**.

Elle regroupe des atteintes des artères coronaires, des artères à destinée cervicale et celles des membres inférieures.

Elle est à l'origine de complications cardiovasculaires qui sont le problème majeur des diabétiques de type 2 puisque près de trois quart d'entre eux vont mourir d'une cause cardiovasculaire.

Le diabète multiplie par 2 à 3 fois le risque relatif de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez l'homme et par 4 à 5 fois chez la femme. Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel [64].

- **risque coronarien** multiplié par 2 à 4 fois (les infarctus du myocarde sont plus fréquents et plus graves dans le DT2 par rapport à la population générale)
- **risque AVC ischémique** multiplié par 1,5 à 2 fois.
- **risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs(AOM)** multiplié par 5 à 10 fois.

La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

La physiopathologie de la macroangiopathie associe un processus accéléré d'athérosclérose lequel est potentialisée par l'hyperglycémie du DT2, ce qui va conduire à un vieillissement de la paroi artérielle (souffrance endothéliale).

Par ailleurs **les facteurs** de risque classiques de la maladie coronaire (**HTA, dyslipidémies, obésité abdominale, tabagisme**) se retrouvent avec une fréquence accrue dans le DT2 et leur pouvoir pathogène est supérieur à celui de la population générale ; ce sont l'ensemble de ces facteurs associés à l'hyperglycémie qui conduisent à la macroangiopathie diabétique.

On comprend mieux ainsi la notion de prise en charge globale de la pathologie diabétique dont la mesure où il apparait nécessaire d'intervenir sur l'ensemble des anomalies métaboliques responsables de la survenue de la macroangiopathie facteur de risque majeur de la mortalité liée au DT2 .

certains de ces facteurs de risque cardiovasculaires comme l'HTA , interviennent également dans la survenue de la microangiopathie comme nous le verrons plus loin.

D'un point de vue clinique, on distingue plusieurs pathologies cardiovasculaires consécutives à la macroangiopathie.

➤ **Coronaropathie et insuffisance cardiaque :**

La maladie coronarienne est la première cause de mortalité chez les patients DT2. L'atteinte coronarienne peut se manifester par **l'ischémie myocardique silencieuse (angor)**. Elle se définit comme une anomalie électrographique (et/ou scintigraphique et/ou échographique), silencieuse et transitoire observée à l'occasion d'un stress chez un sujet dont l'ECG de repos est strictement normal, sa prévalence est élevée quand d'autres facteurs de risques cardiovasculaires sont associés au diabète.

Une des caractéristiques chez le diabétique est la grande fréquence (de l'ordre de 30 %) de l'ischémie myocardique silencieuse, beaucoup plus élevée que chez le non-diabétique (risque multiplié par 3); elle est associée à la survenue **d'un accident cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde)**.

L'ischémie coronarienne est grave (lésions de sténoses souvent diffuses) et on comprend que le pronostic après un infarctus en cas de diabète soit plus mauvais que dans la population générale avec une augmentation de la mortalité précoce ou tardive (en général multipliée par 2).

D'après les résultats d'ENTRED 2007, 16,7% des DT2 ont un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde et 13,9% ont eu une revascularisation coronarienne.

L'insuffisance cardiaque est aussi une pathologie plus fréquente en cas de diabète, elle est une conséquence des anomalies coronariennes responsables de multiples infarctus du myocarde passés inaperçus, et de l'HTA. Elle est liée à la fois à la coronaropathie mais aussi à **l'atteinte microangiopathique cardiaque responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche**.

➤ **Atteinte carotidienne :**

Celle-ci est **responsable de la survenue d'AVC**, plus fréquents chez les diabétiques et favorisés par la coexistence d'une HTA. Ils sont responsables d'une lourde mortalité puisque 20% des diabétiques meurent des suites d'un AVC. Le diabète multiplie le risque d'AVC par 2 chez l'homme et par 3 chez la femme .

➤ **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) :**

Elle est là encore plus fréquente (20 à 40 fois plus par rapport aux non – diabétiques), précoce et grave chez le sujet diabétique, **et elle reflète l'atteinte vasculaire globale de**

l'organisme ; l'atteinte obstructive des artères des membres inférieurs est égale dans les 2 sexes ; une atteinte vasculaire périphérique infra clinique ou clinique est un facteur de mauvais pronostic car la majeure partie des patients vont décéder d'une cause cardiaque. Les lésions sont favorisées par **le tabagisme et leur association à la neuropathie diabétique** explique le caractère fréquemment indolore de l'artérite et le retard au diagnostic. La palpation des pouls distaux, l'examen des pieds, la recherche de symptômes de claudication (douleur à la marche) doit être systématique chez le patient diabétique , en effet les patients sont souvent asymptomatiques car seuls 50% d'entre eux présentent une claudication intermittente . [61]

Diabète et dyslipidémie :

La présence d'une dyslipidémie est fréquente chez les patients diabétiques de type 2 : elle touche près de 50 % de ces patients et **aggrave le risque de pathologies cardio vasculaires** chez ces patients déjà à haut risque cardio vasculaire. Les anomalies lipidiques typiques du patient diabétique de type 2 sont particulières car elles associent **l'hypertriglycéridémie à un HDL-C bas**.

Le contrôle de ces anomalies lipidiques chez le diabétique est l'un des objectifs thérapeutiques primordiaux dans la prévention des complications cardiovasculaires. Or, ces anomalies restent largement incontrôlées chez ces patients malgré les traitements par les statines qui agissent principalement sur le LDL-C.

La perturbation du métabolisme lipidique semble être un événement précoce dans le développement de diabète de type 2, et pourrait précéder la maladie de plusieurs années. Les désordres de l'insuline (insulinorésistance et déficit "relatif" en insuline) semblent jouer un rôle majeur dans les modifications du métabolisme lipidique. Les anomalies observées sont à la fois quantitatives et qualitatives. **Les principales anomalies quantitatives**, observées chez 50 % des patients diabétiques de type 2, sont l'augmentation des triglycérides plasmatiques et la diminution du HDL-C. Le taux plasmatique du LDL-C est le plus souvent normal ou légèrement augmenté. Des anomalies similaires sont observées chez les intolérants au glucose et parfois chez les obèses non diabétiques.

Les anomalies qualitatives, observées au cours du diabète de type 2, sont susceptibles de favoriser la survenue d'accidents cardiovasculaires, en raison de leur caractère athérogène.

On note comme principales anomalies :

- des particules de VLDL de grande taille et riches en triglycérides .
- une modification de la composition des LDL-C qui sont denses et de petite taille.
- une augmentation de l'oxydation du LDL-C.
- un enrichissement du HDL-C en triglycérides et une augmentation de la glycation des apolipoprotéines.

Les LDL oxydés et glyqués ont in vitro une clairance réduite, leur élimination par les macrophages est responsable de la formation de cellules spumeuses qui initient le processus d'athérogenèse. Les mêmes anomalies sont retrouvées chez les sujets insulinorésistants non encore diabétiques. [65]

1.9.2.2 Microangiopathies :

Elles correspondent à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec lésion fondamentale et l'épaississement de la membrane basale.

Trois tissus sont particulièrement le siège de cette micro angiopathie : la rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique. [60]

➤ **La rétinopathie :**

En Occident, la rétinopathie diabétique demeure encore et toujours la cause la plus fréquente de **cécité** acquise dans le groupe d'âge des 25 à 75 ans. Une régulation stricte de la glycémie et de la tension artérielle permet de prévenir la rétinopathie ou d'en freiner la progression.

Au moment du diagnostic de diabète de type 2, 20 % des patients présentent déjà des lésions imputables à la rétinopathie car souvent, à ce stade, le diabète est déjà présent depuis des années. Vu que la rétinopathie est susceptible de causer des lésions irréversibles bien avant que ne surviennent des altérations sur le plan de la vision, un contrôle systématique est tout indiqué. Dès le moment du diagnostic, puis annuellement, il faut pourvoir aux examens suivants :

- contrôle de la vue pour chaque œil .
- contrôle de la rétine pupilles dilatées en chambre noire et mesure de la pression oculaire.

Ces examens nécessitent une expertise particulière et doivent donc être effectués par un ophtalmologue. Il ne faut pas oublier de prévenir le patient qu'il doit prévoir de se faire ramener chez lui car, à l'issue de l'examen, la vue peut demeurer floue pendant quelques heures (du fait de l'action résiduelle des gouttes oculaires administrées pour la dilatation des pupilles). La rétinopathie diabétique est caractérisée par **des microanévrismes, hémorragies, exsudats, modifications veineuses, néovascularisation et épaissement de la rétine**. Ces éléments peuvent **endommager tant la rétine périphérique que la macula, voire les deux**. Suivant la gravité, on **distingue la rétinopathie non proliférative** (légère, modérée à grave) et **la rétinopathie proliférative**. Lorsque la macula (la zone de la vision centrale) est touchée, on parle de **maculopathie**. En dehors des stades de rétinopathie non proliférative légère à modérée, les autres cas nécessitent une attention et une prise en charge urgentes. La rétinopathie est favorisée par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale. Son traitement précoce (au laser) peut en freiner ou en stabiliser l'évolution dans plus de la moitié des cas. [51]

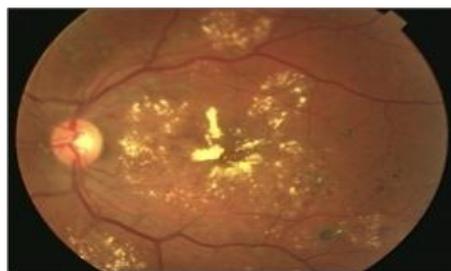


Figure 19:rétinite diabétique [66]

➤ **Neuropathie :**

La neuropathie est la complication **la plus fréquente et la plus précoce** du diabète sucré. Il s'agit **d'une démyélinisation segmentaire des axones** associée à des **dépôts lipidiques sur les cellules de Schwann entourant les axones**. Sa manifestation la plus commune est **la polyneuropathie** : atteinte bilatérale et symétrique au départ distale puis qui remonte progressivement au niveau proximal des membres, touchant quasi exclusivement les membres inférieurs. Elle débute par **des paresthésies** et des **dysesthésies** qui évoluent par une symptomatologie douloureuse notamment la nuit et qui cèdent en général au cours de l'exercice physique. On observe fréquemment **une disparition des réflexes ostéo-tendineux, une altération des sensibilités**

profondes et superficielles, les troubles moteurs étant exceptionnels. La polynévrite diabétique peut être compliquée par des troubles trophiques, notamment le mal perforant plantaire. Il s'agit d'une ulcération cutanée au niveau des points de pression du pied, en général non douloureuse du fait de la neuropathie. La présence d'une infection à ce niveau est susceptible de la faire évoluer en lésions destructives articulaires et osseuses s'accompagnant d'une déformation du pied. La neuropathie peut également se manifester par des atteintes végétatives : **vasomotrices, génito-urinaires et digestives.** Sa prévention passe essentiellement par le maintien d'un bon équilibre glycémique. [60]

➤ **La néphropathie :**

Vingt à 30 % environ des patients diabétiques de type 2 développent une **microalbuminurie**. Vingt à 40 % de ceux-ci évoluent vers **une maladie rénale avérée assortie d'une macroalbuminurie**. Et parmi ces derniers, 20 % évolueront vers **l'insuffisance rénale**. Ce pourcentage est relativement limité car la majorité des patients décèdent de problèmes cardio-vasculaires avant la survenue de l'insuffisance rénale.

La microalbuminurie apparaît souvent dès le moment du diagnostic de diabète sucré de type 2 car, bien souvent, la maladie évolue déjà depuis plusieurs années et parce que, chez les patients de type 2. [51]

Dépistage de la microalbuminurie : Le premier signe indicatif d'une néphropathie est l'apparition de quantités faibles mais anormales d'albumine dans les urines (microalbuminurie). Chaque année, cette microalbuminurie doit être contrôlée. La mesure peut se faire de différentes manières mais, en général, on conseille de faire effectuer en laboratoire une mesure de la microalbuminurie et de la créatinine sur un échantillon d'urine du matin (première miction après le lever). On parle de microalbuminurie lorsque l'excrétion d'albumine est > 30 mg/g de créatinine. Ce test est remboursé pour les patients diabétiques. En raison des concentrations variables d'albumine dans les urines, ce test doit être répété et trouvé positif une seconde fois. Une série de facteurs (infection des voies urinaires, effort physique, fièvre et décompensation cardiaque) peuvent générer un faux résultat positif. Chez tout patient diabétique de type 2 traité pharmacologiquement, il faudra contrôler annuellement le taux de créatinine plasmatique. En fonction de la détérioration de la fonction rénale on pourra alors adapter en temps utile le traitement médical. [51]

Prise en charge de la microalbuminurie : Lorsque l'on a constaté une microalbuminurie, une action rigoureuse s'impose pour prévenir toute progression ultérieure vers l'insuffisance rénale. Il convient notamment de :

- rechercher et de traiter les facteurs de risque cardio-vasculaire : la microalbuminurie est un marqueur de risque important pour les maladies cardio-vasculaires et associée à un risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires multiplié par deux à trois fois;
- instaurer un contrôle strict de la tension artérielle : l'hypertension accélère l'évolution vers l'insuffisance rénale. Un contrôle strict de la tension artérielle (tension artérielle $\leq 130/80$ mmHg) freine cette évolution. Lorsqu'une microalbuminurie est

détectée, on entame un traitement par un inhibiteur de l'EC ou par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II158. Seuls les inhibiteurs de l'EC ont pu démontrer un effet réducteur sur la mortalité : ils doivent donc être privilégiés .[51]

➤ **Le Pied diabétique :**

Chez le diabétique, le pied nécessite une surveillance particulière: 50 à 70 % des amputations non traumatiques surviennent chez les diabétiques. Les lésions du pied du diabétique sont la conséquence de trois types d'atteinte:

- atteinte neurologique périphérique et végétative d'où des troubles de la sensibilité,
- atteinte micro- et macro-vasculaire,
- infections

Ces atteintes sont **dues à des troubles circulatoires résultant de l'accumulation de sucre dans les artères des membres inférieurs**. Le sang ne circule plus; il peut se former **des petites crevasses où s'agglutinent les plaquettes, le cholestérol en excès s'y dépose. Ceci favorise les plaies et les infections.**

De plus, le pied devient **insensible**: une blessure ne fera pas mal et ne cicatrisera pas bien, d'où à nouveau des infections, des ulcères qui peuvent se compliquer et évoluer vers une gangrène voire même l'amputation. Il est donc important d'éduquer le malade qui doit absolument prendre soins de ses pieds .[63]



Figure 20:pied diabétique infecté

[67]

➤ **Les problèmes sexuels :**

Il est utile de procéder, avec tout le tact voulu mais de manière approfondie, à une évaluation des problèmes de sexualité chez les patients diabétiques : **dysfonction érectile chez les hommes, et lubrification perturbée, dyspareunie et diminution de la libido chez les femmes.** [51]

1.9.2.3 Autres complications dégénératives :

- **OSTEO-ARTICULAIRES** : Limitation de la mobilité articulaire de la main, canal carpien, algodystrophies, capsulites rétractiles de l'épaule, ténosynovites des doigts, hyperostose engainante vertébrale.
- **CUTANÉES** : Infection, prurit, dermopathies,
- **BUCCALES** : mycoses, nécessite une surveillance systématique. [52]

1.10 le Traitement :

Le premier **objectif** du traitement de diabète consiste à **maintenir une glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale, sans provoquer d'hypoglycémie.**

L'atteinte et le maintien d'une maîtrise adéquate de la glycémie permettent de prévenir les complications à long terme de diabète.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs thérapeutiques sont à notre disposition. **Un régime alimentaire bien équilibré en glucides, en protéines et en lipides** (Gin et Rigalleau, 1999), ainsi que **l'exercice physique** sont des composantes essentielles du traitement de diabète sucré (Charbonnel et Cariou, 1997).

Les années 90 ont été marquées par des avancées majeures dans le domaine des médicaments hypoglycémisants oraux, qui peuvent être regroupés en trois classes :

- ✓ **Les sulfamides hypoglycémisants (sulfonylurées)**, qui stimulent la production d'insuline ; par les cellules β du pancréas en les sensibilisant à l'action du glucose. Leur action sur la cellule bêta se fait par le biais de l'inhibition des canaux potassiques et de l'activation des canaux calciques aboutissant à l'insulino-sécrétion (Cozmaet al, 2002).
- ✓ **Les biguanides** classés en deuxième lieu n'agissent pas sur la sécrétion insulinaire, ce sont des potentialisateurs d'effets de l'insuline. La seule metformine représente la famille d'antidiabétiques dont le mode d'action se situe au niveau du foie et des tissus cibles de l'insuline (diminution de la production hépatique du glucose et augmentation de la sensibilité périphérique à l'insuline) (Cheng et Fantus, 2005).
- ✓ **L'alpha-glucosidase** est une enzyme située dans l'intestin grêle. Elle transforme les polysaccharides en monosaccharides. L'inhibition de cette enzyme ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption, aboutissant à une baisse des glycémies postprandiales et de l'HbA1c (Cheng et Fantus, 2005 ; Henquin, 2005).

Encore, **l'insulinothérapie** occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 1. L'insulinothérapie sous-cutanée adaptée sur les résultats des glycémies capillaires. La plupart des insulines actuellement utilisées sont des insulines dites "humaines" biosynthétiques, produites par génie génétique dont la structure est identique à celle de l'hormone native (Rodier, 2001).

Dans le cas de diabète de type 2 l'insulinothérapie est donnée en association avec d'autres antidiabétiques oraux, en cas d'obésité morbide, et en cas de carence insulinaire (maladie évoluée) (Henquin, 2005). [49]

2 Diabète sucré et impact sur le système immunitaire

2.1 diabète type 2 DT2 et impact sur le système immunitaire :

Près de 90% de tous les cas de diabète sont des DT2 en raison à la fois d'une **action insuffisante de l'insuline (résistance à l'insuline)** et **altération de la production d'insuline par les cellules β des îlots du pancréas**. cela entraîne une **augmentation des taux de** glucose dans le sang.

La résistance à l'insuline dans le DT2 est associée à l'obésité, inactivité physique et vieillissement .

Les îlots pancréatiques tendent à augmenter leur masse cellulaire pour produire plus d'insuline à fin de compenser cette résistance à l'insuline .

Le DT2 est développé lorsque cet effort ne parvient pas à compenser la résistance à l'insuline .

la moitié des patients atteints de DT2 nécessitent une insulinothérapie en raison de dysfonctionnement des cellules β pancréatiques **après 10 ans d'insulinorésistance** .

cette résistance à l'insuline à long terme dans le DT2 entraîne plusieurs conséquences, y compris **les complications macrovasculaires telles que l'athérosclérose** ainsi que les **complications microvasculaires**. [68].

Dans le cas normal il existe un équilibre entre la production des molécules proinflammatoires et les molécules anti-inflammatoires ; en présence d'obésité ; les cellules adipeuses **perturbent cet équilibre** en favorisant la production des molécules pro-inflammatoires qui agissent sur le pancréas perturbant les fonctions des cellules β pancréatiques = **une insulinopénie** [69].

2.1.1 L'insulino-résistance et l'hyperglycémie :

L'augmentation de la glycémie après avoir mangé induit la production d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans dans le sang. La liaison de l'insuline et des récepteur de l'insuline dans les membranes cellulaires induit la translocation du transporteur de glucose vers la membrane cellulaire et augmente l'absorption du glucose par les cellules, ce qui entraîne une diminution du taux de glucose dans le sang.

Échec du pancréas à produire suffisamment d'insuline, ou suite à une mauvaise action de l'insuline (insulinorésistance), ou bien les deux entraînent une **hyperglycémie**. Ceci est associé à des dommages et l'échec de divers organes et tissus dans le long terme.

- précède le diabète de type 2
- survient sur un terrain génétique de susceptibilité
- diminue l'utilisation musculaire du glucose
- augmente la production hépatique de glucose
- se traduit par une obésité androïde
- s'accompagne souvent d'HTA, d'hypertriglycéridémie, et d'hypo HDLémie.

Test sur des souris obèses :

*Le tissu de souris obèses était associé à l'insulinorésistance .

* Taux élevés de facteur de nécrose tumorale (TNF) - α dans l'adipose.

*De plus, l'interleukine (IL) -6, protéine C-réactive, inhibiteur de l'activateur du plasminogène, et d'autres médiateurs de l'inflammation étaient élevés dans le plasma de souris obèses.

*TNF- α , acides gras libres, diacylglycéride, céramide, espèces réactives de l'oxygène (ROS), hypoxie, activer I κ B α kinase β (IKK β), et c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) **dans le tissu adipeux et le foie** induisent une **inhibition du substrat du récepteur de l'insuline (IRS-1)** (fig21)

De plus, le **TNF- α** conduit également à une **résistance à l'insuline par inhibition** du **récepteur gamma activé** par les **proliférateurs de la fonction peroxysomes**.

L'insuline se lie à son récepteur, entraînant la phosphorylation de la tyrosine à IRS-1 et -2.

Une inhibition de la signalisation de l'insuline se produit en raison **de la phosphorylation de la sérine des substrats IRS par IKK β et JNK1**, qui sont **les médiateurs du stress et de la réponse inflammatoire** .

De plus **IKK β** et **JNK1** induisent l'activation transcriptionnelle de divers **gènes** liés à la réponse inflammatoire entraînant ainsi une résistance à l'insuline.

l'afflux d'acides gras libres et de glucose lors de l'obésité active également les voies de **signalisation JNK1 et IKK β** .

De plus, une inhibition de la signalisation de l'insuline peut être produite via **les** transducteurs et les activateurs de transcription janus kinase / signalvoie (JAK / STAT). Phosphorylation de la tyrosine par le STAT by JAK kinases induit une **dimérisation et**

une **translocation** de STAT au noyau et entraîne la phosphorylation de l'IRS-1 . Cette inhibition de la signalisation de l'insuline finit **par altérer le Glut-4**.

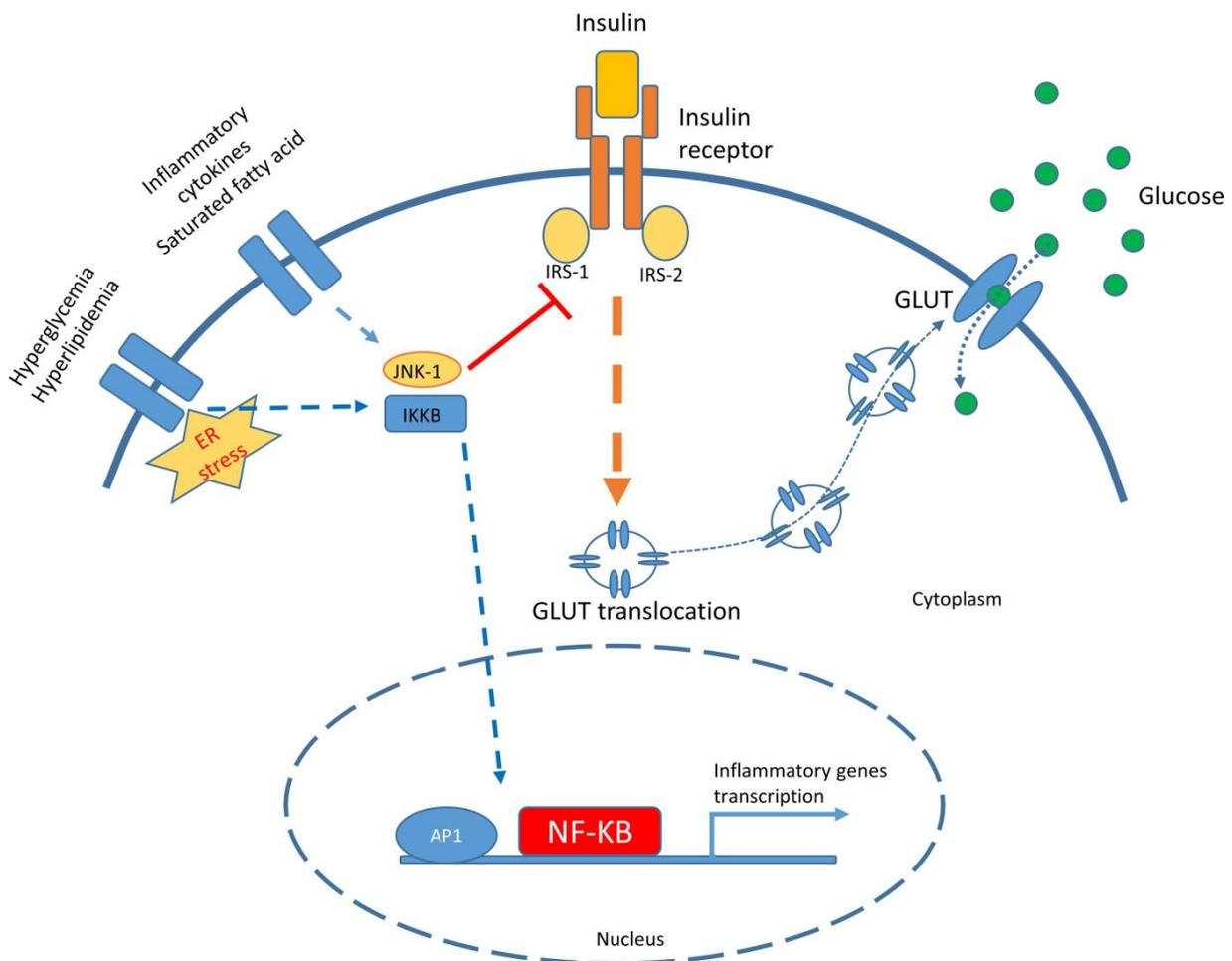


Figure 21:mécanisme moléculaire de l'insulinorésistance due à l'inflammation

2.1.2 Apoptose des cellules β pancréatique et l'hyperglycémie :

l'apoptose des cellule β pancréatique fait appel au système immunitaire dont **l'infiltration** des macrophages est encore renforcées par la diaphonie entre les cellules T CD4 + et CD8 + pathogènes et les **macrophages CD11c** dans le tissu adipeux , qui exacerbe l'inflammation du tissu adipeux et la résistance périphérique à l'insuline.

Par conséquent, la cellule β pancréatique compense la résistance périphérique à l'insuline par augmentation de la production d'insuline, entraînant une **hyperinsulinémie**. Cependant, à long terme, la résistance chronique et progressive à l'insuline provoque finalement **l'épuisement des cellules β et la carence en insuline**.

De plus, l'accumulation **des acides gras libres, les amyloïdes et les cytokines inflammatoires induisent l'apoptose des cellules β** , entraînant une **hyperglycémie soutenue et un DT2**.

2.2 Hyperglycémie et susceptibilité à l'infection :

Normalement, le corps humain utilise des mécanismes étonnants pour se protéger de l'invasion par des millions de bactéries, virus, champignons, toxines et parasites. Dans des circonstances normales, il est difficile pour les agents pathogènes de pénétrer dans ce système de défense, mais plusieurs conditions et défauts conduisent au système immunitaire qu'il ne fonctionne pas proprement. Par exemple, quand il y a une blessure, les bactéries peuvent facilement pénétrer et provoquer une infection, vu la présence de pus. En se défendant contre les pathogènes invasifs, nos systèmes de défense sont facilités par des barrières (par exemple, peau intacte et surfaces muqueuses) comme ainsi que la production d'espèces réactives de l'oxygène, cytokines, et les chimiokines.

Selon l'American Diabetes Association, les infections sont un problème important pour les personnes atteintes de diabète en raison de **l'incapacité du système immunitaire à combattre l'invasion des agents pathogènes**.

En plus **du risque d'endommagement de la barrière naturelle** en raison de **la neuropathie**, le **DT2 peut également affecter l'immunité cellulaire: dysfonctionnement des leucocytes monocytes** par (chemotaxis, phagocytose, lyse intracellulaire), **des lymphocytes** (par suppression de la production des cytokines) défauts de phagocytose.

Ceci est causé par **une carence en insuline et une hyperglycémie**.

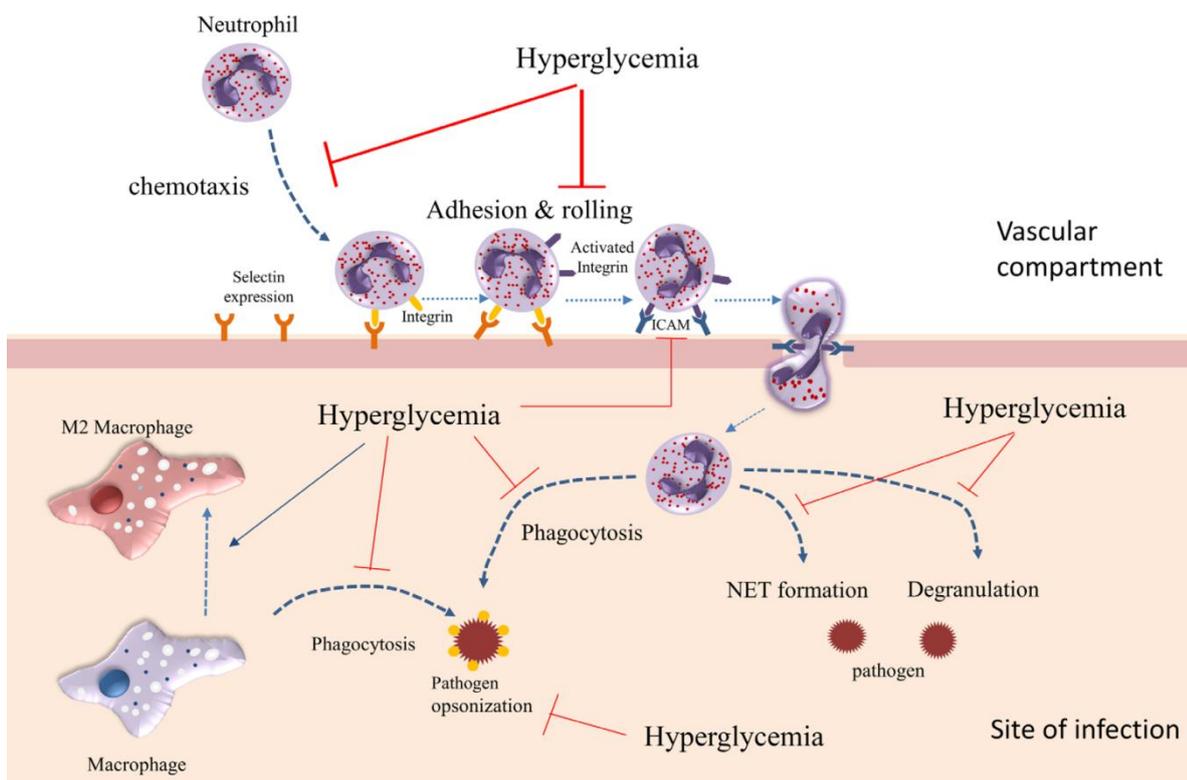


Figure 22:Altération des mécanismes de réponse immunitaire lors d'une hyperglycémie

2.2.1 Altération de la production de cytokines:

Une étude in vitro a démontré que dans le sang périphérique : les cellules **mononucléées (PBMC) et monocytes isolés d'individus avec DT1 et DT2 sécrètent moins d'interleukine 1 bêta (IL-1 β)** par rapport aux témoins après stimulation avec des lipopolysaccharides (LPS) .

Dans une autre étude, **des monocytes isolés des PBMC de sujets DT1** sécrètent des **IL-1 et IL-6** inférieurs par rapport aux donneurs sains .
les PBMC collectés des sujets non diabétiques stimulés par des anticorps anti-CD3 et exposés à des niveaux de glucose élevés ont montré **une suppression** de la production de cytokines **IL-2, IL-6 et IL-10** .

Étant donné que **l'IL-6 est importante pour la protection contre les agents pathogènes et pour une réponse immunitaire adaptative en induisant la production d'anticorps et le développement des lymphocytes T effecteurs** .

ces études ont révélé que **l'inhibition** de ces cytokines dans **l'hyperglycémie peut supprimer la réponse immunitaire** contre les agents pathogènes envahissants .

Une autre étude menée par **Price et coll** ont rapporté **qu'une glycation accrue entraîne une perte de sécrétion d'IL-10 par les cellules myéloïdes ,et une production réduite d'interféron gamma (IFN- γ) et TNF- α par les cellules T.**

De plus, **la cytokine IL-22** était observé plus faible chez **les obèses déficients en récepteurs de la leptine** ;souris hyperglycémiques induites par un régime riche en graisses par rapport aux souris normales .

Une étude récente de Hu et al : **signale la suppression de la production d'IFN de type 1 dans les PBMC.**

Une étude de Tan et al. a démontré une **production plus faible d'IL-12 et d'IFN γ** dans **des cultures de PBMC de sujets diabétiques** après une **infection à Burkholderia pseudomallei** comparée aux PBMC de donneurs sains .

En outre, **la charge bactérienne intracellulaire était plus élevée dans les PBMC des sujets diabétiques** comparés à des témoins sains, ce qui suggère que l'hyperglycémie nuit à la défense de l'hôte contre les bactéries envahissantes. L'ajout d **'IL-12 et d'IFN γ recombinants** de manière significative **entraîne une réduction de la charge bactérienne dans les PBMC des sujets diabétiques**, indiquant **qu'une faible production d'IL-12 et d'IFN γ dans le diabète altère la** capacité des cellules immunitaires à contrôler la croissance bactérienne pendant une infection.

Par conséquent, l'hyperglycémie chez les diabétiques **atténue l'activité des macrophages et d'autres leucocytes.**

l'impact de la carence en insuline sur l'activité des macrophages contre les pathogènes n'a pas été largement étudié .

Une étude sur l'impact de la carence en insuline sur la réponse immunitaire par Tessaro et al. a démontré que **l'administration d'insuline dans des macrophages dérivés de la moelle osseuse isolées de souris diabétiques augmente de manière significative la production de TNF- α et IL-6 après stimulation LPS.**

Une autre étude utilisant des rats a révélé qu'**un manque d'insuline a entraîné une perturbation de la phagocytose des macrophages alvéolaires** ainsi que **la libération de cytokines, toutes deux se rétablissent après une intervention d'insuline .**

TNF- α et IL-6 jouent un rôle dans **la fonction leucocytaire** contre les agents pathogènes, ce résultat a indiqué que **l'administration d'insuline exogène peut améliorer l'activité des cellules immunitaires** pour se protéger contre agents pathogènes.

2.2.2 Inhibition du recrutement des leucocytes:

L'infiltration des leucocytes CD45 + et des cellules T CD8 + était significativement réduite dans le **cerveau des souris diabétiques infectées avec l'encéphalite** associée au **virus du Nil occidental** , Cette étude a révélé que l'altération du recrutement des leucocytes CD45 + et les lymphocytes T CD8 + étaient **corrélés à un défaut d'expression de molécules d'adhésion cellulaire (CAM)** telles que **E-sélectine** et molécule **d'adhésion intracellulaire (ICAM) -1 .**

Ce défaut de recrutement des leucocytes a également été mis en évidence par Martinez et al. dans leur étude in vivo sur des souris diabétiques induites infectées par *Klebsiella pneumoniae* : **Des nombres inférieurs de granulocytes ont été observés dans l'espace aérien alvéolaire .**

2.2.3 Défauts dans la reconnaissance des agents pathogènes:

Martinez et coll signale que l'expression de Toll-like récepteur (TLR) -2 et adaptateur contenant le domaine **Toll / IL-1R protéines (TIRAP)** jouent un rôle dans la reconnaissance des pathogènes, **a été réduite** chez les souris diabétiques .

Cependant, plusieurs études ont montré une expression accrue des TLR des neutrophiles et monocytes isolés de personnes atteintes de diabète.

Une analyse de **Gupta et al** a révélé que **l'expression TLR était plus faible chez les sujets diabétiques avec complications et un contrôle glycémique médiocre , mais élevé chez les patients avec hyperglycémie bien contrôlée sans complications.** Par conséquent, **l'impact de l'hyperglycémie sur l'expression du TLR et l'immunité associée dans la diabétohyperglycémie .**

2.2.4 Dysfonctionnement des neutrophiles:

une stimulation par **le phorbol 12-myristate 13-acétate** des neutrophiles isolées des patients diabétiques DT2 atteints de la tuberculose montre une production de ROS réduite . Ce défaut dans la production ROS était associée à **une augmentation des taux de résistine (hormone sécrétée lors de l'insulinorésistance) chez les patients atteints de DT2** ».

Dans une étude comparable, **Perner et al.** signale **une suppression du superoxyde (O₂-) dans des neutrophiles isolés de sujets en bonne santé** lorsqu'ils sont exposés à une concentration élevée de glucose. Cette altération s'est produite via **l'inhibition** du glucose-6- phosphate déshydrogénase (**G6PD**), qui a perturbé la formation de phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide .

Le dysfonctionnement des neutrophiles chez les phages S.aureus était également démontré en raison **de l'inhibition du complément médiée par C3** causée par une hyperglycémie.

Conformément à ces études, **Joshi et coll.** ont rapporté que l'action des neutrophiles pour **produire les pièges extracellulaires à neutrophiles (TNE) ont été supprimés pendant une hyperglycémie, entraînant une susceptibilité aux infections** . [75].

Toutes ces études ont révélé que **l'hyperglycémie provoque le dysfonctionnement de l'immunité cellulaire surtout ; des neutrophiles**, y compris :

- *des défauts dans la production de ROS .
- *altération de la dégranulation des neutrophiles .
- *inhibition de l'opsonisation médiée par les immunoglobulines.
- * diminution de la phagocytose et défauts de formation du NET.

Une étude de cohorte menée au Canada avait comme objectif de prouver l'efficacité de la vaccination antigrippale chez les patients diabétiques en âge de travailler en comparaison des bénéfices de la vaccination chez les personnes âgées de plus de 65 ans, Les résultats **montrent que les adultes en âge de travailler atteints de diabète bénéficient des mêmes avantages de la vaccination que les personnes âgées, donc la fonction de l'immunité humorale semble être adéquate chez une personne diabétique avec des taux d'immunoglobulines comparables à ceux d'une population contrôlée.** [70]

2.2.5 Dysfonctionnement des macrophages:

L'hyperglycémie modifie également la fonction des macrophages.

Restrepo et coll. a démontré que **l'hyperglycémie chronique** était associée de manière significative à des **anomalies des récepteurs du complément** et les **récepteurs Fcy sur les monocytes isolés, entraînant altération de la phagocytose** .

Une étude in vitro utilisant des macrophages dérivés de moelle osseuse de souris et traités avec un taux élevé de glucose a montré une activité antibactérienne et phagocytose réduite . Dans la même étude, phagocytose réduite a été montré dans les macrophages péritonéaux de souris diabétiques.

Cela pourrait être lié à **la capacité glycolytique réduite** dans les réserves de macrophages suite à **une sensibilisation à long terme à des niveaux élevés de glucose**.

Dans une autre étude utilisant des macrophages péritonéaux résidents (RPM) isolés de souris, **Liu et al.** démontré de manière significative **une réduction de la phagocytose** et de **la capacité d'adhésion en RPM** de souris diabétiques . En outre, ils ont signalé **une augmentation de polarisation des macrophages se déplaçant vers les macrophages M2** dans souris diabétiques comparées aux souris témoins.

De même, les macrophages dérivé de la moelle osseuse de souris et exposées au glucose pendant une longue période a montré **une augmentation des marqueurs de macrophages M2** , y compris **Arginase 1** et **IL-10** .

Étant donné que les **macrophages M2** ont **une faible capacité microbicide**,

ce changement pourrait affaiblir la réponse immunitaire contre une infection bactérienne

2.2.6 Dysfonctionnement des cellules tueuses naturelles NK :

Dysfonctionnement des cellules tueuses naturelles (NK), qui sont importantes pour contrôler les agents pathogènes envahissants, a été démontré par **Berrou et al.**. Dans cette étude, des cellules NK isolées des sujets atteints ont démontré **des anomalies dans l'activation des Récepteurs des cellules NK : NKG2D et NKp46**, qui étaient **associés à des défauts fonctionnels de la capacité de dégranulation NK**.

2.2.7 Inhibition des anticorps et des effecteurs du complément :

Le dysfonctionnement de l'activation du complément a été observé dans une étude animale chez le rat menée par **Clifford et al**, Ils ont démontré que **l'hyperglycémie** était associée avec une **opsonisation réduite du fragment C4, qui inhibe les voies classiques ou lectines d'activation du complément**.

NOTES :

Il a été suggéré **que l'infection pourrait être l'événement déclencheur menant au DT1**, soit par :
infection directe des cellules β avec destruction de ces cellules comme une conséquence naturelle

ou en créant un «**Champ fertile**» pour les réponses immunitaires chez les personnes déjà prédisposées

Paradoxalement, **l'absence d'infections** dans la société moderne a également été identifié comme un facteur de risque possible. «L'hypothèse d'hygiène» suggère que le système immunitaire a évolué pour protéger le corps d'une attaque sans fin des infections, et que les interaction avec des agents pathogènes tels que les parasites sont **un moyen important d'éduquer le système immunitaire à l'auto-tolérance** .

la distribution des maladies auto-immunes démontre une corrélation inverse entre l'incidence de la maladie et la fardeau de l'infection parasitaire.

Nous sommes également exposés à des micro-organismes dans la flore commensal, et il y a de plus en plus de preuves que notre flore intestinale est au cœur de la formation d'un système immunitaire mature et affecte la susceptibilité au DT1.

Chapitre 3 : infections de la sphère ORL

1 INTRODUCTION

Les infections ORL sont très fréquentes et le plus souvent bénignes, avec une probabilité de guérison spontanée pouvant atteindre 80 %. Cependant, elles ont un retentissement social, individuel et collectif important. En 1996, l'histoire naturelle de ces infections et l'intérêt des thérapeutiques sont mal connus en France ; ils doivent être expliqués afin de mieux utiliser l'automédication. Enfin, l'apparition de ces infections dans un climat d'urgence et leur caractère souvent récidivant notamment chez les plus jeunes sont une source supplémentaire de désagréments voire d'angoisse chez les parents. Elles représentent la principale cause de consultation des médecins généralistes et des pédiatres à qui sont assignés trois objectifs : un soulagement rapide des symptômes, une prévention des complications et récurrences, et une action éducative. Les infections ORL sont responsables de plus de la moitié des prescriptions d'antibiotiques et provoquent de multiples recours à des thérapeutiques symptomatiques dont le rapport coût-efficacité n'est pas établi. [71]

Physiopathologie de l'infection :

Déroulement de toute maladie infectieuse suivant les étapes:

- Rencontre entre bactérie et hôte.
- « Entrée » dans l'hôte.
- Etablissement chez hôte.
- Maladie si dommages causés. [23]

Principales infections de la sphère ORL :

- **Rhinopharyngite** : Atteinte inflammatoire du pharynx et des fosses nasales.
- **Angines** : Atteintes inflammatoires de l'oropharynx.
- **Otites** : Atteintes inflammatoires de l'oreille externe (otite externe) ou moyenne (otite moyenne aiguë = OMA)
 - **Sinusites** : Atteintes inflammatoires des sinus (maxillaires, frontaux, ethmoïdaux, sphénoïdaux)
 - **cellulite** : affections inflammatoires polymicrobiennes, développées dans le tissu cellulo-adipeux de la face et du cou.
 - **zona**: une manifestation de récurrence du **virus varicelle-zona (VZV)**.

Le zona auriculaire est le zona aigu touchant le ganglion géniculé du nerf facial.

*Origine **virale le plus souvent** .

* Infections bactériennes sont possibles et les **co-infections non rares**.

* Dans tous les cas, d'origine virale ou bactérienne ou co-infections à la guérison spontanée est la règle .

*Premières causes de prescriptions d'antibiotiques . [72]

2 Les infections ORL bactériennes et virales :

2.1 Rhinopharyngite:

2.1.1 Définition:

La rhinopharyngite, aussi appelée **rhume**, est une **inflammation des muqueuses des voies nasales et du pharynx**. Il s'agit d'une **maladie infectieuse bénigne** provoquée généralement par un virus qui affecte les voies respiratoires (Etiologie virale +++). Il s'agit d'une maladie contagieuse et **particulièrement répandue en automne et en hiver**.

La rhinopharyngite peut entraîner une **complication bactérienne** (sinusite, otite, conjonctivite).

Surveillez les signes d'infection et consultez un médecin dès que possible si la rhinopharyngite se surinfecte .

L'hyperglycémie peut être le facteur favorisant l'inflammation des amygdales et du pharynx.

Les pathologies de la sphère oropharyngée peuvent induire à des dysfonctionnements tels que la dysphagie, la dysphonie et l'odynophagie.

Cas des patients diabétiques peut entraîner d'autres **complications graves** comme une pneumonie par exemple.

2.1.2 les symptômes d'une rhinopharyngite:

Présentant les caractéristiques d'une pathologie virale :

- Le nez qui coule ou le nez bouché provoqués par la rhinite .
- Le fond de la gorge irritée et rouge qui pourrait faire penser à une angine .
- De légères douleurs au moment d'avaler la salive .
- Une toux modérée .
- Un peu de fatigue .
- La tête lourde.
- Une légère fièvre à 38°C maximum .
- De légères courbatures .
- Parfois la présence de ganglions dans le cou.

la durée des symptômes d'une rhinopharyngite:

En moyenne, une rhinopharyngite **dure jusqu'à une semaine** chez l'adulte et les symptômes disparaissent les uns après les autres :

la fièvre peut durer 2 à 3 jours .

l'écoulement nasal jusqu'à 10 jours .

c'est la toux qui dure le plus longtemps, elle peut durer jusqu'à 3 semaines.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent, il est recommandé de consulter un médecin.

2.1.3 Le temps d'incubation et de contagion :

L'incubation peut aller **de quelques heures à 7 jours** . Transmissible au contact de personnes ou d'objets infectés, la maladie reste **contagieuse** jusqu'à **21 jours** après les premiers symptômes. C'est ce qui en fait la **maladie infectieuse virale** la plus fréquente particulièrement en hiver.

2.1.4 Le diagnostic

Le diagnostic de la rhinopharyngite est aisément établi par l'interrogatoire et la présence des symptômes cités ci-dessus. Un examen clinique sera néanmoins pratiqué pour éliminer une autre origine infectieuse, angine ou sinusite par exemple, ou pour rechercher des signes de complications, comme une otite. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. [73]

2.1.5 Traitements :

- *Gargarismes avec une solution saline.
- *Pastilles pour la gorge aide à atténuer les irritations de la gorge.
- *les inhalations de vapeur et les lavages nasaux au sérum physiologique ou avec une solution saline dégagent les voies nasales.
- *Buvez au moins 2 litres d'eau par jour et beaucoup de liquides tels que des infusions, des jus de fruits multivitaminés et des soupes afin de bien hydrater vos muqueuses.
- *Pour bien guérir, hydratation et repos sont essentiels.
- * Pas de prélèvements bactériologiques, pas de traitement antibiotique
- * Prélèvement et traitement antibiotique des éventuelles complications : OMA purulente.[74]

2.1.6 Les complications :

L'évolution vers **une rhinorrhée muco- purulente ou purulente** est habituelle .
Les complications infectieuses secondaires à une surinfection bactérienne sont le plus souvent **bénignes** et aucune étude n'a démontré qu'elles soient prévenues par les antibiotiques.
Elles sont dominées par **l'otite moyenne aiguë (OMA) et la sinusite** .
Aussi **Les conjonctivites purulentes du nourrisson, Les angines érythémato-pultacées , Les laryngites, Les adénophlegmons cervicaux ,Les complications pulmonaires et digestives.** [75]

2.2 Angines

2.2.1 Qu'est-ce qu'une angine ?

L'angine est une **inflammation** aiguë de la gorge et non pas seulement des amygdales. On distingue deux types d'inflammations :

- L'amygdalite** lorsque **l'inflammation prédomine sur les amygdales ;**
- La pharyngite** lorsque **l'inflammation est plus étendue.**

Le principal problème devant une angine est de savoir si elle est due ou non au streptocoque bêta-hémolytique responsable des complications ultérieures cardiaques (R.A.A.) et rénales (G.N.A.). Dans ce cas, le traitement antibiotique s'impose.

2.2.2 Types d'angines :

Les deux types d'angine :

- Aujourd'hui, les angines sont le plus souvent (entre 50 et 90% des cas) **virales et bénignes**. Elles sont donc dues à **un adénovirus, virus influenza ou para-influenza**, il s'agit du même virus que celui du rhume ou d'une infection hivernale. Les antibiotiques ne sont pas efficaces contre ce type d'angine virales .
- Les **angines bactériennes** sont dues principalement à une bactérie appelée **streptocoque bêta-hémolytique** du groupe A. et représente 25 à 40% des cas chez les enfants et 10 à 25% des cas chez les adulte .

2.2.3 Symptômes de l'angine :

L'**angine** est caractérisée par des **amygdales enflées**, ce qui résulte en une **difficulté à déglutir** et un **mal de gorge très prononcé**, qui peuvent être assimilés à des brûlures. Les autres symptômes associés sont :

1. **Amygdales rouges** : pour les angines rouges(**érythémateuse**) .
 2. Dépôt blanchâtre ou jaunâtre : pour les angines blanches(**érythémato-pultacée**).
 3. Ganglions dans la **gorge** ou dans la mâchoire.
 4. Maux de tête.
 5. Frissons.
 6. Fièvre.
 7. Anorexie .
- Certains signes cliniques sont spécifiques d'une **angine virale** :
1. Absence de fièvre, ou fièvre peu élevée .
 2. Survenue progressive.
 3. Existence d'une toux, d'un enrouement, du nez qui coule, d'une conjonctivite et/ou d'une diarrhée.
 4. Courbatures.
- Les signes cliniques qui sont en faveur d'une **angine bactérienne** sont :
1. Caractère épidémique : hiver et début de printemps.
 2. Survenue brutale.
 3. Absence de toux.
 4. Douleurs abdominales.
 5. Intensité de la douleur pharyngée . [76]

2.2.4 Aspect des angines :

Dans ces deux types d'angine virale ou bactérienne , on trouve des angines :

- **Angine Érythémateuse et érythémato-pultacée**
- **Angine Pseudomembraneuse**
- **Angine Ulcéreuse et ulcéro-nécrotique**
- **Angines vésiculeuses.**

2.2.4.1 Angine Érythémateuse(rouge) et érythémato-pultacée(blanche) :

- **Les angines érythémateuses** : communément appelées “**angines rouges**”, se traduisent par **une rougeur du pharynx, du voile du palais, de la luette et des amygdales**. d'origine Virale dans 60 à 80 % des cas .



Figure 23:angine érythémateuse

- **Les angines érythémato-pultacées** : se caractérisent par **des amygdales d'abord très rouges**, puis apparaît **un enduit blanc crémeux** plus ou moins abondant facilement décollable de la surface amygdalienne . Elles sont communément appelées “**angines blanches**” (pultacée provient du latin *pultis* = bouillie).

L' étiologie est ici aussi **majoritairement d'origine virale** mais **les angines érythémato-pultacées sont plus fréquemment d'origine bactérienne que les angines érythémateuses.**



Figure 24:Angine érythémato-pultacée

- Parmi les 9 millions d'angines diagnostiquées chaque année en France ,92 % sont des angines **érythémateuses ou érythémato-pultacées.**

Comme indiqué précédemment, elles sont **le plus souvent d'origine virale** (tableau ci-dessous). Les principaux virus en cause sont **les Adenovirus, Myxovirus parainfluenzae et Myxovirus influenzae (virus grippal)**. Un traitement symptomatique suffit (**antalgique et antipyrétique**).

Tableau IX:principales étiologies des angines érythémateuses et érythémato-pultacées

	Enfant	Adulte
Virus	60 à 75 %	75 à 90 %

Streptocoque A	25 à 40 %	10 à 25 %
----------------	-----------	-----------

Elles peuvent également être **d'origine bactérienne**. On dénombre, en moyenne, en France, 2 millions de cas **d'angines érythémateuses ou érythémato-pultacées à streptocoque A (*Streptococcus pyogenes*)**. Ces angines doivent être impérativement traitées par antibiotiques afin d'éviter des complications graves. Elles sont habituellement traitées avec de la **pénicilline G** ou **des macrolides** en cas d'allergie aux pénicillines.

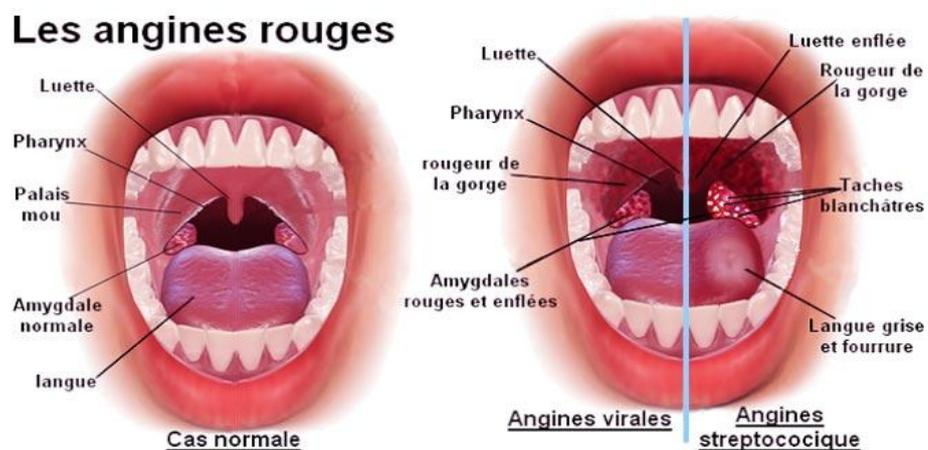


Figure 25: aspect d'angine virale et angine streptococcique

[77]

- **Diagnostic :**

Les tests de dépistage rapide suffisent pour diagnostiquer 95 % des angines à streptocoque

Le rôle du laboratoire de bactériologie : L'analyse par le laboratoire de bactériologie des prélèvements pharyngés, bien qu'un peu plus longue, présente l'avantage d'isoler d'autres bactéries pathogènes, comme les streptocoques C et G. D'autres espèces potentiellement pathogènes peuvent être isolées mais si la symptomatologie se limite au pharynx, elles ne sont pas considérées comme pathogènes et leur présence ne doit pas être notifiée sur le compte rendu. C'est le cas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* et *Candida albicans*.

La scarlatine est une forme particulière d'angine due à des souches de streptocoque A qui produisent une toxine érythrogène .[78]

- **Le traitement :**

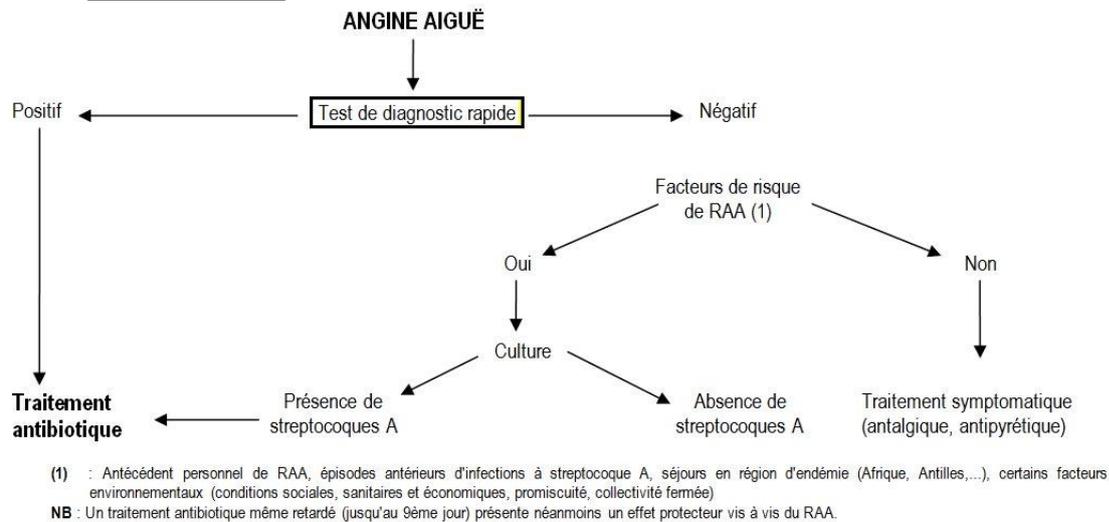


Figure 26: Prise en charge des angines érythémateuses et érythémato-pultacées

[78]

***Traitement angine streptococcique :**

- But de traitement : prévention des complications suppuratives (adénophlegmon) et non suppuratives (RAA) + rapidité de guérison (24h) + diminution contagiosité .
- 1 ère intention : Amoxicilline per os 1g X2/j pendant 6 jours , Pas de résistance actuellement décrite des streptocoques bêta-hémolytique
- 2 ème intention (allergie aux pénicillines): céphalosporines orales (céfuroxime –axétil ou céfpodoxime) pendant 5 jours
- 3 ème intention (allergie aux pénicillines et céphalosporines) : azithromycine (per os 3 j), clarithromycine (per os 5 j), josamycine (per os 5 j) à Attention intérêt de faire l'antibiogramme du streptocoque A car résistance aux macrolides d'environ 30%. [88]

Complications post angine streptococcique

- Complications suppurées locales ou locorégionales : phlegmon périamygdalien, abcès rétropharyngé, adénophlegmon.
- Syndromes post-streptococciques auto-immunitaires : apparition 1 à 6 semaines après infection aiguë, à cause d'une parenté antigénique entre antigène de paroi et certains antigènes du soi

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est une complication auto-immune des angines à streptocoque A. Il existe en effet une parenté antigénique entre des régions de la

protéine M des streptocoques A et des macromolécules tissulaires (laminine, myosine, collagène). Les tissus articulaires et cardiaques sont détériorés après fixation d'anticorps dirigés contre la protéine M des streptocoques A et activation du système du complément. Le RAA est encore très fréquent dans les pays en voie de développement. En France, il est très rare (environ 10 cas par an).

La glomérulonéphrite aiguë (GNA) post streptococcique est une inflammation des glomérules liée au dépôt de complexes immuns circulants. Un traitement antibiotique

d'une angine à streptocoque A ne diminue pas le risque de GNA.

Le diagnostic de ces complications repose en partie sur le titrage dans le sérum

d'anticorps signalant une infection récente à streptocoque A : antistreptolysine O (ASLO), antistreptodornase (ASD) et antistreptokinase (ASK). Une concentration d'anticorps élevée ou une élévation de cette concentration à 15 jours d'intervalle est observée lors de complications post streptococciques.

- Complications toxiques : scarlatine, choc toxique streptococcique

[78]

2.2.4.2 Les angines pseudo-membraneuses :

Elles se caractérisent par la présence de "**fausses membranes**" sous forme de plaques blanchâtres ou grisâtres qui adhèrent plus ou moins fortement aux muqueuses.

Un tel aspect clinique fait redouter une **diphthérie**, maladie strictement humaine, hautement contagieuse, dont l'évolution est rapidement fatale. Elle est due aux souches du complexe ***diphtheriae* sécrétrices de la toxine diphthérique**.

Ce complexe comprend les espèces ***Corynebacterium diphtheriae*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis***

La diphthérie est très **rare** en France et les angines pseudomembraneuses observées correspondent le plus souvent à :

- **une mononucléose infectieuse** : habituellement érythémateuse, l'angine accompagnant une MNI est quelquefois pseudo-membraneuse.
- **une angine pseudo-membraneuse d'étiologie bactérienne variée** (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) ;
- **un début d'angine de Vincent** .



Figure 27: Angine diphtérique

2.2.4.3 Les angines ulcéreuses et ulcéro-nécrotiques

Lors de ces angines, le plus souvent unilatérales, une amygdale est recouverte d'une ulcération (perte de substance) à bords surélevés.

* **L'angine de Vincent**: Souvent consécutive à une mauvaise hygiène buccodentaire, l'angine de Vincent est due à la pullulation de deux germes anaérobies commensaux : un bacille fusiforme (*Fusobacterium necrophorum*) et un spirochète (*Borrelia vincentii*).

Elle est pseudo-membraneuse au début d'évolution, elle se caractérise ensuite par une ulcération à fond grisâtre, unilatérale. L'haleine est fétide.

Elle touche surtout l'adolescent et l'adulte jeune.

- ✓ **Diagnostic** : Prélèvement de gorge pour examen direct par coloration de Gram rechercher l'association fuso-spirochétienne, Culture inutile. L'examen microscopique après coloration de Gram suffit pour poser le diagnostic : observation de **bacilles fusiformes à Gram négatif** associés à des bacilles spiralés, allongés et très fins également Gram négatif.

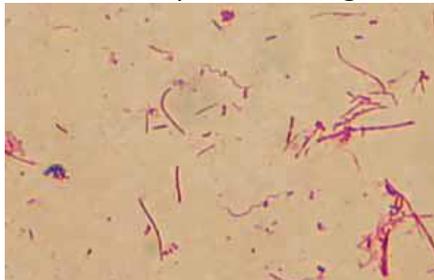


Figure 28: association fuso-spirochétienne=Angine de Vincent

✓ **Complication de l'angine de Vincent** :

- Syndrome de Lemierre = thrombophlébite septique de la veine jugulaire, Pathologie rare mais grave (mortalité entre 6,4 et 17%), Hémocultures.
- Pour rechercher *Fusobacterium necrophorum* (Bacille Gram négatif anaérobies)
 - ✓ **Traitement** : amoxicilline ou métronidazole

***Les angines accompagnant certaines hémopathies** : Elles sont observées lors de neutropénies profondes et d'agranulocytose. Elles sont généralement **bilatérales**. [78]

2.2.4.4 Angines vésiculeuses:

Elles sont toujours d'origine virale et se caractérisent par la présence de **petites vésicules** sur une muqueuse inflammatoire.

On distingue :

- ✓ **L'angine herpétique:** due au **virus HSV (Herpes simplex de type I)**, débute **brutalement avec de la fièvre, une douleur pharyngée** et l'apparition sur les amygdales de **vésicules** qui, en se rompant, se transforment en petites ulcérations.
- ✓ **L'herpangine:** due à **des entérovirus (virus coxsackie du groupe A)**, survient surtout chez l'enfant de moins de 7 ans, en période estivale, sous forme de poussées épidémiques. Elle débute **brutalement dans un contexte fébrile avec des douleurs abdominales**. Il s'agit d'avantage d'une pharyngite, avec de petites vésicules entourées d'un halo inflammatoire qui se groupent sur les piliers antérieurs, le voile du palais et la paroi postérieure du pharynx. La muqueuse sous jacente est très inflammatoire. La guérison spontanée survient habituellement en une semaine. [78]



Figure 29:Herpangine

2.3 les Otites :

2.3.1 introduction :

Une inflammation de l'**oreille** peut avoir différents symptômes, différents traitements et surtout différents degrés de gravité. Le plus souvent, les otites guérissent spontanément, mais il faut parfois avoir recours à un traitement médicamenteux.

Les trois types d'**otites** les plus fréquents concernent l'oreille externe, moyenne et interne (labyrinthite).

2.3.2 otite externe :

2.3.2.1 Definition :

L'**otite externe** est **une inflammation diffuse, le plus souvent d'origine bactérienne**, qui touche le **conduit auditif**. L'infection est l'origine la plus fréquente de l'otite externe. Elle est fréquente chez ceux qui se nettoient trop souvent les oreilles. Le cérumen joue un rôle de protection, il est acide et empêche la prolifération des bactéries.

Cette forme d'**otite**, également fréquente chez les baigneurs, est de ce fait souvent appelée « **otite du baigneur** ». En effet, les mécanismes de défense locaux sont perturbés par l'humidité prolongée du conduit auditif. La desquamation de la peau entraîne des fissures microscopiques qui fournissent une voie d'entrée aux organismes infectieux.

les d'otite externe diffuse seront probablement dûes aux blessures provoquées par des grattages fréquents et intempestifs, lors de l'utilisation de coton-tige ou avec l'utilisation de produits irritants. Chez la personne âgée, le bouchon de cire impacté. les polypes du conduit auditif externe s'expliqueraient par le long séjour

du bouchon de cérumen ou du coton- tige du conduit auditif externe chez nos patients.

les **otites externes malignes** aussi appelé **otite nécrosante des diabétiques**. Elle a été décrite par Gassab E. et al. [31] en Tunisie, qui ont trouvé une prévalence de 94%. Elle est grave à plus d'un titre **avec une forte mortalité chez les diabétiques**.

2.3.2.2 Symptômes de l'inflammation du conduit auditif :

1. une douleur importante
2. des démangeaisons
3. une rougeur et un gonflement du conduit auditif
4. des écoulements.

2.3.2.3 types d'otites externes :

1. **L'otite externe diffuse isolée : d'origine bactérienne**, elle se caractérise par des **démangeaisons, des rougeurs** à l'entrée du conduit et des douleurs relativement vives.
2. **L'otite externe sévère** : elle entraîne un **rétrécissement du conduit auditif** et des **douleurs importantes**. Elle s'accompagne **d'une suppuration** associée parfois à de la fièvre.
3. **L'otite externe focalisée** : cette forme correspond à la survenue **d'un furoncle** du conduit auditif : **la douleur est intense**.

2.3.2.4 Diagnostic :

➤ Prélèvement bactériologique :

écouvillonnage du conduit externe (récupération des débris d'encombrement)

➤ Culture : milieu approprié pour la recherche des pathogènes cités cidessus Exemple :

*gélose au sang sélectif type ANC sous CO2 pendant 48h

*gélose sélectif des BGN, milieu Sabouraud avec antibiotiques pour champignons

➤ Antibiogramme : en général inutile car traitement par antiseptiques locaux (gouttes auriculaire) et lavage au sérum physiologique.

- SAUF pour l'otite maligne externe : extension d'une otite externe au cartilage (**chondrite**), à l'os (**mastoidite**) due au **Pseudomonas aeruginosa** chez patient immunodéprimé (**diabétique**, sujet âgé)

- Antibiothérapie par voie systémique est nécessaire... [79]

2.3.2.5 Traitement de l'otite externe :

Le traitement de base de l'**otite** externe est le traitement **antibiotique local** (goutte ou pommade). Un traitement **antalgique par voie orale** peut s'avérer nécessaire. [80]

2.3.3 L'otite moyenne aiguë

2.3.3.1 Définition :

L'**otite moyenne aiguë** est une infection qui se développe dans l'**oreille moyenne**. L'infection est causée soit par une bactérie, soit par un virus : l'origine **virale** de l'otite moyenne est **la plus fréquente**. Elle est **très souvent due à une rhinopharyngite** : l'infection est d'abord rhino-pharyngée puis elle se propage à l'oreille par le canal de la trompe d'Eustache. L'otite est susceptible de toucher tous les individus. Elle frappe d'avantage les enfants en bas âge et nourrissons et **les sujets diabétiques**.

2.3.3.2 Symptômes de l'otite moyenne aiguë :

1. la douleur
2. la diminution modérée de l'audition
3. la fièvre
4. un écoulement si le tympan est perforé.

2.3.3.3 différentes formes d'otites moyennes aiguës :

2.3.3.3.1 L'otite moyenne aiguë congestive :

- virale ++
- le tympan est rouge ou rosé, non bombé.
- Il n'y a pas d'épanchement dans la caisse du tympan
- Pas d'antibiotique
- Prélèvement bactériologique sans intérêt.

2.3.3.3.2 L'otite moyenne aiguë purulente :

- il y a une surinfection bactérienne de l'oreille moyenne
- présence d'un épanchement purulent dans la caisse du tympan. Le tympan peut être bombé ou perforé.
- Traitement antibiotique empirique sans documentation +++
- Prélèvement bactériologique si échec au traitement, otite moyenne aiguë récidivante

Il est à noter que Il ne faut pas la confondre avec l'otite séro-muqueuse ou séreuse qui se caractérise par un épanchement sans inflammation du tympan. [81]

L'otite moyenne séromuqueuse :

L'otite moyenne séromuqueuse est **une inflammation chronique de la muqueuse de l'oreille moyenne** qui se manifeste par **un épanchement de liquide enfermé derrière un tympan sans inflammation** et qui dure plus de 3 mois. Il s'agit de la première cause de consultation, de prescription antibiotique et d'intervention chirurgicale chez l'enfant dans les pays développés. Elle touche près de 20% des enfants de moins de 2 ans et 16% des moins de 5 ans.[82]

Ils ont signalé 15,3% de **paralysie faciale périphérique**. Ce résultat pourrait s'expliquer par la chronicité des otites moyennes chez ces patients.

2.3.3.4 Diagnostic

Prélèvements bactériologiques des OMAP

- Réalisés par un spécialiste ORL en général après échec du traitement antibiotique
 - Paracentèse : aspiration du contenu purulent à l'aide d'un cathlon montée sur une seringue à travers la paroi tympanique ou récupération des sécrétions si tympan perforés à récupération de pus profond noble
 - Ecouvillon non recommandé car interprétation difficile des résultats – Potentiellement utile dans les OMAP perforées après désinfection du conduit auditif externe

Prélèvements bactériologiques des OMAP

- Examen direct par coloration de Gram
- Culture : milieux appropriés pour cultiver les micro-organismes cités ci-dessus

- Gélose au sang cuit sous CO2 pendant 48h (H. influenzae, M. catarrhalis)
- Gélose au sang de type Columbia sélective Gélose au sang de type Columbia sélective type ANC sous CO2 pendant 2 pendant 48h (S. pneumoniae, S. aureus, S. pyogenes)
- Gélose cœur-cerveille au sang de cheval avec incubation prolongée à 5j (Alloiococcus otitidis)
 - Gélose sélective des BGN (si nourrisson < 3 mois)
 - Bouillon ou gélose pour recherche d'anaérobies si suspicion d'anaérobies à otite moyenne aigue récidivante .
- Faire Identification et antibiogramme des pathogènes précités retrouvés. [83]

2.3.3.5 Traitement de l'otite moyenne aiguë :

Le traitement repose sur l'**antibiothérapie**, adaptée selon l'âge du patient :

1. Si l'enfant a moins de trois mois, l'otite moyenne aiguë est exceptionnelle. Un avis spécialisé ou hospitalier est nécessaire.
2. Si l'enfant a moins de deux ans, le recours aux antibiotiques est très fréquent.
3. Si l'enfant a plus de deux ans, l'antibiothérapie n'est pas systématiquement recommandée. Un traitement antibiotique peut être prescrit notamment s'il a beaucoup de fièvre et très mal à l'oreille. Il est préférable de procéder à une réévaluation clinique à quarante-huit ou soixante-douze heures avant de décider d'une antibiothérapie éventuelle.
4. Chez l'adulte, l'**otite** moyenne aiguë est beaucoup plus rare que chez l'enfant. Seules les formes purulentes confirmées par la visualisation des tympan justifient une antibiothérapie.

Bon à savoir ! Un geste chirurgical (paracentèse) est indiqué en cas de douleurs très intenses et de tympan particulièrement bombé. Elle est surtout indiquée pour aspirer du liquide contenu dans l'oreille moyenne. [80]

2.3.3.6 Les complications :

- | | |
|--|---------------------------|
| - Mastoïdite aigue. | - Antrite. |
| - Labyrinthite. | - Perforation tympanique. |
| - Paralysie faciale | - Lésions des osselets. |
| - Processus fibrocicatriciel du tympan | |
| - Complications endocrâniennes (méningite, abcès cérébelleux, abcès du cerveau, thrombophlébite du sinus latéral). [3] | |

2.3.4 labyrinthite :

C'est une infection rare de l'**oreille interne**. Elle peut provoquer une perte de l'audition plus ou moins importante. L'oreille interne peut être atteinte par des infections virales ou bactériennes mais aussi par d'autres maladies.

Elle touche **à la fois la cochlée et le vestibule**.

2.3.4.1 Symptômes de labyrinthite :

1. une dégradation progressive de l'audition
2. des vertiges et sensations de tournoiement
3. des pertes d'équilibre
4. des bourdonnements

5. des nausées
6. un mal-être général.

2.3.4.2 Traitement de labyrinthite :

Parmi les traitements contre l'**otite interne** également appelée labyrinthite, on retrouve le **repos** et l'utilisation de **certaines médicaments pour soulager la nausée et les étourdissements**. La **labyrinthite bactérienne**, qui est rare, peut être traitée avec des **antibiotiques**. [80]

2.4 sinusites :

2.4.1 Introduction :

La **sinusite** est **une inflammation des muqueuses** qui recouvrent l'intérieur des sinus. L'inflammation de la muqueuse des sinus, aussi appelée **rhinosinusite**, est habituellement causée par une **infection virale ou bactérienne**. Lorsqu'un virus ou une bactérie se propage dans les sinus, la muqueuse s'irrite et enfle, ce qui risque **d'obstruer les sinus**. Le mucus n'est alors plus drainé normalement vers le nez et, dans ce milieu fermé, les microbes se multiplient librement.

La **douleur et la sensation de pression au visage**, bien connues des gens atteints de sinusite, proviennent de l'accumulation de mucus à l'intérieur du ou des sinus. Les **maux de tête** liés à la sinusite sont très fréquents, tout comme une sensation de **congestion nasale (= nez bouché)**

chaque sinus porte un nom différent en fonction de sa position. Ainsi, selon le sinus infecté, on parlera de **sinusite frontale**, de **sinusite maxillaire**, de **sphénoïdale gauche ou droit** (selon si un seul côté est touché), **d'ethmoïdal**

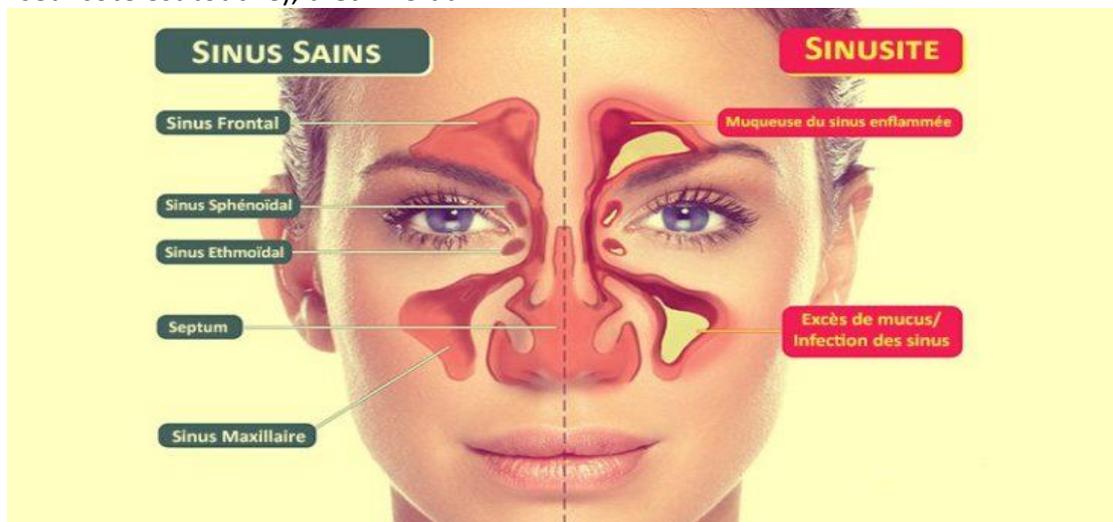


Figure 30:les différentes sinus et l'aspect de sinusite

[84]

➤ **La sinusite peut être :**

- Unilatérale d'origine dentaire ou anatomique
- Aspergillaire
- Bilatérale
- En rapport avec une polypose nasosinusienne
- Le traitement est médical parfois chirurgical.

2.4.2 Qui est susceptible d'attraper une sinusite ?

- Les **enfants**. Les enfants contractent en moyenne de 6 à 8 rhumes par an, dont 0,5 % à 5 % évoluent vers une sinusite (qui touche principalement les sinus ethmoïdaux, car les autres sinus se forment plus tard dans l'enfance).
- Les personnes qui ont déjà eu une sinusite sont plus à risque d'en avoir d'autres.
- Les personnes qui souffrent d'allergies respiratoires (rhume des foins).
- Les personnes asthmatiques.
- Les personnes qui ont une anomalie congénitale qui cause l'obstruction du nez ou des sinus.
- Les personnes qui ont des polypes nasaux ou des abcès dentaires.
- Les personnes dont le système immunitaire est affaibli en raison d'une autre maladie tel que le **diabète sucré** .
- Les personnes atteintes de fibrose kystique.

2.4.3 Facteurs de risque

- Contracter une infection des voies respiratoires supérieures (principal facteur).
- Vivre dans un milieu où l'air est humide ou pollué.
- Fumer la cigarette ou être exposé à la fumée ou à d'autres polluants chimiques. [84]

2.4.4 Physiopathologie

Au cours d'une infection des voies respiratoires supérieures, la muqueuse nasale œdématisée **obstrue** l'ostium du sinus, et l'oxygène présent dans le sinus est **absorbé** par les vaisseaux sanguins de la muqueuse. La pression négative relative qui en résulte (sinusite a vacuo) est source de douleur. Si le vide est maintenu, **un transsudat de la muqueuse se développe et remplit le sinus**; le transsudat sert de milieu aux bactéries pénétrant par l'ostium ou à l'occasion d'une cellulite ou d'une thrombophlébite extensive de la lamina propria de la muqueuse. Il s'ensuit **une extravasation de plasma et de GB** pour combattre l'infection et une pression positive douloureuse se développe dans le sinus obstrué. La muqueuse devient hyperhémique et œdémateuse. [85]

2.4.5 Symptomatologie :

La sinusite aiguë ou chronique entraîne une symptomatologie similaire, dont:

- une rhinorrhée purulente
- une pression et une douleur du visage
- une congestion nasale avec obstruction
- une hyposmie
- une halitose
- une toux productive (en particulier nocturne).
- La douleur est souvent plus intense dans la sinusite aiguë. La zone en regard du sinus atteint peut être douloureuse, gonflée et érythémateuse. [86]



[84]

Figure 31: la pression et douleur de visage du au sinusite

Sinus maxillaire :

- produit des douleurs au niveau de la **région maxillaire, des algies dentaires et des céphalées frontales.**
- Persistance des douleurs malgré un traitement symptomatique correct pendant 48 h
- Type de la douleur (**unilatérale, pulsatile, majorée par antéflexion de la tête, acmé fin d'après midi et nuit**)
- Augmentation de la rhinorrhée et de la purulence, surtout si unilatérale Critères mineurs : renforcent la suspicion
- Persistance fièvre > 3 j, obstruction nasale, éternuements, toux, gêne pharyngée > 10 j

La sinusite frontale : provoque des douleurs au niveau **du front** et **des céphalées frontales.**

La sinusite ethmoïdale : provoque des douleurs **rétro- et interoculaires, une céphalée frontale** souvent décrite comme **atroce, une cellulite interorbitaire, et une larmation.**

La sinusite sphénoïdale : provoque des douleurs **moins bien localisées qui sont signalées au niveau de la zone frontale ou occipitale.** [86]



Figure 32: sinusite

[87].

- Le patient peut ressentir **un malaise ,Une fièvre et des frissons** font évoquer l'extension de l'infection au-delà des sinus.

La muqueuse nasale est rouge et turgescence; une rhinorrhée purulente jaune ou verte peut être présente. Un exsudat séro- ou mucopurulent peut être noté au niveau :

***du méat moyen en cas de sinusite maxillaire ethmoïdale antérieure et frontale .**

*au niveau de la **zone médiale du cornet moyen** en cas de **sinusite ethmoïdale postérieure ou sphénoïdale**. [86]

2.4.6 Les types de sinusite

2.4.6.1 La sinusite aigue :

Elle fait généralement **suite à une rhinite** et se traduit par une accentuation des symptômes : **douleurs frontales, pesanteur faciale, rhinorrhée purulente, fièvre, asthénie**.

Si elle **suit une rhinite**, elle est plutôt **bilatérale**.

Elle peut être **d'origine dentaire** et sera **alors unilatérale**.

Une **radios des sinus** ou encore plus précis mais pas toujours possible à obtenir en urgences, un **scanner des sinus**, confirmera le **diagnostique**.

Son traitement repose sur :

- Le soin de la dent en cause éventuellement.
- Le plus souvent une **antibiothérapie**, un **traitement corticoïdes court** et **des lavages de nez au sérum salée ou au soufre parfois aux corticoïdes**.
Une ponction de sinus peut être proposée en cas de sinusite **hyperalgique résistante aux traitements médicaux** (cf traitements chirurgicaux des sinus).

2.4.6.2 La sinusite chronique :

Il s'agit :

*soit de l'inflammation chronique des sinus datant de plus de 3 mois.

*soit de sinusites aiguës récidivantes (plus de 3 épisodes par hiver).

Son origine peut être :

**anatomique

**muqueuse

**dentaire

**mixte associant plusieurs causes (déviation de cloison et pathologie de la muqueuse).

2.4.6.2.1 Les sinusites chroniques d'origine anatomique

Les méats des sinus (ou « trous de drainage des sinus ») vont être obstrués par une déviation de cloison nasale ou par de volumineux cornets (notamment cornets bulleux que l'on appelle des concha bullosa).

On parle alors de pathologie du confinement.

C'est en fibroscopie nasopharyngolaryngée au cabinet que le médecin ORL mettra en évidence les anomalies anatomiques. **Le scanner** des sinus est un examen fondamental qui confirmera l'anomalie anatomique et son rapport avec les sinus. Le traitement est généralement chirurgical et associe un geste de désobstruction (septoplastie, section de concha bullosa, turbinoplastie ou turbinectomie) à une méatotomie voire à une ethmoidectomie.

2.4.6.2.2 Les sinusites chroniques d'origine dentaire :

Elles sont en rapport :

- ✓ soit avec une dent infectée (molaire ou prémolaire du maxillaire supérieur) : elles sont alors **unilatérales** en général, accompagnées de **céphalées unilatérales** et **d'une rhinorrhée malodorante**. C'est le traitement de la dent en cause qui généralement soulage le patient ;
parfois **la sinusite « s'autonomise »** et il faut alors envisager le traitement du sinus : méatotomie ou drainage du sinus (cf chirurgie).
- ✓ soit avec un dépassement de pâte dentaire (au cours du traitement canalaire d'une racine dentaire) dans le sinus ; il s'agit alors d'une aspergillose sinusienne d'évolution lente avant l'apparition des symptômes et nécessitant un traitement chirurgical pour évacuer le corps étranger et la mycose aspergillaire au pourtour (cf chirurgie).

Les signes cliniques sont assez tardifs : **simple écoulement nasale purulent, obstruction nasale ou poussée de sinusites récidivantes avec céphalées du coté atteint.**

Le scanner des sinus est très typique (cf ci dessous ou l'on voit parfaitement la pâte dentaire).[88]

2.4.7 Etiologies :

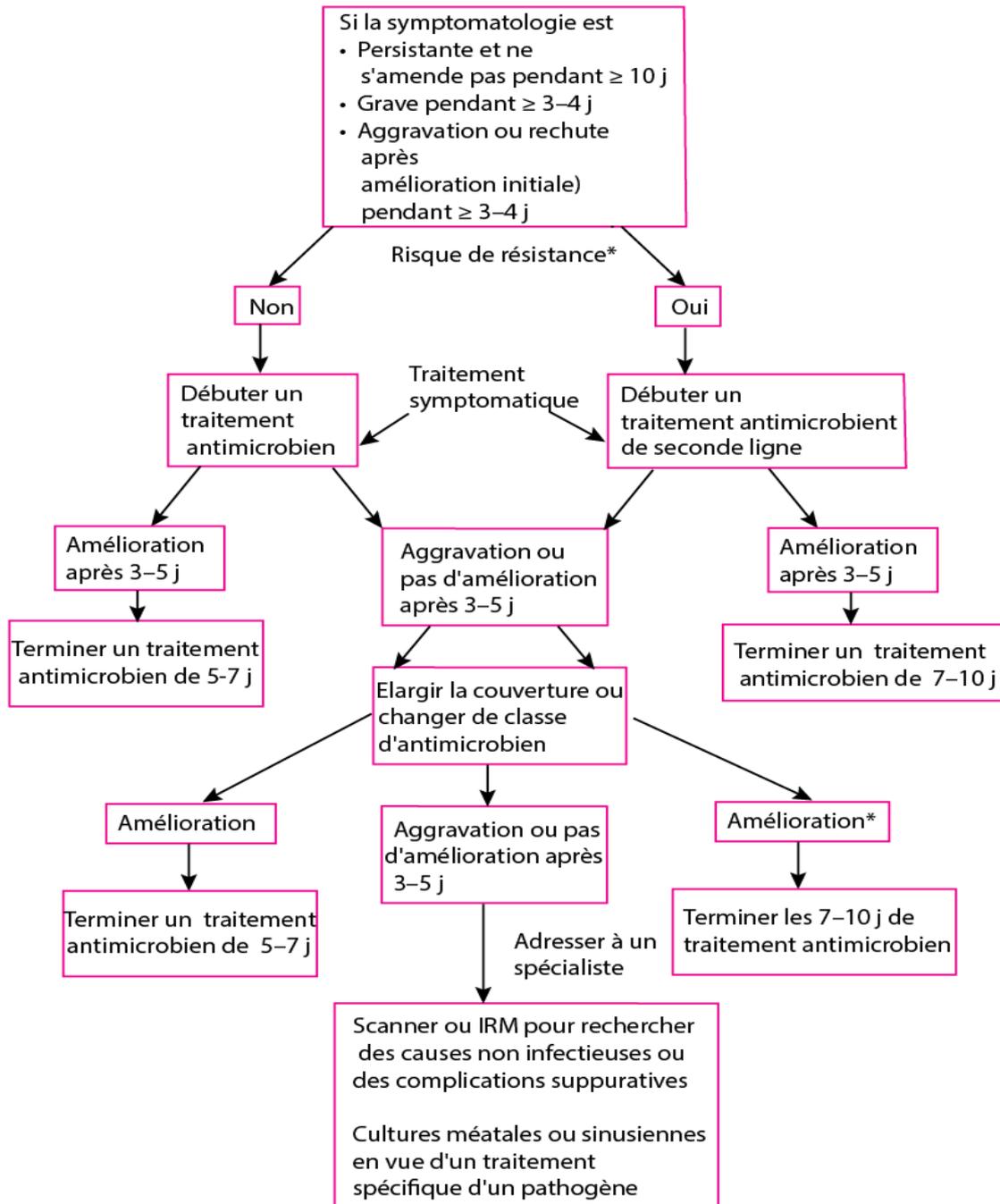
- Sinusite aiguë communautaire** : **virale +++** mais surinfection bactérienne possible avec **Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis, Anaérobies, Streptococcus pyogenes, Streptococcus intermedius** (groupe milleri)
- **Sinusite chronique (souvent polymicrobienne)** : + Anaérobies, BGN aérobie,
- **Sinusite aigue nosocomiale** : **Streptocoques dont Streptococcus pneumoniae, Haemophilus spp, Staphylococcus aureus méti-S (MSSA) et méti-R (SARM), Entérobactéries, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia, Candida et Aspergillus...** [83].

2.4.8 Diagnostic :

- à une fibroscopie endonasale réalisée au cabinet ORL et qui permet de bien préciser les anomalies.
- l'aspect de la muqueuse et des sécrétions .
- en général à un scanner des sinus.
- et parfois à un bilan sanguin. [84]

2.4.9 Traitement :

[86]



*Facteurs de risque d'antibiorésistance

- Age < 2 ou > 65 ans
- Fréquente une institution
- Antécédents de prise d'antibiotiques au cours des derniers mois
- Antécédent d'hospitalisation au cours des 5 derniers jours
- Trouble coexistant
- Déficit immunitaire

2.4.10 Complications ;

La principale complication de la sinusite est une **extension locale d'une infection bactérienne**, causant une cellulite orbitaire ou périorbitaire, **une thrombose** du sinus caverneux, ou **un abcès épidural ou cérébral**. [85]

Les manifestations des complications comprennent **un gonflement périorbitaire**, avec une **rougeur**, **une exophtalmie**, **une ophtalmoplégie**, **une confusion** ou **une altération de la conscience**, et de **violentes céphalées**. [86]

Points clés

- La plupart des sinusites aiguës chez les patients immunocompétents est virale.
- Les patients immunodéprimés présentent un risque accru d'infection bactérienne ou mycosique agressive.
- Le diagnostic est clinique; TDM et cultures (obtenues par endoscopie ou par ponction des sinus) effectuées principalement pour des cas chroniques, réfractaires, ou atypiques.
- Les antibiotiques peuvent être arrêtés en attendant l'essai d'un traitement symptomatique, dont la durée dépend de la gravité et du moment des symptômes.
- L'antibiotique de première intention est l'amoxicilline/acide clavulanique, avec la doxycycline ou les fluoroquinolones respiratoires comme alternatives.

[86]

2.5 Cellulite cervico-faciale

2.5.1 Definition :

Les cellulites cervico-faciales sont des **affections inflammatoires polymicrobiennes**, développées **dans le tissu cellulo-adipeux de la face et du cou**. [89]

Ce Sont des affections brutales, redoutables et posent un sérieux problème de prise en charge thérapeutique. Peu fréquentes, ces complications peuvent compromettre le pronostic vital et constituent un véritable problème de santé public. [90]. En particulier dans sa forme diffuse grave et gangréneuse. [89]

Le plus souvent ces cellulites surviennent, soit **sur un terrain fragile (cas de diabète sucré), soit à l'issue d'une prise en charge initiale inappropriée**. [90]

Les germes impliqués dans cette affection viennent **de la flore commensale aéroanaérobie de la cavité buccale**. [91]

Le traitement est **medico-chirurgical**, il repose sur une antibiothérapie probabiliste puis adaptée aux prélèvements microbiologiques et sur un drainage chirurgical parfois large sans oublier le traitement de la porte d'entrée. La prise en charge des patients doit être rapide et multidisciplinaire dans le cadre d'une collaboration entre chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, radiologues et biologistes. [92]

2.5.2 Rappel anatomique :

La région cervicofaciale s'étend de la base du crâne au défilé cervicothoracique. C'est plus particulièrement la partie inférieure de la face qui nous intéresse ici, avec la mandibule, les muscles masticateurs, le plancher buccal et l'oropharynx. Le cou débute en région sous-mandibulaire, il peut schématiquement être divisé verticalement en deux parties par l'os hyoïde : les régions supra- et infrahyoïdienne. Le médiastin, lui, est classiquement divisé en médiastin supérieur et inférieur par rapport à la crosse de l'aorte.

Le système aponévrotique local comprend deux unités : l'aponévrose superficielle et l'aponévrose profonde. L'aponévrose superficielle, comprenant notamment le système musculo-aponévrotique superficiel (SMAS), s'étend de l'épicrâne au thorax. L'aponévrose profonde, elle, est divisée en trois couches : superficielle, moyenne (entourant les muscles sous-hyoïdiens) et profonde (prévertébrale). C'est le long de l'aponévrose cervicale profonde que diffuse la cellulite. [93]

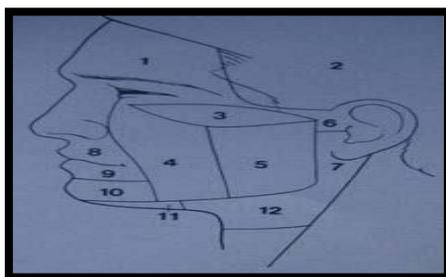


Figure 33:Région superficiellesde la face d'après BRUNTO

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| 1- Région frontale | 7- Région parotidienne |
| 2- Région temporale supérieure | 8- Région labiale |
| 3- Région malaire | 9- Région labiale inférieure |
| 4- Région génienne | 10- Région mentonnière |
| 5- Région massétérine | 11- Région sous mentale |
| 6- Région temporo-mandibulaire | 12- Région sous-mandibulaire |

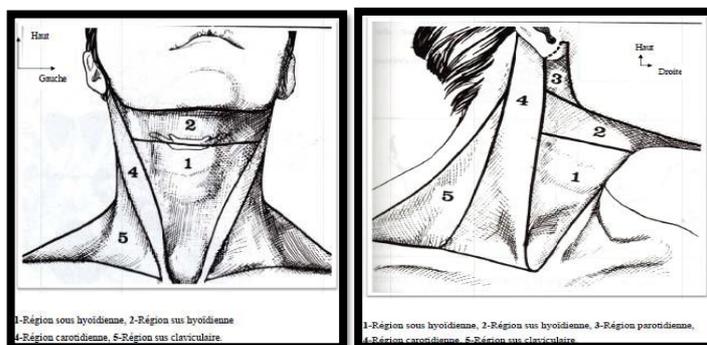


Figure 22:vue de face et de profile montrant les différents régions anatomiques du cou

2.5.3 Les portes d'entrée :

Les cellulites cervico-faciales sont d'origine très variée mais **la plupart sont d'origine dentaire et pharyngée**. [94]

porte d'entrée dentaire : Toutes les dents peuvent être à l'origine d'une cellulite mais, le plus souvent, ce **sont les molaires inférieures qui sont responsables**. La pathologie initiale est une nécrose pulpaire évoluant vers une infection péri-apicale, une péri-coronarite de la dent de sagesse ou une affection parodontale. [94]

porte d'entrée amygdalienne : Une angine ou amygdalite ou pharyngo-amygdalite aiguë est une inflammation de la muqueuse pharyngée datant de moins de 15 jours. [95] . Infection bénigne et courante elle peut se compliquer dans sa forme bactérienne d'un phlegmon péri-amygdalien puis en infection préstylienne qui s'étend rapidement, se transformant en cellulites cervicales atteignant plusieurs espaces cervicaux, les espaces cutanés (placard cutané inflammatoire) puis le médiastin et engageant ainsi le pronostic vital. [96]

porte d'entrée cutanée : elle occupe la 3ème place dans la littérature après la porte d'entrée pharyngo-amygdalienne.[89]



Figure 23:photographie d'un patient:cellulite frontale apont départ cutané(furoncle)(iconographie)

autres portes d'entrée :

lithiase submandibulaire, parotidite, cellulite post-chirurgicale, sinusite maxillaire, otite moyenne chronique, cellulite thyroïdienne, surinfection d'un kyste du tractus thyroïdienne, voire cellulite secondaire à un corps étranger (arête de poisson...).[94]

2.5.4 les facteurs favorisants :

2.5.4.1 La mauvaise hygiène bucco-dentaire :

a-origine dentaire : La mortification de la pulpe dentaire est le dénominateur commun de la majorité des étiologies dentaires. [89]

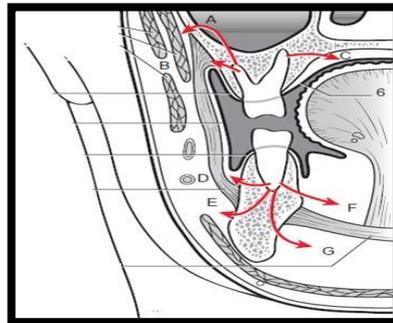


Figure 24:coupe frontale de la face passant par la première molaire,d'après testut et Jacob:diffusion de l'infection à partir de la pulpe dentaire

[89]

- ✓ **La carie dentaire :** Elle est bien sûr, la cause primordiale. L'infection diffuse dans l'espace desmodontal et, soit évolue d'un seul tenant sur un mode aigu, soit se refroidit pour aboutir au granulome et au kyste périapical, qui peuvent se réchauffer à tout moment et ramener au cas précédent. [89]
- ✓ **les traumatismes dentaires :** Aboutissent au même résultat, parfois après une simple contusion, à bas bruit : si bien que les patients ne se souviennent plus forcément du traumatisme initial. [89]

b-Origine péri-dentaire ou parodontale : Le tissu cellulo-adipeux peut être infecté par les germes venus d'une poche parodontale, soit directement, soit après nécrose pulpaire. Les péri-coronarites d'éruption et de désinclusion, en particulier de la troisième molaire inférieure le plus souvent peuvent être la porte d'entrée de complications infectieuses souvent très bruyantes. [97] La présence de tartre à proximité du sillon gingivo-dentaire diminue l'herméticité de la jonction cémento-gingivale ce qui favorise la propagation de germes des poches parodontales. [98]

c. Gestes thérapeutiques : Ils sont moins fréquemment en cause, la relation de cause à effet est évidente après une dentisterie restauratrice, notamment au décours ou à distance de gestes proches de la pulpe, d'obturations canalaires, après chirurgie parodontale, et après avulsions de dents infectées. [98]

2.5.4.2 La prise médicamenteuse :

1-Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent la classe thérapeutique la plus consommée dans le monde. Ils sont souvent considérés comme les principaux facteurs favorisant des cellulites cervico-faciales.

SIMON et al. Recommandent l'interdiction de leur prescription dans le traitement des cellulites.

2-Les corticoïdes : sont également considérés comme des facteurs favorisant la diffusion des cellulites. Ils ont une action **immunosuppressive** sur le mécanisme humoral de défense. [94]

3-prise d'antibiotique :

Elle favorise la propagation et l'aggravation de l'infection lorsque :

- Le choix de la molécule est inadapté.
- Des paramètres pharmacodynamiques ne permettant pas une prise en charge optimale.
- Une diffusion insuffisante dans les tissus cible.
- L'inactivation par la prise concomitante d'un autre médicament
- Voie d'administration inadaptée.
- Durée de traitement inefficace.
- L'acquisition de résistance au cours du traitement. [100]

2.5.4.3 Facteurs d'immunodépression :

1-Diabète :

En 2013, Simmonds et son équipe [101] ont démontré qu'une glycémie élevée engendre un affaiblissement chronique du système immunitaire. En effet, les cellules du système immunitaire NK (Natural killer) sont moins actives et en moins grand nombre. Ces constatations sont corroborées par l'étude de Hodgson [102] en 2014 qui met en évidence une déficience des cellules tueuses et un état inflammatoire chronique (augmentation du stress oxydatif), ce qui entraîne une diminution des interférons gamma nécessaires à la fonction des macrophages, résultat d'une réponse immunitaire déficiente.

2- l'intoxication alcool-tabagique : L'imprégnation éthylique **altère** également la **réponse immunitaire** (Szabo et Mandrekar), se traduisant par **un défaut de fonctionnement des**

polynucléaires neutrophiles, et une déficience du complément dont le résultat est une diminution de la réponse immunitaire humorale et cellulaire. [89]

A cela s'ajoute un effet (tissulaire, microcirculatoire et au niveau de la microflore) du tabac sur l'environnement bucco-dentaire favorisant ainsi caries et maladies parodontales. [89]

2.5.4.4 Autres facteurs :

- une hémopathie sous chimiothérapie,
- une aplasie médullaire, la malnutrition, l'insuffisance rénale chronique. [94]
- La néoplasie
- La post-partum
- L'ostéonécrose
- Anémie sévère
- Les cardiopathies ischémiques.[89]
- L'obésité
- La fausse couche
- L'athérosclérose
- Toxicomanie
- la grossesse
- La drépanocytose
- La radiothérapie

2.5.5 Les germes en cause :

Quelques espèces de La flore buccal vont, en s'associant, provoquer une exaltation de leur virulence, d'autres, jusqu'ici saprophytes, vont devenir pathogènes. Ainsi cet équilibre sera rompu, ceci à l'occasion d'une baisse de l'immunité(notre cas diabète sucré). Il existe normalement 70% d'aérobies pour 30% d'anaérobies, en cas d'infection aiguë, ces proportions s'inversent, les anaérobies dominant. [89]

Il s'agit d'une infection à germes multiples. Il n'existe pas de germes spécifiques des cellulites d'origine dentaire, la flore en cause est dérivée de la flore saprophyte bucco-dentaire, au sein de laquelle se développe toujours une flore polymicrobienne aussi bien aérobie qu'anaérobie.

La flore responsable du processus cellulitique est donc polymicrobienne et le plus souvent mixte aéroanaérobie, bien que parfois, il ne soit mis en évidence que des bactéries anaérobies strictes ou uniquement des bactéries aérobies. [89]

Tableau X:les principales bactéries causales du cellulite d'après SANDOR GK

		Aérobies	Anaérobies
Gram +	Cocci	Streptococcus sp Staphylococcus	Peptostreptococcus Peptococcus Streptococcus
	Bacilli	Lactobacillus Corynebacterium	Lactobacillus Actinomyces Eubacterium Leptotrichia Clostridium
Gram -	Cocci	Moraxella	Veillonella
	Bacilli	Enterobacteriaceae Eikenella	Bacteroides Porphyromonas Prevotella Fusobacterium Capnocytophaga

Tableau XI: bactéries des cellulites aiguës (AFSSAPS recommandations ATB2011)

Espèces les plus fréquentes	Espèces plus rarement observées
<p><i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptocoques viridans</i> <i>Treponema</i> spp.</p>	<p><i>Capnocytophaga</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Diphtheroides</i> spp. <i>Eikenella corrodens</i> <i>Enterobacterium</i> spp. <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Haemophilus</i> spp. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Veillonella</i> spp.</p>

[89]

2.5.6 Le diagnostique :

Le diagnostic des cellulites cervico-faciales est avant tout clinique, la présentation clinique des cellulites dépend à la fois de leur localisation, et du stade de l'infection : séreuse, collectée, diffuse ou gangréneuse, ce diagnostic est difficile surtout à un stade débutant à cause de l'installation insidieuse qui contraste avec leur évolution galopante. [103,104,105]

Signes cliniques :

Le trismus : C'est la contraction réflexe des muscles éleveurs de la mandibule (masséter, temporal), il s'observe surtout dans les cellulites dont l'origine est la Dent De Sagesse ou/et les molaires. [89]

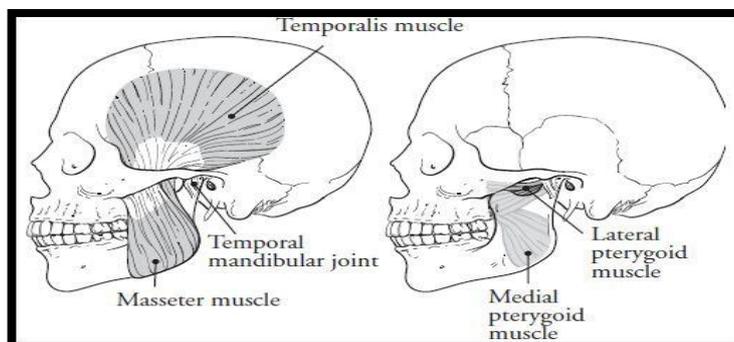


Figure 37: muscles intervenant dans la genèse du **trismus**

[89]



Figure 25:photographie d'une patiente:tuméfaction cervico-faciale et trismus serré (iconographie de service ,CMFS,HMA)

[89]

La fièvre : constitue le deuxième signe retrouvé. Dans la littérature, la fièvre est un signe quasi-constant dans les cellulites, dues aux essentiellement aux germes anaérobies, elle peut constituer un facteur de gravité quand elle s'intègre dans un tableau de défaillance viscérale traduisant généralement un état de choc septique. alors qu'elle peut être absente, au moins au début, dans les formes pseudophlegmoneuses. [89]

La dysphagie : est un signe de gravité qui traduit l'atteinte des régions para pharyngées. [89]

Les crépitations neigeuses :

C'est un autre signe de gravité Leur présence confirme l'existence d'une pullulation massive des anaérobies qui produisent de l'air, mais leur absence ne les élimine pas. Le plus souvent l'emphysème sous cutané (ESC) constitue un signe prédictif d'évolution rapide et grave de la cellulite vers une forme gangreneuse maligne et/ou d'une médiastinite. [106]

Autres signes cliniques : D'autres symptômes peuvent être présents dans les cellulites cervico-faciales selon leur diffusion topographique : [89]

- Dysphonie
- Dyspnée d'origine laryngée
- Douleur thoracique orientant vers la recherche d'une médiastinite,
- Empâtement cervical
- Fistule
- Déficit d'une paire crânienne faisant redouter l'extension du processus infectieux vers l'espace rétrostylien.

Les examens complémentaires :

1-imagerie :

Le scanner cervico-facial injecté :

1. permet, au stade collecté, de visualiser la taille de la collection, et son impact sur les VADS ; dans les équipes entraînées, il est rarement réalisé, sauf en cas de tableau « atypique » (par exemple, cellulite cervicale avec aspect intra-buccal de cancer) ;

2. doit être étendu au thorax en cas d'extension cervicale basse du placard cutané inflammatoire, à la recherche de coulées infectieuses médiastinales ;
3. ne doit pas ralentir la prise en charge au stade gangréneux, doit être réalisé si possible avant le passage au bloc ;
4. n'est pas indiqué au stade inflammatoire.

L'imagerie dentaire classique (panoramique dentaire, cliché rétro-alvéolaire) permet de préciser la dent causale, surtout si le patient a un état mauvais état dentaire, ou si la dent causale est une 3e molaire incluse. [107]

2-Bilan sanguin :

Hyperleucocytose et augmentation de la CRP sont la règle devant ces infections. Le reste du bilan (crase, ionogramme sanguin etc.) est surtout destiné à juger de l'opérabilité du patient. Les hémocultures seront réalisées en cas de syndrome septique grave. [107]

3-Prélèvements bactériologiques :

Ils ne sont pas réalisés en routine lors du drainage d'une cellulite collectée « banale », car les germes retrouvés dans l'immense majorité des cas sont des germes saprophytes banals de la cavité buccale, systématiquement sensibles aux antibiotiques.

Il est, en revanche, important de les réaliser dans certaines situations :

1. cellulite gangréneuse, ou un pus brunâtre et malodorant signe la présence dominante de germes anaérobies ;
2. drainage itératif de collection, résistante au traitement classique bien conduit ;
3. terrain (immunosuppression, cellulite récidivante, antécédents d'irradiation de la cavité buccale).

Les facteurs de prédictifs de gravité d'une cellulite cervico-faciale d'origine dentaire (est considérée comme grave toute cellulite mal tolérée, pour laquelle une intervention doit être réalisée en urgence) sont, par ordre croissant d'importance :

1. la prise d'AINS ;
2. la présence d'un trismus serré (ouverture buccale < 10 mm) ;
3. la présence d'un œdème du plancher. [107]

2.5.7 Les formes évolutives :

Il existe plusieurs formes évolutives des cellulites depuis la simple cellulite jusqu'à la cellulite à pronostic réservé. [108]

En fonction de l'évolution, on décrit des cellulites aiguës, chroniques et diffuses.

2.5.7.1 cellulite aigue :

Il existe trois formes anatomo-pathologiques:

- Les cellulites aiguës séreuses
- Les cellulites aiguës suppurées
- Les cellulites aiguës gangréneuses. [89]

2.5.7.1.1 Les cellulites séreuses :

Ce stade correspond au point de départ de toute cellulite.

Cliniquement : A ce stade, les signes cliniques sont avant tout locaux, avec au niveau **exobuccal une tuméfaction arrondie**, sans limites nettes, comblant les sillons et dépressions avec un effacement des méplats. Lors d'un examen par palpation, cette tuméfaction se révèle **légèrement douloureuse**. La **peau en regard est chaude, tendue, lisse et érythémateuse** avec un signe du **godet négatif** et l'absence de fluctuation . Au niveau **endobuccal, on note une gencive oedématiée et rouge** .Au **stade séreux**, on ne note pas de réelle altération de l'état général, on peut cependant observer dans certains cas une **légère hyperthermie** avec parfois un léger trismus lors de l'atteinte d'une dent postérieure.

Evolution : En l'absence de traitement correct, l'évolution se fait vers le stade suppuré (3 à 4 jours plus tard) qui se caractérise par la suppuration/l'abcédation. [89]



[89]

Figure 26:cellulite séreuse

2.5.7.1.2 . Les cellulites suppurées :

Ce stade se caractérise par l'**abcédation** (présence de pus) avec notamment une aggravation des signes cliniques rencontrés dans le stade précédent [89].

Cliniquement :

- Les signes généraux sont notables : **Pyrexie, asthénie, pâleur**.
- Les signes fonctionnels sont marqués : **les douleurs** sont lancinantes avec des **irradiations diverses**. **L'haleine est fétide, la salivation abondante**. **Le trismus** est d'autant plus marqué que la dent en cause est plus postérieure. **L'insomnie** est la règle car on observe souvent une recrudescence des douleurs pendant la nuit. Seule l'alimentation liquide est supportée. **Les mouvements de la langue ou de la déglutition sont redoutés** car ils augmentent les douleurs.
- Les signes physiques sont importants : **La tuméfaction** est assez bien limitée au niveau de la peau comme dans la bouche . **Les tissus de recouvrement sont tendus, luisants, La palpation est très douloureuse** entraine un geste vif de défense de la part de l'intéressé quand on la pratique. La masse adhère aux plans sus et sous-jacents. Elle « garde le godet ». [89]

Evolution :

Elle se fait dans plusieurs directions :

- La guérison, après drainage de l'abcès, au point d'élection, et traitement de la cause sous antibiothérapie.
- La fistulisation spontanée qui amène un soulagement certain mais relatif.

L'issue de pus se fait vers la muqueuse ou vers la peau, pas toujours cependant à un endroit convenable, à savoir la partie déclive de la zone à drainer. L'évacuation est donc incomplète, l'écoulement est irrégulier, intermittent et s'installe alors une fistule. Ce n'est, certes pas, une forme de guérison mais c'est un moindre mal. Car l'affection peut tout aussi bien

- Passer à la chronicité sous l'influence d'un traitement inadapté
- Diffuser dans le tissu cellulaire des régions voisines.
- Atteindre d'autres éléments anatomiques, notamment :
 - L'os : les tables osseuses touchées par la suppuration s'infectent à leur tour. C'est l'ostéite corticale de Dechaume qui évolue pour son propre compte et aggrave la cellulite.
 - Les muscles (temporal, masséter, ptérygoïdiens). La myosite entraîne ultérieurement une sclérose rétractile gênante pour la dynamique
 - L'articulation temporo-mandibulaire, exceptionnellement. [109]



Figure 40: photographie d'un patient cellulite suppurée un comblement du cul de sac vestibulaire en regard de la dent causale

2.5.7.1.3 Cellulites gangréneuses :

Il peut faire suite à l'un ou l'autre des deux autres stades, ou survenir d'emblée.

Cliniquement : Il se caractérise par **des signes généraux marqués** (fièvre à 40 °C, choc septique), **une diffusion rapide des signes cutanés**, la présence éventuelle de **crépitations à la palpation du placard inflammatoire**, liés à la présence de **germes anaérobies**. Seule une prise en charge par une équipe de réanimation très spécialisée, associée à de très larges débridements chirurgicaux, pratiqués sans le moindre délai, peuvent, dans quelques cas, permettre la survie de ces patients. [107]

Evolution :

Rapidement fatale en l'absence de prise en charge. [107]

2.5.7.2 cellulite chronique :

Les cellulites aiguës sont des formes dont la pathogénie est virulente. Il existe cependant des **formes subaiguës** ou chroniques. Ces deux formes, voisines l'une de l'autre, sont moins virulentes que celles étudiées précédemment. Ce sont des cellulites qui ne sont rencontrées que très rarement de nos jours. Les patients qui présentent ce type d'infection consultent dans la majorité, voire la quasi-totalité des cas, directement dans un service hospitalier.

Cliniquement, on retrouve au niveau cutané, en regard de la dent causale, une fistule présente depuis plusieurs mois, voire plusieurs années. Devant ce tableau clinique, les patients doivent être orientés vers un service hospitalier pour prise en charge de la cellulite et de la fistule qui ne guérit jamais totalement, même après traitement correct de la dent causale. La cellulite chronique fait souvent suite à une cellulite suppurée mal traitée, soit en raison d'un drainage insuffisant, soit en raison d'une antibiothérapie inadéquate, soit encore en raison d'un traitement étiologique insuffisant. L'évolution chronique peut se faire pendant plusieurs mois [110].

2.5.7.2.1 cellulite topographique :

Elle occupe la zone anatomique dont elle porte le nom. (Figure 43) On cite :

a/Cellulites péri mandibulaires :

- Cellulite labiale inférieure et mentonnière
- Cellulite génienne basse
- Cellulite sous-mylohyoïdienne ou sous mandibulaire
- Cellulite sus-mylohyoïdienne ou sublinguale :
 - Cellulite massétérine
 - Cellulite temporale
- La cellulite ptérygo-mandibulaire D'ESCAT

b/Cellulites péri maxillaires

- Cellulite labiale supérieure et sous narinaire
- Cellulite vestibulaire et cellulite jugale
- Les abcès palatins sous-périostés
- Cellulite ptérygo-maxillaire[89].

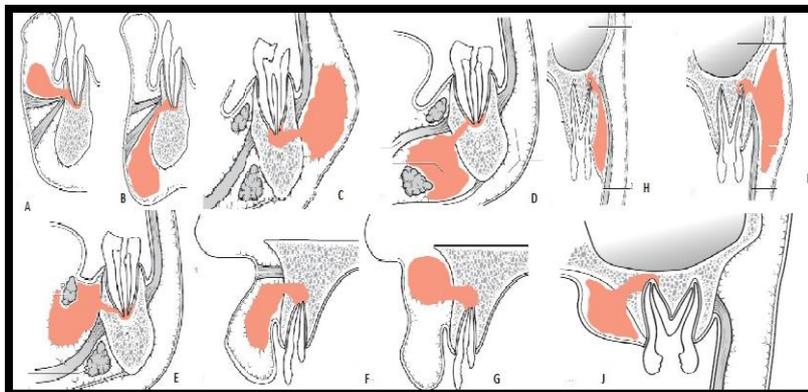


Figure 41:les différents formes topographique d'après JM et Mangez JF

[89]

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| A : labiale inférieure | F : labiale supérieure |
| B : mentonnière | G : sous narinaire |
| C : génienne basse | H : Cellulite vestibulaire |
| D : Cellulite sous-mylohyoïdien | I : jugale |
| E : Cellulite sus-mylohyoïdienne | J : Abcès palatin sous-périosté |

2.5.8 Traitement :

➤ Modalités

• Traitement médical :

Il repose sur l'association **antibiotiques-antalgiques**, et **l'éviction des AINS**. **L'association d'antibiotiques recommandée**, prescrite de façon probabiliste, vise les streptocoques et les staphylocoques, ainsi que les germes anaérobies de la cavité buccale. On prescrit habituellement **3 g d'amoxicilline, associés à 1,5 g de métronidazole**. La dose d'amoxicilline peut être doublée en cas d'infection grave. **L'association de remplacement, en cas d'allergie, comporte de la clindamycine (600 mg × 3/j) et du métronidazole**. Cette antibiothérapie est éventuellement sujette à des adaptations secondaires, en fonction des résultats de l'antibiogramme. La prescription d'antalgique est adaptée à l'évaluation analogique de la douleur. **Les HBPM à dose préventive sont prescrites en cas d'œdème jugal atteignant la paupière inférieure**. La dose curative est indiquée en cas de palpation d'un cordon inflammatoire sur le trajet de la veine faciale.

• Traitement chirurgical :

Il comprend le traitement de la porte d'entrée, en l'occurrence celui du foyer infectieux dentaire, et celui de la cellulite à proprement parler. Le traitement de la porte d'entrée va de la simple trépanation d'une dent atteinte de carie profonde, mais conservable, pouvant être confiée en différé au dentiste, à l'avulsion de toutes les dents infectées, en cas de cellulite grave, en passant par l'avulsion d'une dent infectée sous anesthésie locale en cas de cellulite bien tolérée. Le traitement de la cellulite va de la mise à plat d'un abcès, par voie endobuccale ou transcervicale, avec mise en place de drainage, jusqu'au large débridement de tissus nécrotiques. Il est le plus souvent réalisé sous anesthésie générale.

➤ Indications :

Au stade séreux : traitement médical et traitement de la dent, conservateur ou non, seront réalisés sous surveillance, après hospitalisation en chirurgie. Un traitement ambulatoire peut être réalisé si la tolérance de l'infection est bonne, si le patient est très compliant, et capable de se présenter de nouveau au moindre signe d'aggravation.

Au stade suppuré : traitement médical, traitement chirurgical de la porte d'entrée (en général, avulsion de la dent causale), mise à plat de l'abcès et mise en place d'un système de drainage. HBPM si nécessaire. Hospitalisation en chirurgie.

Au stade gangréneux : hospitalisation en réanimation, mise en condition et début du traitement médical, passage au bloc en urgence, trachéotomie, parage des tissus nécrotiques et traitement de la porte d'entrée. Réalisation de prélèvements bactériologiques. [107]

2.5.9 Les complications :

✓ Mediastinite :

La médiastinite est la complication la plus grave de la cellulite cervicofaciale qu'elle soit d'origine dentaire ou pharyngée. Il s'agit d'une entité à part entière à différencier des autres types de médiastinites (post-chirurgicales, perforation d'organe creux...). En effet, si l'infection n'est pas contrôlée lorsqu'elle se trouve au niveau cervical, elle s'étend inévitablement vers le médiastin par continuité.

Il n'y a pas de signes cliniques spécifiques de la médiastinite aiguë. Le plus souvent le diagnostic est évoqué avec retard, devant un tableau septique grave et une porte d'entrée dentaire ou oropharyngée retrouvée à l'examen clinique.

✓ **Abcès cérébraux :**

Les abcès cérébraux constituent une complication rare mais grave de la cellulite cervico-faciale, mais graves, qui menacent le pronostic vital. Ils peuvent être causés par l'extension directe d'un foyer purulent contigu, la dissémination hémotogène de l'infection à partir d'un foyer à distance [111].

✓ **Thrombophlébite :**

La thrombose septique des sinus caverneux (ou thrombophlébite des sinus caverneux) est une complication dramatique et potentiellement mortelle, la mortalité par TSC était proche de 100%, mais a nettement diminué à environ 20% à 30% pendant la période antibiotique [111].

✓ **Syndrome de Lemierre :**

Le syndrome de Lemierre est un sepsis rare et grave engageant rapidement le pronostic vital. Il associe thrombose septique de la veine jugulaire interne et embolies septiques le plus souvent pulmonaires. *Fusobacterium necrophorum*, germe anaérobie bacille Gram négatif est le principal germe impliqué dans cette necrobacillose [111]. Le SL survient habituellement quelques jours à 3 semaines après l'infection initiale.

2.6 Zona auriculaire :

2.6.1 Définition :

Le zona correspond à une manifestation de récurrence du **virus varicelle-zona (VZV)**. Son polymorphisme clinique en rend parfois le diagnostic difficile. atteignant 20% de la population. [112]

Le zona auriculaire est le zona aigu touchant le **ganglion géniculé du nerf facial, 7ème paire crânienne**. Il est dû à la **réactivation du virus varicelle-zona, souvent chez des patients immunodéprimés le cas de notre sujet le diabétique et/ou âgés**.

Il est également appelé **zona otitique, zona du ganglion géniculé, zona géniculé ou syndrome auriculaire de Ramsay Hunt**. [113]

2.6.2 Physiopathologie :

Le VZV est responsable de 2 maladies. **La varicelle** qui représente la primo-infection et correspond à une virose généralisée avec virémie, et le **zona** qui en représente la réactivation. Au cours de la varicelle, le virus pénètre dans l'organisme par les **muqueuses des voies aériennes supérieures et de l'oropharynx** où le virus se multiplie. Puis le virus dissémine par voie lymphatique et sanguine, et se multiplie dans les cellules du système réticuloendothélial. C'est la période d'incubation. Malgré le développement de la réponse immune spécifique, **une seconde virémie permet au virus d'atteindre les cellules épithéliales**, puis de là l'organe cible, la peau et les muqueuses. **Après la primo-infection, le VZV gagne, à partir de la peau ou des muqueuses, les ganglions nerveux sensitifs, soit par voie neurogène ascendante le long des axones**, soit par l'intermédiaire des leucocytes du sang périphérique infectés. Là, le virus reste latent toute la vie. **Lors du zona, le virus migre le long des fibres nerveuses sensitives jusqu'à la peau où il produit une éruption vésiculeuse localisée radicaire caractéristique**.

Le zona, forme clinique de la réactivation du virus VZV, survient en général une seule fois dans la vie. **Il est favorisé par l'âge et l'immunosuppression.** Ces constatations ont amené Hope-Simpson à proposer un modèle dans lequel le zona apparaît lorsque l'immunité de l'hôte passe sous un niveau critique. Le système immunitaire joue en effet un rôle important. L'immunité humorale permet de contenir le virus réactivé à un seul dermatome. L'immunité cellulaire intervient dans le contrôle de la latence, son rôle est prépondérant. [112]

Dans le **zona auriculaire**, le virus, au cours de l'infection primaire, **envahit le ganglion géniculé mais reste dormant ne donnant aucune manifestation clinique.** Il peut se réactiver chez certains individus et il se propage alors le long des voies du ganglion géniculé et est responsable des signes cliniques du zona auriculaire. **Les causes de cette réactivation qui ne touche que certaines personnes ne sont pas connues mais on suppose qu'une diminution de l'immunité à médiation cellulaire peut jouer un rôle important dans l'évolution de cette entité pathologique,** en permettant au virus de se multiplier dans le ganglion et de se propager dans les nerfs sensitifs correspondants, déclenchant la maladie clinique. **Ainsi, les personnes présentant des cancers (lymphomes surtout) ou sous traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, radiothérapie, corticoïdes) ou ceux avec une maladie chronique sont plus exposées (diabète sucré) [113].**

2.6.3 diagnostic:

A/ Clinique :

A/1-Phase de début :

Elle est marquée par l'apparition **d'une otalgie profonde**, intense, paroxystique qui irradie vers le pavillon. Elle précède de quelques heures ou quelques jours l'éruption cutanée.

A/2-Phase d'état :

Elle est faite **d'une éruption de vésicules**, siégeant au niveau **de la conque** et du **conduit auditif externe (zone de Ramsay Hunt)**. Cette éruption peut concerner la cavité buccale.

L'éruption vésiculaire précède de 24 à 48 heures l'installation de la paralysie faciale mais elle peut survenir après, voire même être absente. Les lésions cutanées guérissent au bout de 2 à 4 semaines .



Figure 27:paralysie faciale périphérique

La paralysie faciale est à son maximum au 3ème jour. S'y associent des troubles sensitifs au niveau de la zone de Ramsay Hunt, **un trouble du goût, une hyperacousie**

(intolérance aux bruits forts) et **une sécheresse oculaire**. La **fièvre** est rarement rapportée. Dans un quart des cas, la paralysie faciale s'associe à une atteinte cochléaire ou vestibulaire: c'est le syndrome de Sicard [dû à l'inflammation qui s'étend depuis le ganglion géniculé au ganglion spiral ou au ganglion vestibulaire (oreille interne)].

Les signes cochléaires sont des **acouphènes et une surdité de perception** qui peut récupérer partiellement. Les signes vestibulaires à type de déséquilibre aigu ou même de véritable crise de vertige rotatoire s'estompent en quelques jours. Chez l'enfant, le zona auriculaire est à l'origine 16 % des paralysies faciales périphériques et est plus fréquemment retrouvé après six ans (24 %) qu'avant. Par rapport à l'adulte, la particularité semble être la survenue souvent décalée de quelques jours de l'éruption cutanée par rapport à la paralysie faciale.

B/Examens complémentaires :

Le diagnostic est clinique. Cependant, **différents bilans sont demandés afin d'apprécier les degrés et le type d'atteinte du nerf facial (VII) et du nerf cochléo-vestibulaire (VIII).**

➤ **Bilan biologique :**

C'est le bilan demandé devant une paralysie faciale périphérique :

- Une formule numération sanguine.
- Une CRP.
- Une glycémie à jeun.
- Une sérologie du zona : est positive si elle montre une augmentation du taux des Ig G à 15 jours d'intervalle et/ou des Ig M
- Isolement du VVZ dans le contenu des vésicules : soit par culture cellulaire, soit par fluorescence directe, soit par PCR. Cette dernière étant la technique la plus spécifique et la plus sensible

➤ **Explorations fonctionnelles :**

du nerf facial Soit par **électroneurographie**, soit par électromyographie afin de préciser le degré d'atteinte du nerf facial et de préjuger des possibilités de récupération [23]

➤ **Explorations fonctionnelles cochléo-vestibulaires :**

- L'audiométrie tonale et vocale : montre le type de surdité qui est de perception avec une atteinte surtout des fréquences aiguës.
- Les potentiels évoqués auditifs : montrent une atteinte de type rétrocochléaire (nerf cochléaire) mais on peut retrouver aussi une atteinte endocochléaire.
- Les épreuves caloriques : peuvent montrer un déficit canalaire
- Les potentiels otolithiques : peuvent être perturbés. L'atteinte peut concerner le labyrinthe ou les nerfs vestibulaires supérieur et inférieur .

➤ **Imagerie :**

Elle n'est pas indiquée quand le diagnostic est évident. Une IRM avec injection de Gadolinium est demandée si :

- La forme clinique est incomplète.
- La paralysie faciale ne récupère pas après 3 mois.

- La paralysie faciale récidive.
- La paralysie faciale s'accompagne d'une atteinte d'autres nerfs crâniens. L'IRM doit explorer l'encéphale, la base du crâne, le rocher et la région parotidienne. La prise de contraste du nerf facial est pathognomonique, principalement au niveau du foramen méatal, de la portion labyrinthique et du ganglion géniculé . [113]

2.6.4 Diagnostic différentiel :

Devant l'apparition d'un zona, se pose le problème d'exploration du déficit immunitaire, en particulier un cancer infraclinique ou une maladie systémique . Seront également éliminées les autres causes de douleur de la région de distribution du ganglion géniculé :

- Névralgie essentielle du V.
- Sinusites.
- Glaucome.
- Tumeurs rétro-orbitaires.
- Causes inflammatoires (syndrome de Tolosa-Hunt).
- Pathologie intracrânienne en particulier tumorale. [112]

2.6.5 Traitement :

Le traitement est essentiellement médical et a deux objectifs :

- La récupération de la paralysie faciale .
- Le soulagement des douleurs .

A/ Traitement médical :

Classiquement, il fait appel aux corticostéroïdes, antiviraux et antalgiques . Les soins locaux sont impérativement associés .

✓ **Les corticostéroïdes :**

Leur prescription est controversée. Pour certains auteurs, ils n'auraient pas de bénéfice alors que pour d'autres, ils seraient efficaces en diminuant le risque de dénévation, en prévenant ou diminuant les syncinésies, en prévenant l'aggravation de la paralysie faciale et favoriseraient sa récupération . Ils semblent plus efficaces s'ils sont institués dans les trois premiers jours de l'affection. Ils sont donnés per os à la dose de 1mg/kg/j sur une période de 7 à 10 jours . Certains auteurs vont jusqu'à 1,5 à 2 mg/kg/j, d'autres préfèrent la voie intraveineuse : prednisolone à 1g/j ou hydrocortisone 500 à 800 mg/j sans que le bénéfice ne soit démontré. b. Les antiviraux Ils sont virostatiques et agissent en inhibant la réplication de l'ADN viral et ne sont efficaces que sur les virus en phase de réplication . D'efficacité controversée sur la paralysie faciale, ils semblent diminuer la douleur et faciliter la guérison des vésicules. Leur association avec les corticostéroïdes donnerait un taux de récupération plus élevé de la paralysie faciale. Les molécules utilisées sont : l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir . Deux cas de figure se présentent :

* **Le sujet immunocompétent :**

- si le zona n'est pas grave : dans les 72 premières heures, **vaciclovir ou famiclovir** à raison de 1g, 3fois/jour,
- si le zona est grave : aciclovir en intraveineuse à raison de 10mg/kg/j chez l'enfant et 500mg/m² chez l'adulte chaque 8 heures pendant 7 jours.

*** Le sujet immunodéprimé :**

tout zona fait l'objet d'une prescription d'antiviral, (**aciclovir**) selon le même schéma et avec les mêmes doses que précédemment . Les doses et la durée du traitement seront augmentées en cas de complications neurologiques centrales .

B/ Traitement symptomatique :

La fièvre : donner du paracétamol et éviter l'aspirine du fait du risque de syndrome de Rey.

*** Les douleurs :**

- antalgiques du pallier II si elles sont modérées ,
- morphiniques si les antalgiques sont inefficaces ,
- antidépresseurs : ils traitent la composante neurogène de la douleur, mais aussi les troubles du sommeil et contribuent à l'amélioration de l'humeur.
- douleurs post-zostériennes : carbamazépine.

*** le prurit :** donner des antihistaminiques sédatifs.

*** les soins locaux :**

- nettoyage des lésions à l'eau tiède et au savon,
 - prévenir la surinfection par l'utilisation de chlorehexidine en solution aqueuse,
 - application de sulfate d'aluminium : pour humidification des lésions en phase aiguë et assèchement des croûtes ,
 - oxyde de zinc en pommade : pour protéger les lésions en phase de cicatrisation .
- * les antibiotiques :** antistaphylocoque et antistreptocoque, donnés en cas de surinfection, per os.
- * prévention de la kératite (due à l'inocclusion palpébrale de la paralysie faciale périphérique) :**
- le jour : larmes artificielles.
 - la nuit : occlusion palpébrale par pansement et application de pommade ophtalmique.

B/ Traitement chirurgical : Il s'agit de la **décompression du nerf facial**, intervention faite par voie sus-pétreuse, avec risque de complications à type d'atteinte cochléo-vestibulaire, méningite, hémorragie sous-arachnoïdienne. Il n'y a pas de preuves de son efficacité sur la récupération du nerf facial [113].

2.6.6 Pronostic :

A/La paralysie faciale périphérique : Elle s'améliore progressivement, reste exceptionnellement définitive. La récupération est fonction de sa sévérité. La survenue de l'éruption vésiculaire avant la paralysie faciale semble un facteur de bon pronostic . Le pronostic reste plutôt meilleur chez l'enfant, avec une atteinte plus modérée . Pour certains auteurs, des facteurs tels que l'âge, un diabète, une hypertension artérielle, des vertiges augurent d'une mauvaise récupération. Les séquelles sont à type de parésie, spasmes, syncinésies larmes de crocodile.

b/ L'audition : Elle récupère dans près de la moitié des cas, surtout si elle est modérée. Chez l'enfant, la récupération s'observe plus volontiers que chez l'adulte .

2.6.7 Prévention du zona :

Comme il est difficile de ne pas contracter la varicelle, le seul moyen efficace sur la prévention du zona **serait le renforcement du système immunitaire** . Pour cela, un **vaccin (Zostavax)** est destiné aux personnes de 60 ans et plus ayant contracté la varicelle . Il diminuerait de moitié le risque d'être atteint de zona, en diminuerait la gravité et réduirait le risque de névralgies post-zostériennes [113].

3 Infections fongiques ORL

Plan :

● **Aspergilloses (otites et sinusites** provoquées par *A. niger*, sinusites provoquées par *A. nidulans* chez les sujets immunodéprimés dans notre cas le diabétique)

❖ **Otites fongiques:**

–Otites externes non invasives

–Otites fongiques invasives

❖ **Sinusites fongiques :**

–Balle fongique

–Sinusite fongique allergique

–Sinusites fongiques invasives

● **Candidose buccale**

● **Géotrichose buccale**

● **Histoplasmosse (nodules et ulcérations du pharynx ou de la langue)**

● **Blastomycose sud américaine (lèvres, narines, bouche).**

3.1 INTRODUCTION

Les mycoses sont, à l'exception de quelques-unes, des pathologies rares en ORL, mais leur incidence augmente, en partie du fait du nombre sans cesse croissant de patients immunodéprimés telle que **le diabétique** . De plus, la banalisation des voyages en zones d'endémie d'infections parasitaires et fongiques.

3.2 Aspergillose :

3.2.1 Otites fongiques :

Mycose non invasive : Pathologie cutanée du conduit auditif, = "**otomycose**" : souvent associée à une otite bactérienne (5-30% des cas).

Mycose invasive : patient **diabétique/immunodéprimé**

● Essentiellement dues à *Aspergillus niger* et *Aspergillus fumigatus*...(quasi-certain quand des têtes sont visibles).

3.2.1.1 Otite externe fongique non invasive : otomycose

● L'otomycose **d'origine aspergillaire** est une affection **bénigne**, survenant sur des lésions préalables de l'épiderme (eczéma, otorrhée chronique), surtout après utilisation de corticoïdes locaux.

● **Des acouphènes, un prurit et une hypoacousie** en sont les principales manifestations .

● l'espèce en cause est le plus souvent *Aspergillus niger*.

● Fréquente++

● Touche presque uniquement **le conduit auditif externe**.

● Souvent associée à une otite externe bactérienne, ou à une otite moyenne avec otorrhée (cholestéatome, otite chronique non cholestéatomateuse avec perforation tympanique)

● **Prélèvements microbiologiques:**

- Mycologique: dans le conduit (+biopsie seulement si doute sur le caractère invasif)
- Bactériologique++



Figure 43: otorrhée colonisée a *Aspergillus niger*

➤ **Traitement :**

- ✓ **Traitement “instrumental”:** **systematique**, effectué en consultation
- Il suffit parfois: aspirations répétées, bains d’oreille à l’eau oxygénée boratée...
- _ **Supprimer les facteurs favorisants** en cas de récurrence (humidité): **traitement de l’otite externe bactérienne++**
- ✓ Place des antifongiques en traitement local:
- AFSSAPS: Auricularum (mais nystatine inactive sur les filaments...)
- Pévaryl lait ou lotion (inactif sur filaments)
- Fungizone lotion dermique (passiperforation: amphoBototoxique)
- Utilité des topiques locaux non démontrée+++

3.2.1.2 Otite fongique invasive:

- Touchent les tissus mous < l’os sous-jacent (rocher)
- Jusqu’à 10% des otites malignes externes sont d’origine fongique (**Aspergillus++**)
- Terrain **diabétique/immunodéprimé**
- **Cliniquement:**
- Otalgie++
- Sténose du conduit auditif externe et/ou otorrhée et/ou polypes du conduit
- Possible atteinte des nerfs crâniens : **paralysie faciale périphérique**
- **Traitement:**
- **Antifongiques par voie systémique** (durée > 6 mois?) puis réévaluation
- Chirurgie rarement nécessaire

3.2.2 Sinusites fongiques(Rhino sinusites infectieuses):

Tableau XII: étiologies des sinusites

Aigue	Chronique (>12 semaines)
<p>–Virales</p> <p>–Bactériennes : <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p>–Fongiques : sinusites fongiques invasives (mucormycose et aspergillose invasive ++)</p>	<p>–Bactériennes: gram -, anérobies, staphylocoque doré</p> <p>–Fongiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Balle fongique •Sinusite fongique allergique •Sinusites fongiques invasives «chroniques» et formes granulomateuses

3.2.2.1 Sinusites aiguës :

3.2.2.1.1 Sinusites fongiques invasives :

- Aspergillose invasive (*aspergillus fumigatus*++) > mucormycose > *Fusarium* ou *Scedosporium*
- Terrain particulier : diabète (mucormycose) et surtout immunodépression++ par hémopathie (leucémies aiguës et aspergillose invasive), chimiothérapie, allogreffes de cellules souches ou immunosuppresseurs chez des patients transplantés.
- Gravité liée au risque de diffusion de l'infection le long des vaisseaux : formes rhino-orbito-cérébrales
- Symptômes initiaux aspécifiques : douleurs++, rhinorrhée, obstruction nasale
- Examen clinique :
 - Examen des muqueuses nasales : signes inflammatoires variables, aspect atone voire nécrotique de la muqueuse (mucormycose++)
 - Diffusion de l'infection : angiotropisme des *Mucorales*++
 - atteinte orbitaire avec chémosis, ophtalmoplégie, exophtalmie et/ou baisse d'acuité visuelle.
 - nécrose cutanée (joue, paupières, nez), du palais .
 - anesthésie du territoire infraorbitaire.
 - signes neuroméningés en cas d'atteinte de la base du crâne.
 - Atteinte possible de la paroi de l'artère carotide interne avec un risque d'embolies septiques et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)
 - Anomalies muqueuses (mucormycose++ : pâleur, ischémie, nécrose, croûtes...).
 - Écoulement au niveau des méats.



Figure 44: Sinusites fongiques invasives : atteinte orbitaire

•TDM :

- signes aspécifiques (comblement)
- tardivement lyse osseuse

•IRM :

- analyse plus fine de la muqueuse (*black turbinate sign*) et des tissus mous
- Extension et atteinte vasculaire pour *Mucorales*
- Examen de choix pour le suivi

Examens complémentaires :

• Mycologie :

- Examen direct sur biopsie++
- Culture : souvent difficile et peu contributive...

• identification d'espèce

• mucormycose : *Rhizopus arrhizus*++

• Anatomopathologie :

- Mucormycose : filaments larges et peu septés
- Angiotropisme des *Mucorales* : invasion vasculaire avec nécrose et thrombose
- PCR sur tissus/plasma : résultats prometteurs

BIOPSIE AU MOINDRE DOUTE POUR EXAMEN MYCOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE EN URGENCE

Principe de traitement :

•**Traitement multidisciplinaire** : spécialistes d'organes (en particulier les équipes de transplantation chez les patients greffés), infectiologues et chirurgiens (ORL et/ou neurochirurgiens)

•Traitement aussi **précoce** que possible.

•Correction maximale des **facteurs favorisants (hyperglycémie)** .

•**Traitement antifongique** par voie générale, adapté à l'antifongogramme

–amphotéricineB sous forme liposomale dans les mucormycoses(relais possible par posaconazole, mais résistance naturelle au voriconazole)

–voriconazole dans l'aspergillose invasive

•Traitement chirurgical :

–Dans les mucormycoses: excision chirurgicale large des zones nécrotiques, débridements parfois répétés

–Dans les aspergilloses invasives : en deuxième intention, débridement chirurgical.

3.2.2.2 Sinusites chroniques :

3.2.2.2.1 **Balle fongique = aspergillome= mycétome :**

- Pathologie très fréquente, ubiquitaire, touche les patients **immunocompétents**
- Aspergillus sp. >> Fusarium sp. ou champignons noirs
- Souvent liée à une colonisation d'un corps étranger d'origine dentaire dans les sinus maxillaire, mais il existe aussi des formes sphénoïdales > ethmoïdales> frontales, voire plurisinusiennes.
- Risque principal: **surinfection bactérienne avec symptomatologie des sinusite bactérienne aigue ou chronique .**

✓ **Examenclinique:**

- Souvent normal
- Si surinfection bactérienne :pus au méat moyen(ou récessus sphéno-ethmoïdal si sinus sphénoïdal)
- Parfois aspergillome directement visible à l'ostium du sinus.

✓ **Traitement chirurgical:**

- évacuation de l'aspergillome** sous AG(voie endonasale++), avec anatomopathologie (de l'aspergillome+de fragments tissulaires, pour vérifier l'absence d'invasivité), mycologie, bactériologie.
- Pas d'indication à un traitement antifongique local ou systémique.

3.2.2.2.2 **Sinusite fongique allergique :**

- Liée à une **hypersensibilité de type1 au champignon**, IgE médiée (cf aspergillose bronchopulmonaire allergique):
- touche les patients immunocompétents**, mais souvent atopiques/asthmatiques
- Plus fréquente en climat tropical**(forte charge fongique), **Aspergillusflavus > Afumigatus**
- Pansinusite>forme localisée
- Signes cliniques** proches de ceux d'une polypose nasosinusienne (obstruction nasale, anosmie...et polypes à l'endoscopie), mais possible signes aigus en rapport avec une érosion des structure de voisinage (cécité++si atteinte du sinuss phénoïdal).
- Hyperéosinophilie et élévation des IgE totales/spécifique et des IgG anti aspergillaires .

Imagerie:

- TDM:comblement sinusien avec parfois lyse osseuse régulière,+/-contenu spontanément hyperdense.
- IRM:«vide de signal»
- Traitement : drainage chirurgical, corticothérapie locale et systémique ++**
- Aspect peropératoire typique : mucine allergique épaisse, «peanutbutter»
- Anatomopathologie : triade de Katzenstein: infiltrat d'éosinophiles, cristaux de Charcot-Leyden, éléments fongiques dans le mucus mais sans invasion muqueuse
- Antifongiques par voie systémique (voriconazole) : débattus... plutôt en 2nde intention

3.2.2.2.3 Sinusites fongiques chroniques Invasive: +++

- **fréquente au proche et moyen Orient, en Afrique; Aspergillus fumigatus++**, rare en Europe .
- Touche plutôt le patient **diabétique** ou **sous corticothérapie à long cours**, mais existe aussi chez le patient immunocompétent.
- Clinique: douleurs, atteintes nerveuses (nerf socio-moteurs, nerf optique, nerf trijumeau)
- TDM et IRM: comblement sinusien avec érosions osseuses et invasion des régions anatomiques adjacentes (orbite, fosse infratemporale, endocrâne)
- Diagnostic repose sur les biopsies sous Ag>Al: invasion tissulaire par les filaments sans granulomes
- **Traitement: voriconazole**, associé en cas d'échec au débridement chirurgical des tissus infectés. [114]

3.3 Candidoses de la sphère ORL :

3.3.1 Candidoses superficielles :

3.3.1.1 Candidoses des muqueuses :

3.3.1.1.1 Oropharyngées :

Des levures du genre Candida sont isolées **des muqueuses buccales chez les individus sains**. Les pics de prévalence sont observés chez l'enfant de moins de 18 mois et le sujet âgé – dans le premier cas interviendrait une immaturité du système immunitaire, dans le second la fréquence du port de prothèses dentaires.

De nombreux facteurs favorisent la survenue d'une candidose oropharyngée. Ainsi, toute **altération de la muqueuse buccale** peut constituer le lit d'une candidose : traumatisme consécutif au port d'une prothèse, **cancer de la sphère ORL, ulcérations dues à des cytotoxiques, irradiations...** Les **facteurs iatrogènes** peuvent être locaux (**corticoïdes inhalés**) ou généraux (antibiotiques à large spectre, immunosuppresseurs, corticoïdes, neuroleptiques). **L'hyposialie** représente l'une des principales causes du développement des candidoses buccales.

Parmi les autres terrains favorisant, il faut citer le **VIH**, les **tumeurs solides**, les **hémopathies malignes**, le **diabète** ou **d'autres endocrinopathies** ainsi que **la malnutrition**.

✓ **Les signes fonctionnels** : sont **douleurs, dysphagie, goût métallique**.

Il existe trois formes cliniques :

- **pseudomembraneuse ou muguet (la plus classique)** : les lésions blanc-jaunâtre, fermes, en placards ou confluentes, sont adhérentes aux muqueuses. Elles envahissent **la langue**, les **gencives** et le **palais**. Après grattage, la muqueuse saigne.



Figure 45:Muguet et buccal

- **érythémateuse atrophique** : les lésions sont multifocales (palais, dos de la langue). La muqueuse est luisante, rouge et la langue décapillée.
- **candidose hyperplasique ou pseudo tumorale** :Elle siège au niveau de **la muqueuse jugale et de la langue** sous la forme de plaques blanc-jaunâtre. **Diagnostic différentiel** : leucoplasie chevelue, lichen buccal.
- ***La perlèche ou chéilite** accompagne volontiers les candidoses oropharyngées. Elle correspond à une inflammation de la commissure labiale et réalise une fissure humide, érythémateuse, squameuse ou croûteuse souvent bilatérale.



Figure 46:perlèche et chéilites

**Les langues noires vilieuses avec hypertrophie de l'extrémité des papilles (villosités) qui prennent une couleur noire ne sont pas des candidoses, mais il peut y avoir surinfection par les levures appartenant à différentes espèces.

✓ **Traitement :**

-Les premiers épisodes de candidoses oropharyngées doivent être traités par **des antifongiques locaux (nystatine, amphotéricine B, miconazole)**.

-La durée du traitement est de :

***10 à 15 jours dans les formes aiguës**

* **3 semaines dans les formes chroniques.**

-Les traitements adjuvants associent **les bains de bouche avec un antiseptique (chlorhexidine) ou du bicarbonate de soude**, une désinfection régulière de la prothèse dentaire et un **traitement de l'hyposialie**.

-Une **perlèche** est traitée par **désinfection du versant cutané et gel antifongique** appliqué sur les deux versants pendant **15 jours**.

-Chez l'**immunodéprimé**, un **traitement local est d'abord tenté** :

le miconazole 50 mg (Loramyc), 1 comprimé gingival mucoadhésif **une fois par jour** pendant **une semaine**, le matin après le brossage des dents.

En cas de mauvaise observance, **d'échec du traitement local**, de forme étendue, on utilise le **fluconazole à la posologie de 100 à 200 mg par jour**. En cas de **candidoses réfractaires au fluconazole**, l'**itraconazole (Sporanox) en solution buvable (200 à 400 mg par jour)** ou la **micafungine (Mycamine) par voie intraveineuse (150 mg par jour)** peuvent être proposés.
[115]

3.3.2 Angine fongique:

L'**angine fongique** est une maladie infectieuse causée par **Candida albicans**, qui se caractérise par un **processus inflammatoire dans l'oropharynx**, sa **rougeur**, et aussi un **revêtement blanc sur les amygdales**. Il se produit plus souvent chez les personnes de 17-20 ans, plus **de femmes** sont malades.

➤ Sujets à risque de l'angine fongique :

Le groupe à risque comprend **les nouveau-nés**, puisqu'ils n'ont pas formé d'immunité. **Les enfants qui sont nés de femmes qui ont le muguet sont exposés à un risque double**, ils deviennent infectés par des champignons lorsqu'ils **traversent le canal de naissance**.

Les causes de l'angine fongique les plus fréquentes sont: **diminution de l'immunité** (lediabétique), **béribéri** , **utilisation prolongée de médicaments antibactériens et corticostéroïdes** en raison d'une dysbactériose, insuffisance des soins buccaux, , blessures et brûlures buccales, alcoolisme, tabagisme, usage de drogues .

Violation dans le système endocrinien, peut également conduire à une infection à l'angine fongique, **par exemple, dans le diabète sucré dans la salive il ya une grande quantité de sucre, ce qui est une condition idéale pour le règlement et la vie des champignons.**

Les infections à l'angine fongique peuvent se présenter de la façon suivante: **par contact avec le domicile**, avec l'**utilisation de produits infectés par des streptocoques**, avec une **surfusion sévère**.

➤ Les symptômes et les signes de l'angine fongique :

Le premier symptôme chez les adultes est **un mal de gorge , faiblesse, malaise, douleur lancinante dans la tête**, il y a **une violation du sommeil et de l'invalidité**. La température de 36,6 à 37,5 ° C. Le mal de gorge fongique chez les **adultes est presque sans symptômes** **Les ganglions lymphatiques sont hypertrophiés**, presque **indolores à la palpation**.

A l'examen, on voit une gorge rouge, sur les amygdales il y a une couche blanchâtre qui ressemble à la masse du caillé, quand on l'enlève il y a une cavité rouge vif qui ne saigne pas. Ce processus inflammatoire s'étend non seulement aux amygdales et aux formations anatomiques proches. Les changements dans le sang ne sont pas observés.

➤ complications :

L'angine fongique en cours d'exécution peut entraîner les complications suivantes:

1. Toute autre infection, par exemple, les bactéries, peuvent se joindre, à la suite de laquelle il peut y avoir **un abcès, les maladies chroniques peuvent s'aggraver;**
2. **Sténose du larynx**. Ce sont des cas très rares, mais vous devez tout considérer.
3. **Blocage des voies respiratoires** par un contact qui se forme sur les amygdales.

4. **Infection du corps entier avec des champignons**, ce qui peut conduire à la mort
5. **néphrite, rhumatisme, œdème laryngé, abcès rétropharyngé, saignement des amygdales, stomatite, sepsis peuvent se développer.**

➤ **Traitement des maux de gorge fongiques chez les adultes :**

1. Le médecin prescrit des préparations pour renforcer le corps, **les vitamines, et nomme également les antifongique : Nystatine, Levorine, Hinozole, Fluconazole et gargarisme. pas d'Antibiothérapie**
2. Rincer la gorge avec des teintures à base de plantes (camomille), avec une solution de furaciline ou de bicarbonate de soude. Les lésions sont enduites de verdure.
3. Comprime:
 - Mettez le tissu naturel dans une solution d'alcool faible, puis pressez-le bien et mettez-le sur la gorge. La prochaine balle est un film alimentaire, puis une couche de coton et enveloppé dans une écharpe. Après 30 minutes, la chaleur et la douleur disparaissent.

3.4 Géotrichose buccale :

La géotrichose est une **infection opportuniste** due à un **champignon saprophyte** (vivant dans l'organisme sans entraîner de maladie), le **Géotrichum candidum** Il peut devenir pathogène surtout quand il existe un **déficit immunitaire** (cas du **diabète sucré**).

Il est également à l'origine de la langue noire comme les infections par **candida**, autre champignon présent dans l'organisme. [116]

une étude rétrospective de 20 ans de cas cliniquement et mycologiquement prouvés de géotrichose buccale, et une étude prospective de la flore buccale fongique chez 200 individus répartis en deux groupes: individus normaux et individus avec des conditions associées.

12 patients avec une géotrichose orale avérée ont été inclus: 9 femmes et 3 hommes, avec un âge moyen de 48,5 ans; les conditions associées **étaient le diabète sucré (66,6%), la leucémie, le lymphome de Hodgkin et l'infection par le VIH / SIDA.**

➤ **Clinique :**

Les géotrichoses orales ont montré trois variétés cliniques:

* **l'ulcère pseudomembraneux (75%)**

***hyperplasique**

*et **palatin.**

G. candidum a été isolé dans 11 cas et G. capitatum dans un.

Des cultures fongiques positives ont été obtenues à partir des deux groupes, et 48% et 78% des cultures étaient respectivement positives pour Candida sp. Dans 2,8% et 6,33% des cas, G. candidum a été isolé, respectivement, avec une souche de G. capitatum.

➤ **Traitement :**

La géotrichose buccale est une infection exceptionnelle qui se présente cliniquement et est **traitée comme une candidose buccale. G. candidum peut être isolé de la flore buccale d'une petite proportion de patients**, qu'il s'agisse d'individus normaux ou de personnes souffrant d'affections associées. [117]

3.5 Histoplasmose :

L'histoplasmose est une maladie **pulmonaire hémotogène** due à *Histoplasma capsulatum*; elle est **souvent chronique** et apparaît habituellement après une infection primitive asymptomatique.

Les symptômes évoquent **une pneumonie** ou **une maladie chronique non spécifique**.

Le diagnostic repose sur **l'identification du microorganisme dans les crachats ou les tissus** ou **l'utilisation des tests spécifiques d'antigène sérique et urinaire**.

Le traitement, lorsqu'il est nécessaire comprend **l'amphotéricine B**, ou un **dérivé azolé**.

➤ **Facteurs de risque d'histoplasmose sévère:**

- Exposition lourde et prolongée
- Âge ≥ 55 ans
- Enfance
- Immunité à médiation cellulaire T réduite cas **du diabète sucré**, VIH, ou porteurs d'une greffe d'organe ou qui prennent des immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes ou les inhibiteurs du Tumor Necrosis Factor [TNF].

➤ **Clinique :**

L'infection initiale concerne **les poumons** et s'y limite habituellement, mais on peut observer **une dissémination par voie hémotogène vers d'autres organes** si elle n'est pas contrôlée par les défenses immunitaires à médiation cellulaire de l'hôte. L'histoplasmose disséminée évolutive est une **des infections opportunistes** qui rentrent dans la définition du **SIDA**

L'**histoplasmose disséminée évolutive** comprend habituellement une atteinte généralisée du système réticulo-endothélial, avec hépatosplénomégalie, lymphadénopathie, atteinte de la moelle osseuse et **parfois des ulcérations orales** ou gastro-intestinales

➤ **point clés :**

L'histoplasmose est une infection fongique **fréquente acquise par inhalation de spores**.

Elle est **endémique** des vallées de l'Ohio–Mississippi et s'étendent jusqu'au Nord du Maryland, le Sud de la Pennsylvanie, la zone centrale de l'État de New York et le Texas.

Elle peut provoquer **une infection pulmonaire primitive aiguë, une infection chronique pulmonaire cavitaire ou une infection disséminée progressive**.

Diagnostiquer par **l'examen histopathologique, les cultures, et/ou un test antigène**.

L'infection primaire aiguë est presque toujours auto-limitée.

La mortalité de l'histoplasmose disséminée évolutive non traitée est > 90%.

Dans les formes légères ou modérées, traiter par **l'itraconazole**.

Pour une infection sévère, utiliser **l'amphotéricine B liposomale**, suivie par **l'itraconazole**.

[118]

3.6 Blastomycose sud américaine (lèvres,narines,bouche) :

➤ **Définition :**

Mycoses profondes provoquées par deux variétés de champignons assez voisines :

Blastomyces dermatitidis, pour la blastomycose nord-américaine (ou maladie de Gilchrist),

Blastomyces brasiliensis, pour la blastomycose sud-américaine (para-coccidioïdomycose, ou maladie de Lutz).

➤ **Les manifestations cliniques :**

réalisent deux formes : dans **la forme cutanéomuqueuse**, on trouve des lésions pustulentes, ulcéreuses ou végétantes des parties exposées (face, mains et poignets, pieds et chevilles) et **de la muqueuse buccolinguale** ; **la forme généralisée** est marquée par des lésions pulmonaires nodulaires, des lésions osseuses et des atteintes viscérales (foie, prostate).

➤ **Traitement :**

On traite la blastomycose nord-américaine par les **amidines aromatiques**, **l'amphotéricine B**, et la blastomycose sud-américaine par les **sulfamides** et **l'amphotéricine** .

Partie Pratique

1. Introduction :

Les pathologies infectieuses ORL en cas de diabète sucré constituent un motif récurrent de consultation et d'hospitalisation, pouvant nécessiter une prise en charge médicale ou médico-chirurgicale hospitalière.

Nous avons opté pour une étude consacrée à l'épidémiologie du diabète sucré et des infections ORL chez les patients diabétiques. Ce travail est une enquête en ligne réalisée auprès de patients diabétiques entre Avril et Juillet 2021.

2. Objectifs :

Principal : rapporter l'épidémiologie des infections ORL dans la population étudiée (fréquence, récurrence)

Secondaires : Rapporter dans la population étudiée :

L'épidémiologie des différents types de diabète sucré

L'âge de découverte du diabète sucré

La qualité du suivi du diabète sucré

Le traitement du diabète sucré

Les comorbidités

Les complications du diabète sucré

Le statut vaccinal antigrippal chez les diabétiques

3. Matériels et méthodes :

Population étudiée : 72 de patients diabétiques connectés sur une plateforme en ligne

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive sous forme d'un questionnaire en ligne

Questionnaire :

Douze (12) questions présentées sous forme de questions à choix multiples ou à choix simples portaient sur (questionnaire en annexe)

Les questions ont été sélectionnées et formulées pour pouvoir être présentées sous forme de graphes.

Lien :

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfnDgVoICDFtMW0YKWOTzLpksCGFr-RWAOzm6UT3Lyuvialmg/viewform>

Analyse statistique :

Les données collectées ont été traitées à l'aide du logiciel Excel

Paramètres étudiés :

Age de découverte du diabète

Age du patient

Infections ORL

Comorbidité

Complications du diabète

Survenue de la grippe

Survenue des angines
Mycoses ORL
Récurrence des otites
Récurrence des sinusites
Suivi du diabète
Traitement du diabète

Age : <25 25-50 >50

Age de découverte de la maladie

Type du diabète : DT1 DT2 D gestationnel Autre

Etes vous sous traitement / sous : Insuline ADO Insuline + ADO

Est-ce que vous surveillez convenablement votre glycémie ? Oui Non

Comorbidité : HTA Insuffisance rénale Maladie cardiovasculaire Autre Aucune

Complications du diabète Insuffisance rénale Troubles cardiovasculaires Troubles de la vision Troubles métaboliques Pied diabétique Autre(préciser) Aucune

Les infections ORL que vous avez d'habitude : Grippe Angines Sinusites Otites externes Otites moyennes Cellulites Autres

Fréquence des angines Hiver Souvent rarement

Fréquence de la toux Souvent Rarement

Fréquence de la grippe Chaque début de saison Hiver Rarement Vaccin antigrippal Autre

Fréquence des bronchites Souvent Rarement

Fréquence des sinusites Hiver souvent rarement

Fréquence des otites Souvent Rarement

Fréquence des mycoses Souvent rarement

1/Répartition selon l'âge

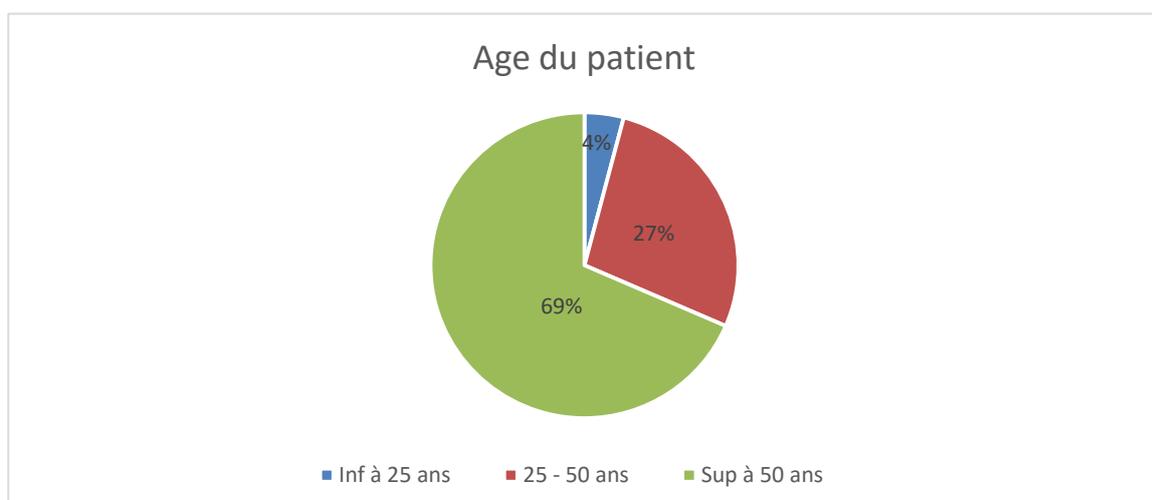


Figure 1 : Répartition des patients par tranche d'âge

La tranche d'âge la plus représentée est celle des plus de 50 ans (69%) suivie par celle de [25 à 50ans] (13%) et la moins représentée est celle des moins de 25ans (4%).

2/Répartition selon l'âge de découverte du diabète sucré

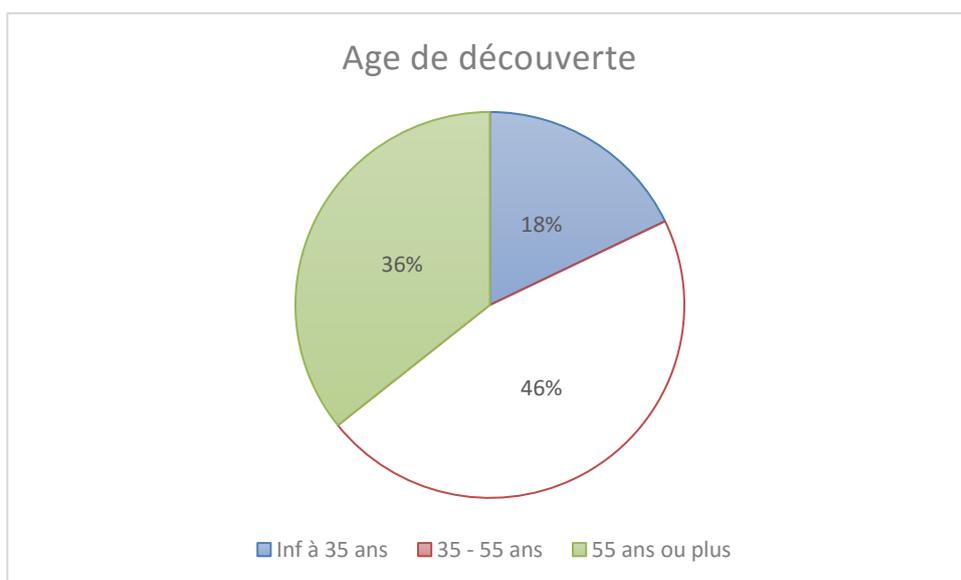


Figure 2 Répartition selon l'âge de découverte du diabète sucré

Dans 46 % de la population étudiée, l'âge de découverte du diabète sucré se situe entre 35 et 55 ans. Chez 36 % le diagnostic du diabète sucré est fait à partir de l'âge de 55 ans.

Chez 18 % des cas, le diagnostic est fait avant l'âge de 35 ans.

3/Répartition selon le type d'infection

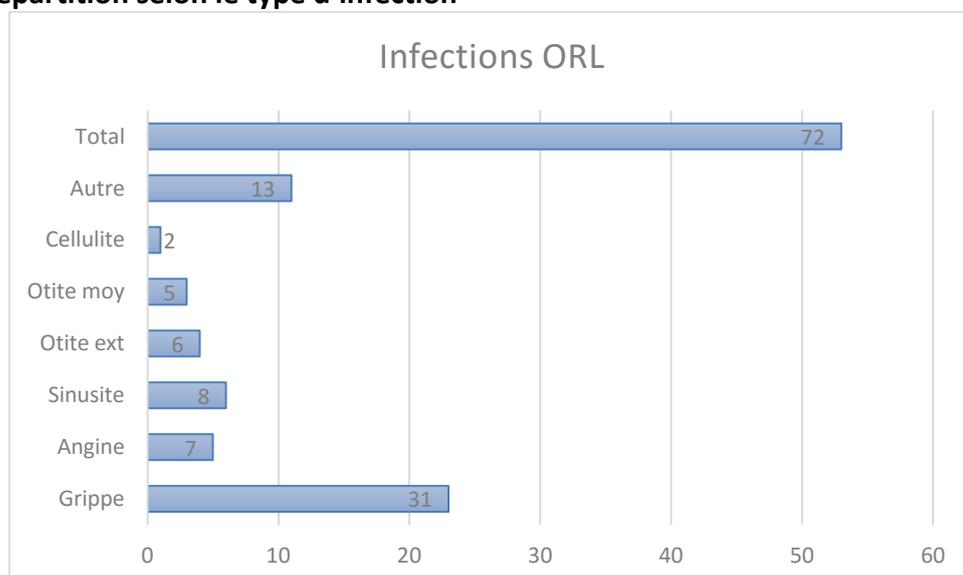


Figure 3 : Répartition selon le type d'infection

Selon les résultats de notre enquête ayant intéressé 72 patients, près de la moitié ont eu au moins un syndrome grippal qui reste l'infection la plus fréquente. En revanche, les cellulites cervicales sont les moins fréquentes (2.77 %) Les autres infections de la sphère ORL sont représentées par les angines (9.72 %), les sinusites (11.11 %), les otites externes ((8.33 %), les otites moyennes (6.94 %).

4 Fréquence des mycoses :

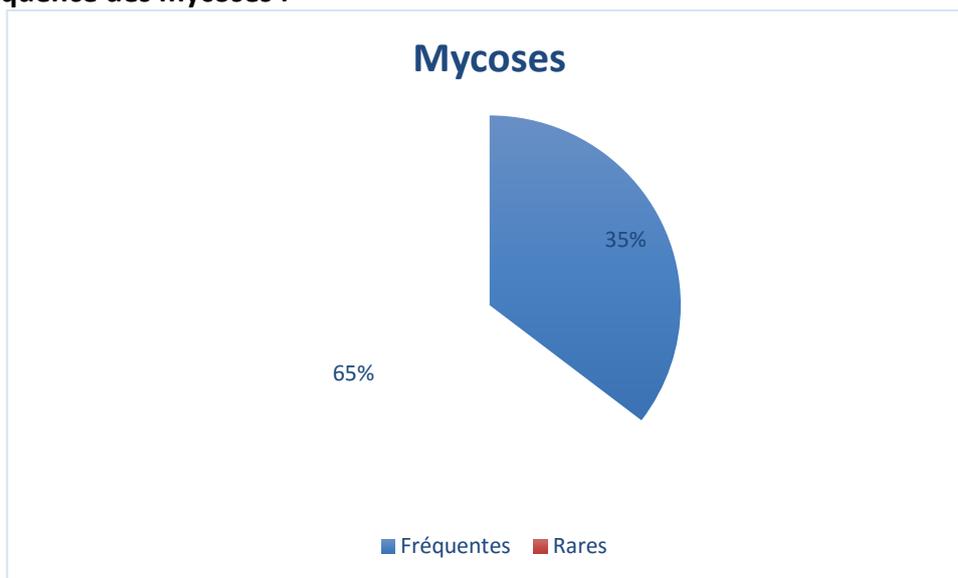


Figure 4: Distribution de patients selon la récurrence des mycoses

Ce secteur illustre la distribution des patients selon la fréquence des mycoses. D'après notre enquête, les mycoses sont récurrentes chez 35 % des patients diabétiques et rares chez 65% de la population diabétique.

5/ Récurrence des otites :

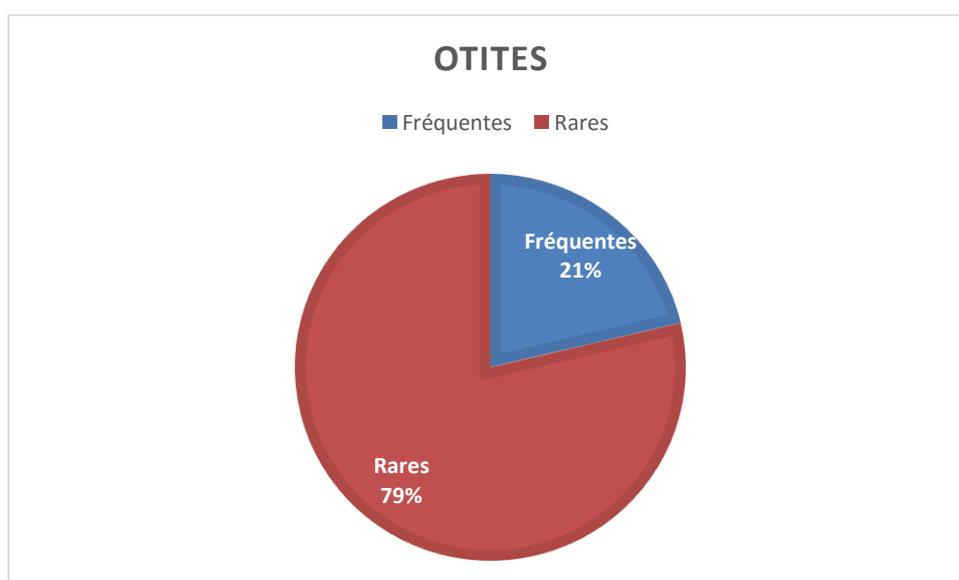


Figure 5: Distribution de patients selon la récurrence des otites

Ce secteur illustre la distribution des patients selon la récurrence des otites. Les otites sont fréquentes chez 21 % des patients questionnés.

6/ Fréquence des sinusites :

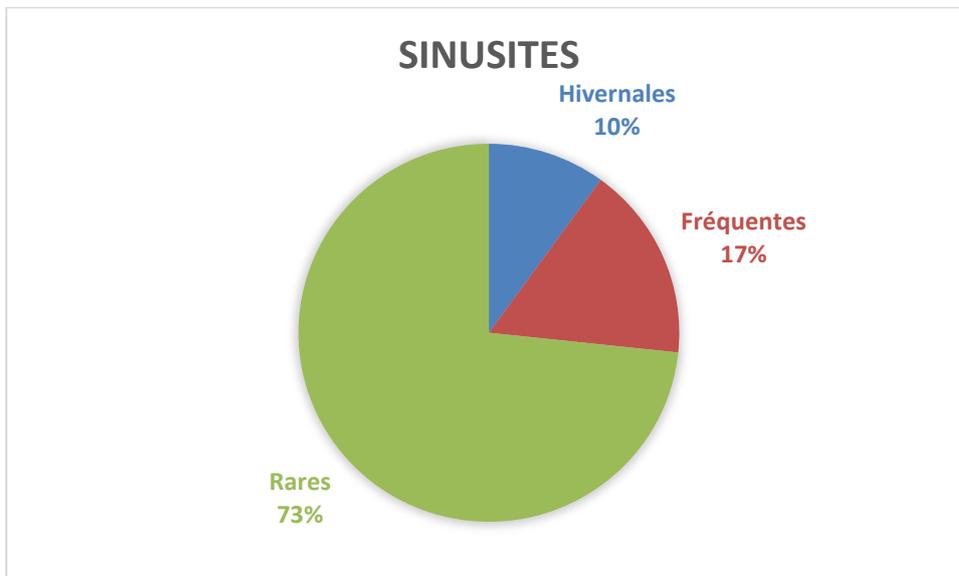


Figure 6: Distribution de patients selon la récurrence des sinusites

Ce diagramme illustre la distribution des patients selon la récurrence des sinusites. Les sinusites ont un caractère récidivant chez 17% des patients. Dans 10 % des cas, ces sinusites ont une recrudescence hivernale.

7/Suivi du diabète

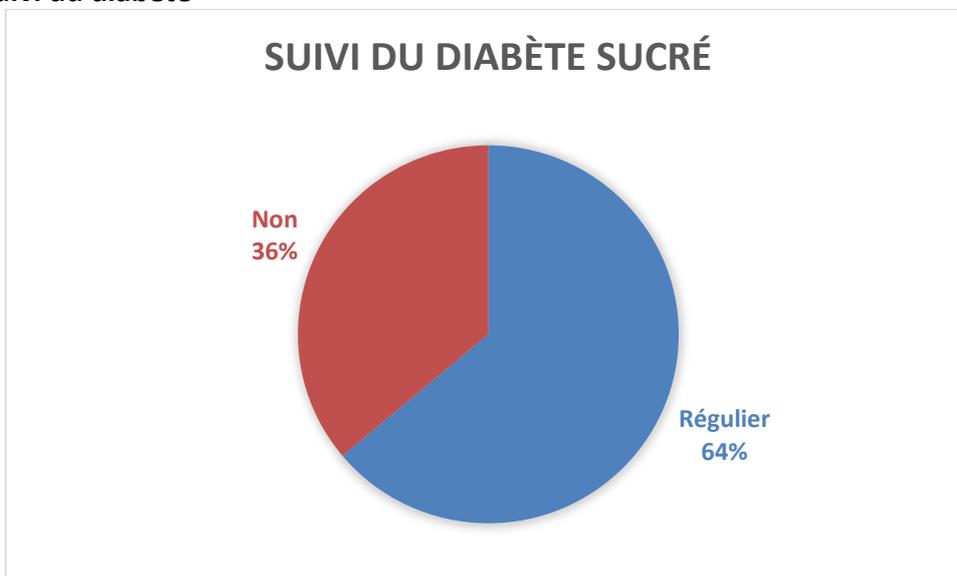


Figure7 : Distribution des patients selon le suivi du diabète sucré

Deux tiers des patients de la population étudiée sont régulièrement suivis pour leur maladie diabétique.

8/ Type de traitement du diabète sucré :

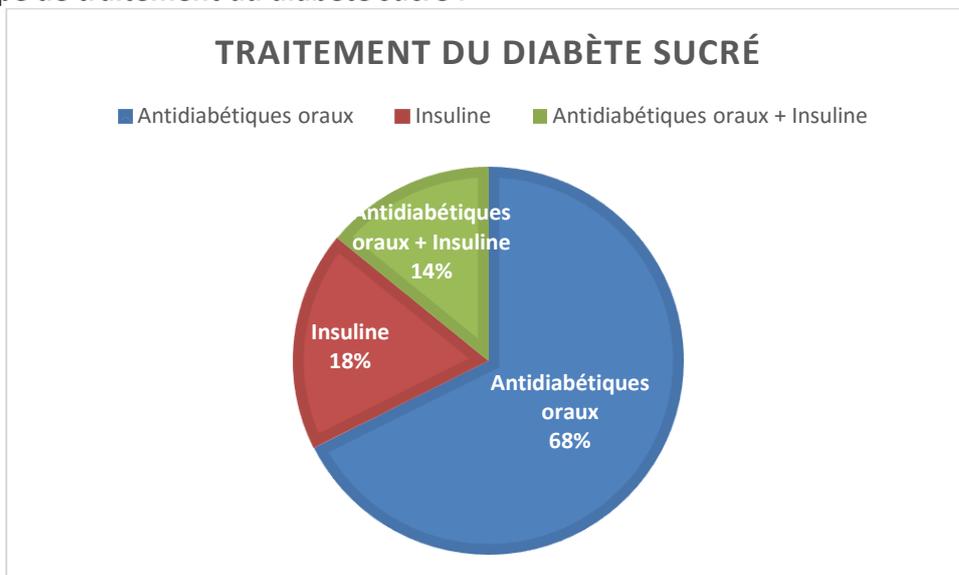


Figure8 : Distribution des patients selon le type de traitement du diabète sucré :

Le type de traitement le plus utilisé est celui des antidiabétiques oraux (68%), suivi par l'insulinothérapie qui représente 18% des traitements antidiabétiques. Ces deux thérapeutiques combinées sont utilisées par 14 % de la population étudiée

9/Type du diabète sucré :

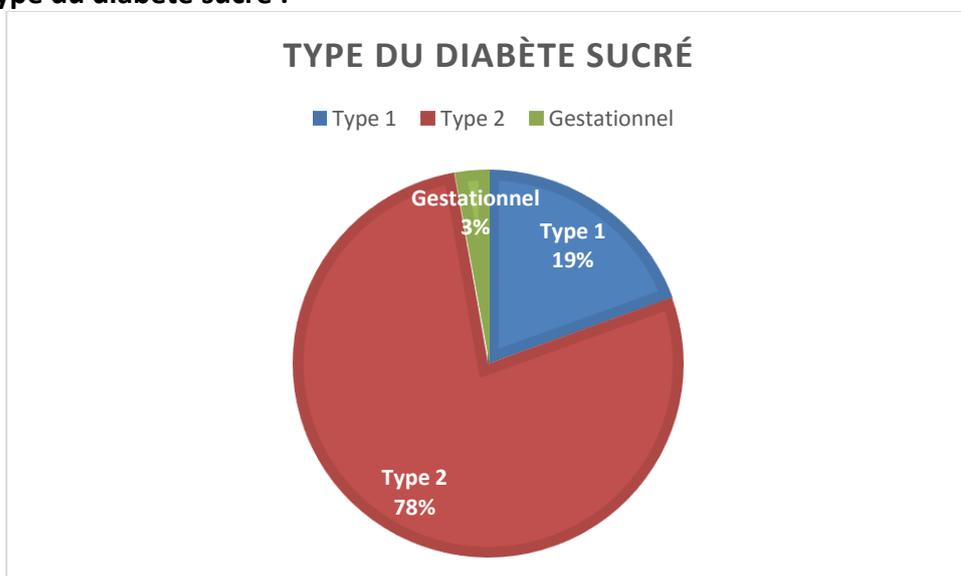


Figure9 : : Distribution des patients selon le type du diabète sucré

Le type du diabète sucré le plus souvent rencontré est le type 2 (78%), suivi par le type 1 (19%). Le diabète gestationnel touche 3% de notre population .

10/Comorbidités :

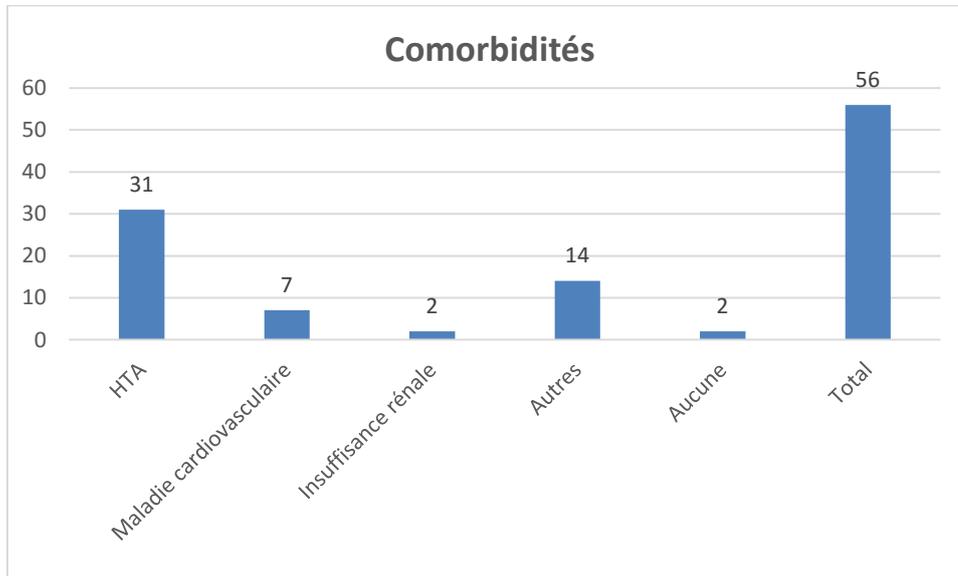


Figure10 : : Distribution des patients selon les comorbidités

Sur une population de 56 patients , plus de la moitié (55.4 %) sont hypertendus. 41 % des patients ont d'autres comorbidités comme la maladie cardiovasculaire (12.5%), l'insuffisance rénale (3.5%) ou autres (25%) . (2) patients ont une insuffisance rénale. 3.6 % n'ont aucune comorbidité.

11/Complications du diabète sucré :

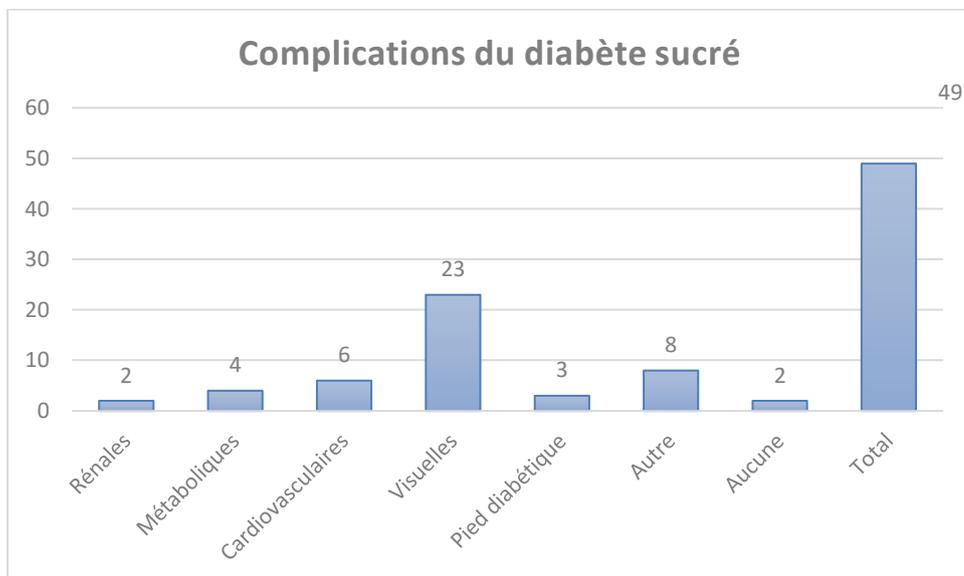


Figure11: : Distribution des patients selon les complications du diabète sucré

Chez 46.93% des patients, l'enquête rapporte la présence de complications ophtalmologiques. Les complications rénales comme l'insuffisance rénale ont été notées chez 4 % des patients. Les autres complications (cardiovasculaires, métaboliques, pied diabétique) ont été rapportées par 12.24 %, 8.16 % et 6.12 % des patients respectivement.

12/Statut vaccinal antigrippal :

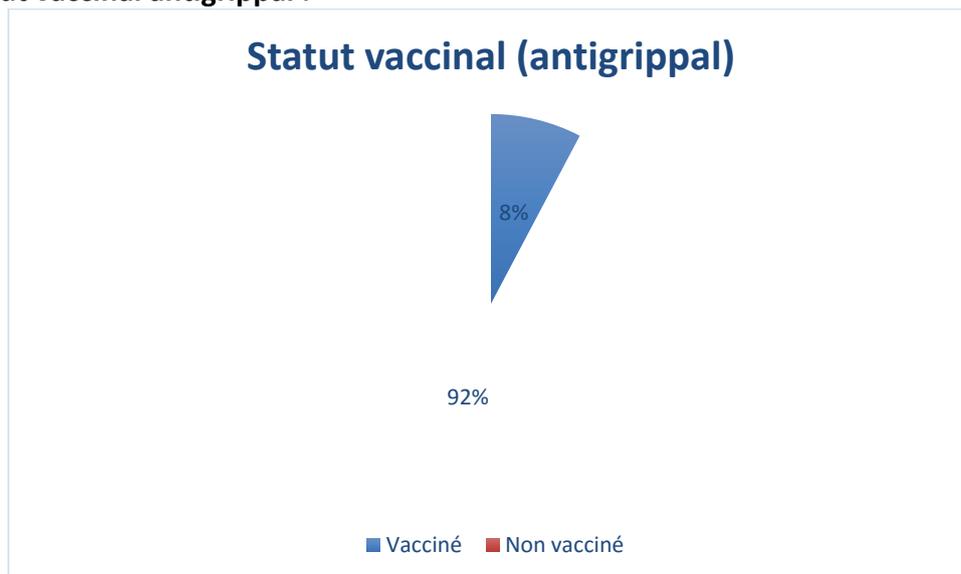


Figure 12: Distribution des patients selon le Statut vaccinal antigrippal
La catégorie la plus représentée est celle des patients non vaccinés (92%).

4. Discussion :

- Tous les résultats collectés par notre étude ont été obtenus grâce à un sondage en ligne, où les patients ont la possibilité de fournir des renseignements basés sur l'historique de leur maladie diabétique et des infections ORL qu'ils ont contractées dans la période précédant l'enquête réalisée sur la plateforme Google. Certains paramètres étudiés n'ont donc pas pu être vérifiés par nos soins vu la situation épidémiologique actuelle (Covid).
- Les patients questionnés sont majoritairement représentés par les plus de 50 ans, chez qui la maladie diabétique a été diagnostiquée entre 35 et 55 ans dans près de la moitié des cas.
- En se basant sur les données rapportées par les sujets questionnés, la grippe reste la pathologie infectieuse prédominante, suivie des autres infections de la sphère ORL proprement dite, qui sont par ordre de fréquence : les infections pharyngo-amygdaliennes (angines et pharyngites), les infections rhinosinusiennes, les infections otologiques (otites externes et moyennes), et enfin les cellulites cervico-faciales.
- Parmi les infections ORL récurrentes chez le diabétique, nous citons les infections fongiques, les infections otologiques (tous types d'otites), et les infections rhinosinusiennes (tous types de sinusites). Ce caractère récidivant peut s'expliquer par le traitement inapproprié des épisodes infectieux aigus, mais aussi par le terrain de débilité immunitaire souvent rencontré chez les patients diabétiques. Ce terrain d'immunodéficience pourrait être lié à la qualité du suivi des patients diabétiques, qui n'est pas régulier chez un tiers de la population étudiée.
- D'après notre enquête, les antidiabétiques oraux sont les plus prescrits (2/3 des cas), avec nécessité d'insulinothérapie exclusive ou adjuvante dans un tiers des cas.
- La morbidité et la mortalité liées au diabète sucré n'est pas uniquement le fait des infections ORL, mais aussi des comorbidités et des complications de la maladie diabétique. L'hypertension artérielle est la complication la plus fréquemment retrouvée, associée ou non aux autres complications/comorbidités notamment la maladie cardiovasculaire, l'insuffisance rénale, le pied diabétique, la rétinopathie et enfin les complications métaboliques.
- Dans le cadre de l'étude de la prophylaxie vaccinale de la grippe chez les patients diabétiques, nous avons pu constater qu'uniquement 8 % de la totalité de notre échantillon ont déjà bénéficié du vaccin antigrippal. La prévention de la morbidité liée à cette épidémie chez cette catégorie de malades « à risque » passe obligatoirement par la vaccination qui devrait être administrée à grande échelle.

Conclusion :

Le diabète est une maladie métabolique due à une inflammation dans un processus immunologique complexe. En cas de diabète (diabète de type 1 ou de type 2), l'élévation permanente de la glycémie peut altérer le système immunitaire et vous rendre plus vulnérable aux maladies infectieuses et à leurs complications. Les infections peuvent également déséquilibrer vos glycémies et/ou aggraver certaines complications du diabète déjà présentes.

Une meilleure compréhension des mécanismes d'hyperglycémie qui altère la défense de l'hôte contre les agents pathogènes est cruciale pour le développement de nouvelles stratégies de traitement des infections chez les patients diabétiques, améliorant ainsi les résultats du traitement. [119]

Les pathologies ORL sont fréquentes chez les diabétiques. Cette fréquence serait certainement liée aux déséquilibres glycémiques. Il faut désormais organiser une consultation ORL systématique pour tous les patients diabétiques. Les études doivent être multipliées dans les autres spécialités pour améliorer la qualité de la prise en charge chez les diabétiques. [120]

Référence :

- [1] International Diabetes Federation, *Atlas Du Diabete*. 2017 Et 2019.
- [2] S. Knapp, "Diabetes and infection: Is there a link? - A mini-review," *Gerontology*, vol. 59, no. 2, pp. 99–104, 2013, doi: 10.1159/000345107.
- [3] C. L. E. Diabetique, "THESE :," pp. 1–90, 2018.
- [4] A. Keita *et al.*, "Les Pathologies ORL chez les Sujets Diabétiques : Une étude de 281 Patients à l' Hôpital National Donka Les Pathologies ORL chez les Sujets Diabétiques : Une étude de 281 Patients à l' H ôpital National Donka ENT diseases in diabetic subjects : a report," no. November, 2018.
- [5] . <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-et-physiologie-de-loreille/>
- [6] <https://www.cap-audition.fr/l-audition/anatomie/>
- [7]http://www.orlinfo.com/fosses_nasales/anatomie_et_physiologie.shtml#:~:text=Lat%C3%A9ralement%20les%20fosses%20nasales%20sont,par%20l'interm%C3%A9diaire%20des%20m%C3%A9ats.
- [8] <https://www.docdelec.fr/planches/anatomie-sinus-et-nasopharynx>
- [9] <https://microbiologiemedicale.fr/anatomie-voies-aeriennes-superieures/> (Blausen gallery 2014)
- [10] http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_1977.pdf
- [11] <https://www.marimer.fr/qu-est-ce-que-la-sphere-orl>
- [12] <https://afpa.org/outil/anatomie-orl/>
- [13].<https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/652349/flore-commensale>
- [14] <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/orl>
- [15] . <https://digestion.ooreka.fr/astuce/voir/652349/flore-commensale>
- [16] D. Lebeaux and J. Ghigo, "Infections associées aux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques," *Médecine/Sciences*, vol. 28, pp. 727–739, 2012.
- [17] [file:///D:/memoire/sources/agent%20infectieux/momes en sante part 6%20\(1\).pdf](file:///D:/memoire/sources/agent%20infectieux/momes%20en%20sante%20part%206%20(1).pdf)
L. E. S. M. Infectieuses, "Les maladies infectieuses."
- [18] H. Jean-pierre, "Bactéries pathogènes et environnement."
- [19] Atlas de poche de microbiologie T. Hart and P. Shears, 1er édition, 1997. 2e tirage, 1999.
- [20] S. E. E. Profile, "Sur le thème : Etude des maladies bactériennes humaines reconnues," no. January 2013, 2020, doi: 10.13140/RG.2.2.35145.29287.

- [21] Responsable d'enseignement : Pr. P. BERCHE. Faculté de Médecine Necker-Enfants malades BACTERIOLOGIE GENERALE 2002/2003 P.C.E.M. 2
- [22] bactéries anaérobies strictes Pr. Benslimani université d'alger .faculté de médecine . Département de médecine .3ème année de médecine 2015-2016
- [23] DFGSM 2/3 UE Agents infectieux Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes Relation hôte-bactéries S. Charachon Année 2012-2013 sylvie charachon@chu-nimes.fr
- [24] Emmerich R. and Löw O. "Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben". Zeitschrift für Hygiene. 31:1–65
- [25] F. Van Bambeke, S. Pharm, and P. Tulkens, "Pharmacologie et Pharmacothérapie," 2008.
- [26] https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100030.html
- [27] "Diagnostic et suivi des infections ORL : le bon usage des examens Objectifs pédagogiques 2007. Docteurs Carrière, Charachon, Segondy et Rispaill
- [28] Manuel de poche de microbiologie médicale 2ème édition
- [29] H. Agut and D. Boutolleau, "Où en est la recherche sur les antiviraux ?," no. April, 2017. DOI:[10.1016/S1166-8598\(08\)49460-7](https://doi.org/10.1016/S1166-8598(08)49460-7)
- [30] V. Zona, "Varicelle - Zona," *Med. Hyg. (Geneve)*, vol. 60, no. 2378, pp. 314–315, 2002, doi: 10.1016/j.emcmed.2005.04.001.
- [31] C. Arco, A. Le, and U. F. R. D. E. S. S. Pharmaceutiques, "Le virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques To cite this version : HAL Id : dumas-01469852 Année 2017 DIPLOME d' ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE Titre de la thèse Le Virus Varicelle Zona et ses thérapeutiques Directeur de thèse Monsieur HIGUE Pierre Présidente Directeur Assesseur Assesseur," 2017.
- [32] L. E. S. Mycoses, S. Diagnostiquees, and L. D. E. P. D. U. Chu, "Memoire de fin d'etude s," 2018.
- [33] academic.oup.com
- [34] https://fr.123rf.com/photo_27772498_champignon-blanc-sur-la-bille-de-bois-avec-fond-de-la-for%C3%AAt.html
- [35] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Micromyc%C3%A8te>
- [36] https://fr.123rf.com/photo_36477181_cellule-typique-de-champignons-les-hyphes-fongiques-structure-champignons-sch%C3%A9ma-illustrant-l-ultra.html
- [37] thèse « les mycoses chez l'homme et les médicaments antifongiques » Docteur en pharmacie par Mme bouchra cherkaoui el fassi 2015 université Mohamed V-RABAT faculte de medecine et de pharmavie RABAT
- [38] L. Orl, "Les mycoses ORL," no. 1, pp. 104–116, 2005. Rousseau A, Cornet M, Carnot F, Brasnu D, Bruneval P, Badoual C. Les mycoses en Otorhinolaryngologie
- [39] F. Van Bambeke, S. Pharm, and P. Tulkens, "Pharmacologie et Pharmacothérapie," 2007.
- [40] THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE « PERSPECTIVES D'UTILISATION DES LYMPHOCYTES MAIT EN IMMUNOTHERAPIE ANTI-INFECTIEUSE », UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES 2018. Directeur de thèse : Dr TREINER Emmanuel

- [41] <file:///C:/Users/admin/Downloads/InauguraladdressbookletJoostvanNeerven2oktober2014.pdf>
- [42] M. Bonne ville, A. Fischer, and J. Hoffmann, "Immunité anti-infectieuse innée et spécifique — Immunogénétique."
- [43] M. Abbal, "L'immunité innée partenaire essentiel de l'immunité adaptative," *Rev. Fr. Allergol.*, vol. 53, no. 7, pp. 598–600, 2013, doi: 10.1016/j.reval.2013.03.002.
- [44] <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/déclenchement-de-la-réponse-inflammatoire-rôle-des-récepteurs-de-l2019immunité-innée>
- [45] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>(Source : Sylvie FANFANO, *Les cellules dendritiques : une population hétérogène de leucocytes aux propriétés originales.*)
- [46] <https://zestedesavoir.com/articles/2098/immunologie-et-détection-du-non-soi/>
- [47] livre "base de l'immunologie fondamentale et clinique," 2003. Abbul K.abbas Andrew H.Lichtman
- [48] https://www.mesmaths.com/IMG/pdf/immunité_term_s.pdf
- [49] T. Souad, "Département de Biologie," pp. 2016–2017, 2017. MEMOIRE <Etude du statut sélénié chez les diabétiques de type 2> 2017 Université Abou-Bakr Belkaid Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
- [50] T. E. Sucre, P. A. R. L. Ada, and E. T. L. Oms, "Diabetesucre.Pdf," *Sfdiabete.Org*, pp. 72–83, 1999, [Online] Available ;<https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/diabetesucre.pdf>.
- [51] J. Wens *et al.*, "A u t e u r s DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 Recommandations de Bonne Pratique Société Scientifique de Médecine Générale," 2007.
- [52] thème "Les Marqueurs Biologiques Des Complications Du Diabète Sucré ." 2014. Université de Constantine1 Faculté des Sciences de la Nature Et de la Vie Département de Biologie Animale
- [53] M. Rodier, "M . Rodier Définition et classification du diabète . Définition et classification du diabète," *Médecine Nucléaire - Imag. Fonct. métabolique*, vol. 25, pp. 91–93, 2001.
- [54] SPINAS G.A ; LEHMANN R ; 2001. Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogénèse. Rev ; Forum Med ; No 20.520p
- [55] Alberti, K.G., Zimmet, P.Z. (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Transplantation WHO/NCD/NCS/99.2.
- [56] YOUSOUF.DD ; 2007. Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48
- [57] KLEIN.M ; 2009. Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez le .Thèse d'état en vitrine .Univ de Toulouse, France.17-88
- [58] E. Schick, "18," no. 3, pp. 0–1, 2011.

- [59] MONNIER.L ; COLETTE.C ; 2010. Le diabète .Livres. Masson ;éd .France.37-45
- [60] A. Guerin-Dubourg, "Structural and functional impairments of albumin in type 2 diabetes – Focus on cardiovascular disease-associated biomarker identification," pp. 1–170, 2014.
- [61] R. Géraldine, "Présentation d'une classe thérapeutique innovante dans le traitement du diabète de type 2 : Les inhibiteurs de la DPP-4," pp. 2–207, 2015.
- [62] Université Abdelhamid Ben Badis – Mostaganem Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biologie Mémoire de fin d'études Présenté par OUADJED Khadidja Imene Etude Épidémiologique sur l'Effet de Diabète type 2 dans l'évolution de la Maladie d'Alzheimer 2016/2017
- [63] S. Ben Ticha, S. Ben, T. Recommandation, and O. H. Université, *Recommandation personnalisée hybride To cite this version : HAL Id : tel-01752090 soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr.* 2018.
- [64] SFEndocrino (Société Française d'endocrinologie) item 233-C – Complications dégénératives et métaboliques du diabète.
- [65] "Revue Générale." B. TANGUY, V. ABOYANS Service de Cardiologie, CHU de LIMOGES réalités Cardiologiques # 303_Octobre 2014_Cahier 1
- [66] <https://www.comr.fr/maladies-optiques/la-retinopathie-diabetique/>
- [67] <http://www.efurgences.net/seformer/cours/breves/143-pied-diab.html>
- [68] pubmed -Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System
- [69] source : inserm 2015
- [70] source diabeteetobesite.f
- [71] <http://umvf.omsk-osma.ru/infectiologie>
- [72] http://static.probioqual.com/pdf/Doc/EPU_160919_21H00.pdf
- [73] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2476842-rhinopharyngite-aigue-virale-contagieuse-duree-traitement/>
- [74] [https://www.gare.fr/sante/rhinopharyngite/#:~:text=La%20rhinopharyngite%20est%20tr%C3%A8s%20fr%C3%A9quente,sinusite%2C%20otite%2C%20conjonctivite\).](https://www.gare.fr/sante/rhinopharyngite/#:~:text=La%20rhinopharyngite%20est%20tr%C3%A8s%20fr%C3%A9quente,sinusite%2C%20otite%2C%20conjonctivite).)
- [75]. <https://facscm.univ-annaba.dz/wp-content/uploads/2020/05/Les-rhinopharyngite-aigues-dr-hamdi-converti.pdf>
- [76]. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-infectieuses/angine/>
- [77]. <https://sante-senegal.com/maladies/maladies-a-z/angine/>
- [78]. SOURCE: prelevant en orl pdf
- [79] http://static.probioqual.com/pdf/Doc/EPU_160919_21H00.pdf
- [80] <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-infectieuses/otites/>
- [81] <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-infectieuses/otites/mais>

- [82]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792194/fr/otite-seromuqueuse-de-l-enfant-la-has-fait-le-point-sur-la-pose-des-yoyos
- [83]. http://static.probioqual.com/pdf/Doc/EPU_160919_21H00.pdf
- [84]. [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sinusite_pm#:~:text=La%20do%20leur%20et%20la%20sensation,congestion%20nasale%20\(%3D%20nez%20bouch%C3%A9\).](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sinusite_pm#:~:text=La%20do%20leur%20et%20la%20sensation,congestion%20nasale%20(%3D%20nez%20bouch%C3%A9).)
- [85]. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/pathologies-du-nez-et-des-sinus/sinusite>
- [86]. https://www.msmanuals.com/fr/professional/affections-de-l-oreille,-du-nez-et-de-la-gorge/pathologies-du-nez-et-des-sinus/sinusite#v947296_fr
- [87]. LIVING ART ENTERPRISES, LLC/SCIENCE PHOTO LIBRARY
- [88]. <https://www.chpsaintgregoire.com/specialites/offre-de-specialites-en-chirurgie/orl/le-nez-et-les-sinus/pathologies-du-nez/sinusites/>
- [89]. N. E. L. Mansouri, E. L. Hattab, M. Lakouichmi, A. Abouchadi, L. Arsalane, and K. Tourabi, "Les cellulites cervico-faciales Expérience du service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie hôpital militaire Avicenne Marrakech .," 2018
- [90]._O. Access, "Case series," vol. 8688, pp. 1–5, 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.18.57.3702. author: Mohammed Lakouichmi, Service de Chirurgie Maxillo Faciale Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech, Maroc Key Published: 15/05/2014
- [91]. N. E. L. Mansouri, E. L. Hattab, M. Lakouichmi, A. Abouchadi, L. Arsalane, and K. Tourabi, "Les cellulites cervico-faciales Expérience du service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie hôpital militaire Avicenne Marrakech ." 2018(**Dubernard C, Bellanger S, Chambon G, Léon H, Torres J-H, Lozza J. Cellulite d'origine dentaire engageant le pronostic vital: à propos d'un cas. Médecine Buccale Chirurgie Buccale. 2009;15(3):119–125.**)
- [92]. Blancal J-P, Kania R, Sauvaget E, Huy PTB, Mateo J, Guichard J-P, Fraticelli A, Mebazaa A, Herman P. Prise en charge des cellulites cervicofaciales en réanimation. Réanimation. 2010;19(4):297–303.
- [93]. J. Blancal *et al.*, "Prise en charge des cellulites cervicofaciales en réanimation Surgical and critical care treatment of cervico-facial fasciitis," 2010, doi: 10.1016/j.reurg.2010.04.001.
- [94]. R. A. Rakotoarison, N. P. Ramarozatovo, F. A. Rakoto, and F. J. Rakotovao, "Cellulites cervico-faciales : à propos de 41 cas Cervicofacial cellulitis : report of 41 cases," pp. 35–39, 2007.
- [95]. (Mazia A, Letrilliant L, Colin C. Stratégies de diagnostic de l'angine aiguë en France : une étude coût-efficacité. La Presse Médicale 2012; 41(4): 195-203.
- [97]. N. E. L. Mansouri, E. L. Hattab, M. Lakouichmi, A. Abouchadi, L. Arsalane, and K. Tourabi, "Les cellulites cervico-faciales Expérience du service de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie hôpital militaire Avicenne Marrakech .," 2018.(**NICOLAS DAVIDO; FREDEREC BARER; KAZUTOYO YASUKAWA . Cellulites faciales odontogènes de l'adulte Prise en charge médico-chirurgicale. L'information dentaire n° 21 - 25 mai 2011 (76-77). 2011;**)
- [98]. Peron J. M, Manguez J. F. Cellulites et fistules d'origine dentaire. Encyclo. Méd. Chir (Paris) stomatologie /odontologie 2002; 22033A10: 257-271. 2002;
- [99].: <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medecale/geotrichose-geotrichum/symptomes>

- [100]. Pajot O, Regnier B. Échec de l'antibiothérapie en réanimation. *Réanimation* 2007 ;16(3) : 179-192.
- [101]. HOBERTMAN A, PARADISEJL, ROCKETTE HE, KEARNEY DH, BHATNAGARS, SHOPE TR, et al. Shortened antimicrobial treatment for acute otitis media in young children. *The New England Journal of Medicine*. 2016 ; 375 :2446-2456
- [102]. Persomed. Paracentèse. [En ligne]. 2007 [cité le 04/10/2016].http://www.oc-sante.fr/upload/fiches_information_patient/ORL/ORL%20Paracentese.pdf
- [103] Potard G, Marianowski R, Fortun C, Raybaud O, Preveraud D, Vazel L, Martins C, JEZEQUEL J-A. Cellulites de la face et du cou: à propos de 13 cas. *Journal français d'oto-rhino-laryngologie*. 2000;49(6):325–337.
- [104]. Mateo J, Petipas F, Payen D. Dermohypodermes bactériennes nécrosantes et fasciites nécrosantes. *Cellulites ORL. An Fran d'Anesth et de Réanim* 2006;25:975-7. 2006;
- [105]. La Rosa J, Bouvier S, Langeron O. Prise en charge des cellulites maxillofaciales. *Le praticien en anesthésie réanimation*. 2008;12(5):309–315.
- [106]. Terzic, A., et al. Severe subcutaneous and deep cervicofacial emphysema of unusual etiology. *eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 ; 269(1): 303-308. 2012;
- [107] C. Maxillo-faciale, "Cellulite cervico-faciale," pp. 593–600, 2011.
- [108]. A. M. Souheyla, B. M. Zoheir, and Z. K. Djamel, "Aspects cliniques et thérapeutiques des cellulites cervico faciales d'origine dentaire au niveau du CHU Tlemcen," 2014.
- [109] MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE .Thème : Aspects cliniques et thérapeutiques des cellulites cervico faciales d'origine dentaire au niveau du CHU Tlemcen. UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID FACULTE DE MEDECINE TLEMCCEN-BENZERDJEB. B. DR 2013-2014
- [110]. Davido N, Toledo-Arenas R. Foyers infectieux dentaires et complications. *EMC - Traité de Médecine AKOS* 2010 ;5(4) :1-6.
- [111]. thèse :cellulite cervico faciale : diagnostique bactériologique et prise en chaeg thérapeutique présenter par dr yahya aachati Dr en medecine 2019université mohamed Vde rabat faculté de medecine et pharmacie
- [112]. J. M. Thomassin, F. Braccini, J. Paris, and Z. Ch, "Le zona auriculaire," pp. 1–42.
- [113]. M. Benchaoui, "cas clinique," vol. XXIII, pp. 134–138.
- [114]. **DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale » Infections fongiques ORL**
- [115] <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>
- [116]. https://fr.123rf.com/photo_36477181_cellule-typique-de-champignons-les-hyphes-fongiques-structure-champignons-sch%C3%A9ma-illustrant-l-ultra.html
- [117] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881>

[118] <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycoses/histoplasnose>

[119] https://www.jle.com/en/revues/met/e-docs/processus_inflammatoires_insulinoreistance_et_physiopathologie_du_diabete_et_maladies_associees_307397/article.phtml

[120] A. Keita *et al.*, “Les Pathologies ORL chez les Sujets Diabétiques : Une étude de 281 Patients à l’Hôpital National Donka Les Pathologies ORL chez les Sujets Diabétiques

[121] Darguere JM. antibiotiques: intérêts, limites alternatives naturelles:
<http://presse.signesetsens.com/science/lhistoire-des-antibiotiques.html>